



HAL
open science

Modifications émotionnelles dans la sclérose en plaques : étude en neuropsychologie et neuroimagerie

Line Pfaff

► To cite this version:

Line Pfaff. Modifications émotionnelles dans la sclérose en plaques : étude en neuropsychologie et neuroimagerie. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Strasbourg, 2018. Français. NNT : 2018STRAJ022 . tel-02042981

HAL Id: tel-02042981

<https://theses.hal.science/tel-02042981v1>

Submitted on 20 Feb 2019

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
Laboratoire I Cube UMR 7357 Université de Strasbourg et CNRS

THÈSE présentée par :

Line PFAFF

Soutenue le : **9 février 2018**

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : **Neurosciences**

Modifications émotionnelles dans la sclérose en plaques
Étude en neuropsychologie et neuroimagerie

THÈSE dirigée par :

Dr Frédéric BLANC

Directeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Pr Bruno BROCHET

Professeur, Université de Bordeaux

Pr Marc DEBOUVERIE

Professeur, Université de Nancy

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Pr Olivier DESPRES

Examineur interne, Université de Strasbourg

Dr Audrey HENRY

Maître de conférences, Université de Reims

Pr. Jérôme DE SEZE

Professeur, Université de Strasbourg

*« Il y a une force plus belle que la pensée,
ce sont toutes les pensées,
toutes les forces, tout un avenir
dans une émotion partagée »*

Honoré de Balzac, *Le lys dans la vallée* (1836)

Remerciements

J'adresse mes sincères et profonds remerciements à mon directeur de thèse, le Dr. Frédéric Blanc. Je le remercie pour la confiance qu'il m'a accordée en me confiant ce projet et pour son soutien indéfectible tout au long de ma thèse. Merci de m'avoir donné de l'assurance dans mes incertitudes, de l'optimisme dans mes découragements, de l'autonomie dans mes limites. Merci pour son enthousiasme communicatif et pour la qualité et la sympathie de son encadrement.

J'associe au Dr. Frédéric Blanc le Professeur Jérôme de Sèze. Merci à tous les deux d'avoir été à l'origine de ce projet, de l'avoir soutenu scientifiquement et financièrement. Merci aussi pour la confiance que vous m'avez accordée dans mon travail de recherche et de clinicienne et que vous renouvez à travers nos futures collaborations.

J'adresse mes sincères remerciements aux membres du jury, les Professeurs Bruno Brochet, Marc Debouverie, Jérôme De Sèze, Olivier Desprès, et le Dr. Audrey Henry. Vos travaux de recherche ont nourri la réflexion de cette thèse. Merci pour l'honneur que vous me faites d'accepter de juger ce travail.

Merci au Professeur Christian Kelche d'avoir accepté d'encadrer cette thèse durant la première année.

Cette thèse est le fruit d'un travail inter-disciplinaire. Je remercie toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à le faire avancer :

À Jean-Paul Armspach de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et à tous les membres de l'équipe d'avoir contribué à faire de ce lieu une place accueillante et chaleureuse.

À Daniel Gounot pour l'encadrement, l'expertise transmise et le temps passé à m'initier aux traitements de l'IRM fonctionnelle. A Julien Lamy pour sa contribution aux analyses du DTI et pour les échanges formateurs. A Vincent Noblet, Daniel Roquet et Lionel Landre de m'avoir fait bénéficier de votre expertise dans le domaine de l'imagerie toujours avec une grande disponibilité. Une attention particulière à Corinne Marrer. Quel plaisir d'avoir pu partager toutes ces heures d'acquisition d'IRM en ton agréable présence.

À Mickael Schäeffler pour sa disponibilité lors des traitements statistiques.

Aux membres du CIC du NHC pour leur aide dans le recrutement des sujets.

À tous les médecins qui ont assuré les inclusions et les temps de permanences durant l'IRM.

Au Dr. Nathalie Filippi pour ses retours constructifs et enrichissants.

Aux membres de l'équipe du réseau aISacEP, et notamment Charlotte Bonnefond et Carole Berthe pour leur soutien lors des dernières semaines afin de soulager mon emploi du temps. A Béatrice Jenny pour son aide lors du recrutement de patients.

Aux volontaires qui ont accepté de participer à cette recherche.

Merci à mes collègues et responsables de l'Institut Universitaire de Réadaptation fonctionnelle Clémenceau ainsi qu'à l'équipe du service de neuropsychologie de Haute-pierre pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Merci Laure, (alias L. Di Bitonto et al). Ton article princeps aura été d'une grande utilité ! Merci pour tes conseils et ton amitié.

Merci Nadjatte pour tout ce que vous m'avez apporté sur le plan professionnel et personnel.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers.

À mes parents, pour la confiance qu'ils m'ont témoignée depuis toujours et pour le soutien perpétuel qu'ils m'ont offert.

À mon frère, mes sœurs et beaux-frères pour tout ce que nous partageons.

À mes neveux et nièces, pour la vie que vous mettez dans nos vies. Quelle joie !

À mes grands-parents, vous êtes nos racines, nos valeurs. Merci.

À mes amis, pour les moments de détente et de convivialité qui colorent la vie.

À Guillaume, enfin, merci infiniment pour ta présence et ton soutien en toute épreuve.

Résumé

Les troubles émotionnels sont considérés comme fréquents dans la sclérose en plaque (SEP) et ont été généralement étudiés par la reconnaissance des émotions faciales. En revanche, l'expérience émotionnelle a été très peu analysée dans la SEP, et ses corrélats neuro-anatomiques jamais explorés. De plus, l'intrication des difficultés émotionnelles avec d'autres variables cliniques reste mal comprise, notamment l'alexithymie, qui est fréquente dans cette pathologie et qui est susceptible de modifier le traitement émotionnel.

Le but de cette étude est de préciser les difficultés émotionnelles dans la SEP, dans ses composantes de reconnaissance et d'expérience émotionnelle positive et négative. Il s'agit également d'explorer les corrélats neuro-fonctionnels de l'expérience émotionnelle dans la SEP en général, et chez des patientes atteintes de SEP alexithymique versus non alexithymique en particulier.

Une première étude nous a permis de confirmer l'atteinte de la capacité à reconnaître les émotions faciales dans un groupe de patientes SEP et ceci de façon plus marquée pour les émotions négatives. Cette étude a aussi mis en avant une expérience émotionnelle très variable chez nos patientes avec une intensification du vécu subjectif plaisant et déplaisant.

A travers une deuxième étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), nous avons montré que cette variabilité de l'expérience émotionnelle était sous-tendue par une grande hétérogénéité des réponses hémodynamiques de nos patientes au niveau de structures cérébrales connues pour leur implication dans la construction du ressenti subjectif plaisant et déplaisant. Des analyses complémentaires en imagerie de diffusion soutiennent l'idée que ces anomalies fonctionnelles soient liées à une atteinte structurelle notamment au niveau des boucles limbiques et des structures fronto-insulaires qui forment le réseau de saillance.

Une troisième étude a mis en avant un effet spécifique de l'alexithymie dans les activations cérébrales fonctionnelles des émotions positives, notamment de l'insula, tandis que les émotions négatives semblent être influencées par la maladie et l'alexithymie comorbide. Les analyses en imagerie de diffusion s'avèrent, pour leur part, indépendantes du statut alexithymique.

Ainsi les troubles émotionnels dans la SEP concernent tant la capacité à reconnaître les émotions chez l'autre qu'une modification de leur propre expérience émotionnelle positive et négative. L'alexithymie, dont la comorbidité est fréquente dans la SEP, accentue la présence de tels troubles au même titre que le phénomène lésionnel inhérent à la SEP.

Considérant l'implication que de tels troubles peuvent avoir pour les patients et leur entourage familial, social et professionnel, il semble important de prendre en compte ces aspects pour une meilleure prise en charge de cette pathologie.

Mots – clés : sclérose en plaques, émotions, alexithymie, fonctions cognitives, IRM fonctionnelle, IRM de diffusion.

Abstract

Emotional disorders in multiple sclerosis (MS) are frequently described as difficulties in recognizing facial expression. Yet, emotional experience is insufficiently studied in MS, and its neurobiological correlates stays never explored. Moreover, interaction between emotional disorder and other variable remains little documented, especially for alexithymia, a very frequent trouble in MS which could also cause emotional disturbances.

The scope of this work is to explore positive and negative emotions in MS, with a focus on the recognition and experience dimensions. Concerning the emotional experience, brain functional activation correlates are also explored in MS overall, and in alexithymics versus non alexithymics MS subjects especially.

A first study confirmed the difficulty for MS patient in recognizing facial emotions, and those difficulties were more marked for negative emotions. This study also highlights a more scattered emotional experience in MS, with a global exacerbation of their pleasant as well as unpleasant emotional feeling.

A second study with fMRI shows that this scattered emotional experience was sustained by more brain functional variability during the emotional task. It takes place in brain structures known for their implication for the subjective feeling construction. Further diffusion imaging analyses support the view of a brain dysconnexion in those functional anomalies centred on limbic loop and fronto-insula network, also called salience network.

A third study highlights a specific contribution of alexithymia in brain activity for hedonics experience, centred on insula deactivations whereas anhedonics experience seems to be influenced by the diseases and comorbid alexithymia. Brain diffusion analyses were independent of the alexithymia status.

Thus, MS patients show difficulties in identifying emotion and have modifications of their own pleasant and unpleasant emotional experience. The frequent comorbid alexithymia in MS exacerbates those troubles in the same way as the lesion phenomenon of MS.

Considering the implications that emotional disorders may have for MS patients as well as their familial, social and professional entourage, it seems essential to take these aspects into account for a better management of MS.

Keywords: Multiple sclerosis, emotion, alexithymia, cognitive function, fMRI, DTI

Liste des abréviations

Listées par ordre alphabétique, abréviations françaises et anglaises mélangées

ACC	anterior cingulate cortex
AF	anisotropie fractionnelle
BOLD	blood oxygen level-dependent
CCA	cortex cingulaire antérieur
CCM	cortex cingulaire moyen
CIS	clinically isolated syndrom
COF	cortex orbitofrontal
CPF	cortex préfrontal
DDE	difficulté à décrire les émotions
DDF	difficulty describing feelings
DIE	difficulté à identifier les émotions
DIF	difficulty identifying feelings
DTI	imagerie de tenseur de diffusion (pour Diffusion tensor imaging)
EDSS	expanded disability status scale
EOT	Externally-oriented thinking
FAB	Florida Affect Battery
FD	diffusivité moyenne
fMRI	fonctional MRI
GTM	gyrus temporal moyen
HC	healthy controls
HD	hémisphère droit
HG	hémisphère gauche
IAPS	international affective picture system
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMf	IRM fonctionnelle
MRI	magnetic resonance imaging
MS	multiple sclerosis
MS-A	MS-alexithymics
MS-NA	MS-non alexithymics

OFC	orbito frontal cortex
POE	pensées orientées vers l'extérieur
ROI	region of interest
SD	standard deviation
SEP	sclérose en plaques
SEP-PP	SEP progressive primaire
SEP-R	SEP-Remittente
SEP-SP	SEP secondairement progressive
SIC	syndrome cliniquement isolé
SNC	système nerveux central
TA	transfert d'aimantation
TEP	tomographie par émission de positons

Table des matières

Avant-propos	13
Introduction	15
Chapitre 1 Les émotions	16
1. La place des émotions à travers les siècles	16
1.1 De l'antiquité au 19 ^{ème} siècle	16
1.2 Le XIX ^{ème} siècle, émergence de l'approche scientifique et cognitive des émotions	17
1.3 Le XXI ^{ème} siècle : neuro-anatomie des émotions.	18
2. Définition et principales théories de l'émotion	21
2.1 Une définition de l'émotion	21
2.2 Approche cognitive des émotions : principales théories	23
2.3 Focus : le sentiment subjectif lié à une expérience émotionnelle	29
3. Neuro-anatomie des émotions	31
3.1 Focus sur les structures clés des processus émotionnels	31
3.1.1 L'amygdale.....	31
3.1.2 L'hypothalamus	33
3.1.3 La substance grise périaqueducale	33
3.1.4 L'hippocampe	34
3.1.5 Le cortex préfrontal.....	34
3.1.6 L'insula.....	38
3.1.7 Les ganglions de la base	39
3.2 Contribution de l'IRMf dans la compréhension des émotions.....	40
Chapitre 2 Le cas particulier de l'alexithymie	43
1. Qu'est-ce que l'alexithymie ?	43
2. Alexithymie : un trait de caractère stable ?	44
2.1 L'alexithymie : quelle stabilité à travers le temps ?.....	44
2.2 Alexithymie et personnalité	45
3. Les théories explicatives de l'alexithymie	47
3.1 Hypothèses psychodynamiques	47
3.2 Hypothèses développementales	48

3.4	Hypothèse neuropsychologique, une vision cognitive.....	49
4.	Alexithymie et trouble du traitement cognitif des émotions	50
4.1	Effet sur des processus de bas niveau dits automatiques	50
4.2	Effet sur des processus de haut niveau dits volontaires.....	51
4.3	Alexithymie et reconnaissance des émotions.....	52
4.4	Alexithymie et expérience émotionnelle	53
4.5	Réponses physiologiques lors d'une exposition émotionnelle	54
5.	Alexithymie et substrat neuroanatomique	54
5.1	Perspective neuro-anatomique.....	54
5.2	Hypothèse de la latéralité : sous activation de l'hémisphère droit	55
5.3	Hypothèse d'un trouble du transfert inter-hémisphérique	55
5.4	Alexithymie et neuroimagerie.....	56
5.5	Substrat neuro-immunologique et neurochimique de l'alexithymie.....	58
	Chapitre 3 La sclérose en plaques.....	59
1.	Données générales	59
1.1	Epidémiologie.....	59
1.2	Facteurs explicatifs.....	60
1.3	Physiopathologie de la SEP.....	61
1.4	Diagnostic de la SEP.....	62
1.5	Symptomatologie clinique.....	64
1.6	Evolution des symptômes et formes cliniques de la SEP	65
1.7	Traitements	65
1.8	Conséquences fonctionnelles de la SEP : faire face à la maladie.....	66
2.	SEP et processus cognitifs	68
2.1	SEP et troubles cognitifs.....	68
2.2	SEP, cognition et imagerie.....	69
3.	Troubles des affects et modification de la personnalité dans la SEP.....	74
3.1	Troubles thymiques.....	74
3.2	Troubles émotionnels.....	77
3.3	Modification de la personnalité	80
4.	Processus émotionnels dans la SEP.....	82

4.1	Reconnaissance des émotions dans la SEP	82
4.2	Expérience émotionnelle dans la SEP.....	85
4.3	Cognition sociale dans la SEP	86
4.4	Bases cérébrales des processus émotionnels dans la SEP	87
4.5	Conséquences des troubles émotionnels dans la SEP	88
Objectifs et hypothèses		90
	Synthèse de l'état de l'art	91
	Objectifs et hypothèses.....	92
Partie expérimentale.....		94
Chapitre 1 Méthodologie Globale.....		95
1.	Cohorte.....	95
2.	Protocole IRMf de l'expérience émotionnelle	96
2.1	Le protocole IRMf	96
2.2	Choix de scènes IAPS	96
2.3	Choix du paradigme IRMf en bloc	97
3.	Recueil de l'expérience émotionnelle	98
4.	Recueil de la reconnaissance d'une émotion.....	99
5.	Bilan neuropsychologique complémentaire	99
Chapitre 2 Présentation des études.....		100
	100
	Etude 1: Profil émotionnel dans la SEP	100
	Etude 2 : Corrélats neuro-fonctionnels de l'expérience émotionnelle dans la SEP.....	125
	Etude 3 Corrélats neuro-fonctionnels de l'alexithymie lors de l'expérience émotionnelle dans la SEP	152
	Etude 4 Données complémentaires d'une analyse en DTI.....	177
Discussion générale.....		179
	Synthèse générale des principaux résultats	180
	Discussion générale	181
	Conclusion et perspectives.....	197
Bibliographie.....		199
Annexes.....		228

Annexe 1 : Images IAPS utilisées lors du paradigme émotionnel en IRMf.....	229
Annexe 2 : Epreuve de reconnaissance des émotions faciales de la FAB	230
Annexe 3 : Questionnaire CHIP.....	231
Annexe 4: Big Five Inventory Français (BFR-Fr).....	232
Annexe 5 : Notice d'information - pour les patients	234
Annexe 6 : Consentement de participation - pour les patients.....	237
Annexe 7 : Notice d'information - pour les volontaires sains	240
Annexe 8 : Consentement de participation - pour les volontaires sains	245

Avant-propos

Les émotions sont une donnée permanente et essentielle du vécu humain ; elles sont indispensables à notre survie et plus encore, elles sont à la base de notre vie sociale (Belzung, 2007; Coppin & Sander, 2010). Véritables guides qui nous aident à naviguer dans un monde complexe (David Sander & Scherer, 2009), elles nous informent sur les événements pertinents pour nous, notre survie, nos besoins, buts et valeurs et nous aident à prendre des décisions pour mieux gérer notre vie personnelle et sociale (D Sander, 2013).

A travers ce statut privilégié aujourd'hui communément accepté des émotions dans notre vie et de leur implication dans des processus cognitifs de hauts niveaux, il eut été légitime que ces éléments fassent l'objet d'une grande attention dans la sclérose en plaques (SEP).

En effet, les troubles émotionnels y sont décrits depuis les premières observations de la maladie. Un des premiers cas de SEP de la littérature médicale fut celui que suivit Charles Prosper Ollivier d'Angers. A l'époque, le Docteur Ollivier s'étonnait déjà que son patient puisse n'avoir perdu « aucune gaieté de son caractère » alors qu'il « vécut pendant six années... dans un état de paralysie générale » (Ollivier, 1837). Quelques années après, Jean Cruveilhier décrit plus précisément des troubles neuropsychiatriques chez une de ses patientes, cuisinière à l'Hôpital de la Salpêtrière : celle-ci présentait un rire pathologique et une importante labilité émotionnelle (Cruveilhier, 1829-1842). Puis Jean-Martin Charcot, (1868) au cours de ses leçons sur les maladies du système nerveux décrit encore plus clairement des troubles émotionnels : « une sorte d'indifférence presque stupide à l'égard de toute chose marquée par des oscillations émotionnelles, d'un rire qualifié de niais et sans motif, à des crises de larmes sans raisons »

Pourtant, les études portant sur ces aspects sont peu nombreuses et récentes dans la SEP ; probablement car ces troubles ont dû être considérés comme réactionnels aux effets de la maladie.

Se caractérisant par une atteinte du système nerveux au décours clinique imprévisible mais possiblement invalidant, la SEP est une maladie chronique dont le diagnostic survient souvent chez le jeune adulte. Comment ne pas penser que cette annonce puisse engendrer des difficultés psychiques, alors que le sujet se retrouve limité dans ses projets de vie et qu'il voit son statut social et familial souvent mis à mal ?

Par ailleurs, avec plus d'une centaine de définitions répertoriées (Kleinginna Jr & Kleinginna, 1981) l'émotion est un concept hétérogène, et les articles y faisant référence n'attribuent pas les mêmes troubles selon la définition choisie.

Faute de conceptualisation théorique claire, l'émotion dans la SEP a été assurément privée de son étude systématique. Il semble en effet que l'étude et la compréhension des troubles émotionnels dans la SEP se soit effectuée à la lumière des conceptions modernes de l'émotion d'un point de vue neuroscientifique.

Or, les neurosciences n'ont porté un intérêt que très tardif aux émotions, probablement la conséquence d'un « héritage culturel malheureux (qui) a longtemps scindé la cognition et l'émotion, le cerveau et l'esprit. Les émotions, confinées au domaine de la psychologie et des maladies mentales, ont été clivées des sciences neurologiques » (Lotstra, 2002).

En revanche, la précision conceptuelle des mécanismes émotionnels a été intimement liée à l'évolution des connaissances concernant les réseaux cérébraux qui les sous-tendent. De même, la compréhension des manifestations cliniques observées chez le sujet atteint de la SEP s'est opérée récemment avec l'avènement de techniques d'imagerie de plus en plus précises.

Cette thèse aura pour objectif d'étudier le profil émotionnel des sujets atteints de la SEP à la lumière des conceptions actuelles de l'émotion et à l'aide des nouvelles techniques d'imagerie cérébrale.

Introduction

Chapitre 1 Les émotions

1. La place des émotions à travers les siècles

1.1 *De l'antiquité au 19^{ème} siècle*

Des émotions comme « une maladie de l'âme », aux émotions comme élément d'adaptation pour l'individu :

Jusque dans les années 1870, la psychologie est considérée comme une branche de la philosophie, inscrivant l'histoire des émotions au travers des considérations philosophiques qui lui sont assignées depuis plusieurs siècles. Or, de Platon à Descartes et jusqu'au XIX^{ème} siècle, les émotions ont été écartées du raisonnement scientifique car elles étaient considérées comme altérant la raison, préjudiciables à une pensée maîtrisée.

Ainsi, Platon (427-358 avant J.-C.) introduit une vision dualiste de l'être humain, qui laissera des traces profondes durant plusieurs siècles. Il sépare l'âme immatérielle (la pensée) du corps matériel mais où l'âme domine le corps. L'homme serait impuissant face à ses émotions.

Dans une autre perspective, Aristote (384 -322 avant J.-C.) offre une vision moniste de l'être humain, où l'âme et le corps ne forment qu'un : L'âme est au corps ce que la forme est à la matière (distincte et inséparable). Il se détache de l'idée que l'homme soit assujéti à ses émotions, et met l'accent sur le fait que c'est lui-même qui va construire son univers émotionnel à partir de ses valeurs et de ses croyances : « Les émotions sont tous ces sentiments qui changent l'homme de façon à affecter son jugement et qui sont accompagnés par la souffrance ou le plaisir » (Aristote, Rhétorique vers -330 avant J.-C.).

Dans la continuité de Platon, Descartes (1596-1650), poursuit une vision dualiste où le corps se détache de l'esprit, qui obéissent tous deux à des lois différentes. Il situe les émotions dans notre âme : « les perceptions qu'on rapporte seulement à l'âme sont celles dont on sent les effets comme en l'âme même, et desquelles on ne connaît communément aucune cause prochaine à laquelle on puisse les rapporter ; tels sont les sentiments de joie, de colère, et autres semblables » (Descartes, 1728, Art. 24: Des perceptions que nous rapportons à notre âme).

Ces auteurs ont eu le mérite d'introduire des notions qui forgent les théories actuelles des émotions (par exemple qu'il existe un nombre discret d'émotions, ou l'idée que celles-ci entretiennent un lien

étroit avec la cognition). Mais perçues comme perturbatrices à une pensée raisonnée, ceci explique qu'elles n'aient pas fait l'objet d'étude proprement scientifique (Boquet & Nagy, 2011).

Il faudra attendre, Darwin, 1872 pour que s'ouvre « (...) la voie à l'approche scientifique des émotions en esquissant, à la lumière de la théorie de l'évolution, l'analyse des phénomènes expressifs de l'état émotionnel » (Rimé & Scherer, 1989, p.9).

Dans son ouvrage « les expressions des émotions chez les hommes et les animaux », Darwin (Darwin, 1872b) pose les premiers postulats qui guideront les recherches actuelles des théories de l'émotion ; l'idée qu'elles soient universelles et adaptatives en tant que signaux pour l'organisme (Nugier, 2009).

1.2 *Le XIX^{ème} siècle, émergence de l'approche scientifique et cognitive des émotions*

Au 19^{ème} siècle, l'avènement de nouvelles techniques permettent à des chercheurs d'aborder les émotions de façon méthodique, et les découvertes qui en découlent seront à l'origine de l'élaboration des premières théories des émotions dites scientifiques (Coppin & Sander, 2010).

William James (1842 - 1910), et en parallèle Carl G. Lange (1834 – 1900) défendent une vision périphéraliste des émotions, avec l'idée que l'émotion soit la résultante de la perception des changements physiologiques.

Ces auteurs s'attachent davantage à la nature de l'émotion, avec l'idée que la perception des changements physiologiques concomitants aux processus émotionnels précède le sentiment émotionnel. Le système nerveux autonome régulant ces phénomènes physiologiques aurait une place centrale dans ces perceptions émotionnelles.

Bien qu'aujourd'hui insuffisamment démontrées malgré de nombreuses recherches visant à trouver le lien émotions / manifestations organiques, « cette théorie apporta sa contribution à la notion que l'expérience des émotions implique une lecture de l'état somatique d'un individu » (Breedlove et al. 2012, p. 447).

En revanche, les travaux de James et Lange trouveront écho auprès de la théorie des marqueurs somatiques de Damasio (Damasio, 1994).

A l'opposé de la théorie de James-Lange, les physiologistes, Walter Cannon (1871-1945) et Philip Bard (1898-1977), proposent pour leur part une vision plus centraliste de l'émotion. La conscience et l'expression émotionnelle seraient simultanées, déclenchées par l'hypothalamus, et les changements

physiologiques seraient une conséquence et non une cause de l'émotion. Ils introduisent ainsi l'idée d'une émotion comme processus cérébral (Cannon, 1927).

Enfin, la théorie bi-factorielle de Schachter (Schachter & Singer, 1962) stipule qu'une émotion serait la résultante d'une interaction entre deux composantes : des facteurs cognitifs et un état d'activation physiologique. C'est la lecture cognitive de ces états physiologiques en fonction du contexte de survenue qui permettrait de comprendre et nommer les ressentis liés à l'état émotionnel. L'état physiologique serait donc nécessaire pour l'émotion, mais non spécifique à celle-ci.

Schachter, à travers sa théorie, permet d'ancrer l'idée d'une *cognition* associée à l'émotion, et y rajoute une *dimension sociale*, avec la notion que ce sont les informations disponibles dans l'environnement social qui vont déterminer l'interprétation du stimulus (Coppin & Sander, 2010).

Par ailleurs, ces théories sont également les prémisses des premiers circuits cérébraux sous-jacents aux émotions, et qui seront développés courant du XX^{ème} siècle.

1.3 Le XXI^{ème} siècle : neuro-anatomie des émotions.

James Papez, 1937 s'appuie sur les travaux effectués par Cannon et Bard pour proposer un nouveau circuit des émotions. Il propose que l'hypothalamus, les noyaux antérieurs du thalamus, le gyrus cingulaire, l'hippocampe, ainsi que leurs interconnexions constituent « (...) a harmonious mechanism which may elaborate the functions of central emotion, as well as participate in emotional expression ».

Pour Papez, l'expression émotionnelle est un phénomène qui se doit d'être dissocié de l'expérience émotionnelle chez l'être humain. Cette distinction se matérialise par des soubassements neuroanatomiques différents, avec une participation du cortex cérébral pour l'expérience émotionnelle, et de l'hypothalamus pour l'expression émotionnelle.

Dans une perspective de circuit, dont les composants interagissent entre eux, il attribue à l'hippocampe un rôle central, celui-ci envoyant des informations à l'hypothalamus via le fornix pour induire l'expression émotionnelle. L'hypothalamus renvoie à son tour cette information au gyrus cingulaire provoquant le sentiment subjectif de l'expérience émotionnelle (Belzung, 2007).

Les travaux d'Heinrich Klüver et Paul Bucy (1937) sur des lésions temporales bilatérales chez le primate non humain ont permis de renchérir ces données. En effet, ces singes présentaient alors divers troubles du comportement nommés syndrome de Klüver et Bucy (ou cécité psychique), et se caractérisant par

une absence de peur et d'agression, voir une perte des émotions en général, une perte des interactions sociales, une agnosie visuelle et une hypersexualité.

Les chercheurs découvriront que ce syndrome implique des régions temporales profondes, tandis que des lésions superficielles n'engendraient pas de tels comportements. Les auteurs se référeront eux aussi à la notion de circuiterie pour expliquer ces observations. Il faudra attendre 1956, que Weiskrantz montre que l'expression symptomatique, caractérisant le syndrome de Klüver et Bucy, est en fait due aux lésions amygdaliennes, qui dissocient alors les propriétés affectives du stimuli de leurs représentations sensori-motrices.

Enfin, sur la base d'observations de patients souffrant d'épilepsies des lobes temporaux, MacLean (1949) revoit le circuit de Papez et propose sa théorie du cerveau tripartite

Il y distingue le cerveau reptilien, le plus ancien d'un point de vu phylogénétique, et donc le plus primitif, responsable des fonctions de survie de l'individu et des espèces, et se situant en profondeur, siégeant sous le cerveau paléo-mammalien, second cerveau sur le plan phylogénétique. Celui-ci, nommé également le cerveau limbique ou cerveau des émotions, se constitue du circuit de Papez, et se complète d'autres structures : le gyrus parahippocampique ainsi que des groupes de neurones sous-corticaux (amygdale, noyaux thalamiques médians, septum, certains noyaux des ganglions de la base). Il serait lui-même recouvert du cerveau néo-mammalien (néocortex), le plus tardif sur le plan phylogénétique, mais aussi le plus évolué, puisqu'il concerne les fonctions mentales supérieures telles que le langage ou le raisonnement. Ce cerveau n'aurait pas « cessé de se développer et de se plisser au cours de l'évolution. De ce modèle des cerveaux juxtaposés aujourd'hui dépassé, est née l'image du cortex, organe de la raison contrôlant l'hypothalamus, organe de l'instinct et des pulsions. » (Lotstra, 2002).

Le système limbique est une terminologie à ce jour courante dans l'évocation de la neuro-anatomie des émotions. Il a toutefois été vivement critiqué, d'une part car il n'existe (toujours pas) de consensus sur les limites anatomiques de ces aires limbiques, et car il n'explique pas comment le cerveau fabrique les émotions (LeDoux, 2003).

En outre, ce modèle, issu d'expériences lésionnelles, et confirmé par les observations cliniques ne permet pas de rendre compte de toute la complexité neuro-anatomique et neuro-fonctionnelle du cerveau. Il occulte de nombreux phénomènes survenant après une lésion cérébrale, comme la diaschisis ou la compensation d'une aire par une autre, mais aussi la possibilité d'une redondance fonctionnelle d'une structure cérébrale.

Les approches dites « corrélationnelles » telles que l'IRMf et ou le TEP, qui connaissent un essor significatif depuis les vingt dernières années, contribuent à une meilleure compréhension des réseaux cérébraux liés aux phénomènes émotionnels (Belzung, 2007).

En conclusion,

Ce bref historique permet de rendre compte de l'évolution de la pensée qui s'est opérée autour de la question de l'émotion, depuis l'antiquité jusqu'à nos jours. Boquet and Nagy (2011) parlent d'un « changement épistémologique majeur pour qualifier cette reconnaissance nouvelle de la qualité cognitive et de la rationalité morale des émotions (...) »:

En effet, pensée avec les outils et les cadres de la psychologie de la fin du XIXème siècle l'émotion s'éloigna du giron de la philosophie morale et de la théologie pour devenir un phénomène physiologique détrônant définitivement la passion et l'ancien « mouvement de l'âme ». Erigée en donnée issue de l'observation scientifique, le hiatus entre la raison et l'émotion, l'un des paradigmes les plus ambigus de l'anthropologie occidentale, s'en trouva renforcé. (...) Ce n'est que dans la seconde moitié du XXIème siècle que l'on a commencé à concevoir que l'émotion pût avoir un rapport apaisé, voire complice, avec la raison qui analyse et évalue. Cette remise en cause de l'exclusivité cognitive de la raison est aujourd'hui largement diffusée et vulgarisée, notamment parce que la révision scientifique faisait écho à une demande sociale en faveur d'une plus grande reconnaissance de la valeur et de l'intelligence des émotions. (Boquet & Nagy, 2011).

2. Définition et principales théories de l'émotion

Il convient de différencier *la réponse émotionnelle*, qui peut être assimilée à une définition de l'émotion, des *processus* qui sous-tendent le déclenchement d'une émotion, conceptualisés à travers des approches cognitives et neuro-anatomiques (Brosch & Sander, 2012).

Cette section proposera une définition des émotions et traitera des 3 principales théories cognitives de l'émotion. L'approche anatomique sera abordée dans la section suivante.

2.1 Une définition de l'émotion

*« Chacun sait ce qu'est une émotion, jusqu'à ce qu'on lui demande d'en donner une définition. À ce moment-là, il semble que plus personne ne sache »
(Fehr & Russell, 1984)*

Avec près d'une centaine de définitions répertoriées (Kleinginna Jr & Kleinginna, 1981) l'émotion est un concept hétérogène qui semble difficile à préciser. Il existerait ainsi autant de définitions que de théories voire de chercheurs dans le domaine (Coppin & Sander, 2010).

Du latin *motio*, « mouvement », et *e*, « qui vient de », son étymologie nous indique que l'émotion va produire un mouvement en nous: elle modifie tant notre psychisme que nos comportements (Belzung, 2007).

Un modèle de définition a été proposé par Kleinginna et Kleinginna (1981) à l'issue d'un long travail de synthèse des diverses versions existants pour l'émotion (Belzung, 2007 pour une traduction en français) :

Les émotions sont le résultat de l'interaction de facteurs subjectifs et objectifs, réalisé par des systèmes neuronaux ou endocrinien qui peuvent :

- ❖ induire des expériences telles que des sentiments d'éveil, de plaisir ou de déplaisir.
- ❖ générer des processus cognitifs tels que des réorientations pertinentes sur le plan perceptif, des évaluations, des étiquetages
- ❖ activer des ajustements physiologiques globaux

- ❖ induire des comportements qui sont, le plus souvent, expressifs, dirigés vers un but et adaptatifs.

A travers cette définition se dégage la notion d'émotion comme composante à (au moins) trois parties qui fait à ce jour l'objet d'un consensus auprès des spécialistes (Mauss, Levenson, McCarter, Wilhelm, & Gross, 2005):

- *les processus neurophysiologiques et physiologiques* : c'est-à-dire toutes les activations physiologiques concomitantes aux états émotionnels (par exemple, modification du rythme cardiaque, de la réponse électrodermale, de la motilité gastrique, mais aussi des modifications des réseaux cérébraux, etc.).
- *les processus comportementaux et expressifs* (par exemple les expressions faciales, les postures, le comportement de fuite, etc.).
- *les processus cognitifs et expérientiels* (par exemple, le sentiment subjectif, les états cognitifs liés à l'émotion).

Il paraît également important de souligner le caractère *adaptatif* de l'émotion: elle permet de préparer l'organisme à l'action avec toutefois une certaine flexibilité: «ce n'est pas un réflexe mais une émotion pré-active un répertoire de réponses adaptatives potentielles» (D Sander, 2013).

L'émotion se distingue du *sentiment subjectif*, puisque ce dernier en constitue une des composantes, plus particulièrement, il serait la résultante de tous les changements qui se produisent au sein des composantes qui la précèdent (Scherer, 2003). Ainsi, l'étude du sentiment subjectif va de pair avec celui de l'évaluation des modifications physiologiques (Dondaine & Péron, 2012).

L'émotion se différencie également de la *thymie*, qui est une modification permanente de l'humeur, c'est-à-dire de l'« *ensemble des dispositions, des tendances qui forment le tempérament, le caractère* » (Habib, Pelletier, Daquin, & Montreuil, 1998). La thymie est un état durable, tandis que les émotions sont des réactions affectives transitoires, de survenues brutales et habituellement brèves (Michèle MONTREUIL & PETROPOULOU, 2003).

2.2 Approche cognitive des émotions : principales théories

L'approche cognitive des émotions se serait déployée à travers deux courants majeurs, celui qui aborde les émotions comme un « système de traitement de l'information au même titre que n'importe quel autre mécanisme (..) » et celui qui « postule qu'un traitement cognitif de type évaluatif est à l'origine de la genèse des émotions » (Coppin & Sander, 2010).

2.2.1 Les émotions comme système de traitement de l'information

a. Théorie des émotions de base

La théorie des émotions de base, souvent associée aux travaux de Ekman (1992) qui en est le plus important contributeur, postule qu'il existe un nombre limité d'émotions fondamentales, et que toutes les autres émotions résulteraient d'un mélange de celles-ci. Chaque émotion se distinguerait des autres dans ses manifestations psychologiques, comportementales et physiologiques, soutenues par des réseaux uniques du système nerveux central.

Les émotions y sont considérées comme « *des réactions transitoires, bio-psycho-sociales conçues pour aider les individus à s'adapter et à faire face à des événements qui ont des implications pour leur survie et leur bien-être* » (Matsumoto & Ekman, 2009).

En effet, cette théorie a été formulée à la lumière du courant évolutionniste de Darwin (1872), suggérant que les émotions auraient une fonction adaptative, et que leurs principales caractéristiques trouvent leur origine à travers l'histoire phylogénétique (Ekman, 1992). En revanche, si l'évolution joue un rôle primordial dans leur construction, les émotions sont également influencées par des variations interindividuelles, dues aux apprentissages, aux expériences de vie, ou de par les différences biologiques inhérentes à chaque individu (Öhman, 1986).

Sont considérées comme émotions de base la *colère*, la *peur*, la *tristesse*, la *joie*, et le *dégout* (Ekman, 1992). A ceci s'ajoutent parfois la *surprise*, ou le *mépris* (Ekman & Cordaro, 2011).

Caractéristiques des émotions de base

Une émotion de base est *déclenchée rapidement*, de *façon automatique*, et est de *durée brève*. Elle est associée à un *pattern d'activation physiologique qui lui est propre* et qui permet à l'individu de mettre en place un comportement précis très rapidement en réaction à un événement particulier de l'environnement. Ainsi, il existerait des patterns distincts de l'activité du système nerveux autonome pour la peur, la colère, le dégoût (Ekman, Levenson, & Friesen, 1983) ou encore la tristesse (Levenson,

Carstensen, Friesen, & Ekman, 1991) indépendamment du contexte de survenue (Levenson, Ekman, & Friesen, 1990).

Chaque émotion est unique car associée à un *pattern expressif spécifique* qui est *universellement reconnu* (Chevalier-Skolnikoff, 1973), telles que la voix ou l'expression faciale. A ce titre, Ekman, (1992) insiste sur le rôle crucial de l'expression faciale dans le développement et la régulation des relations interpersonnelles (Ekman, 1992), car elle favoriserait l'émergence d'un comportement social adapté (Izard, 2011).

Par ailleurs les *événements déclencheurs d'une émotion* seraient eux aussi à la fois universels et spécifiques à chacune des émotions de base, et les réponses associées *cohérentes* à celle-ci.

Ainsi, une coordination entre des réponses expérientielles, comportementales et physiologiques est observée à travers le déploiement d'une émotion (Mauss et al., 2005) qui provoqueraient des pensées, images, souvenirs et expérience qui leur sont propres.



Figure 1. Représentation des expressions faciales postulées comme caractéristiques des émotions de base. Traduction : « Joy » : joie ; « surprise » : surprise ; « contempt » : mépris ; « sadness » : tristesse ; « anger » : colère ; « disgust » : dégoût ; « fear » : peur. D'après Coppin et Sander, 2010.

Limites du modèle des émotions de base

Un certain nombre de critiques ont été formulées à l'égard de cette théorie (Coppin & Sander, 2010). Ainsi, face la diversité des circonstances pouvant donner lieu à une émotion, certains auteurs jugent trop réducteur de limiter celles-ci à un nombre aussi restreint (Mandler, 1984). Une critique majeure concerne l'existence de systèmes modulaires fonctionnellement distincts spécifiques à chaque émotion (Coppin & Sander, 2010). En effet, s'il a été montré que des zones cérébrales étaient préférentiellement activées par certaines émotions, les récentes études en IRMf modèrent ces propos (cf section suivante sur la neuro-anatomie des émotions)

Enfin bien que la notion d'évaluation cognitive apparaisse dans le modèle des émotions de base, celle-ci fait référence à un système d'évaluation cognitive automatisée, car inné, et diffère en ce sens des théories de l'appraisal (cf point 2.2.2).

b. Le modèle dimensionnel ou modèle circumplex

Ce modèle postule que les états émotionnels s'expérimentent et s'expriment à travers un continuum de deux facteurs que sont la valence, c'est-à-dire l'aspect plaisant/déplaisant et l'intensité forte/faible engendrés par cette stimulation émotionnelle (Russel, 1980).

Les états affectifs résulteraient d'une interprétation cognitive de sensations issues de ces deux systèmes neurophysiologiques (Posner, Russell, & Peterson, 2005).

Les émotions seraient ainsi le produit final d'une interaction complexe entre cognitions survenant dans les structures néocorticales, et de la perception de changements neurophysiologiques des systèmes de valence et d'intensité liées à des structures plutôt sous-corticales.

Chaque émotion peut être représentée comme une combinaison linéaire de ces deux dimensions. Par exemple, la joie serait associée à une forte valence positive (très plaisante) mais à une intensité modérée tandis que la peur résulterait d'une combinaison de valence négative et de forte intensité. L'expérience subjective générée par cette joie/peur serait ainsi la résultante d'une interprétation cognitive de ces patterns d'activités physiologiques succédant à une telle stimulation (Posner et al., 2005).

L'émergence d'un système à deux dimensions comme représentant des états affectifs découle de plusieurs études dont les analyses statistiques et factorielles aux données convergentes ont montré que lorsque l'individu nomme et communique sur ses états affectifs ou ceux des autres, c'est à travers

les dimensions de valence et d'intensité. Ces données ont été validées à travers plusieurs cultures (Russell, 1983).

En revanche, des corrélats neurophysiologiques périphériques (P. J. Lang, Greenwald, Bradley, & Hamm, 1993) et centraux (Bradley et al., 2003) avec la cotation du ressenti subjectif d'intensité et de valence ont été observés.

Ce modèle diffère de la théorie des émotions de base car il suppose un continuum dans les états affectifs tandis que le précédent suppose un nombre limité et discret d'émotions. En revanche, le modèle bi-dimensionnel met l'emphase sur le ressenti subjectif engendré par une stimulation émotionnelle.

En ce sens, il constituerait un cadre théorique idéal pour la compréhension des désordres psychiques. En effet, l'expression d'un tempérament se ferait plus à travers une coloration de l'expérience émotionnelle (tendance à vivre des émotions positives ou négatives), qu'à travers une émotion spécifique (Posner et al., 2005).

Le modèle circumplex permettrait par ailleurs d'expliquer la comorbidité des désordres affectifs dans certains troubles psychiatriques. En effet, dans ce modèle, toutes les émotions sont interconnectées au sein d'un système neurophysiologique : vivre des émotions négatives (valence), c'est par exemple, être à la fois anxieux et triste.

Enfin, ce modèle permet également de mieux rendre compte des conditions dans lesquelles les circuits neuronaux sont impliqués lors d'un état émotionnel, tel que l'amygdale qui répondrait à la saillance, (et donc à l'intensité) et non à une émotion particulière (David Sander, Grafman, & Zalla, 2003).

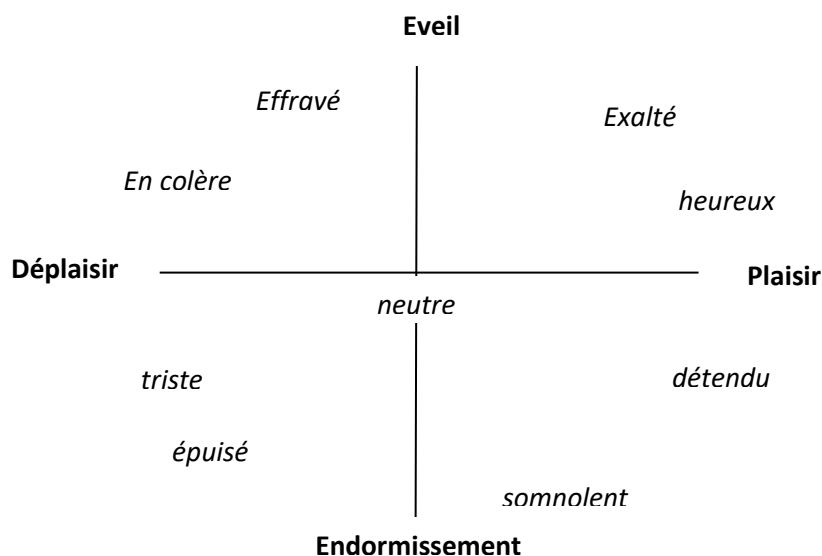


Figure 2 Représentation du modèle circumplex de Russell, avec la dimension horizontale de valence et la dimension verticale d'activation/Intensité. D'après Sander et Scherer, 2009. Adaptée de Russel, 1997.

Limites

Certaines limites peuvent être énoncées à l'égard de ce modèle (Coppin & Sander, 2010). D'une part il apparaît que certaines émotions soient difficilement distinguables les unes des autres du fait de leur proximité sur le modèle dimensionnel. Par exemple la peur et la colère constituent toutes les deux des émotions à valence très négative et très intenses. Pourtant sur le plan du ressenti subjectif qu'elles génèrent et des expressions et comportements associés, elles sont très différentes.

En revanche, si l'approche bi-dimensionnelle est celle qui fait le plus grand consensus, d'autres terminologies avaient été proposées, tels l'approche ou le retrait (P. J. Lang, Bradley, & Cuthbert, 1998), tension et énergie (Thaer, 1989), la notion de contrôle (Osgood, 1962) ou encore de dominance (Mehrabian, 1996).

Enfin, ce modèle postule une indépendance des dimensions de valence et d'intensité (Coppin & Sander, 2010).

2.2.2 Les émotions comme résultante d'une évaluation cognitive : théorie de l'appraisal

Les théories de l'appraisal (ou encore de l'évaluation cognitive) trouvent leur origine dans les travaux princeps de Magda Arnold (1960), qui a été la première à utiliser le terme d'appraisal pour faire référence aux processus cognitifs sous-tendant une émotion. Depuis, c'est essentiellement à travers la conceptualisation théorique de Scherer (1989) que la théorie de l'appraisal s'est affirmée comme un des modèles cognitifs des émotions les plus reconnus.

Selon les théories de l'appraisal, l'émotion y est perçue comme « un ensemble de variations épisodiques dans plusieurs composantes en réponse à des événements évalués comme importants pour l'organisme » (Scherer, 2003).

Le point central de cette théorie postule donc que l'organisme serait constamment en train d'évaluer son environnement présent, passé ou imaginaire ; et que de cette évaluation découlerait une émotion particulière (Scherer, 2003).

Cette évaluation, généralement automatique et non consciente, serait extrêmement rapide, et s'appuierait sur un ensemble de dimensions, dont cinq font à ce jour l'objet d'un consensus auprès des différents tenants de la théorie de l'appraisal (Ellsworth & Scherer, 2003).

Ces dimensions seraient *la nouveauté*, c'est-à-dire que quelque chose dans l'environnement (physique, social ou mental) changerait et attirerait l'attention du sujet. Ceci permettrait à l'individu

de déterminer s'il peut poursuivre l'activité en cours ou s'il doit adapter son comportement. Puis interviendrait l'évaluation du *caractère plaisant/déplaisant intrinsèque* de ladite situation. Certaines de ces appréciations seraient innées et phylogénétiquement ancrées, tandis que d'autres relèveraient des spécificités liées à une espèce donnée, ou acquises à travers une culture (Rozin, 1996; Rozin, Fischler, Imada, Sarubin, & Wrzesniewski, 1999).

Ces deux premières dimensions seraient fondamentales pour l'expérience subjective associée à l'émotion.

Survienraient ensuite une série d'autres évaluations, telles que le *caractère prédictible de la situation*, l'importance *qu'elle a pour les buts* de l'individu à un moment donné, *la recherche d'une cause* et la *possibilité de gérer les conséquences* de l'évènement en cours, ou encore la *compatibilité de cet évènement avec les normes sociales ou personnelles*.

Cette évaluation apparaîtrait séquentiellement mais de façon synchronisée. Il y aurait autant de ressentis subjectifs (d'expérience émotionnelle) que d'évaluations (Scherer, 1984). Ainsi, tout comme la théorie bidimensionnelle, les théories de l'appraisal sont compatibles avec l'idée qu'il existe une infinité d'états émotionnels.

Limites :

Une critique majeure formulée à l'égard de la théorie de l'évaluation cognitive serait justement son caractère trop « cognitif ». D'une part, pour certains auteurs, les émotions seraient sous-tendues par des processus automatiques non cognitifs. D'autre part, pour d'autres auteurs, le fait d'assigner une part cognitive à l'émotion renverrait à la considérer comme un processus conscient, délibéré et cortical et de ce fait lent dans son traitement. Or cette divergence de point de vue est liée à la façon dont le terme cognition est employé. En effet, dans la théorie de l'appraisal le terme cognitif fait référence à des mécanismes qui peuvent aussi être sous-corticaux et automatiques ; neutralisant ainsi la controverse.

Enfin, la théorie de l'appraisal telle que développée à travers les travaux de Scherer aura permis de repenser la question de la séquence émotionnelle et par la même, d'introduire la notion d'émotion en tant que système à plusieurs composantes (Coppin & Sander, 2010). A la lumière des travaux de James (1884) (cf chap 1, 1.2), qui proposaient que c'est la perception de changements d'états internes qui génère le sentiment subjectif ; la théorie de l'appraisal suggère que l'évaluation précède l'émotion et le sentiment subjectif qui lui est lié (Scherer, 2003). Plus précisément, pour Scherer, l'émotion comporterait cinq composantes, l'évaluation cognitive, la composante physiologique, l'expression

motrice, la tendance à l'action et enfin, le sentiment subjectif qui serait la résultante des modifications engendrées auprès des autres composantes.

2.3 Focus : le sentiment subjectif lié à une expérience émotionnelle

Pour Barrett, 2006, le ressenti subjectif est conceptualisé à travers ce qu'il nomme le « core affect », c'est-à-dire un état interne présent en permanence et accessible à la conscience. Ce ressenti subjectif se compose de processus élémentaires de valence et d'intensité, et lorsqu'il est verbalisé, est catégorisé en un type d'émotion (joie, colère, peur etc.) selon les connaissances conceptuelles disponibles chez un sujet dans une culture donnée. Pour Barrette (2006), l'alexithymie serait l'incapacité complète à catégoriser le « core affect » en une expérience émotionnelle donnée.

Dans une perspective multi-composentielle de l'émotion, Grandjean et al. (2008) proposent pour leur part que le ressenti subjectif soit la résultante de la synchronisation des différentes composantes émotionnelles. Les auteurs illustrent leurs propos à travers 3 cercles dans un diagramme de Venn (Grandjean, Sander, & Scherer, 2008) (figure 3) :

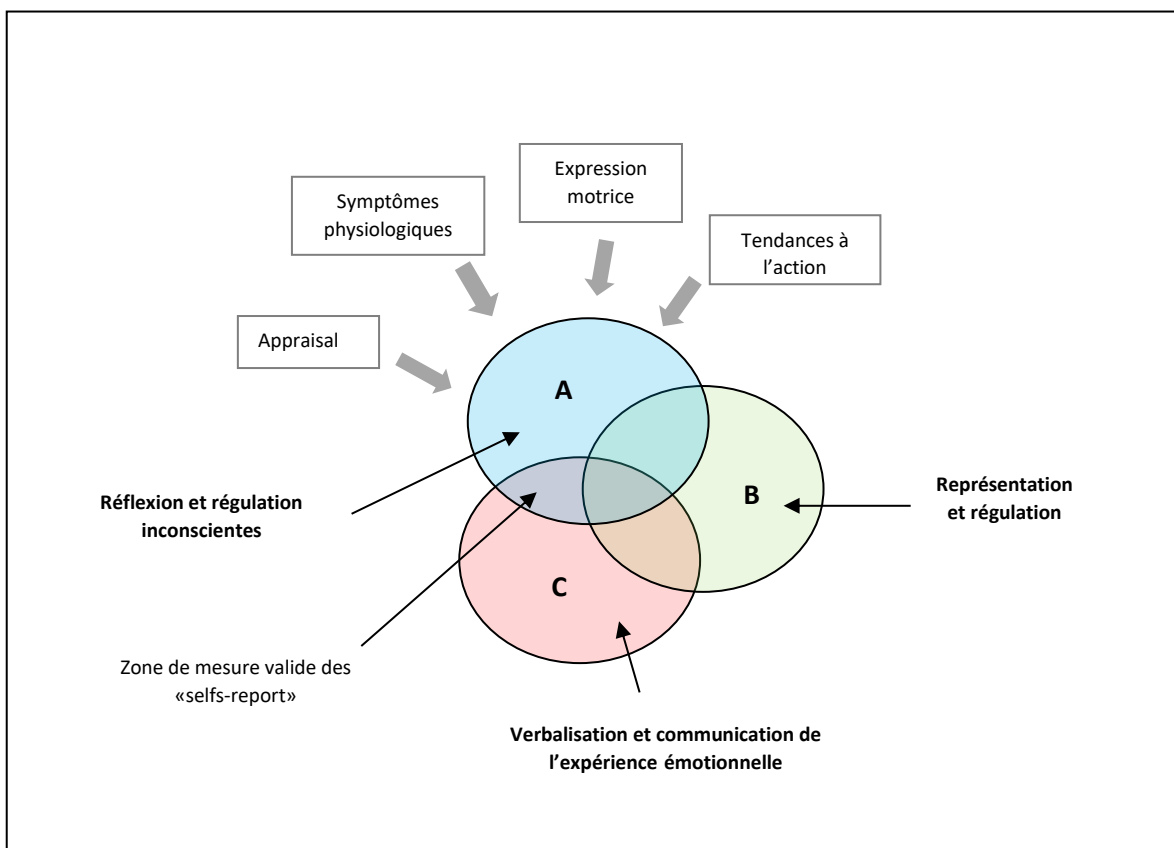


Figure 3 : Diagramme de Venn représentant le système moniteur des émotions, d'après Sander et Scherer, 2009.

- Le cercle A : Il correspond aux changements synchronisés de toutes les composantes émotionnelles. Il s'agit d'un lieu de convergence d'informations corticales et sous corticales sous-tendant l'intégration et la représentation des diverses composantes émotionnelles.

- Le cercle B : il correspond à la part de cette représentation centrale qui parvient à la conscience du sujet. Il s'agit d'une représentation phénoménologique qui contient les aspects qualitatifs de l'expérience émotionnelle (= *qualia*) et en ce sens, constitue ce qui se rapproche le plus de la notion de « sentiment ».

- le Cercle C : Il représente la verbalisation et communication de l'expérience émotionnelle. Il s'agit de la partie la plus facilement accessible : celle que nous partageons avec autrui à travers la description verbale du ressenti subjectif, c'est aussi la partie qui est la plus facilement évaluable.

Le fait que ce cercle C ne partage qu'une partie du cercle B souligne que la verbalisation des émotions n'est qu'un aspect de l'expérience consciente d'une émotion.

Ainsi, l'individu peut décider de ne pas rapporter tout ce qu'il vit. Il peut être également limité par le vocabulaire qui ne permet pas toujours de préciser avec justesse le sentiment généré par l'émotion.

La zone commune aux 3 cercles est celle qui est accessible à l'évaluation des émotions, et qui va être influencée par divers paramètres (telles que les capacités verbales, l'intention de communiquer, ou encore la perception du contrôle de la situation). Ainsi, seule une partie de l'expérience subjective peut être perçue par autrui (Derouesne, 2011).

Comment évaluer le ressenti subjectif ?

Les outils permettant d'induire une émotion chez un individu sont variés et concernent plusieurs modalités sensorielles: regarder une photo, un film, écouter un son (musique, prosodie), ou la reviviscence d'évènement personnellement vécu et chargé émotionnellement (Coan & Allen, 2007). Les odeurs peuvent également être susceptibles de générer une émotion (Porcherot et al., 2010). Le ressenti subjectif peut être recueilli à l'aide d'outils développés à ces fins. On peut citer la « Self Assessment Manikin scale » (SAM) (Bradley & Lang, 1994) qui permet, à l'aide de représentations graphiques, d'évaluer sur une échelle de 1 à 9 le ressenti subjectif sur la base de la valence et de l'intensité. Cet outil permet donc de s'affranchir de la modalité verbale qui peut être source de limitation pour décrire un sentiment.

Parmi les méthodes d'induction les plus utilisées pour étudier le ressenti subjectif, on peut citer la visualisation d'images à contenus émotionnels. A ce titre, Lang et al. (1997) ont mis au point une base de données d'images qui s'inscrivent dans le modèle circumplex : les images diffèrent en valence

(positive, négative, neutre) et en intensité (forte à faible). Normées sur une large population, ces photos se prêtent facilement à l'étude des sous-basements neuronaux d'une expérience émotionnelle lors de protocoles IRMf (P. J. Lang, Bradley, & Cuthbert, 1997).

3. Neuro-anatomie des émotions

3.1 *Focus sur les structures clés des processus émotionnels*

Nous débutons ici la description des principales structures impliquées dans la neuro-anatomie des émotions en nous référant au système limbique (principalement composé de l'amygdale, de l'hypothalamus, de la substance grise périaqueducule, de l'hippocampe, du gyrus cingulaire et du cortex préfrontal, (Belzung, 2007)). Nous ajouterons aussi l'insula et les ganglions de la base qui exercent un rôle à ce jour bien documenté dans les émotions. Enfin, nous finirons par une mise en perspective de ces entités neuro-anatomiques unitaires en une vision plus globale de fonctionnement par réseau.

3.1.1 *L'amygdale*

L'amygdale, ainsi nommée de par sa forme en amande, occupe un statut privilégié dans le traitement des émotions. Il s'agit d'une structure sous-corticale, constituée d'un ensemble de noyaux de la partie antérieure des lobes temporaux médiaux (David Sander et al., 2003).

Ces noyaux se distinguent par leurs diverses fonctionnalités, et peuvent être regroupés en 2 grandes régions (LeDoux, 2003).

La région basolatérale, plus récente sur le plan évolutif, est considérée comme une structure quasi corticale. Elle est préférentiellement en lien avec le thalamus, les différentes aires sensorielles, mais aussi le cortex préfrontal (CPF), les régions cingulaires, temporales et l'insula.

La région cortico-médiale, plus ancienne sur le plan évolutif, est en lien avec des régions cérébrales concernées par les fonctions végétatives, hypothalamiques et du noyau parabrachial protubérantiel.

Ces diverses connexions constituent une riche source d'informations sensorielles, associatives et somesthésiques qui permettront à l'amygdale d'analyser rapidement et précocement des stimulations très diversifiées.

Sur le plan des émotions, l'amygdale a dans un premier temps été limitée à la reconnaissance et à l'expérience émotionnelle de la *peur* (Klüver & Bucy, 1937) (Bechara et al., 1995); puis des *émotions négatives* en général, tels que le dégoût ou la colère (Adolphs, Tranel, & Damasio, 1998).

Certains auteurs ont ainsi suggéré que l'amygdale répond à des stimulations aversives avec l'idée que cette fonction aide à la survie de l'espèce (Amaral, 2002).

En revanche, des études portant chez le sujet sain en IRMf ou en tomographie par émission de positons (TEP) montrent également une claire implication des régions amygdaliennes pour des stimulations à *valence positive* (Beauregard, Lévesque, & Bourgouin, 2001; Hamann & Mao, 2002; Redouté et al., 2000). Ainsi, l'amygdale serait impliquée dans le *traitement de stimuli ayant une valeur émotionnelle* aussi bien positive que négative, à forte charge émotionnelle (A. K. Anderson & Sobel, 2003). Ceci peut expliquer la raison pour laquelle la peur, émotion à forte intensité est si souvent associée à l'activation amygdalienne dans les études en IRMf (Phan, Wager, Taylor, & Liberzon, 2002).

Dans cette même perspective, des stimuli *nouveaux* ou *ambigus*, jugés comme forts en intensité de par leur caractère incertain (potentiellement plus menaçant) (Cunningham & Brosch, 2012) sont susceptibles de moduler l'activité amygdalienne (Hsu, Bhatt, Adolphs, Tranel, & Camerer, 2005).

Enfin, il a également été montré que des stimulations peu activatrices sur le plan de l'intensité mais à haut impact subjectif pour l'individu peuvent être à l'origine de l'activation de l'amygdale (Bar & Neta, 2007).

La richesse des connexions anatomiques de l'amygdale avec d'autres structures vient illustrer le rôle qu'elle porte sur l'état de vigilance automatique ainsi que son rôle dans un ensemble de réponses organisées (Davis & Whalen, 2001). Elle va faciliter la priorisation des stimuli émotionnels en influençant un grand nombre de systèmes cérébraux (Pichon Vuilleumier 2011), tels que la perception avec le cortex sensoriel (Vuilleumier, Richardson, Armony, Driver, & Dolan, 2004), l'éveil avec les noyaux adrénergiques et la mémoire avec l'hypothalamus (Davis & Whalen, 2001). L'amygdale va particulièrement jouer un rôle d'orientation de l'attention en augmentant volontairement ou non la saillance d'un stimulus pour maximiser son traitement et minimiser l'interférence d'informations non pertinentes (Armony & Dolan, 2002).

En revanche, de par ses connexions réciproques avec les régions préfrontales, l'amygdale intervient tant dans la genèse des émotions par un processus bottom-up que dans leur régulation via des réponses top-down (Davidson, Jackson, & Kalin, 2000; Ochsner et al., 2004). Elle est ainsi impliquée

dans un certain nombre de réponses comportementales organisées. Notons par ailleurs que, « au cours de l'évolution ; le contrôle préfrontal sur les structures limbiques et sur l'amygdale en particulier n'a pas cessé de s'accroître. Il n'empêche que chez l'homme, les voies du cortex vers l'amygdale restent bien inférieures aux voies de l'amygdale vers le cortex. Ce déséquilibre structurel explique sans doute l'impact de l'émotion sur la pensée et la raison ». (Lotstra, 2002).

En définitive, l'amygdale joue un rôle clé dans les processus émotionnels. Elle intervient tant dans la détection de stimulations à contenu émotionnel, surtout lorsqu'eux ceux-ci ont une importance pour l'individu, que dans la modulation des processus liés à leur traitement. En somme, l'amygdale détecte, facilite et régule les émotions.

3.1.2 *L'hypothalamus*

Structure diencephalique, l'hypothalamus se compose d'un ensemble de noyaux impliqués dans des fonctions vitales avec la régulation du système endocrine (via l'hypophyse), du système nerveux central et de certaines grandes fonctions physiologiques comme la gestion de la température corporelle, le sommeil ou encore le comportement sexuel (Belzung, 2007).

Il possède de nombreuses connexions encéphaliques et mésencéphaliques.

Sur le plan émotionnel, l'hypothalamus, est « un effecteur des émotions », « il génère les manifestations de l'émotion, au moins pour leur composante viscérale, qu'il contrôle par voie nerveuse (système nerveux autonome) et humorale (système neurosécrétoire) » (Serratrice, 2005).

3.1.3 *La substance grise périaqueducale*

Il s'agit d'une structure appartenant au tronc cérébral, qui s'organise en quatre colonnes longitudinales fonctionnellement et anatomiquement différentes.

Fortement connectée avec de nombreuses régions du système limbique, elle joue un rôle central dans l'expression des états émotionnels (Carrive, 1993).

La colonne latérale aurait un rôle déclencheur/ facilitateur, avec une activation somato-motrice et du système autonome. Elle serait par exemple liée à l'hypertension, la tachycardie, des réactions émotionnelles fortes comme la confrontation ou la fuite en réponse à des stimulations extérieures.

La colonne ventro-latérale aurait pour sa part un rôle d'inhibition du système somato-moteur et autonome, en réduisant leur activité comme par exemple l'hypotension, la bradycardie, un

comportement calme et une hypoactivité. Elle répondrait à des stimulations nociceptives ou stressantes plus profondes et internes à l'organisme (Bradley & Lang, 1994).

3.1.4 L'hippocampe

Structure télencéphalique phylogénétiquement ancienne, l'hippocampe s'étend rostro-caudalement du septum à la région occipitale, et est en lien avec d'autres régions limbiques. Cette structure est généralement identifiée à travers son rôle central dans la mémoire épisodique et le traitement d'informations spatiales (O'keefe & Nadel, 1978).

Dans les émotions, à travers ses interactions privilégiées avec l'amygdale, facilitant ainsi l'encodage d'évènements émotionnels, l'hippocampe a été surtout associé à la physiopathologie des troubles anxieux (Etkin & Wager, 2007).

3.1.5 Le cortex préfrontal

Fonctionnellement, le cortex préfrontal (CPF) peut se différencier en 3 groupes, le CPF latéral, orbito-frontal et médian ou limbique comprenant le cortex cingulaire antérieur (Davidson & Irwin, 1999).

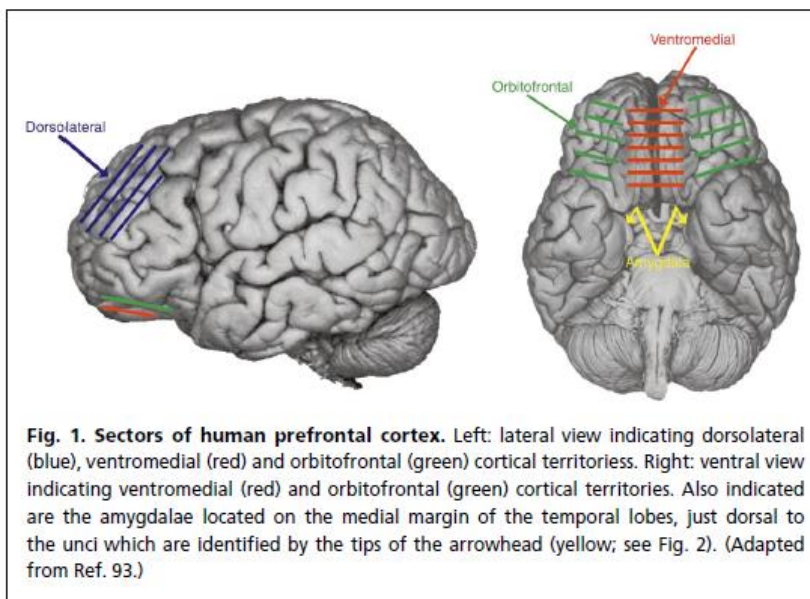


Figure 4 : Subdivision du cortex préfrontal en 3 parties : dorso-latérale (*bleu*) ; orbito-frontale (*vert*), ventro-médiale (*rouge*). En jaune : visualisation des amygdales droite et gauche. D'après Davindson et Irwin. (1999).

a. Le CPF latéral

Le cortex préfrontal latéral (CPF latéral) se situe sur la face latérale du lobe frontal, avec en sa partie haute le CPF dorso-latéral (BA 8,9, 46) et en sa partie basse le CPF ventro-latéral (BA 44, 45, 47).

Les afférences du CPF latéral proviennent de régions associatives des lobes pariétauux et temporaux, de structures internes telles que l'hippocampe, le cortex parahippocampique et entorhinal et du thalamus. Des connexions intrinsèques sont également notées, en miroir des structures controlatérales, ainsi qu'avec d'autres sous régions frontales.

Ses projections constituent essentiellement des outputs moteurs, tels que les ganglions de la base via le thalamus (Levy & Volle, 2009).

Le CPF dorso-latéral projette sur les aires motrices du cortex frontal médial (AMS, cingulaire rostral), le cortex prémoteur du lobe frontal latéral, le cervelet ainsi que les colliculi supérieurs.

De par ses connectivités avec le reste du cerveau, à l'interface de la perception, la mémoire et l'action, mais aussi ses activités locales d'auto-contrôle, le CPF latéral est à l'origine de l'élaboration et le contrôle des comportements volontaires dirigés vers l'action. Ainsi, le CPF latéral est engagé dans des méta-fonctions cognitives complexes telles que sont les fonctions exécutives (Levy & Volle, 2009; Luria, 1973; Petrides, 1994) et intervient dans l'inhibition comportementale (Shackman, McMenamin, Maxwell, Greischar, & Davidson, 2009).

Sur le plan clinique, une atteinte des circuits dorso-latéraux va se traduire par un syndrome dyséxécutif (trouble de la planification, de l'organisation, de la récupération stratégique), avec défaut d'accès au second degré, un défaut d'inhibition avec des persévérations et adhérences à l'environnement, des comportements d'utilisation, d'imitation, ainsi qu'un trouble de la régulation du comportement par le langage (Derouesné & Bakchine, 2000).

b. Le CPF orbital

Sur le plan fonctionnel, on note dans le CPF orbital ou encore Cortex orbito-frontal (COF) une partie médiane (A 11, 13, 14, 25 et 32 inférieures), préférentiellement en lien avec les structures limbiques, viscéro-motrices et végétatives, et une région latérale (BA 47,11, 12) fortement connectée avec des aires sensorielles (Petrides, 1994).

On distingue également des zones postérieures, organisées par modalités sensorielles, et des zones antérieures, zone de convergence de connexions sensorielles et d'intégration multimodale.

De part cette topographie, le COF va pouvoir mettre en rapport les propriétés physiques des stimuli provenant de l'environnement avec l'état émotionnel et homéostatique dans lequel se trouve l'individu (Levy & Volle, 2009). Il jouerait un rôle général dans l'attribution d'une valeur affective à un stimulus et apparaît ainsi comme une structure clé à l'accès conscient du ressenti subjectif face à une stimulation émotionnelle (Kringelbach, 2005).

En revanche, des lésions du COF médial entraînent une profonde atteinte du comportement social, comme en témoigne le fameux Cas Phinéas Gage (Damasio, 1994). Ces sujets ne seraient plus capables de tenir compte des conventions sociales ni de prendre une décision avantageuse pour leur vie, malgré des capacités intellectuelles préservées (Bechara, Damasio, & Damasio, 2000) .

La théorie des marqueurs somatiques (Damasio, 1994) a apporté un éclairage conceptuel à cette sémiologie clinique. Elle postule que les structures ventro-médianes joueraient un rôle dans l'association entre une situation donnée et les états biologiques en jeu lors de celle-ci. Il s'agirait d'une trace émotionnelle plaisante ou déplaisante assignée à cette situation, et ancrée somatiquement à travers le ressenti corporel du moment (état viscéral, muscle). En particulier, le CPF ventro-médian participerait à la réactivation de cet état somatique lors d'une situation similaire. Ceci permettrait à l'individu de guider son comportement sur la base de la valeur contextuelle attribuée au comportement en cours ou à venir. Chez les patients à lésions ventro-médianes, le découplage entre l'information affectivo-émotionnelle (en lien avec le système végétatif), et le système d'élaboration de l'action serait à l'origine de comportements inadéquats. En outre, le COF latéral interviendrait dans la suppression de réponses comportementales qui cesseraient d'être récompensées et jouerait un rôle central dans la régulation émotionnelle (Elliott, Friston, & Dolan, 2000). Il serait également impliqué dans la reconnaissance d'expressions faciales de colère, qui est un élément important dans un contexte social pour inhiber un comportement en cours (Blair, Denham, Kochanoff, & Whipple, 2004).

c. Le cortex cingulaire antérieur

Le cortex cingulaire antérieur (CCA) est une structure limbique qui est parfois intégrée au cortex frontal. Il se décompose en une partie postérieure/dorsale et une partie plus ventrale, la subdivision anatomique reflétant les patterns de connectivité avec le reste du cerveau, et de ce fait, illustre l'activité fonctionnelle de chaque entité (cf figure 5).

Le CCA *ventral* comprend les aires BA 24a,b,c; 25, 32 et 33. On y distingue en sa partie haute et antérieure le prégenual (CCAp_g) et en sa partie inférieure le subgenual (CCAs_g).

Cette partie est fortement connectée avec l'amygdale, la SGPA, les noyaux accumbens, l'hypothalamus, l'insula antérieure, l'hippocampe et le COF. Par ailleurs, le CCA ventral présente de nombreuses connexions effectrices sur les systèmes autonome, viscéro-moteur et endocrinien. Ceci lui confère d'être assimilé à la région affective du CCA (Bush, Luu, & Posner, 2000). En particulier, le CCA ventral semble être impliqué prioritairement dans l'évaluation émotionnelle, notamment en ce qui concerne la notion de saillance d'une information émotionnelle et motivationnelle, ainsi que dans la régulation des réponses émotionnelles (Bush et al., 2000).

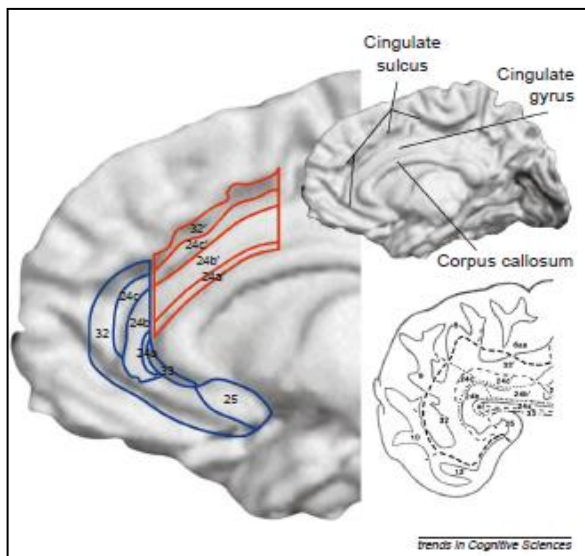


Figure 5: anatomie du cortex cingulaire antérieur. En *bleu*: les parties subgenuales, en *rouge*, les parties pré-genuales. D'après Busch et al. 2000.

Le CCA *dorsal* comprend pour sa part les aires BA 24a',b',c',d postérieures, 32' postérieures et 33. On y distingue également une partie antérieure ou rostrale (CCAd-a) et une partie postérieure ou caudale (CCAd-p).

De fortes interconnexions avec le CPF latéral (BA 46/7), le cortex pariétal (BA 7), les aires prémotrices et l'AMS sont observées dans le CCA dorsal (Busch et al. 2000). En outre, des connexions avec la moelle épinière et les noyaux rouges sont également observées (Levy & Volle, 2009). Ses connexions lui confèrent d'être assimilé à la partie cognitive et motrice du CCA. Les études en IRMf ont permis de préciser ce rôle, montrant l'implication du CCA dorsal dans diverses tâches cognitives telles que la modulation de l'attention et des fonctions exécutives influençant les réponses sensorielles et motrices, la gestion de compétition entre plusieurs stimuli, le contrôle moteur complexe, la motivation, la gestion de la nouveauté, la détection des erreurs, ou encore la mémoire de travail (Bush et al., 2000).

Toutefois, la partie antérieure du CCA dorsal montre aussi une riche connexion avec les régions amygdaliennes (Etkin, Egner, & Kalisch, 2011). De par ses connectivités à la fois avec des structures limbiques mais également avec des structures effectrices, le CCA dorsal semble ainsi jouer un rôle

important dans les processus top-down de la régulation émotionnelle (Mansouri, Tanaka, & Buckley, 2009).

De manière générale, il en résulte que le CCA aurait un rôle de gestion des affects pour en contrôler l'impact sur le comportement (Levy & Volle, 2009) et qu'il occuperait donc une position intégrative de par ses connexions avec le système autonome (Critchley, Mathias, & Dolan, 2001).

3.1.6 *L'insula*

L'insula est une structure corticale située au fond du sillon latéral qui se délimite par des régions fonctionnellement distinctes (Kurth, Zilles, Fox, Laird, & Eickhoff, 2010).

On distingue une *région postéro-moyenne*, qui, de par ses connexions avec les régions sensorielles primaires et secondaires ainsi que les régions motrices va être impliquée dans le traitement d'informations sensorimotrices. Elle va particulièrement être sollicitée lors des représentations « objectives » des sensations intéroceptives et somatiques (tels que les changements gastriques, le battement du cœur). Une *région centrale* jouerait un rôle lors des activités olfacto-gustatives. Une *région antéro-ventrale*, qui, de par ses connexions privilégiées avec le système limbique, serait impliquée dans les activités socio-émotionnelle et neuro-végétative. Cette région serait liée à la genèse et au maintien d'un état émotionnel (sentiment) en réponse à un stimulus environnemental et des états affectifs.

Cette partie de l'insula permettrait de faire le lien entre le réseau du système miroir (impliqué dans la cognition sociale) et le traitement émotionnel, permettant à l'individu de faire correspondre ses propres émotions à celles qu'il observe (Iacoboni & Dapretto, 2006) et jouerait donc un rôle dans l'empathie. Enfin, une *région antéro-dorsale*, serait impliquée lors d'activités cognitives ainsi que dans l'intégration d'informations émanant de différents systèmes fonctionnels. En particulier, cette partie constituerait le point final d'un traitement hiérarchique d'information dans le cortex insulaire, débutant avec des informations purement sensorielles dans la zone postérieure, pour finir par un ensemble de représentations du vécu subjectif concernant ces mêmes informations en ses parties antérieures (A. D. Craig & Craig, 2009). L'insula serait ainsi une structure cérébrale centrale dans la représentation des états émotionnels, et de manière plus générale dans la représentation corticale des informations intéroceptives (Pichon & Vuilleumier, 2011).

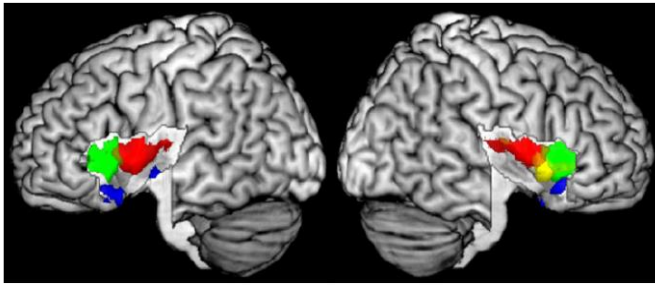


Figure 6: Différenciation fonctionnelle de l'insula selon les domaines fonctionnels. En *rouge*, domaine sensori-moteur; en *vert* domaine cognitif, en *jaune* domaine sensori-chimique, en *bleu* domaine socio-émotionnel. D'après Kurth et al. 2010.

3.1.7 Les ganglions de la base

Il s'agit d'un ensemble de structures sous-corticales, qui regroupe le striatum (noyau caudé et le putamen) et le pallidum, parfois aussi associé fonctionnellement à la substance noire et au noyau sous-thalamique.

Les ganglions de la base sont interconnectés avec d'autres structures cérébrales, avec lesquelles ils forment des circuits fonctionnellement distincts.

Leur rôle précis n'est pas totalement compris, mais il semblerait qu'ils agissent comme un filtre qui module les informations corticales à travers les boucles cortico-sous-corticales (Péron, Dondaine, Le Jeune, Grandjean, & Vérin, 2012).

Les ganglions de la base présentent de très fortes connectivités avec le cortex. Trois voies fonctionnelles sont généralement identifiées à travers les ganglions de la base et ses interactions avec le cortex frontal (Temel, Blokland, Steinbusch, & Visser-Vandewalle, 2005).

Une voie motrice (circuit moteur), une voie cognitive (circuit associatif) et une voie émotionnelle (circuit limbique). Cette dernière serait associée à diverses composantes émotionnelles, telles que la reconnaissance des émotions faciales négatives (Biseul et al., 2005; Kathy Dujardin et al., 2004; Péron et al., 2012) ou le ressenti subjectif liée à une expérience émotionnelle (Ille, Schäfer, et al., 2011; Kühn et al., 2005; Vicente et al., 2009).

La boucle striato-corticale apparaîtrait impliquée de façon plus générale dans l'évaluation de la saillance d'un évènement nouveau au sein de notre l'environnement (Péron et al., 2012; Sauleau et al., 2009) et cette fonction serait au moins en partie sous l'influence du système dopaminergique (Sauleau et al., 2009).

3.2 Contribution de l'IRMf dans la compréhension des émotions

3.2.1 Les émotions : un vaste réseau cortico-sous cortical frontal

Si les études en IRMf ont permis de préciser le fonctionnement cérébral sous-jacent au traitement émotionnel, elles ont considérablement élargi le nombre de structures cérébrales impliquées dans les états émotionnels. Les émotions feraient intervenir un vaste réseau cortico-sous-cortical, et c'est l'interaction de l'ensemble de ces structures qui seraient à la base de nos émotions (Kober et al., 2008).

L'IRMf a également permis de reconsidérer certaines données, comme par exemple l'association d'une émotion à une structure particulière, telle que l'amygdale dans la peur ou l'insula dans le dégoût. Ainsi, même si certaines structures seront préférentiellement activées par un type d'émotion, elles sont également impliquées dans le traitement de plusieurs catégories d'émotions, qu'importe le style de méthode employé (Phan et al., 2002). Ceci laisse à penser que ces structures « codent pour des composantes plus élémentaires dont la combinaison flexible sous-tend les évaluations, expériences et comportements associés aux différentes émotions définies au niveau psychologique » (Pichon & Vuilleumier, 2011).

Sur la base d'une méta-analyse, six groupes fonctionnels ont été identifiés lors des processus émotionnels, dont les structures sont co-activées au sein du même groupe et en étroite connexion avec les autres groupes (Kober et al., 2008).

Ainsi, le *groupe de structures limbiques* (substance grise périaqueducale, hypothalamus ; striatum ventral, amygdale, thalamus) est quasi systématiquement impliqué lors des processus émotionnels. Il est fortement connecté avec le *groupe du CPF médial* (CCA, CPF dorso-médian), qui participerait à la genèse et à la régulation émotionnelle et au *groupe para-limbique latéral* (insula, striatum, régions du COF, temporal pole), impliqué dans la motivation. Ce dernier contribue à l'évaluation des stimuli par un contrôle « bottom-up » des signaux affectifs internes et externes, et permettrait leur intégration à travers l'état motivationnel et les buts et valeurs d'un individu (A. D. Craig, 2002; Critchley, Wiens, Rotshtein, Öhman, & Dolan, 2004).

A ceci s'ajoute un *groupe cognitif/moteur* (pré-AMS, gyrus frontal bilatéral et fronto-operculaire), non spécifique aux émotions mais qui sous-tendrait des opérations de contrôle cognitif lors de la tâche émotionnelle.

Enfin, un *groupe médial postérieur* (aires visuelles primaires et le cortex cingulaire postérieur) et un *groupe occipital d'association visuelle* (gyrus occipital latéral, cortex temporo-occipital et cervelet)

fortement inter connectées et qui joueraient un rôle dans le traitement visuel et attentionnel des stimuli émotionnels en augmentant la saillance de l'information visuelle (Corbetta & Shulman, 2002).

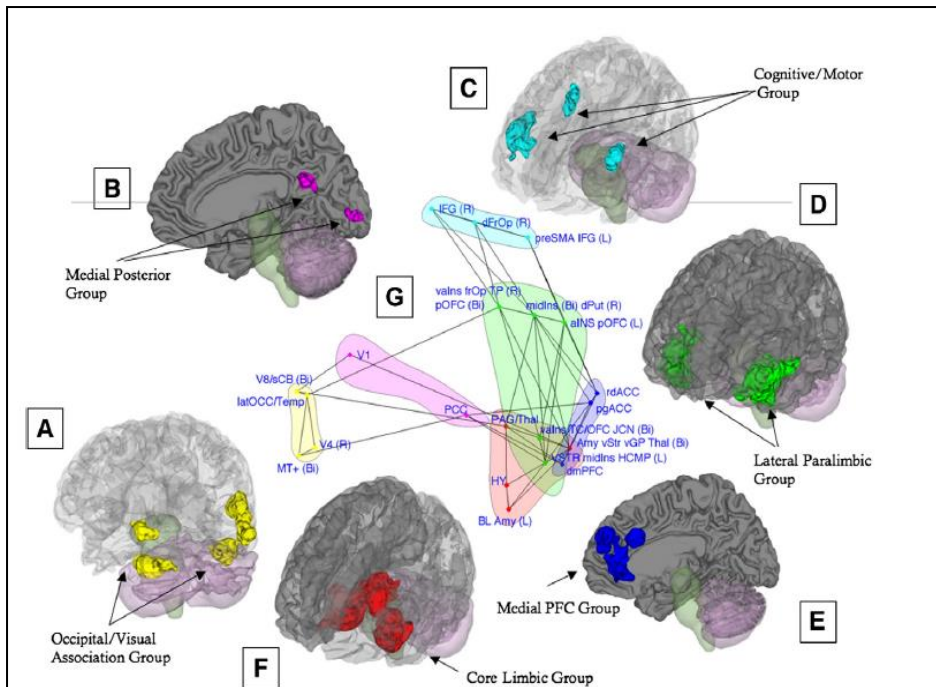


Figure 7 : Représentation des divers groupes fonctionnels identifiés lors des processus émotionnels.

A (jaune) : groupe d'association visuelle occipital ; **B (rose)** : groupe médial postérieur ; **C (bleu clair)** : groupe cognitif/moteur ; **D (vert)** : groupe para- limbique latéral ; **E (bleu foncé)** : groupe du CPF médial ; **F (rouge)** : groupe de structures limbiques ; **G** : les relations entre ces divers groupes et leurs structures. D'après Kober et al. (2008).

3.2.2 Spécificité neuro-fonctionnelle liée au paradigme émotionnel et bases cérébrales du ressenti subjectif

L'étude des émotions en IRMf est généralement menée à travers des paradigmes d'induction visuelle, telles que la visualisation d'expressions faciales ou de scènes naturelles provoquant une expérience émotionnelle (Kober et al., 2008; Phan et al., 2002; Sabatinelli et al., 2011). Ces paradigmes font référence à deux grandes théories des émotions (la théorie des émotions de base centrée sur les expressions faciales, et le modèle circumplex centré sur l'expérience émotionnelle et le ressenti subjectif qui l'accompagne).

Des activations cérébrales communes aux deux types de stimulations ont été observées comme par exemple dans l'amygdale, le CPF médial, le cortex orbito-frontal, les régions temporales-inférieures et le cortex occipito-strié (Sabatinelli et al., 2011).

En revanche une spécificité est observée pour chacune des catégories de stimuli. Ainsi, le traitement des expressions faciales implique fortement des régions spécifiques au traitement des visages mais

avec des activations plus fortes (tel est le cas par exemple pour le gyrus fusiforme et les régions inféro-temporales).

A leur tour, les scènes visuelles activent préférentiellement le cortex occipital latéral qui participe à la reconnaissance des objets ainsi que des régions sous-corticales, notamment le pulvinar, qui intervient dans la discrimination de scènes visuelles complexes, et le thalamus qui, de par ses connexions avec les régions frontales et temporales, permet l'intégration des informations sensorielles (Sabatinelli et al., 2011).

Dans la mesure où ce type de paradigme induit une expérience émotionnelle, les réseaux observés seront ceux impliqués lors du ressenti subjectif.

Or, le ressenti subjectif étant la résultante et l'intégration de toutes les composantes émotionnelles qui la précèdent (cf chap 1, 2.3), il fait intervenir un large réseau cérébral.

On note ainsi l'implication de structures liées aux modifications de notre organisme (avec notamment l'insula, le cortex somato-sensoriel, et l'hypothalamus), mais aussi des processus complexes sous tendus par le cortex préfrontal (Davidson & Irwin, 1999) ou le CCA (Lane et al., 1997) (Lane et al., 1997). Le cervelet (Beauregard et al., 2001) (Beauregard et al., 2001) et le tronc cérébral (Parvizi & Damasio, 2001) auraient également un rôle dans l'émergence du sentiment subjectif.

Chapitre 2 Le cas particulier de l'alexithymie

1. Qu'est-ce que l'alexithymie ?

Du grec : *a* = privation, *lexis* : mot et *thymos* : émotions, ou littéralement - absence de mots pour décrire ses sentiments – le terme d'alexithymie a été utilisé pour la première fois par Sifneos en 1972, pour décrire des patients souffrant de maladies psychosomatiques (Marty & de M'Uzan, 1963; Sifneos, 1972) qui présentaient une difficulté à verbaliser leurs états émotionnels et une pauvreté fantasmatique.

Elargie depuis à d'autres troubles médicaux et psychiatriques (G. J. Taylor, Ryan, & Bagby, 1985) (Taylor, 1985), et retrouvée même chez le sujet sain (Guilbaud et al., 2002), l'alexithymie se définit comme (G. Taylor, Bagby, & Parker, 1997):

- une difficulté à identifier et distinguer les états émotionnels
- une difficulté à verbaliser les états émotionnels à autrui
- une vie fantasmatique réduite
- un mode de pensée tourné vers l'extérieur traduisant une pensée opératoire.

L'alexithymie se mesure à l'aide de questionnaires (auto et hétéro-questionnaires):

La *TAS 20* (G Loas, Fremaux, & Marchand, 1995) est un outil de mesure fréquemment utilisé. Il reprend 3 des 4 aspects constituant la définition consensuelle de l'alexithymie : (1) la difficulté à identifier les émotions (DIE), (2) la difficulté à décrire ses émotions (DDE), (3) les pensées orientées vers l'extérieur (POE). Pour les auteurs, le facteur POE implique dans une certaine mesure une « pauvreté fantasmatique » qui reste évalué de façon indirecte (Bagby, Taylor, & Parker, 1994). Une version française de la *TAS 20* a été mise au point par Loas, 1995 puis normée (G Loas, 2010). En France, sont alexithymiques les sujets ayant un score ≥ 56 et non alexithymiques les sujets ayant un score ≤ 44 .

Le *Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire* (BVAQ), est un outil développé par Bermond et al. (1999), qui aborde l'alexithymie à travers 5 dimensions fondamentales caractérisées par une réduction:

- (1) de la capacité à différencier les états émotionnels,
- (2) et verbaliser les épisodes émotionnels,

(3) de la vie imaginaire pour élaborer des hypothèses sur des déterminants du fonctionnement émotionnel,

(4) de l'aptitude à réagir devant des situations émotionnelles

(5) et développer des capacités introspectives par rapport à ses états émotionnels.

L'avantage de cet outil est qu'il existe en deux versions parallèles aux qualités psychométriques satisfaisantes notamment en langue française, et que chaque dimension est représentée par un nombre équivalent d'items.

Cependant l'ajout du facteur 4 suscite débat, car il s'agirait plus d'un corrélat de l'alexithymie que d'une dimension constructive (Luminet, Vermeulen, & Grynberg, 2013).

2. Alexithymie : un trait de caractère stable ?

2.1 L'alexithymie : quelle stabilité à travers le temps ?

La question de la stabilité du trait alexithymique a été abordée dès 1977 par Freyburger, qui proposa la distinction entre l'alexithymie *primaire* et l'alexithymie *secondaire*.

L'alexithymie primaire constituerait un facteur de prédisposition et de vulnérabilité aux troubles somatiques, tandis que l'alexithymie secondaire serait réactionnelle à une situation désagréable ou de détresse, et constituerait un mécanisme de défense protecteur et transitoire. Cette distinction fût proposée sur la base d'observations de patients souffrant de « lésions organiques primaires », telles que des patients hémodialysés, ayant subi une transplantation ou atteints de cancer, qui, ensuite, semblaient présenter une distance affective envers eux et envers les autres. Depuis, cette « alexithymie secondaire », a été retrouvée auprès d'autres populations, telles que les sujets victimes d'un stress post-traumatique (Yehuda et al., 1997; Zlotnick, Mattia, & Zimmerman, 2001) ou dans les troubles paniques et la phobie sociale (Fukunishi, Kikuchi, & Takubo, 1997). Ce type d'alexithymie peut être conçue comme étant réactionnelle à une situation donnée, proche des stratégies de coping, et qui permet à l'individu de mettre à distance ses émotions pour mieux gérer l'angoisse liée à la situation qu'il vit (Krystal, 1988).

Dans une approche similaire, Taylor et a. (1997) proposent la distinction entre alexithymie trait et alexithymie état, la première constituant un trait de personnalité tandis que la seconde serait fonctionnelle. Cette dernière serait ainsi une adaptation à un évènement particulier et se dissiperait

avec l'amélioration de la situation, sous-tendant l'idée que l'alexithymie est une entité réversible (Nemiah, 1977). Dans une perspective plus actuelle, ce modèle peut être également relié au concept de coping. Les sujets alexithymiques présentent ainsi des coping souvent maladaptatifs (Besharat, 2010; J. D. Parker, Taylor, & Bagby, 1998).

A ce jour, de nombreuses études prospectives (Luminet, Bagby, & Taylor, 2001; Luminet, Rokbani, Ogez, & Jadoulle, 2007; Mikolajczak & Luminet, 2006) ont montré que l'alexithymie pouvait à la fois montrer une variabilité intra-individuelle à travers le temps (variabilité de la stabilité absolue) mais que ce niveau d'alexithymie présentait une stabilité inter-individuelle (stabilité relative). Ainsi, des sujets présentant par exemple une dépression majeure voient leur score d'alexithymie significativement diminuer après mise la place d'un traitement anti-dépresseur, signe d'une faible stabilité absolue du trait alexithymique. Cependant une forte corrélation est observée entre le score alexithymique initial et final après traitement antidépresseur (Luminet et al., 2001). Les distances relatives d'un sujet à l'autre resteraient les mêmes à travers le temps et après modification de la symptomatologie clinique. Pour Luminet et al (2001) ces éléments constituent un argument fort pour concevoir l'alexithymie comme un trait de personnalité.

2.2 *Alexithymie et personnalité*

2.2.1 Le modèle des Cinq facteurs de personnalité

Le modèle des cinq grands facteurs, ou Big 5 fait à ce jour un large consensus pour l'évaluation de la personnalité (Plaisant, Courtois, Réveillère, Mendelsohn, & John, 2010). Construit sur une approche typologique, il propose une classification basée sur l'analyse lexicale des termes utilisés pour décrire les traits de personnalité (Costa & McCrae, 1992; Goldberg, 1990). Il s'agit d'un modèle descriptif, qui ne propose pas de théorie explicative quant à la construction de la personnalité, mais constitue un point de repère où chaque sujet se retrouve à travers les cinq dimensions (DeYoung et al., 2010).

Les types de personnalité sont les suivants (McCrae & Costa Jr, 1999) :

O: Ouverture: se caractérise par une ouverture à l'expérience, un besoin de variété, de nouveauté, de changement et d'originalité.

C: Conscience: Ces personnes font leur possible pour accomplir leurs buts, elles sont orientées vers l'accomplissement avec des aspirations élevées et une notion d'excellence pour tout ce qu'elles entreprennent.

E: **Extraversion**: mais aussi énergie, enthousiasme, grégarisme; ces personnes ont une préférence pour la stimulation sociale et la compagnie des autres.

A: **Agréabilité**: Ces personnes présentent un fort altruisme, sont dites attentionnées et demeurent souvent un support émotionnel pour leur proches.

N: **Neuroticisme**: Ce trait de caractère est dominé par une affectivité négative, telle que l'anxiété, la dépression, la colère, l'embarras, l'inquiétude, un sentiment d'insécurité (McCrae 1987). Les émotions négatives sont vécues de façon plus intense (Costa et McCrae, 1992).

Outils de mesure :

Deux questionnaires principaux sont répertoriés :

D'une part le *Revised NEP Personality Inventory*, (NEO-PI-R) est le premier outil spécifiquement développé pour mesurer ce modèle (Costa & McCrae, 1992). Une version a été validée en langue française par Rolland & Petot, 1994.

D'autre part, le *Big Five Inventory*, (BFI) (John & Srivastava, 1999), qui reprend également l'ensemble des 5 facteurs à travers 44 questions. Cette version est proposée afin d'appréhender le profil de personnalité à travers un outil bref, facile de compréhension, de passation et de cotation. Il peut être administré en version auto et hétéro-questionnaire. Une version française a été validée (le BFI-Fr, (Plaisant et al., 2010)).

2.2.2 Alexithymie et facteurs de personnalité

Les sujets alexithymiques montrent un fort neuroticisme (Bagby et al., 1994) surtout pour la dimension d'expérience d'émotions négatives et de sentiments dépressifs (Luminet, Bagby, Wagner, Taylor, & Parker, 1999), mettant en avant le fait que les sujets alexithymiques expérimentent une détresse émotionnelle de façon moins différenciée, et présentent des difficultés à moduler et réguler ce type d'affects négatifs.

Une association négative entre la dimension « extraversion » et le score d'alexithymie, notamment pour « l'expérience d'émotions positives », illustre l'anhédonie observée chez ces sujets (Luminet et al., 1999).

La facette altruisme du profil « agréable » est pour sa part anti-corrélée avec l'alexithymie, faisant écho au défaut d'empathie observée dans l'alexithymie (Krystal, 1988). De même, la facette compétence du

profil « consciencieux » est également anti-corrélée au score d'alexithymie (Luminet et al., 1999). Les auteurs associent ces résultats au score de neuroticisme élevé dans l'alexithymie, et donc une forte propension à vivre des émotions négatives. Or, la dimension « compétence » est très liée à l'estime de soi (Costa & McCrae, 1992), qui est affaiblie chez les sujets alexithymiques (Yelsma, 1995).

Ainsi ces études montrent que tant les facteurs que les sous dimensions corréleront positivement ou négativement avec le score d'alexithymie, et que ce trouble ne peut se réduire à une seule dimension du modèle à 5 facteurs. Il constituerait une mixture complexe de plusieurs dimensions de personnalité « Il s'agit plutôt d'un ensemble de facettes très spécifiques qui confèrent à l'alexithymie son statut : de dimension unique parmi les classifications existantes de la personnalité » (Luminet et al., 2013, p. 57).

3. Les théories explicatives de l'alexithymie

Si dans un premier temps se sont opposées les conceptualisations psychologiques aux approches organiques pour comprendre l'alexithymie, les conceptions actuelles mettent plutôt l'accent sur l'aspect développemental et adaptatif de ce trait, comme dimension transnosographique allant du normal au pathologique (G Loas, 2010).

3.1 *Hypothèses psychodynamiques*

Les théories psychologiques d'inspiration psychanalytique aborderont l'alexithymie en un conflit intrapsychique non résolu, générateur d'émotions négatives, entraînant une tension interne à l'origine de la maladie psychosomatique (Alexander, 1950). Pour y faire face, l'individu mettra en place des mécanismes de défense tels que le déni ou la répression afin de se prémunir de ses affects vécus comme menaçants. A l'inverse de la conversion hystérique, la transformation du conflit psychique en symptôme somatique serait dénuée de signification symbolique, mais accompagnée d'une forte énergie non déchargée à travers l'expression émotionnelle et dont la chronicité mènerait à terme à des lésions somatiques du système nerveux autonome. Les symptômes psychosomatiques et l'alexithymie associée seraient donc secondaires à une répression (Nemiah, 1977). Toutefois, les psychothérapies ne semblent pas avoir réussi à mettre en exergue le surgissement de fantasmes ou d'émotions dérivées de l'inconscient chez le sujet alexithymique (Luminet et al., 2013).

Ainsi, à l'inverse des théories conflictuelles, Marty et M'Uzan (1963) utiliseront la notion de déficit du MOI, dont l'organisation psychique se manifesterait par un discours factuel hors champ fantasmatique et d'expérience émotionnelle. Il ne s'agirait plus d'une inhibition de certaines fonctions, mais de l'absence de celles-ci. Le déficit d'accès à la symbolisation de l'expérience corporelle et émotionnelle assujettit ainsi le sujet à ses sensations somatiques, sans qu'aucune élaboration ne puisse l'en délivrer, « un cercle vicieux est ainsi créé entre perceptions trop massives, affects trop peu nuancés et détresse-anxiété envahissante » (Luminet et al. 2013 ; p 85).

Ainsi, tandis que le modèle conflictuel met l'accent sur la répression d'une élaboration psychique, le modèle déficitaire pointe au contraire l'absence même de ce type d'activité psychique (McDougall, 1974).

Enfin, il a été proposé que l'alexithymie fasse suite à un évènement de vie intense, suites auquel l'individu ferait un déni de ses propres émotions. Il y aurait une inhibition globale et massive des affects, et l'alexithymie y est perçue comme la résultante d'un mécanisme de défense psychologique (alexithymie secondaire).

3.2 *Hypothèses développementales*

Des hypothèses développementales de l'alexithymie ont également été avancées. Elles sont essentiellement issues du modèle de développement affectif proposé par Lane et Schwartz en 1987. A la lumière des théories du développement cognitif de Piaget (1963); Werner and Kaplan (1963), les auteurs proposent que le fonctionnement émotionnel fasse suite à une évolution structurelle à travers une ligne développementale hiérarchique. Celle-ci donnerait lieu à divers niveaux de conscience émotionnelle, qui se définit comme «la capacité qu'a l'individu de faire l'expérience d'états subjectifs différenciés et de les interpréter correctement ainsi que de les identifier et les imaginer chez autrui» (Bréjard, Bonnet, & Pedinielli, 2005).

Cette conscience émotionnelle se forgerait à travers cinq étapes de développement :

- ❖ la prise de conscience de sensations corporelles (avec le développement des premières capacités de symbolisation),
- ❖ la conscience des sensations dans l'action motrice (l'enfant prend conscience qu'il peut s'auto stimuler) et de la possibilité de l'existence des sensations chez autrui,
- ❖ la différenciation de la capacité à discriminer des émotions complexes,

- ❖ l'apparition de la capacité à discriminer des émotions complexes,
- ❖ la capacité à ressentir, décrire chez soi-même et chez autrui des combinaisons d'émotions complexes et différenciées.

Un niveau élevé d'alexithymie correspondrait aux stades initiaux du développement affectif. A l'inverse, un sujet dénué de caractéristiques alexithymiques se situerait dans le dernier stade du développement émotionnel.

Or, l'acquisition de stratégies de régulation émotionnelle adaptatives se mettrait en place dès la petite enfance. Il y aurait un lien étroit entre l'attachement, le développement émotionnel et la régulation émotionnelle. Tant le type d'attachement que la qualité du discours familial semblent jouer un rôle dans la construction d'une symbolique émotionnelle chez le jeune enfant. C'est en se représentant et en verbalisant ses propres états émotionnels que l'enfant intégrera la signification de sa propre expérience émotionnelle et lui permettra de comprendre celui des autres (G. Zimmermann, Salamin, & Reicherts, 2008).

3.4 *Hypothèse neuropsychologique, une vision cognitive*

L'alexithymie fait référence à la difficulté à reconnaître, distinguer et verbaliser les émotions, et non à l'absence de manifestations somatiques liées à une émotion. Dans une perspective pluri-composentielle de l'émotion, l'alexithymie représenterait un dysfonctionnement émotionnel au niveau cognitif et expérientiel (G. Zimmermann et al., 2008). Plus précisément, l'alexithymie se traduirait par un trouble du traitement cognitif des émotions et de leur régulation (G. Taylor et al., 1997).

La régulation émotionnelle renvoie à l'ensemble des stratégies utilisées par un individu pour atténuer, maintenir ou accroître une ou plusieurs composantes de la réponse émotionnelle (Gross & Thompson, 2007). L'alexithymie priverait les dimensions physiologiques et comportementales d'une régulation cognitive consciente dans la mesure où la composante subjective est altérée (G. Zimmermann et al., 2008).

4. Alexithymie et trouble du traitement cognitif des émotions

4.1 *Effet sur des processus de bas niveau dits automatiques*

Selon cette perspective, l'alexithymie reflèterait la difficulté à traiter cognitivement les émotions ainsi qu'à moduler celles-ci car les schémas cognitifs, linguistiques et autres représentations symboliques de l'émotion nécessaires à la perception et à l'évaluation consciente et adéquate d'un état émotionnel seraient défailants chez ces sujets (Lane & Schwartz, 1987).

Or, les schémas cognitifs, qui « font référence aux modèles internes du monde stockés en mémoire (...) représentent les évènements, les objets, les individus et les relations entre ces trois éléments et (...) permettent à chaque personne d'entreprendre un plan d'action adapté à ses objectifs du moment. » (Luminet et al. 2013 p. 154).

Les schémas émotionnels dans l'alexithymie seraient peu différenciés, entraînant des difficultés d'intégration cognitive de tout élément ayant trait aux émotions. Ces difficultés peuvent s'exprimer par une lenteur dans le traitement cognitif de l'information émotionnelle. Ainsi, dans une tâche de stroop émotionnel qui consiste à dénommer la couleur de mots neutres et de mots à forte activation émotionnelle, des sujets alexithymiques nécessitent beaucoup plus de temps pour lire des mots émotionnels que les sujets non alexithymiques mais ne diffèrent pas pour la condition neutre, ni la condition contrôle non lexicale (J. D. Parker, Taylor, & Bagby, 1993). En 2001, Lundh et Simonsson-Sarnecki confirment la présence d'un biais attentionnel et cognitif chez les sujets alexithymiques, qui, dans leur étude, sont significativement plus lents pour reconnaître des mots liés à la maladie que des mots émotionnels négatifs. Ce défaut d'accès à la symbolique entraînerait une accentuation renforcée sur les états somatiques accompagnant l'activation émotionnelle, ceux-ci étant alors perçus comme signe de la maladie (G. J. Taylor & Bagby, 2004).

Certains auteurs ont suggéré que ce biais attentionnel soit lié à une augmentation des ressources attentionnelles dans le but de mieux contrôler le contenu émotionnel qui serait non pertinent au moment de la réalisation d'une tâche (Mériaux et al., 2006).

Dans une même perspective, Morrison et Pihl (1990) avaient eux aussi avancé l'hypothèse d'une intensification de l'attention portée sur les stimuli extérieurs chez le sujet alexithymique, qui aurait une visée adaptative car elle permettrait à l'individu de ne pas oublier de prendre en considération un élément potentiellement dangereux. Cette hypothèse permettrait d'expliquer la raison pour laquelle les sujets alexithymiques auraient tendance à somatiser plus que les individus non alexithymiques.

4.2 *Effet sur des processus de haut niveau dits volontaires*

4.2.1 Effet sur le champ lexical émotionnel

Par rapport à des sujets à faible niveau alexithymique, les sujets à haut score d'alexithymie auraient une moindre diversité lexicale dans le champ sémantique des émotions (moins de mots et de synonymes produits). En revanche, ils présenteraient également moins de termes symptomatiques et physiologiques/expressifs pour décrire leurs émotions. Ces données renforcent l'idée selon laquelle les aspects expérientiels du schéma émotionnel apparaissent moins différenciés chez le sujet alexithymique (Wotschack & Klann-Delius, 2013). Ceci pourrait expliquer un des traits caractéristiques de l'alexithymie, à savoir la difficulté à décrire les sentiments.

4.2.2 Effet sur la mémoire émotionnelle

L'alexithymie semble également exercer une influence sur la capacité à récupérer des informations émotionnelles en mémoire.

Ainsi, le facteur « difficulté à identifier une émotion » apparaît négativement associé aux performances mnésiques de mots émotionnels, tandis que les facteurs « orienté vers l'extérieur » est positivement corrélé avec le taux de reconnaissance de tous mots confondus, (neutres comme émotionnels) (Vermeulen & Luminet, 2009). En outre, une précédente étude portant sur la qualité phénoménologique du souvenir via le paradigme Remember/Know souligne que ces difficultés concernent uniquement les informations « Remember » c'est-à-dire que le contexte même de l'encodage semble avoir été oublié, quand bien même l'encodage initial était de qualité. Le taux de rappel en condition « know » ne différait pas entre sujets alexithymiques, de niveau élevé ou faible (Luminet, Vermeulen, Demaret, Taylor, & Bagby, 2006).

Ce déficit d'accès conscient aux informations émotionnelles expliquerait la raison pour laquelle le sujet alexithymique n'est pas en mesure de réguler adéquatement ses émotions, ne pouvant faire appel à l'expérience passée pour ses prises de décision actuelles, ou, lorsqu'il y fait appel, celles-ci s'avèrent peu conceptualisées.

4.3 *Alexithymie et reconnaissance des émotions*

Si l'alexithymie concerne la difficulté à reconnaître ses propres émotions, il n'est pas impossible que ce défaut puisse également concerner la reconnaissance des émotions chez l'autre. Nombreuses sont les études à avoir porté leur attention sur les capacités des sujets alexithymiques à identifier les émotions faciales.

Les effets de l'alexithymie ont été étudiés tant chez le sujet « sain » que dans des pathologies diverses. Certaines de ces études, notamment dans des populations cliniques, ne montrent pas d'effet du niveau d'alexithymie sur la dénomination d'expressions faciales, comme par exemple dans les cas d'abus de substances (Mann, Wise, Trinidad, & Kohanski, 1994), de troubles paniques (Galderisi et al., 2008) ou de troubles du comportement alimentaire (Kessler, Schwarze, Filipic, Traue, & von Wietersheim, 2006).

Cependant lorsqu'une méthode plus fine est employée telle que la méthode de morphing (faisant varier les qualités perceptuelles des visages), des difficultés d'identification des émotions faciales liées à l'alexithymie semblent émerger (Kättsyri & Sams, 2008).

En revanche, de nombreuses études confirment que les sujets présentant un score d'alexithymie élevé ont significativement plus de difficulté à dénommer les émotions faciales par rapport à des sujets présentant une faible alexithymie et ceci même en contrôlant la dépression et l'anxiété (Montebarocci, Surcinelli, Rossi, & Baldaro, 2011).

Lane et al. (2000), montrent quant à eux que les sujets alexithymiques sont également moins performants dans leur capacité d'appariement des expressions faciales.

Dans une tâche de détection de stimuli émotionnels, Parker, Prkachin et Prkachin (2005) étudient l'effet de la contrainte temporelle sur l'alexithymie. Les sujets devaient juger sous 3 secondes ou sous 1 seconde d'exposition si le visage présenté exprimait ou non (visage neutre) une émotion. Un effet de l'alexithymie est uniquement observé sur les capacités de détection des émotions négatives lorsque la contrainte temporelle est limitée à 1 seconde.

Lorsque l'on s'intéresse aux types d'émotions concernées, toutes les catégories sont documentées comme étant altérées, avec majoritairement la tristesse et la colère (Jessimer & Markham, 1997; Prkachin, Casey, & Prkachin, 2009) Des études rapportent également une altération de la reconnaissance de la peur et du dégoût (Jessimer & Markham, 1997; Lane et al., 1997), ou de la joie (Jessimer & Markham, 1997).

En outre, des déficits de reconnaissance des visages neutres, perçus alors comme émotionnels sont documentés chez les sujets alexithymiques (Lane, Sechrest, Riedel, Shapiro, & Kaszniak, 2000; Pollatos, Schubö, Herbert, Matthias, & Schandry, 2008).

Précisons enfin que les déficits de reconnaissance des émotions observés dans les études de patients alexithymiques (en comparaison aux études portant sur les sujets sains alexithymiques) sont au moins en partie sinon totalement attribuables à l'alexithymie comorbide plutôt que liés au statut clinique de l'individu, notamment pour le spectre autistique et les troubles alimentaires (Grynberg et al., 2012).

Pour les études portant sur des sujets sains, les difficultés d'identification émotionnelle persistaient même lorsque la dépression, l'anxiété ainsi que l'affectivité positive et négative étaient contrôlées, suggérant que les troubles de l'humeur et l'alexithymie partagent une covariance commune, tout en étant des constructions distinctes.

L'alexithymie est ainsi liée à des difficultés de reconnaissance des émotions faciales indépendamment du statut clinique ou des comorbidités dysphoriques. (Grynberg et al., 2012).

4.4 *Alexithymie et expérience émotionnelle*

Les études portant sur les aspects d'expérience émotionnelle chez le sujet alexithymique s'avèrent moins nombreuses.

Vanman, Dawson et Brennan (1998) explorent l'effet de l'alexithymie sur l'expérience émotionnelle auprès d'une population d'étudiants. Ceux-ci visualisent et évaluent leur vécu émotionnel en termes de valence (plaisant à déplaisant) face à des scènes émotionnelles positives et négatives. Les auteurs montrent que les sujets ayant une alexithymie élevée modèrent significativement leur évaluation en comparaison aux sujets à bas score d'alexithymie, et ceci tant pour les images positives que négatives.

Dans un protocole différent, Paez, Velasco et Gonzalez (1999) demandent à des sujets sains de décrire leurs sentiments par rapport à un événement traumatique qui leur est arrivé. Le score « difficulté à décrire sentiments » de la TAS 20 y apparaît négativement corrélé au contenu introspectif ainsi qu'à la proportion des références rappelées alors qu'aucune altération dans l'accès au lexique neutre ou émotionnel n'était observée. Ces données laissent supposer une inhibition émotionnelle s'exprimant également dans la modalité de l'expression langagière.

Luminet et al. (2004), explorent quant à eux l'expérience émotionnelle dans l'alexithymie du sujet sain à travers la présentation d'un clip vidéo émotionnel induisant de la tristesse. Après la visualisation du clip, les sujets sont invités à coter leur expérience émotionnelle en terme notamment de valence,

d'intensité et d'importance. Les résultats montrent qu'un score élevé dans la dimension « pensée orientée vers l'extérieur » est lié à une diminution du vécu subjectif sur le plan de la valence et de l'intensité : les sujets, une fois de plus, modèrent leur cotation face à une stimulation émotionnelle à contenu négatif.

4.5 *Réponses physiologiques lors d'une exposition émotionnelle*

Tandis que les réponses physiologiques de base telles que le rythme cardiaque ou la réponse électrodermale semblent être indépendantes de l'alexithymie (Luminet et al., 2004), face à une stimulation émotionnelle les données divergent. Certaines études documentent que l'alexithymie est associée à une réponse physiologique plus importante face à une stimulation émotionnelle (Infrasca, 1997; Luminet et al., 2004) alors que d'autres relatent plutôt une diminution de celle-ci (Linden, Lenz, & Stossel, 1996).

La divergence de ces résultats serait liée à l'hétérogénéité des protocoles de mesure à travers les études, qui n'utilisent pas les mêmes stimulations émotionnelles, ni les mêmes variables physiologiques. Or, à variable similaire (ex: rythme cardiaque), diverses simulations émotionnelles peuvent mener à diverses réponses physiologiques (Luminet et al., 2004).

5. Alexithymie et substrat neuroanatomique

5.1 *Perspective neuro-anatomique*

La recherche d'un substrat neuro-anatomique à l'alexithymie a été menée dès ses premières formulations conceptuelles. Ainsi, à la lumière des avancées de Maclean (1949) ; Nehmia (1977) avançait l'hypothèse d'un défaut de stimulation émotionnelle durant l'enfance qui pouvait entraver le développement des connexions entre les structures limbiques et corticales. De sorte, les informations liées à l'activation somatique et celles sous-tendant la prise de conscience des sentiments seraient déconnectées, et le traitement cognitif à la base de la symbolisation et des représentations mentales ainsi entravé.

5.2 *Hypothèse de la latéralité : sous activation de l'hémisphère droit*

Certains auteurs ont proposé que l'alexithymie puisse être liée à un dysfonctionnement de l'hémisphère droit (HD) (J. D. Parker et al., 1993). Plusieurs études auraient en effet montré l'implication préférentielle de l'HD dans le traitement d'informations émotionnelles.

Ainsi, des patients cérébro-lésés à droite seraient plus sujets aux troubles du comportement (Gainotti, 1999) et présenteraient des troubles de la reconnaissance des émotions faciales (Sifneos, 1988). Blonder et al. (1991) ont observé que les sujets atteints de lésions dans l'HD présentent plus de difficultés à juger le contenu émotionnel dans une phrase.

Chez le sujet sain, un biais perceptuel gauche est observé lors d'une tâche de jugement de visages chimériques, les sujets jugeant les visages chimériques gauches traités par l'HD- comme plus émotionnels en comparaison à leur image miroir (Moreno, Borod, Welkowitz, & Alpert, 1990). Ce biais perceptuel est cependant nettement moins marqué chez le sujet alexithymique, et ceci uniquement pour les visages à contenu émotionnel (Jessimer & Markham, 1997). En outre, une hyper activation de l'hémisphère gauche a été montrée chez le sujet sain alexithymique lors d'une tâche de mouvements latéraux conjugués des yeux. En effet, le score de la TAS 20 était significativement corrélé au mouvement des yeux préférentiellement situé à droite, signe d'une activation plus importante de l'HG (Cole & Bakan, 1985). Plus récemment, des études montrent un lien entre le score d'alexithymie et la taille du cortex cingulaire droit (Gündel et al., 2004) ou encore une hypo-activation de celui-ci durant une tâche émotionnelle en TEP pour les sujets ayant un faible niveau de conscience émotionnelle (inversement, un haut niveau d'alexithymie) (Lane, Kivley, Du Bois, Shamasundara, & Schwartz, 1995).

5.3 *Hypothèse d'un trouble du transfert inter-hémisphérique*

Sur le plan de l'information émotionnelle, l'hémisphère droit, fonctionnant de manière holistique et non consciente, sous-tendrait la perception et l'expression non verbale des émotions, ainsi que les images mentales complexes à la base de leur symbolisation (Gazzaniga, 1992). L'hémisphère gauche pour sa part, spécialisé dans le traitement des informations verbales et conscientes traiterait l'information sur le mode analytique, et jouerait un rôle dans l'interprétation assignée à une information. Selon cette perspective, c'est la coopération et coordination des informations traitées par l'HD et l'HG qui permettrait l'accès à une signification complète des messages émotionnels (Luminet et al., 2013). Une communication inter-hémisphérique serait indispensable pour une régulation émotionnelle adéquate (Wingbermuehle, Theunissen, Verhoeven, Kessels, & Egger, 2012). Ainsi, Hariri

et al. 2000 montrent que la modulation d'une réponse émotionnelle est sous-tendue par des systèmes de plus haut niveau impliquant l'intégration des spécialisations fonctionnelles des deux hémisphères : capacités verbales de l'HG et capacités d'évaluation et de régulation de l'HD.

Sur la base de ce modèle, plusieurs auteurs ont proposé que l'alexithymie soit liée à un trouble du transfert inter-hémisphérique.

Parmi eux, Hoppe et Boggen (1977) ou encore Tenhouten et al. (1986), observent des similarités sur le plan de la pensée opératoire et d'une alexithymie élevée entre des patients ayant subi une déconnexion anatomique (dits patients commissurés) et des patients psychosomatiques.

Zeintlin et al. (1989) utilisent pour leur part une tâche de localisation tactile des doigts (tactile finger localization task) validée comme étant sensible à la détection d'une communication inter-hémisphérique efficace. Les auteurs montrent que les performances des sujets ayant une alexithymie élevée diffèrent significativement des sujets contrôles pour cette tâche, tandis que les sujets à faible alexithymie ont des performances similaires aux témoins.

5.4 *Alexithymie et neuroimagerie*

Plus récemment, des études en TEP et en IRMf ont permis d'explorer les patterns d'activation cérébrale lors d'une tâche émotionnelle chez le sujet alexithymique. Ainsi, Huber et al. (2002) montrent que les sujets contrôles activent plus le CCA, le corps calleux et le gyrus frontal supérieur et inférieur droits par rapport aux sujets non alexithymiques lors d'une tâche de rappels de souvenirs autobiographiques émotionnels. A contrario, les sujets alexithymiques présentent plus d'activation dans le cunéus, le précuneus, le thalamus, les zones fronto-médiales gauches, temporales et le cervelet. Des résultats similaires ont été également objectivés avec des protocoles de visualisation d'expressions faciales (Kano et al., 2003), de scènes visuelles (Berthoz et al., 2002), de clips vidéo (Karlsson, Näätänen, & Stenman, 2008) et même en situation de perception non consciente (Reker et al., 2010) avec à la fois des sous-activations de certaines zones cérébrales et mobilisation supplémentaire d'autres aires.

Ces données suggèrent un traitement émotionnel distinct entre les sujets alexithymiques et non alexithymiques et montrent la complexité de la question d'un corrélât neuronal.

De récentes revues et méta-analyses (Pouga, Berthoz, de Gelder, & Grezes, 2010; van der Velde et al., 2013), ont permis de mettre en perspective les données issues de la neuro-imagerie, et dégagent des

structures cérébrales déterminantes dans l'alexithymie, notamment le cortex cingulaire antérieur et l'insula.

En revanche, le CPF et l'amygdale seraient médiatrices du processus affectif général mais n'auraient pas de rôle explicite ou crucial dans l'alexithymie (Wingbermhle et al., 2012).

Plus précisément, l'alexithymie est souvent associée à une diminution de l'activité de l'aire motrice supplémentaire, des aires prémotrices ainsi que du CPF dorso-médian, face à des stimulations émotionnelles négatives. Il s'agit là d'aires cérébrales connues pour leur rôle dans l'empathie et la régulation émotionnelle. Avec le cortex orbito-frontal, elles contribuent à l'expérience émotionnelle. Une moindre réponse amygdalienne est également observée, contribuant probablement à un moindre engagement lors de l'encodage des stimuli émotionnels négatifs. Face à des stimulations positives, une moindre activation au niveau de l'insula droite et du précunéus est souvent répertoriée chez le sujet alexithymique. Le cortex insulaire est connu pour avoir un rôle crucial dans la représentation des états sensoriels, des sentiments de soi et des autres et l'intégration de ces données contribue à une pleine conscience émotionnelle.

En outre, indépendamment de la valence, le cortex cingulaire est presque systématiquement cité, soit en termes d'une moindre activation notamment des parties les plus antérieures/rostrales, soit en termes d'activation supplémentaire, notamment dans le CCA médial/dorsal voir le cortex cingulaire postérieur.

Une augmentation de l'activité des parties les plus postérieures/dorsales du cortex cingulaire, connues pour leur rôle dans les aspects cognitifs des émotions (Etkin et al., 2011) peut être interprétée comme le reflet d'une demande cognitive plus importante lors du traitement émotionnel chez le sujet alexithymique (van der Velde et al., 2013).

Les parties les plus antérieures, dites « parties émotionnelles » du CCA interviennent dans le processus de régulation émotionnelle et sous-tendent l'expérience émotionnelle et le contrôle des émotions. En outre, le cortex cingulaire, de par ses liens avec le système végétatif, aurait également un rôle dans les états d'activation corporelle, permettant ainsi une adaptation comportementale adéquate (Critchley et al., 2003).

Par ailleurs, Mériau et al. (2006) dans une étude de la connectivité anatomique, objectivent à la fois une diminution de la connectivité du CCA dorsal avec les zones préfrontales chez le sujet alexithymique, et une augmentation de cette même connectivité avec l'amygdale. Ces résultats semblent illustrer un défaut de communication entre les aires limbiques et les aires du néocortex dans

le traitement émotionnel du sujet alexithymique et rappellent les premières théories neuro-anatomiques formulées par Nemiah (1977).

5.5 *Substrat neuro-immunologique et neurochimique de l'alexithymie*

Une association entre dysrégulation immunitaire et alexithymie a également été suggérée notamment en termes de déséquilibre pro-inflammatoire (De Berardis et al., 2014) ou neurochimique (Chalah & Ayache, 2017). A ce propos, Larsen et al. (2003) ont suggéré que l'alexithymie est liée à un déficit de la transmission dopaminergique dans le CCA ou le COF qui sont fortement connectés aux noyaux de la base, contribuant à l'expérience émotionnelle.

Chapitre 3 La sclérose en plaques

1. Données générales

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie neurologique fréquente chez l'adulte jeune. Elle en serait la première cause de handicap sévère non traumatique acquis (Noseworthy, Lucchinetti, MOSES RODRIGUEZ, & Weinshenker, 2000). Caractérisée par une attaque auto-immune chronique du système nerveux central (SNC), sa symptomatologie clinique est polymorphe et son décours clinique complexe.

1.1 Epidémiologie

Avec plus de 2 millions de personnes concernées par la maladie, la SEP est une pathologie fréquente inégalement représentée à travers le monde. Ainsi, la SEP est plus fréquente dans les hautes latitudes, loin de l'équateur, et majoritairement dans des populations d'origine caucasienne. Ces zones incluent l'Europe, l'Amérique du nord ; le sud du Canada, et l'Océanie, avec plus de 100 cas pour 100000 habitants. En revanche la maladie est plus rare en Asie, en Amérique du Sud et en Afrique noire (moins de 5 cas pour 100000 habitants) (Milo & Kahana, 2010). On parle ainsi de gradient nord-sud (cf figure 8).

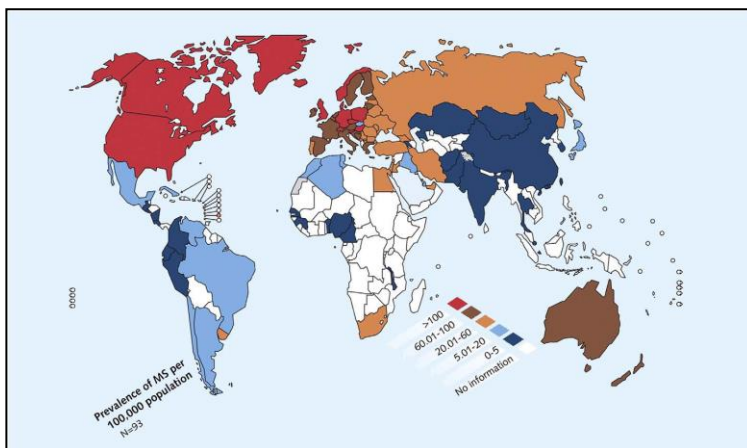


Figure 8 : répartition mondiale de la prévalence de la sclérose en plaques par 100.000 habitants. On observe un gradient nord-sud, avec en *rouge* les parties du monde les plus touchées par la maladie, et en *blanc* celles qui le sont le moins. D'après Milo et Kahana (2010).

En France, la SEP touche entre 65 et 90000 personnes, avec une prévalence estimée à 94,7 personnes atteintes pour 100000 habitants et une incidence de 7,6 à 8,8 nouveaux cas pour 100000 habitants.

L'étude de la répartition géographique montre que le Nord-Est, (dont l'Alsace) est plus touché par la maladie, tandis que les régions les moins concernées sont Paris et les zones du sud-ouest (Fromont et al., 2010).

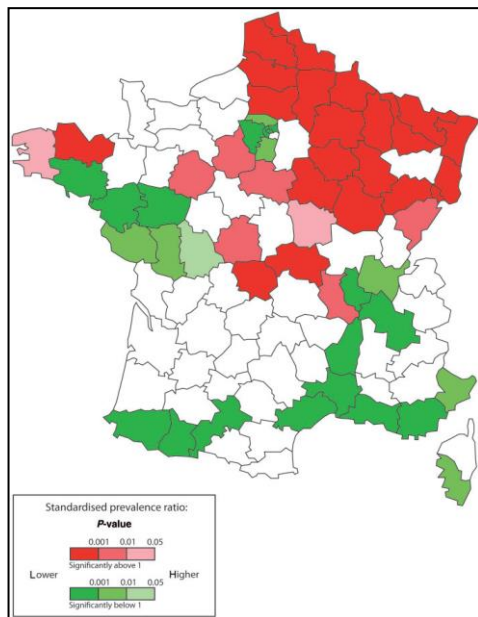


Figure 9 : Ratio de prévalence standardisé de la sclérose en plaque au sein de chaque département français selon leur importance. Les départements en rouge sont ceux où la prévalence est la plus élevée en comparaison à la moyenne française. Les départements en vert correspondent à ceux qui ont la plus basse prévalence en comparaison à la moyenne française. D'après Fromont et al. (2010).

1.2 Facteurs explicatifs

Si la cause de cette maladie reste non élucidée, un consensus a émergé auprès des scientifiques pour dire que ce sont des facteurs génétiques favorables à son développement, sous l'influence d'autres facteurs, notamment environnementaux, qui interviennent dans la SEP (Milo & Kahana, 2010).

1.2.1 Facteurs génétiques : l'hypothèse d'une susceptibilité génétique

Le risque de développer une SEP est légèrement plus élevé lorsqu'un membre de la famille est atteint (avec un rapport de 1/50) (G. Ebers et al., 2004) et conduit à envisager cette maladie comme étant à prédisposition génétique. En revanche, l'inégale répartition géographique de la SEP pourrait s'expliquer par le partage et l'expression de certains allèles. Près d'une centaines de gènes ont ainsi

été identifiés comme étant associés à la maladie (Brassat, 2010), et sont connus pour leur rôle dans le système immunitaire. Par exemple, le gène HLA code pour la reconnaissance des cellules du soi par le système immunitaire, et les récepteurs de l'interleukine 2 et 7 sont des médiateurs chimiques du système immunitaire (Milo & Kahana, 2010).

1.2.2 Facteurs environnementaux

Face à cette distribution géographique irrégulière à travers le monde, des auteurs se sont interrogés quant au rôle de la vitamine D dans la SEP. Synthétisée naturellement lorsque le corps est exposé au soleil (Holick, 1987), cette vitamine jouerait un rôle protecteur sur le système immunitaire (Ramagopalan et al., 2009). Dans la SEP, Ebers et al. (2008) montrent que le taux de radiation ultraviolet mesuré par satellite est inversement proportionnel à la prévalence de la SEP. La vitamine D aurait un effet protecteur dans le risque de développer la SEP (Munger et al., 2004) en interagissant avec le matériel génétique, mais elle n'aurait pas d'effet bénéfique une fois la maladie installée (Ramagopalan et al., 2009).

Par ailleurs, une théorie hygiéniste postule que le fait d'être en contact ou infecté tôt dans l'enfance par des agents infectieux aurait un effet protecteur contre la SEP tandis que le fait d'y être exposé plus tard favoriserait son déclenchement (Milo & Kahana, 2010). En revanche, une théorie de la prévalence (Kurtzke, 2005) postule pour sa part que la SEP est liée à la présence d'agents pathogènes communs à une région tel que le virus de Epstein –Barr, responsable de la mononucléose infectieuse, le virus de l'herpès (HHV-8) 32, ou encore la bactérie *Chlamydia pneumoniae* (Ascherio & Munger, 2007).

Enfin, des études auraient montré un risque accru de développer la SEP chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. De plus, les patients fumeurs auraient une maladie plus sévère (Hawkes, 2007).

1.3 *Physiopathologie de la SEP*

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire auto-immune du SNC. Pour une raison encore non élucidée, des cellules immunitaires, les lymphocytes T, traversent la barrière hémato-encéphalique qui leur est normalement imperméable et entrent dans le SNC. Les lymphocytes T activés libèrent un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires qui s'attaquent aux oligodendrocytes et aux différentes protéines de la myéline, comme si elle était un corps étranger. La gaine de myéline est en souffrance voire est détruite (Brassat, 2010). D'autres cellules interviennent dans cette agression

inflammatoire, telles que les macrophages, les cellules microgliales et lymphocytes B qui participent à la production d'anticorps dirigés contre la myéline. En plus de détruire la myéline, ces anticorps vont également modifier l'activité qui produit cette myéline: les oligodendrocytes (Debouverie, Lanotte, & Pittion-Vouyovitch, 2011).

1.4 Diagnostic de la SEP

Le diagnostic de la SEP repose sur la conjonction d'un ensemble d'éléments cliniques et paracliniques évolutifs en l'absence de toute autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.

Parmi les examens effectués, on note un examen neurologique cherchant à préciser la symptomatologie clinique du patient, des potentiels évoqués, ainsi qu'une ponction lombaire. A ceci s'ajoute une IRM cérébrale et médullaire, qui apparaît être un outil particulièrement informatif dans le diagnostic de la SEP.

Son interprétation repose sur les critères de Mc Donald (Polman et al., 2011). Les premiers critères ont été publiés en 2001 (McDonald et al., 2001), révisés en 2005 (Polman et al., 2005) puis en 2010 (Polman et al., 2011). Ces derniers sont d'une plus grande utilité clinique car ils permettent un diagnostic plus rapide, tout en gardant une très bonne sensibilité (71,8%) et spécificité (87%). Ainsi, leur valeur prédictive positive est de 79,2%.

Les séquences conventionnelles d'imagerie en pratique clinique de la SEP montrent des zones d'hyper signal en T2 (c'est-à-dire très blanches), ovoïdes, de taille variable et sans effet de masse sur les autres ventricules. Elles marquent l'œdème et la démyélinisation. En T1, ces lésions apparaissent sous forme de trous noirs.

La séquence T2 Flair permet de supprimer le signal du liquide céphalo-rachidien et ainsi de mieux mettre en avant les lésions péri-ventriculaires et juxta-corticales typiques de la SEP.

Enfin, la prise de contraste de certaines lésions par l'injection de gadolinium met en avant l'activité inflammatoire et permet de différencier les lésions anciennes des lésions plus récentes. Ce point est indispensable car il permet d'éviter un diagnostic à tort.

Critères de McDonald :

Les précédentes versions des critères de Mc Donald interprétaient l'IRM sur la base des critères de Barkhof/Tintoré (Barkhof et al., 1997) pour juger de la dissémination spatiale. Cependant ces critères

ont été jugés trop complexes à interpréter pour des non spécialistes de la neuro-imagerie. Ces critères ont ainsi été simplifiés et remplacés par ceux de Swanton et al. (2003).

Une dissémination spatiale correspond à au moins une lésion T2 dans au moins 2 à 4 localisations considérées comme caractéristiques de la SEP et spécifiés dans les critères originaux de Mc Donald (juxta-corticale – péri-ventriculaire – sous-tentorial et médullaire). La dissémination temporelle des critères de Mc Donald de 2005 requérait un délai de 30 jours entre l'IRM de base et la nouvelle IRM. Ce délai a été supprimé, n'ayant aucune incidence sur la spécificité du diagnostic. Aussi les critères actuels de 2010 requièrent des lésions en T2 objectivées lors d'une IRM de base puis l'apparition de nouvelles lésions en T2 peu importe le délai vis à vis de l'IRM de base. En 2013, une révision de ces critères a été proposée. Les critères de forme rémittente et forme progressive ont été maintenus, mais en prenant en compte la notion d'activité (Lublin, 2014).

Tableau 1 Tableau récapitulatif des critères révisés de Mc Donald pour le diagnostic de SEP. D'après Audoin et Casez, 2012.

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion ET un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périvericulaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés) - ou si le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCL)	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périvericulaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés) - ou si le patient présente une nouvelle poussée
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) ET deux des trois critères suivants : - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (≥ 1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périvericulaire, juxtacorticale, sous-tentorielle) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (≥ 2 lésions T2 médullaires) - Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)

*si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la(les) lésion(s) symptomatique(s) n'est (ne sont) pas prise(s) en compte dans ce calcul

1.5 Symptomatologie clinique

La symptomatologie clinique polymorphe de la SEP est le reflet de la dissémination spatiale des lésions cérébrales caractéristiques de cette pathologie.

Ils associent le plus souvent des *troubles sensitifs* (signe de Lhermitte, paresthésie, sensation de fourmillements), *moteurs* (mono-parésie, sensation de fatigue musculaire et physique, réduction de périmètre de marche, etc.), et *visuels* (névrite optique rétrobulbaire) (Debouverie et al., 2011).

A ceci s'ajoutent des *troubles vésico-spinctériens et sexuels* (constipation, sentiment d'impériosité, etc.) ; *des atteintes du tronc cérébral* (paralysie faciale, névralgies et dysarthrie) et des *manifestations cérébelleuses*.

Des troubles *neuropsychologiques* et de *l'humeur* font également partie de la symptomatologie clinique dans la SEP et feront l'objet d'une plus grande attention dans la section suivante.

Enfin, la *fatigue* est une plainte extrêmement fréquente dans la SEP.

Focus sur la fatigue dans la SEP

Selon les études, 50 à 90% des malades s'en plaindraient (Debouverie, Pittion-Vouyovitch, & Guillemin, 2009) et 50% des patients la considèrent comme l'un des trois symptômes les plus sévères de la maladie (Fisk, Pontefract, Ritvo, Archibald, & Murray, 1994). Sa physiopathologie est encore mal comprise, et ferait intervenir des *mécanismes centraux, périphériques* et *immunologiques*. Dans la SEP, cette fatigue présenterait des caractéristiques propres. Plus sévère et plus fréquente que la fatigue normale, elle s'installerait rapidement, après un effort minimal et avec un temps de récupération plus long (Debouverie et al., 2009). L'échelle EMIF-SEP est une échelle de fatigue validée en langue française et adaptée pour les patients atteints de la SEP (Debouverie, Pittion-Vouyovitch, Louis, & Guillemin, 2007). A travers cet outil, quatre dimensions de la fatigue sont évaluées : physique, psychologique, cognitive de même que le rôle social.

Le score EDSS: estimation du handicap dans la SEP

L'Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983) est un système de cotation qui permet au clinicien d'évaluer l'état et l'évolution neurologique du patient. Quatre fonctions majeures sont évaluées dans cette échelle : la fonction pyramidale, la fonction du tronc cérébral, la fonction sensitive et la fonction cérébelleuse. A ceci s'ajoutent quatre fonctions dites mineures : la fonction visuelle, la fonction vésico-sphinctérienne, la fonction mentale et autres. L'échelle varie entre des scores allant de 0 (pas d'atteinte neurologique) et 10 (décès du patient lié à la SEP).

1.6 Evolution des symptômes et formes cliniques de la SEP

L'évolution de la symptomatologie clinique est très variable d'un individu à l'autre. Quatre formes cliniques ont été identifiées dans la SEP (Lublin & Reingold, 1996).

La forme rémittente-rémittente (RR) : elle se manifeste par une phase de poussée, puis une rémission complète ou avec séquelles. La période entre deux poussées doit être marquée par une faible progression de la maladie. Il s'agit de la forme la plus fréquente, concernant environ 85% des patients. Elle peut évoluer vers une SEP progressive.

La forme primaire-progressive (PP) : évolution d'emblée progressive, avec des phases de plateau et de légères améliorations mais qui restent mineures. Plus rare, elle concernerait environ 15% des patients, et est généralement diagnostiquée plus tardivement (vers 40 ans).

La forme secondairement progressive (SP) : débute initialement avec une forme rémittente, puis se poursuit par une progression continue de la maladie avec ou sans poussées occasionnelles et de mineures rémissions.

La forme progressive avec poussées : le début de la maladie est d'emblée progressif, mais est marqué par des phases de poussées aiguës clairement identifiées avec ou sans rémission. Elle concernerait 5 à 10% des patients.

Deux catégories supplémentaires peuvent être ajoutées à ces précédentes formes. D'une part le syndrome cliniquement isolé (SCI) qui est un premier évènement démyélinisant, s'accompagnant d'une symptomatologie clinique et de modification à l'IRM. Le SCI est un facteur de risque à développer une SEP clinique définitive. Sa prise en charge thérapeutique précoce permet en revanche de retarder l'apparition d'une seconde attaque démyélinisante (Kappos et al., 2009).

Par ailleurs, le terme « syndrome radiologique isolé » est décrit pour les patients montrant des lésions à l'IRM qui suggèrent une SEP, mais sans présentation de symptômes cliniques associés (Okuda et al., 2009).

1.7 Traitements

A l'heure actuelle aucun traitement ne permet de « guérir » de la sclérose en plaques. La prise en charge médicamenteuse est de trois sortes :

Les traitements lors de poussée avec prises de corticoïdes qui permettent de limiter la durée et l'intensité de la poussée. Les traitements de fond, dominés par les immunomodulateurs et immunosuppresseurs, qui permettent de réduire la fréquence des poussées et l'avancée de la maladie. Enfin, les traitements symptomatiques, qui visent à soulager les symptômes du quotidien (Anlar, 2009).

1.8 Conséquences fonctionnelles de la SEP : faire face à la maladie

La sclérose en plaque est une maladie dont l'âge de diagnostic dans 70 % des cas se situe entre 30 et 40 ans, touchant des jeunes adultes en plein projet de vie personnel et professionnel.

Les symptômes invalidants de cette maladie engendrent des difficultés fonctionnelles diverses au quotidien. Tant le handicap physique que cognitif voire émotionnel sont source d'une perte de qualité de vie chez ces patients (Montel & Bungener, 2010a; Turpin, Carroll, Cassidy, & Hader, 2007) et contribuent, avec la fatigue, à l'arrêt précoce de leur activité professionnelle (K. L. Johnson et al., 2004).

A ceci s'ajoutent l'imprévisibilité de la maladie, dont le décours inconnu à court terme comme à long terme engendre un sentiment d'anxiété chez ces patients (Janssens et al., 2004) et limite ceux-ci dans leurs engagements dans des projets de vie. Cette précarité médicale, financière et affective nécessite une adaptation psychologique.

Les stratégies de coping se définissent comme « la mise en place d'efforts cognitifs et comportementaux destinés à gérer les demandes externes et internes (et les conflits entre les deux) qui sont évaluées comme épuisant ou excédant les ressources de la personne » (Lazarus & Folkman, 1984). Le coping prend ainsi en compte toutes les réponses cognitives et comportementales qu'un sujet va mettre en place afin de contrôler et modérer l'impact de cette situation stressante. Il renvoie à des stratégies flexibles, différenciées et adaptées à la situation. Deux grands types de coping ont été identifiés. La stratégie de coping centrée sur l'émotion, qui permet d'influencer le vécu émotionnel négatif engendré par la situation jugée stressante sans action directe sur la cause du problème. Et la stratégie de coping centrée sur le problème, qui vise à agir sur la situation en vue de la modifier. Le sujet participe activement à modifier sa relation avec l'environnement (S. R. Montel & C. Bungener, 2007).

A ceci, peut aussi s'ajouter la stratégie de coping centrée sur la recherche de soutien social (c'est-à-dire de recherche de la présence de l'autre pour obtenir son aide) ; et le coping centré sur l'évitement (en faisant appel à la diversion sociale ou à la distraction) (Endler & Parker, 1990).

Certaines stratégies de coping sont jugées plus adaptatives que d'autres. Ainsi, les stratégies de coping centrées sur l'émotion et l'évitement permettent de limiter la détresse émotionnelle sur le moment, et ainsi de préserver un équilibre émotionnel à court terme tandis qu'à long terme les effets de ces stratégies semblent porter préjudice au bien-être (Hazanov, Kaiser, & Stephane, 2009). Les stratégies centrées sur les problèmes seraient pour leur part plus adaptatives, et généreraient, pour le sujet, moins d'effets psychologiques que ceux focalisés sur le vécu émotionnel.

Coping et SEP :

Les patients SEP présentant des stratégies de coping centrées sur le problème auraient une meilleure qualité de vie que ceux ayant recours aux stratégies émotionnelles (Aikens, Fischer, Namey, & Rudick, 1997). De plus, le recours aux stratégies centrées sur les émotions serait prédictif d'une augmentation des symptômes dépressifs.

Les patients atteints de SEP rémittente usent de plus de stratégies de type émotionnel que les sujets atteints de SEP progressive, ceux-ci ayant plus recours à des stratégies de coping de type instrumental. Ceci suggère que l'imprévisibilité de la maladie influence sur le type de stratégie utilisé (S. Montel & C. Bungener, 2007).

Il existerait par ailleurs un lien entre la durée de maladie et le style de coping : plus les sujets avancent dans la maladie, moins ils utilisent de stratégies de coping de type instrumental, signe d'une meilleure adaptation à la maladie. Enfin, une étude a montré que des informations précises données au patient dès l'annonce du diagnostic pouvait diminuer les effets néfastes concomitants à de mauvaises stratégies de coping (Ward et al., 2004).

2. SEP et processus cognitifs

2.1 SEP et troubles cognitifs

Selon les études, 43 à 70% des patients atteints de la SEP présenteraient des troubles cognitifs, ces taux variant selon la population étudiée, le type de tests utilisé ou encore les cut-off appliqués (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Présents à tous les stades de la maladie (Piras et al., 2003), les troubles cognitifs ont des conséquences fonctionnelles non négligeables au travail comme à domicile et seraient liés à une moindre qualité de vie (M. P. Amato et al., 1995).

La SEP, de par ses lésions diffuses et disséminées sur l'ensemble du cerveau, affecte de nombreux domaines cognitifs, incluant plus notablement l'attention, la vitesse de traitement et la mémoire épisodique (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

La baisse de la vitesse de traitement est un déficit caractéristique dans la SEP et prédit le déclin cognitif à long terme (Bergendal, Fredrikson, & Almkvist, 2007). Elle s'accompagne fréquemment d'autres déficits cognitifs de plus haut niveau, notamment de la mémoire de travail. A eux deux, ces déficits peuvent entraîner une difficulté à faire face à une demande cognitive plus importante (Lengenfelder et al., 2006).

Les déficits dans les processus attentionnels plus complexes, tels que l'attention soutenue ou l'attention divisée semblent plus fréquents dans les formes progressives (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

En revanche, la plainte mnésique est très fréquente dans la SEP et les études qui confirment son altération sont nombreuses (Thornton & Raz, 1997; Zakzanis, 2000). 40 à 65% des patients présenteraient ainsi une altération mnésique (Rao et al., 1993). Les déficits de mémoire épisodique ont été initialement expliqués par un défaut d'encodage et de récupération, mais une lenteur d'apprentissage est également observée ainsi qu'une sensibilité à l'interférence rétroactive (Saenz, Bakchine, Jonin, & Ehrlé, 2015). Les atteintes du stockage seraient plus rares. Ces difficultés mnésiques semblent indépendantes de la durée d'évolution, et de la présence d'une autre perturbation cognitive ; cependant un handicap supérieur à 3 constituerait un risque accru à développer ce type de difficulté (Saenz et al., 2015).

Les troubles exécutifs, qui concernent 15 à 20% des patients (Fischer, 2001; Rao et al, 1991) sont susceptibles de toucher tous les processus (Drew et al, 2008), et particulièrement l'inhibition (Arnett et al., 1997), la flexibilité (Drew, Tippett, Starkey, & Isler, 2008; Rao & Hammeke, 1987), les fluences

verbales (Drew et al., 2008; Julie D Henry & Beatty, 2006) et le raisonnement (William W Beatty & Monson, 1996; Drew et al., 2008).

En outre, ces épreuves étant fréquemment soumises à une pression de temps, il n'est pas toujours possible de dissocier les effets liés à une baisse de la vitesse de traitement de difficultés purement exécutives.

Le degré d'atteinte cognitive dépend également de la forme de la maladie. Les formes progressives auraient une atteinte cognitive plus étendue et plus sévère, notamment de la vitesse de traitement, de l'attention, de la mémoire de travail, des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique verbale, tandis que les formes rémittentes seraient limitées à une atteinte de la vitesse de traitement et de la mémoire de travail (A. Ruet, M. S. Deloire, J. Charre-Morin, D. Hamel, & B. Brochet, 2013).

De manière générale, les déficits cognitifs, surtout dans les formes rémittentes en début de maladie, sont subtils et requièrent une évaluation précise avec des outils sensibles (Rocca, 2015), en prenant en compte les facteurs confondants tels que les troubles de l'humeur et la fatigue, souvent présents dans la SEP (Benedict et al., 2005).

Si certains auteurs ont en effet identifié un lien entre déficits cognitifs et fatigue (Andreasen, Spliid, Andersen, & Jakobsen, 2010) l'interaction et la causalité de ces facteurs reste débattue : est-ce la fatigue qui majore les troubles cognitifs ou les troubles cognitifs sont-ils à l'origine d'une fatigue plus importante (Maria A Rocca et al., 2015)?

La dépression affecterait pour sa part particulièrement les fonctions exécutives (Arnett, Higginson, & Randolph, 2001). Par ailleurs, les facteurs confondants de fatigue et de dépression complexifient la question de leurs interactions avec la cognition, et ceci requière l'utilisation d'outils adaptés à la pathologie.

2.2 *SEP, cognition et imagerie*

2.2.1 Cognition et imagerie morphologique

Dans la SEP, l'imagerie conventionnelle en T1, T2, ou T2 rehaussée au gadolinium constituent des repères cliniques fiables pour la mise en évidence des lésions démyélinisantes focales typiques de la SEP (Massimo Filippi & Rocca, 2005). Pourtant, les études qui portent sur le lien entre déficits cognitifs et imagerie conventionnelle à partir des signaux hyper-intenses en T2 ou hypo-intenses en T1

montrent des résultats modestes que la littérature nomme dissociation clinico-radiologique (M Filippi et al., 2010).

Ainsi, certaines études rapportent des corrélations entre des performances neuropsychologiques et le volume lésionnel global (Deloire et al., 2005; Fulton et al., 1999; Rao, Leo, Haughton, Aubin-Faubert, & Bernardin, 1989; Marco Rovaris et al., 2000; Swirsky-Sacchetti et al., 1992) ou local (Arnett et al., 1994; Miki et al., 1998; M Rovaris et al., 1998). Dans certains cas, la charge lésionnelle observée en T2 serait même prédictive des déficits cognitifs (Rao et al., 1989; Swirsky-Sacchetti et al., 1992).

En revanche, d'autres études échouent à montrer de tels liens. Pour Calabrese et al, 2009, ni le volume lésionnel de la substance blanche ni le nombre de lésions ne permettent de différencier les patients à troubles cognitifs des autres et des résultats similaires sont retrouvés dans d'autres études (Heesen et al., 2010; Lin, Tench, Morgan, & Constantinescu, 2008).

Des analyses post-mortem du tissu cérébral ont pu mettre en avant la faible spécificité des hypersignaux en T2, du fait de leur hétérogénéité anatomo-pathologique, ce qui expliquerait la divergence des résultats précités. Ces lésions peuvent en effet refléter la présence d'œdèmes, le processus inflammatoire, le phénomène de démyélinisation et de remyélinisation, la gliose ou encore la perte axonale (M Filippi et al., 2010). Les hypo-signaux en T1, moins étudiés, ont montré des résultats légèrement plus concluants, probablement parce qu'ils sont le reflet d'une mort axonale, plus spécifique et empêchant la réorganisation corticale.

De plus, la SEP concerne à la fois une atteinte de la substance blanche mais aussi de la substance grise. Ce processus neurodégénératif semble se superposer au phénomène inflammatoire et serait présent dès les premiers stades de la maladie (Massimo Filippi & Rocca, 2005).

Ainsi, les études de quantification du volume (mesure de l'atrophie) montrent des corrélations clinico-radiologiques plus concluantes, probablement car elles objectivent le processus le plus destructif de la pathologie de la SEP, avec perte axonale et/ou mort neuronale (M Filippi et al., 2010). Tant le degré d'atrophie que la localisation de celle-ci permettent de différencier les patients préservés sur le plan cognitif des patients atteints.

L'atrophie globale de substance blanche et grise apparaît très tôt dans la maladie, et prédit les troubles cognitifs (Zivadinov et al., 2001). En revanche, si l'on s'intéresse au type de tissu atteint, il semble qu'uniquement la perte de substance grise soit liée aux troubles cognitifs (Gioia et al., 2007). En particulier, cette atrophie globale corrèle avec une baisse des performances en mémoire épisodique verbale, en attention et en fluence verbale (M. Amato et al., 2004).

Des approches plus spécifiques ont permis de montrer un lien étroit entre perte de substance grise et fonction sous-tendue par cette zone cérébrale. Ainsi, les troubles de mémoire épisodique verbale ont été reliés à l'atrophie hippocampique (Sicotte et al., 2008), l'atrophie du thalamus corrèle avec un ensemble de dysfonctionnements cognitifs dont la vitesse de traitement (Houtchens et al., 2007), et l'atrophie des zones préfrontales avec les performances aux fonctions exécutives et attentionnelles (Benedict et al., 2006; Morgen et al., 2004). Enfin, l'atrophie de la substance grise profonde a également été mise en relation avec des déficits cognitifs, notamment avec la vitesse de traitement (Batista et al., 2012).

Sanfilippo et al. (2006) se sont intéressés pour leur part à la contribution spécifique de l'atrophie de chaque tissu. Il en ressort que l'atrophie de la substance blanche est plus liée à un amoindrissement de la vitesse de traitement et de la mémoire de travail, tandis que l'atrophie de la substance grise serait associée aux troubles de la mémoire verbale, à l'euphorie et à la désinhibition.

De manière générale, il semble que les phénomènes de dysconnexion entre des zones corticales et des structures grises plus profondes seraient secondaires à l'atteinte de la substance blanche qui interrompt la communication efficace entre plusieurs zones cérébrales (M Filippi et al., 2010).

Par ailleurs, l'imagerie conventionnelle ne permet pas toujours de quantifier l'étendue de l'altération parenchymateuse (Massimo Filippi & Rocca, 2005). Une substance blanche ou grise présentant des anomalies microscopiques « apparemment normales » avec ce type de séquences, bien que les études post-mortem confirment leur altération. Il en résulte donc des cartographies lésionnelles cérébrales incomplètes. A ce titre, des techniques d'imagerie non conventionnelle ont permis d'affiner la détection de telles anomalies, permettant la mise en évidence de « substance blanche ou grise apparemment normale » (respectivement SBAN, et SGAN) mais altérée.

2.2.2 SEP, Cognition et Imagerie non conventionnelle

a. SEP, Imagerie de diffusion et IRM de transfert d'aimantation

L'IRM de transfert de magnétisation/d'aimantation (TA) repose sur la quantification des échanges de protons présents dans les macromolécules (notamment la myéline) et l'eau environnante. Le ratio de transfert d'aimantation va renseigner sur le degré de perte de signal : une diminution de ce ratio représente une perte axonale et myélinique (Toubeh, 2006).

L'imagerie de diffusion va pour sa part s'intéresser aux mouvements de l'eau : les molécules ont tendance à bouger de façon aléatoire et isotropique. Cependant lorsqu'elles sont restreintes à un tissu ou un environnement spécifique, elles vont adopter une direction préférentielle. Leurs mouvements deviennent anisotropiques, et leur mobilité est réduite.

Ainsi, si les molécules d'eau se déplacent particulièrement rapidement dans le liquide céphalo-rachidien, leur vitesse est moins rapide dans la substance grise, et encore moins dans la substance blanche.

L'imagerie de diffusion permet d'acquérir deux types de mesure :

- La diffusivité moyenne (MD), qui mesure le mouvement moléculaire moyen indépendamment de la direction du tissu. Plus la MD est élevée, plus la diffusivité de l'eau est élevée. Ceci serait le reflet d'un plus grand espace, et donc d'une perte axonale et myélinique.

- L'anisotropie fractionnelle (AF) est un indice de prévalence de la diffusivité au sein d'une même direction (Sbardella, Tona, Petsas, & Pantano, 2013). Il s'agit d'une mesure scalaire, entre 0 (liquide céphalorachidien) et 1 (substance grise, substance blanche). La FA informe sur le degré d'alignement et d'intégrité des fibres. Lorsqu'un tissu est lésé, il en devient moins contraignant. Des lésions du parenchyme cérébral vont provoquer davantage de mouvement dans les molécules d'eau, on observera alors une augmentation de leur MD et une FA modifiée.

Dans la SEP, la comparaison des techniques conventionnelles au transfert d'aimantation (TA) montrent que des lésions repérées à travers le TA sont les uniques facteurs corrélant avec les déficits cognitifs (M Filippi et al., 2000). D'autres études ont confirmé que cette technique met en avant une atteinte plus importante du tissu cérébral et que ces lésions sont associées aux troubles cognitifs (Fulton et al., 1999; M Rovaris et al., 1998; Marco Rovaris et al., 2000) même pour des formes bénignes (M. Amato et al., 2008).

En DTI, Dineen et al. (2009) rapportent une corrélation entre l'altération de diverses fonctions cognitives (attention, mémoire de travail, vitesse de traitement, mémoire longue) et une réduction de la FA, et cette anomalie de diffusion ne se superposerait qu'en partie aux lésions issues du T2. De même, Roosendaal et al. (2009) montrent que la diminution de la FA dans le corps calleux est en lien avec un ralentissement de la vitesse de traitement alors que cette région était dénuée de lésion avec le T2.

Cette double observation, entre d'une part, une incomplète superposition des lésions observées en T2 ou en imagerie non conventionnelle, et d'autre part, une corrélation des troubles cognitifs avec ces dernières argumentent en faveur de la présence de lésions invisibles de substance blanche (SNAN). Ce

type de corrélation concerne aussi bien le cerveau entier que des régions plus focales (M Filippi et al., 2010).

Rovaris et al. (2008) montrent pour leur part que les mesures du DTI de la SBAN et de la SGAN de patients à SEP bénigne mais ayant des troubles cognitifs sont similaires à celles de patients à SEP avancée. Les troubles cognitifs sont donc associés très tôt à des lésions structurales qui sont proches de celles d'une maladie avancée. Par ailleurs, Finck et al. (2010) objectivent une corrélation entre les performances au test du California Verbal Learning Test et l'altération du faisceau unciné au DTI, et donc au degré de myélinisation des fibres préfrontales. Ces résultats soulignent une fois de plus que l'altération cognitive est liée à une atteinte des réseaux qui sous-tendent leur bon fonctionnement (M Filippi et al., 2010) et de telles observations ont été également identifiées au niveau de la SGAN. Filippi et al. (2013) montrent à travers une étude longitudinale de 13 ans, que le ratio initial du transfert de magnétisation de la substance grise est l'unique critère associé à une détérioration cognitive sur le long terme.

b. SEP, Cognition et IRMf

Outre la faible spécificité des lésions observées en imagerie conventionnelle, le paradoxe clinico-radiologique peut également s'expliquer par un phénomène de compensation cérébrale, visible en IRMf, qui limite probablement l'expression clinique des troubles cognitifs (Audoin et al., 2005; M Filippi et al., 2010; Maria A Rocca et al., 2015). Ce type de réorganisation cérébrale a été montrée à tous les stades de la maladie (Audoin et al., 2005; Mainero et al., 2004; Maria A Rocca et al., 2009).

Ainsi, chez des patients à atteinte cognitive modérée, des activations cérébrales supplémentaires ou plus intenses par rapport aux témoins sont observées lors d'une tâche attentionnelle, notamment au niveau des zones préfrontales et du cortex pariétal postérieur. De plus, cet effet augmenterait avec la complexité de la tâche. A contrario, les sujets ayant une atteinte cognitive sévère ne montrent pas d'activations supplémentaires (Iris-Katharina Penner, Rausch, Kappos, Opwis, & Radü, 2003).

Le processus de compensation permet donc de limiter l'expression des troubles jusqu'à une certaine mesure (Iris-Katharina Penner et al., 2003). En effet, le degré de réorganisation serait lié à l'atteinte tissulaire (Mainero et al., 2004).

Par ailleurs, des études ayant associé mesures IRMf et mesures structurelles suggèrent que des modifications structurelles de fibres de la substance blanche pourraient être à l'origine de cette réorganisation cérébrale (M Filippi et al., 2010).

Les études en IRMf de repos ont montré que de telles réorganisations cérébrales avaient lieu même lorsque le sujet n'était pas stimulé par une tâche cognitive. Ainsi, une moindre connectivité fonctionnelle des régions antérieures a été montrée dans la SEP lors de l'IRMf de repos, et ces données étaient associées aux troubles cognitifs (Bonavita et al., 2011; Maria A. Rocca & Filippi, 2007) et à une moindre connectivité structurelle des fibres de la substance blanche (Roca et al., 2008). A contrario, de meilleures performances cognitives seraient en lien avec plus de connectivité fonctionnelle entre diverses régions cérébrales (Loitfelder et al., 2011). L'IRMf de repos a permis également de montrer que les patients SEP avaient une moindre capacité à activer ou désactiver des réseaux sous-tendant des processus cognitifs face à la difficulté de la tâche (Rocca et al., 2014). Enfin, la réserve cognitive et cérébrale permettrait d'expliquer les résultats divergents entre les individus (Sumowski et al., 2013).

3. Troubles des affects et modification de la personnalité dans la SEP

Dans la SEP, il convient de différencier les troubles thymiques qui sont des modifications durables de l'humeur, des troubles émotionnels qui sont des réactions affectives transitoires (Michèle MONTREUIL & PETROPOULOU, 2003). La dépression, l'anxiété et l'euphorie pathologique sont des affections fréquentes de l'humeur dans la SEP, tandis que les troubles émotionnels se caractérisent par l'alexithymie, le rire et le pleurer spasmodiques, la labilité émotionnelle et l'incontinence affective. A ceci, doivent être rajoutés les troubles bipolaires et psychotiques que la littérature récente documente dans la SEP ainsi que les modifications de la personnalité.

3.1 *Troubles thymiques*

3.1.1 La dépression

Il s'agit du trouble thymique le plus fréquent dans la sclérose en plaques avec plus de la moitié des patients SEP qui feront une dépression majeure au courant de leur vie (Sadovnick et al., 1996) et près de 20 % dans l'année (Siegert & Abernethy, 2005). D'intensité généralement modérée (Michèle MONTREUIL & PETROPOULOU, 2003), sa prévalence reste plus élevée que dans la population générale (estimée à 15,7%) ou que dans d'autres pathologies chroniques (estimée en moyenne à 9,1 %) (Patten, Fridhandler, Beck, & Metz, 2003)

La dépression influence la qualité de vie des patients SEP (Janssens et al., 2003) et contribue au risque suicidaire voire même au suicide (Anthony Feinstein, 2002). Ainsi, près d'un quart des patients atteints

de la SEP envisageraient un tel acte, et la mort par suicide serait entre 2 et 7 fois plus élevée que dans la population générale. La sévérité de la dépression en constitue l'un des facteurs de risque, avec l'isolement social et l'abus d'alcool (Anthony Feinstein, 2011). Enfin, la comorbidité de la dépression dans la SEP affecte également la compliance au traitement (Mohr & Cox, 2001).

Facteurs explicatifs :

L'étiologie des troubles dépressifs dans la SEP restent encore à comprendre mais un consensus actuel plaide en faveur d'une origine probablement multi-factorielle, où des facteurs psychologiques, sociaux et neurobiologiques, voire immunologiques et génétiques coexisteraient (Goldman consensus group) (Schiffer, 2005).

En particulier, dans les facteurs psychologiques et sociaux, sont évoqués la présence de troubles cognitifs (Gilchrist & Creed, 1994) et la mise en place de stratégies de coping maladaptatives par le patient, qui amplifieraient la sévérité des troubles dépressifs (Arnett, Higginson, Voss, Randolph, & Grandey, 2002).

A ceci s'ajoutent des données inhérentes à la pathologie: son caractère imprévisible, avec la peur d'une perte d'autonomie, et les problèmes d'adaptation qu'elle engendre au quotidien pèsent sur l'état psychique du patient atteint de la SEP, et contribuent probablement à détériorer sa santé mentale (Trapp & Nave, 2008).

Lynch et al. (2001) ont ainsi identifié 4 facteurs prédictifs de la dépression dans la SEP: le coping émotionnel, l'incertitude, la perte d'espoir et le degré de handicap physique (Lynch, Kroenke, & Denney, 2001).

Parallèlement aux facteurs psychosociaux, des arguments en faveur d'une origine neurobiologique de la dépression dans la SEP ont également été avancés. Ainsi, des patients ayant des lésions cérébrales seraient plus déprimés que ceux ayant des lésions médullaires alors que ceux-ci présentent un handicap physique plus sévère. En revanche, les symptômes dépressifs semblent parfois précéder une poussée et régressent avec la disparition des symptômes (S. Montel & C. Bungener, 2007).

Des études montrent par ailleurs des liens entre la dépression, la charge lésionnelle (Bakshi et al., 2000; Anthony Feinstein, 2004; Pujol et al., 2000); l'atrophie et les connexions fronto-pariétale (Bakshi et al., 2000). Une analyse en DTI documente pour sa part que la dépression est liée à une moindre quantité de fibres d'anisotropie des substance blanche et grise apparemment normales dans le lobe temporal (A Feinstein et al., 2010).

Ces données laissent donc supposer que la dépression dans la SEP, notamment lorsqu'elle est majeure, soit liée au phénomène démyélinisant de la maladie.

Enfin, si des études préliminaires avaient évoqué un lien entre symptômes dépressifs et traitement par interféron bêta (Group, 1993); le suivi longitudinal de ces patients infirme cette hypothèse (Porcel et al., 2006).

La symptomatologie clinique de la dépression dans la SEP montre quelques particularités (S. Montel & C. Bungener, 2007). Ainsi, lorsque la dépression est avérée, sont fréquemment observés la colère, l'irritabilité, l'inquiétude et le découragement (Nicholl, Lincoln, Francis, & Stephan, 2001), tandis que les sentiments de culpabilité, de retrait, d'indignité et d'apathie sont plus rares.

En revanche, des symptômes dépressifs subcliniques sont très souvent observés dans la SEP. Cela concernerait près de 50% des patients SEP (A. Feinstein & Feinstein, 2001). Il s'agirait d'un phénomène de dysfonctionnement du contrôle émotionnel sans que les critères de dépression majeure ne soient remplis (Hamel et al., 2015). L'échelle d'humeur dépressive (EHD) (Radat, Ouallet, Brochet, & Jouvent, 2007) a été développée et validée dans la SEP afin de repérer de tels troubles.

En revanche, certains symptômes liés à la maladie, se confondent avec ceux de la dépression. Ceci est le cas par exemple pour la fatigue, le ralentissement, ou la présence de difficultés cognitives.

3.1.2 L'anxiété

Selon les études, l'anxiété concerne entre 14 et 36 % des patients atteints de la SEP (Korostil & Feinstein, 2007) et toucherait plus les femmes (A. Feinstein, O'Connor, Gray, & Feinstein, 1999b; Korostil & Feinstein, 2007). Souvent sous-diagnostiquée, l'anxiété est parfois mal prise en charge dans la SEP. Une étude plus récente estime ainsi l'anxiété à 44,5 % (Wood & Williams, 2007) et concerne surtout le trouble anxieux généralisé, le trouble compulsif obsessionnel, et le trouble panique (Korostil & Feinstein, 2007).

L'anxiété dans la SEP est très souvent perçue comme étant réactionnelle à la maladie et ne semble pas liée à une atteinte cérébrale (Zorzon et al., 2001).

Ainsi, la perception du support social joue un rôle déterminant dans les facteurs de risque à développer un trouble anxieux (Janssens et al., 2004) et lorsqu'elle est associée à la dépression elle multiplie le risque suicidaire, les plaintes somatiques et les dysfonctionnements sociaux (A. Feinstein, O'Connor, Gray, & Feinstein, 1999a). De plus l'anxiété serait en lien avec la perception à court terme de dépendance au fauteuil roulant et non avec le degré de handicap réel (Janssens et al., 2004).

3.1.3 L'euphorie pathologique

Considérée comme « *un état de bien-être, de gaieté, d'optimisme sur un mode désinhibé, contrastant avec l'état physique et environnemental du sujet* » (Montreuil et Pelletier, 2010, p. 37), ce trouble concernerait environ 10 % (Fishman, Benedict, Bakshi, Priore, & Weinstock-Guttman, 2004) et 25 % (Omar Ghaffar & Feinstein, 2007) des patients. Il est assez rare en début de maladie, et est toujours associé à des troubles cognitifs et à un score EDSS élevé.

Des études auraient montré un lien entre ce trouble et une perte de substance grise (Sanfilipo, Benedict, Sharma, Weinstock-Guttman, & Bakshi, 2005; Sanfilipo et al., 2006) et probablement une atteinte de la substance blanche (Fishman et al., 2004). L'euphorie pathologique se distingue d'autres manifestations neuropsychiatriques telles que de l'état maniaque, le rire spasmodique ou encore le déni (Michèle MONTREUIL & PETROPOULOU, 2003).

3.2 Troubles émotionnels

3.2.1 L'alexithymie

La prévalence de l'alexithymie dans la SEP est estimée entre 10 et 53 % (Chalah & Ayache, 2017). Ces divergences de prévalence s'expliquent par le fait que toutes les études ne se basent pas sur les mêmes cut-off. Ainsi, utilisant les normes américaines (cut off TAS 20 > 60) ou françaises (cut-off TAS 20 > 55), Gay et al. (2010) montrent que ce taux varie respectivement entre 23,2 et 38, 2 %. D'autres études utilisant le cut-off français estiment un même ordre de prévalence de l'alexithymie, entre 40 et 50 % (K. Chahraoui et al., 2008; M Montreuil & Lyon-Caen, 1993).

D'autres critères peuvent également faire varier cette prévalence, tels que le genre et l'âge de la cohorte, les variables cliniques des sujets ou les différences méthodologiques (Chalah & Ayache, 2017). Cette alexithymie semble être indépendante des aspects de la maladie tels les troubles cognitifs, le handicap physique mesuré par l'EDSS, la durée et le type d'évolution, ou encore le nombre de poussées. Une analyse longitudinale aurait toutefois montré une corrélation entre le score de la TAS et le nombre de poussées à 5 ans (Chahraoui, Duchene, Rollot, Bonin, & Moreau, 2014). De même, Dulau et al. (2017), utilisant le BVAQ, montrent que l'alexithymie est plus fréquente dans la forme progressive primaire.

En revanche, les sujets SEP alexithymiques apparaissent plus déprimés et plus anxieux que les sujets non alexithymiques (K Chahraoui et al., 2008), et la présence de ce trouble serait même prédictive de la dépression (Bodini et al., 2008; Gay et al., 2010).

La fatigue, qui est un symptôme fréquent dans la SEP, semble également majorée par la présence de l'alexithymie (Bodini et al., 2008; Cinzia Cecchetto et al., 2014). En particulier, la facette « difficulté à identifier émotions » semble prédictive d'une plainte plus importante de fatigue. Les sujets alexithymiques, du fait de leur difficultés d'élaboration psychique, auraient une exacerbation de leur sensations somatiques, et notamment, dans la SEP, celle de la fatigue (Chalah & Ayache, 2017). Une étude longitudinale, et à notre connaissance unique, montre qu'à 5 ans la prévalence de l'alexithymie reste stable dans son score global et pour les composantes difficultés à « décrire ses émotions » et « difficulté à identifier ses émotions ». En revanche, la composante « pensée orientée vers l'extérieur » diminue significativement à travers le temps. Cette modification serait liée à une meilleure adaptation dans l'utilisation de stratégies de défense. Les patients auraient alors moins recours à des préoccupations extérieures qui, dans les premières années de la maladie, leur permettaient d'échapper à une réalité psychique difficile à supporter (Chahraoui et al., 2014).

3.2.2 Le rire et le pleurer spasmodiques

Il s'agit de la survenue involontaire de crises de rires ou de pleurs ou les deux, en l'absence du vécu subjectif correspondant : la personne rit sans hilarité, pleure sans tristesse. (O. Ghaffar, Chamelian, & Feinstein, 2008).

7 à 10% de patients seraient concernés par ce trouble, avec une maladie évoluant depuis plusieurs années et qui souvent est entrée dans la phase progressive (A. Feinstein, Feinstein, Gray, & O'Connor, 1997). Les troubles cognitifs sont très fréquemment associés (Michèle MONTREUIL & PETROPOULOU, 2003), notamment un syndrome dysexécutif et un ralentissement de la vitesse de traitement, probablement en lien avec une atteinte cérébrale (A. Feinstein et al., 1999b). Ainsi, le rire et pleurer spasmodiques impliqueraient un vaste réseau neuronal frontal, pariétal, du tronc cérébral (O. Ghaffar et al., 2008) et même des noyaux de la base et du système limbique. En revanche, ce trouble répondrait favorablement aux traitements antidépresseurs et L-Dopa (O. Ghaffar et al., 2008) (Ghaffar et al., 2008).

3.2.3 Les troubles bipolaires

Les troubles bipolaires seraient deux fois plus fréquents que dans la population générale (Minden & Schiffer, 1990) mais peu d'études existent à ce sujet. De plus, le diagnostic de trouble bipolaire est complexe et peut mener à des confusions (M Montreuil & Pelletier, 2010). Ainsi, l'euphorie à un stade avancé est souvent diagnostiquée à tort comme un trouble bipolaire (Tsuchiya, Byrne, & Mortensen, 2003). Une hypothèse de vulnérabilité génétique a été avancée (Minden & Schiffer, 1990), tandis qu'en 2010, Blanc et al. rapportent le cas d'une patiente ayant présenté des troubles maniaques au cours d'une poussée.

3.2.4 Les troubles psychotiques

Considérée comme rare dans la SEP, la prévalence de la psychose estimée initialement n'excédait pas celle de la population générale (Anthony Feinstein, du Boulay, & Ron, 1992). Cependant ces données ont été remises en cause dans une étude montrant une prévalence de 2 à 3 % (contre 0,5 – 1 % dans la population générale) (Patten et al., 2005).

De même, le nombre de patients psychotiques ayant une SEP est plus élevé que dans la population générale et que dans d'autres maladies neurologiques, suggérant l'existence d'un lien dans la physiopathologie de ces deux entités (Kosmidis, Giannakou, Messinis, & Papathanasopoulos, 2010)

En revanche, tandis que la prévalence de la psychose (non organique) tend à augmenter avec l'âge, dans la SEP son taux est le plus important entre 15 et 24 ans, montrant une spécificité des manifestations psychotiques dans la SEP.

Depuis les 10 dernières années, une série d'études de cas de SEP présentant des traits psychotiques ont été décrits (Berna et al., 2016; Blanc et al., 2010a; Guernion et al., 2013; E. J. Smith, 2009) et pour certains d'entre eux, les manifestations psychotiques précédaient voire menaient au diagnostic de la SEP (Berna et al., 2016).

Si de rares cas, les troubles psychotiques semblaient directement induits par le traitement par corticoïdes (Himmerich, Szegedi, Klawe, Angheliescu, & Müller, 2003), la présence de ces troubles dans la SEP semble plutôt faire suite aux lésions cérébrales liées à la démyélinisation (Kosmidis et al., 2010). Des études en IRM montrent un lien significatif entre troubles psychotiques et lésions temporales (Anthony Feinstein et al., 1992; Reiss, Sam, & Sareen, 2006) et frontales (Blanc et al., 2010b; Guernion et al., 2013).

De manière générale, face à un premier épisode psychotique, l'atypie des symptômes, l'absence d'antécédents psychiatriques personnels et familiaux, et la mauvaise réponse aux traitements psychotropes conventionnels, sont des caractéristiques qui doivent alarmer le clinicien sur un possible diagnostic différentiel, ce dernier s'appuyant essentiellement sur les données de l'IRM (Guernion et al., 2013; Kosmidis et al., 2010).

3.2.5 La labilité émotionnelle et l'incontinence affective

La labilité émotionnelle se manifeste par des changements rapides et spontanés des affects sur une période très courte, tandis que l'incontinence affective fait référence à une émergence soudaine et non maîtrisée d'un affect (M Montreuil & Pelletier, 2010).

Ces troubles concerneraient environ 30 % des patients SEP, dès le début de la maladie, et seraient corrélés à une baisse de l'efficacité mnésique et intellectuelle (Jouvent et al., 1989; Truelle, Palisson, Le Gall, Stip, & Derouesne, 1987).

3.3 *Modification de la personnalité*

Plusieurs études mettent en avant un profil de personnalité dominé par le neuroticisme dans la sclérose en plaques, en comparaison avec des sujets sains (Merkelbach, König, & Sittinger, 2003; I-K Penner et al., 2007). Christodoulou et al. (1999) se basent sur le modèle biosocial de Cloninger (Cloninger, 1987) et montrent que les sujets SEP auraient une moindre « persistance » et plus d'« évitement du danger » que les sujets contrôles. Ces deux types de profil correspondent respectivement au trait consciencieux et de neuroticisme du Big 5 (Benedict et al., 2008). Une moindre extraversion chez le sujet SEP a également été rapportée par Merkelbach et al. (2003).

Si l'on se cantonne aux études portant sur des instruments de mesure propres au Big 5, les données divergent en certains points. Ainsi, Johson, DeLuca et Natelson (1996), trouvent plus de neuroticisme chez des sujets SEP, tandis que Ratsep et al. (2000) ne trouvent, pour leur part, pas de différence entre SEP et contrôles. Cependant dans cette dernière étude, les patients présentaient une atteinte neurologique peu avancée, 65 % d'entre eux n'étant pas traités pharmacologiquement durant l'étude. Or, lorsque les changements de personnalité surviennent avec la maladie, la conscience de soi peut être altérée. Ainsi, les hétéro-questionnaires rapportés par des proches concernant les aspects

cognitifs, comportementaux et de la personnalité seraient plus fiables que les questionnaires auto-rapportés chez le sujet cérébro-lésé (S. W. Anderson & Tranel, 1989).

Benedict et al. (2001) ont ainsi étudié le profil de personnalité des sujets SEP sur la base de questionnaires auto et hétéro-rapportés. Ils montrent une similarité du profil global estimé par les sujets SEP et leurs proches : plus de neuroticisme, et significativement moins d'extraversion, d'agréabilité et de type consciencieux que les sujets contrôles. Toutefois les sujets atteints de la SEP avaient tendance à s'auto-estimer plus consciencieux que leurs proches.

Par ailleurs, plusieurs facteurs semblent exercer une influence sur le profil de personnalité dans la SEP. Ainsi, les fonctions exécutives sont significativement corrélées avec de faibles scores dans l'extraversion, l'agréabilité, et le type e consciencieux hétéro-rapportés par les proches (Benedict et al., 2001). En outre, les sujets SEP les plus déprimés et les plus anxieux sont aussi ceux qui vont montrer le plus haut trait de neuroticisme, et les plus faibles traits d'extraversion, d'agréabilité et de consciencieux tandis que les sujets non déprimés/non anxieux ne semblent pas différer des témoins (Bruce, Bruce, Hancock, & Lynch, 2010).

Merkelbach et al. (2003) montrent que la fatigue est positivement corrélée avec le trait de personnalité neuroticisme et négativement avec l'extraversion, mais que les traits de caractère persistaient après contrôle de la plainte de la fatigue. Enfin, les auteurs documentent un impact plus important de ces traits de personnalité sur la fatigue que ceux engendrés par le handicap physique.

D'un point de vu neuro-anatomique, un lien entre l'atrophie cérébrale et le profil de personnalité a été montré dans la SEP. En effet, après contrôle du volume lésionnel, de la dépression et des troubles cognitifs, tant la réduction de certains traits de caractère que l'écart de cotation entre les sujets atteints de la SEP et leurs proches corrèlent significativement avec l'atrophie corticale globale (Benedict et al., 2008).

4. Processus émotionnels dans la SEP

4.1 Reconnaissance des émotions dans la SEP

Plusieurs études attestent de difficultés de la reconnaissance des émotions faciales dans la SEP (Berneiser et al., 2014; Dulau et al., 2017; Audrey Henry, Tourbah, Chaunu, Bakchine, & Montreuil, 2017; A. Henry et al., 2011; J. D. Henry et al., 2009; Krause et al., 2009; Lenne et al., 2014), et ceci de façon plus marquée pour les émotions négatives de peur, colère ou tristesse (A. Henry et al., 2011; J. D. Henry et al., 2009; Krause et al., 2009; Lenne et al., 2014). Cependant les émotions positives peuvent aussi être touchées (Cinzia Cecchetto et al., 2014). Ces difficultés s'exprimeraient différemment selon le phénotype de la maladie. Par exemple, les patients atteints d'une SEP de type progressive primaire reconnaîtraient moins bien les émotions de peur tandis que les patients atteints d'une forme secondairement progressive reconnaîtraient moins bien les émotions de tristesse comparativement aux contrôles et à la forme rémittente (Cinzia Cecchetto et al., 2014; Audrey Henry et al., 2017).

Ces difficultés, souvent étudiées et donc répertoriées dans des conditions statiques (photos) se confirment aussi pour des conditions plus proches de la vie quotidienne en condition dynamique (clip vidéo) (Phillips et al., 2011) ainsi que, dans une moindre mesure, dans la reconnaissance d'une émotion véhiculée par le corps, lorsque les patients sont plus avancés dans la maladie (C. Cecchetto et al., 2014b).

D'autre part, bien que la majorité des études porte sur la reconnaissance d'une émotion faciale, certaines études ont montré que ces déficits pouvaient également concerner d'autres domaines perceptifs. Ainsi, Kraemer et al. (2011) montrent que les sujets atteints de la SEP présentent un déficit de perception de la prosodie affective, et en particulier lors de la reconnaissance de la colère. Ces données avaient déjà été observées par Beatty et al. (2003) auprès d'une cohorte hétérogène et très atteinte sur le plan physique alors que les résultats de Kraemer et al. (2011) sont observés d'ores et déjà dans une cohorte de patients jeunes aux déficits neurologiques peu avancés.

Si une majorité des études vont dans le sens d'une difficulté dans la reconnaissance des émotions, d'autres ont montré au contraire, que la capacité à reconnaître une émotion était préservée ou dépendante du fonctionnement cognitif ou de l'humeur.

Ainsi, Pinto et al. (2012) observent des performances similaires entre patientes SEP et sujets témoins lors d'une épreuve de reconnaissance des émotions faciales. De même, les deux groupes consacrent un laps de temps similaire dans la fixation des regards qui leurs sont présentés, étape préalable importante pour une bonne reconnaissance des émotions faciales (Adolphs et al., 2005).

L'étude de Jehna et al. (2010) ne révèle pas non plus de difficulté accrue lors de la reconnaissance d'une émotion faciale chez des patients atteints de la SEP ou du syndrome cliniquement isolé. Les auteurs observent cependant une lenteur dans les temps de réaction lors des épreuves émotionnelles, qu'ils supposent en lien avec un ralentissement global dû à la maladie.

Dans leur étude princeps, Beatty et al. (1989) proposent que les difficultés de reconnaissance des émotions faciales des sujets SEP sont secondaires à leur faible capacité de discrimination des visages, évaluées par le test de Benton. À l'inverse, Di Bitonto et al. (2011) montrent une dissociation entre des performances amoindries à ce test de reconnaissance des visages mais préservées au test de reconnaissance des émotions faciales. En outre, les performances au test du Benton restaient dans les normes du test et fortement corrélées aux performances de reconnaissance des émotions faciales. Les auteurs imputent ces derniers résultats à un manque de finesse du test, et suggèrent que le « caractère très prototypique des émotions représentées dans ce test n'empêche pas l'identification correcte des émotions chez les patientes ayant des difficultés, par ailleurs légères, de traitement des visages ».

Les auteurs suggèrent en revanche d'utiliser une méthodologie sur la base du morphing où l'intensité des expressions faciales varierait, permettant des émotions plus nuancées et donc susceptibles de détecter des difficultés plus légères. Une telle épreuve a été proposée par Prochnow et al. (2011) où des visages neutres se transforment en une émotion. Le sujet doit indiquer l'émotion sur le visage dès qu'il la perçoit, puis doit la nommer. Les patients atteints de la SEP mettent plus de temps à détecter les émotions, et se trompent plus souvent lorsqu'ils les nomment, dans le score total et pour les émotions de peur, surprise, colère et tristesse.

Dans cette même étude, les auteurs se proposent d'étudier l'effet éventuel de l'alexithymie sur les difficultés précitées, dans la mesure où ce trouble peut être à l'origine de difficultés à reconnaître les émotions chez l'autre. Bien que les patients SEP aient des scores élevés d'alexithymie à l'échelle de la TAS 20, et plus élevés que le groupe témoin, aucune corrélation significative n'est observée entre les performances de la TAS 20 et du test de reconnaissance des émotions faciales. Plus récemment ; des résultats similaires ont été retrouvés chez Ceccheto et al. (2014).

En outre, Banati et al. (2010), observent que les différences inter-groupes de performances de reconnaissance des émotions faciales disparaissent une fois que les scores étaient ajustés à la dépression et à l'anxiété. De la même manière, Berneiser et al. (2014) montrent que le meilleur prédicteur de ces difficultés est la dépression.

L'effet des troubles cognitifs a également été étudié. Henry et al. (2009) montrent que les difficultés de reconnaissance des émotions faciales, en particulier de peur et de colère, sont corrélées au

fonctionnement cognitif global, et en particulier les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information.

Par ailleurs, Lenne et al. (2014) observent qu'à la fois les troubles de l'humeur (dépression), et les scores cognitifs sont en lien avec une bonne reconnaissance des émotions, et que la discrimination, fortement associée à la perception des émotions faciales (Berneiser et al., 2014), est aussi associée à la vitesse de traitement. Les sujets n'ayant ni troubles cognitifs ni troubles de l'humeur n'ont pas de difficulté de reconnaissance des émotions faciales, la présence unique d'un de ces deux facteurs induirait cette difficulté, la présence des deux augmenterait cette difficulté. Pinto et al. (2012) montrent, pour leur part que, même en présence de performances préservées dans la reconnaissance des émotions faciales, celles-ci variaient selon les données neuropsychologiques, de l'humeur et de la maladie.

Enfin, d'autres études ont montré que les difficultés émotionnelles dans la SEP persistent quel que soit l'atteinte cognitive ou de l'humeur et semblent ainsi rester un trouble spécifique et indépendant, coexistant avec une atteinte plus diffuse (J. D. Henry et al., 2009; Phillips et al., 2011).

Les émotions sont en lien avec de nombreuses fonctions cognitives car sous tendues par des processus cognitifs complexes qui requièrent l'intégralité de plusieurs circuits cérébraux (Cinzia Cecchetto et al., 2014). Lenne et al. (2014) proposent que les troubles émotionnels, concomitants à divers autres troubles, soient le reflet de dysconnexions inter et intra-hémisphériques, à la lumière du syndrome de dysconnexions multiples proposé par Calabrese en 2006 pour expliquer les troubles cognitifs.

Ainsi les études portant sur la capacité de reconnaissance des émotions dans la SEP divergent en plusieurs points, avec d'une part, des résultats contradictoires quant à la préservation ou non de cette capacité, et d'autre part, quant aux relations que cette capacité entretient avec d'autres éléments cliniques. Ces divergences peuvent être le reflet du caractère très somatoforme de la SEP, sa dissémination en plaques pouvant affecter n'importe quelle région cérébrale, et notamment la substance blanche, dont le rôle est de connecter les régions entre elles.

Une récente méta-analyse a été récemment publiée sur les aspects de la cognition sociale, dans la SEP, permettant un premier recul sur la diversité des données précitées (Cotter et al., 2016).

Les auteurs mettent en avant une réelle difficulté à identifier et discriminer les états émotionnels pour les sujets atteints de la SEP par rapport aux groupes contrôles. Ils insistent sur le fait que ces données sont observées souvent chez des sujets jeunes, avec une durée d'évolution courte et un handicap peu élevé. Il en ressort également des déficits spécifiques pour identifier la tristesse, la peur, et la colère. Les déficits semblent être indépendants du degré de détérioration cognitive globale, mais les auteurs

rappellent les résultats parfois contradictoires d'une étude à l'autre, par ailleurs, encore trop peu nombreuses pour établir un profil clair. Il en ressort de cette étude que la prévalence des troubles socio-cognitifs (émotionnels et théorie de l'esprit inclus) est similaire voire légèrement supérieure aux troubles cognitifs dans la SEP. Ces troubles demeurent, cependant, moins sévères que dans la schizophrénie ou d'autres pathologies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, et plus sévères que par exemple les troubles de l'attention et de l'hyperactivité.

4.2 *Expérience émotionnelle dans la SEP*

Si l'on se penche sur l'expérience émotionnelle induite par une stimulation à contenu affectif, peu d'études semblent s'y être intéressées dans la SEP.

Patternson et al. (1996) mettent en avant une dissociation dans le groupe SEP entre les expressions faciales observées par un tiers lors de la visualisation d'un clip vidéo, et le vécu subjectif rapporté à posteriori par les patients, alors que ces deux données sont corrélées dans le groupe témoin. (Résultats non publiés, présentés sous forme d'un abstract pour le 15^{ième} meeting annuel d'AACB Conference).

Dans une étude préliminaire, Di Bitonto et al. (2011), présentent à des sujets atteints d'une SEP rémittente et à un groupe contrôle des scènes visuelles et des sons choisis afin de provoquer des réactions émotionnelles sur les dimensions de valence (agréable à désagréable) et d'intensité/éveil (stimulant à apaisant). Les stimuli sont présentés durant 10 secondes, puis les participants doivent coter leur ressenti en termes de valence et d'intensité sur une échelle allant de 1 (fortement plaisant ou très apaisant) à 9 (très déplaisant ou très désagréable), la cotation de 5 étant une stimulation neutre.

Les auteurs observent que les patientes expérimentent les émotions de façon identique aux témoins sur la dimension de la valence. En revanche, sur la dimension d'éveil, les deux groupes présentent des résultats similaires, excepté lors de la cotation de l'éveil des stimulations négatives, qui sont jugées par les SEP comme moins intenses à la fois pour les images et pour les sons, indépendamment de leur état thymique ou cognitif.

Les auteurs suggèrent que ces difficultés sont le reflet d'une moindre réactivité des sujets SEP aux stimuli aversifs. Notons toutefois que le faible effectif de la cohorte (13 patientes, 13 témoins) ne permet pas de généraliser ces observations. En outre, des profils similaires ont été décrits chez des sujets sains présentant de hauts scores d'alexithymie (Luminet et al., 2004), caractéristique qui n'a pas été évaluée dans cette étude, et dont l'influence ne peut donc pas être contrôlée.

4.3 *Cognition sociale dans la SEP*

La cognition sociale « renvoie à l'ensemble des aptitudes et expériences émotionnelles et sociales régulant les relations entre les individus et permettant d'expliquer les comportements humains individuels ou en groupe » (Allain, Aubin et Le Gall, 2012, p.7).

Le traitement émotionnel et l'alexithymie en font partie. A ceci s'ajoutent d'autres fonctions dont la théorie de l'esprit, l'empathie et les connaissances sociales (Dulau et al., 2017) . En plus des difficultés du traitement émotionnel, d'autres aspects de la cognition sociale ont été identifiés comme altérés dans la SEP.

La théorie de l'esprit (TdE) fait référence à la capacité d'inférer des états mentaux de premier et de second ordre. Dans ce cadre, les difficultés dans ces fonctions sont les plus fréquemment repérées dans la SEP (Cotter et al., 2016) et leurs performances sont corrélées avec la cognition, notamment les fonctions exécutives, la mémoire épisodique et la mémoire de travail (Dulau et al., 2017). Un trouble de la conscience émotionnelle, surtout celle des autres, a été également repéré (Dulau et al., 2017). Toutes les formes de la maladie présentent une altération de la cognition sociale mais des différences qualitatives sont observées au sein de chaque groupe. Ainsi, chez Dulau et al. (2017), la forme progressive primaire est plus atteinte dans la conscience émotionnelle comparativement aux SEP rémittentes, tandis que chez Henry et al (2017,) les formes secondairement progressive et primaire progressive se démarquent de la forme rémittente dans les épreuves de reconnaissance des émotions faciales.

Enfin, il est à noter que le trouble de la cognition sociale est aussi fréquent que les troubles cognitifs dans la SEP (Cotter et al., 2016).

4.4 Bases cérébrales des processus émotionnels dans la SEP

Peu d'études concernent l'exploration des sous-basements neuronaux des troubles émotionnels dans la SEP.

En 2009, deux études ouvrent la voie à de telles explorations. Ainsi, Krause et al. (2009) se basent sur des données comportementales préliminaires pour créer deux groupes de patients : un groupe dit « déficitaire » sur le plan de la reconnaissance des émotions faciales négatives et un groupe dit « préservé » pour cette même fonction. Ils comparent les données à un groupe témoin. Une tâche d'appariement d'émotions faciales issue de la Florida Affect Battery (FAB) (Bowers, Blonder, & Heilman, 1998) est adaptée à l'IRMf. Le groupe « déficitaire » présente une moindre performance en reconnaissance des émotions faciales négatives par rapport aux témoins et au groupe non déficitaire, qui, pour leur part, présentent des performances similaires. Les émotions positives sont quant à elles correctement reconnues dans les trois groupes et ne bénéficient de ce fait pas d'une analyse des données IRMf.

L'analyse en régions par intérêt (ROI) montre que le groupe « déficitaire » présente une moindre activation au niveau de l'insula antérieur gauche et du CPF ventrolatéral gauche par rapport au groupe témoin, et par rapport au groupe SEP non déficitaire. Par ailleurs, les faibles performances du groupe déficitaire sont corrélées avec les lésions au niveau de la SB dans le temporal gauche. Les auteurs suggèrent que les déficits dans la capacité à reconnaître une émotion faciale seraient liés à une impossibilité à traiter l'information émotionnelle saillante (sous-tendue par les zones temporales), menant à une moindre activation du CPF ventrolatéral et de l'insula.

La même année, Passamonti et al. (2009) montrent, lors d'une étude en IRMf, une préservation de la reconnaissance des émotions négatives sur le plan comportemental, associée à des différences d'activations cérébrales, avec une augmentation de l'activation du CPF ventro-latéral et une diminution de la connectivité fronto-amygdalienne. Ces résultats suggèrent ainsi un processus de compensation cérébral opérant sur le plan clinique, mais signant d'ores et déjà une sensibilité du traitement émotionnel chez les patients SEP au niveau cérébral.

En 2011, Jehna et al. proposent une tâche de reconnaissance implicite d'expressions faciales en IRMf. Les sujets visualisent des visages de peur, colère, et dégoût, et doivent décider s'il s'agit d'un homme ou d'une femme. Les données IRMf sont comparées à des visages neutres ainsi qu'à des images d'immeuble, ou de visages brouillés. Les patients apparaissent préservés sur le plan cognitif et quant à leur capacité à reconnaître les émotions faciales (testées dans un second temps en dehors de l'IRM). Malgré ces performances préservées, les patients présentent des activations excessives durant la tâche

de visualisation des émotions faciales en IRMf par rapport aux témoins. Ces activations concernent le cortex cingulaire postérieur et le précuneus pour la colère et le dégoût en comparaison aux visages neutres. Lorsque les visages neutres sont comparés aux images d'immeubles, des activations supplémentaires sont mises en évidence pour le gyrus fusiforme occipital et le CCA. Les auteurs concluent que l'augmentation des activations est le reflet de systèmes de compensation pour le traitement d'informations de haut niveau.

Plus récemment, Mike et al. (2013) étudient l'effet de la charge lésionnelle totale et régionale ainsi que la perte corticale sur les performances en cognition sociale entre sujets SEP et témoins. La cognition sociale, mesurée sur le plan de la reconnaissance des expressions faciales et des tâches de la théorie de l'esprit apparaît amoindrie.

Les auteurs montrent que ces faibles performances sont corrélées à la charge lésionnelle de la SB et à la perte corticale d'aires cérébrales connues pour appartenir à un large réseau impliqué dans le traitement visuel de haut niveau et dans le traitement émotionnel (genou et splenium du corps calleux, faisceau longitudinal inférieur droit, faisceau fronto-occipital droit, faisceau unciné). En outre, les auteurs identifient des corrélations spécifiques avec des régions corticales impliquées dans la reconnaissance des visages émotionnels (aire du visage fusiforme droit et gauche), dans le traitement émotionnel (cortex entorhinal droit) ainsi que d'informations pertinentes socialement (pôle temporal gauche).

4.5 *Conséquences des troubles émotionnels dans la SEP*

4.5.1 *Emotion, relations interpersonnelles et qualité de vie*

Dès 1872, Darwin évoque le fait que l'expression émotionnelle joue un rôle important dans la facilitation sociale. Les émotions, en tant que médiatrices d'informations sociales, permettent à l'individu d'accéder à des informations sur lui-même, et à celui qui l'observe d'accéder à des informations susceptibles d'influencer son comportement. Les émotions vont permettre de réguler les interactions interpersonnelles (Van Kleef, 2009), et sont à la base de la réussite des interactions sociales (Feldman, Tomasian, & Coats, 1999). Dans la SEP, le soutien social constitue un élément déterminant de la qualité de vie des patients souffrant de cette maladie. Plus les personnes se sentent soutenues, plus elles estiment leur qualité de vie bonne (Schwartz & Frohner, 2005). De même, les patients auraient une perception plus négative d'eux-mêmes et moins d'espoir en l'avenir lorsqu'ils ont l'impression de ne pas avoir de soutien social (Foote, Piazza, Holcombe, Paul, & Daffin, 1990).

Philipps et al. (2011) montrent qu'une moindre capacité à reconnaître les émotions faciales est liée à une moindre qualité de vie des patients atteints de la SEP.

4.5.2 Emotions et prise de décision

« L'émotion, loin d'être le fardeau de la raison, devient la direction assistée, l'auxiliaire de la raison » Gil (2011)

Selon la théorie des marqueurs somatiques (Damasio, 1994), lorsque nous sommes confrontés à un événement, un lien se crée entre la situation et l'émotion ressentie à ce moment. Ce lien est un marqueur somatique car il est associé à une expérience corporelle. Lors d'une situation similaire, nous réactivons de tels marqueurs pour guider nos choix. Ces processus seraient notamment sous-tendus par les régions préfrontales ventro-médianes, amygdaliennes et des noyaux de la base (Power, Goodyear, & Crockford, 2012).

Un défaut dans l'expérience émotionnelle pourrait mener à des prises de décision peu avantageuses pour soi, même en l'absence de dysfonctionnements cognitifs (Eslinger & Damasio, 1985). On peut ainsi s'interroger sur la qualité des prises de décision des patients atteints de la SEP, dans la mesure où leur traitement émotionnel semble être altéré ou modifié. Kleeberg et al. (2004) proposent le test du Poker, dont le paradigme requiert la réactivation de marqueurs somatiques pour une bonne prise de décision. Les sujets atteints de la SEP présentent, d'une part, une lenteur d'apprentissage, mais aussi un apprentissage pathologique, et ces données sont associées à une moindre réactivité émotionnelle sur le plan des réponses électrodermales. Or, les données en IRMf (Krause et al., 2009; Passamonti et al., 2009) montrent une atteinte des régions préfrontales ventro-médianes et amygdaliennes, notamment, lors des processus émotionnels chez le sujet atteint de SEP. Aussi il est possible que les lésions liées à la maladie soient à l'origine d'une difficulté pour ces patients à créer/réactiver ces marqueurs somatiques, menant à des prises de décision inadéquates. Une étude portant sur les corrélats neurobiologiques de l'expérience émotionnelle, jamais menée dans la SEP permettrait une meilleure compréhension des difficultés observées par Kleeberg en 2004.

Compte-tenu des conséquences que les troubles émotionnels sont susceptibles de générer sur le plan interpersonnel, de la qualité de vie, et des prises de décision dans la vie quotidienne, et par ailleurs, compte-tenu de la récente convergence de données en ce qui concerne l'existence de troubles émotionnels dans la SEP, il paraît important de poursuivre et d'affiner leur investigation pour une meilleure prise en charge de ces patients.

Objectifs et hypothèses

Synthèse de l'état de l'art

Les données récentes, issues de l'imagerie fonctionnelle du sujet sain, objectivent la mobilisation d'un vaste réseau de structures cortico-sous-cortico-frontales lorsqu'une information émotionnelle est traitée (Kober et al., 2008; Phan et al., 2002); certaines d'entre elles y joueraient un rôle général tandis que d'autres interviendraient dans des conditions plus spécifiques (Sabatinelli et al., 2011). Or, la SEP est une maladie inflammatoire du système nerveux central touchant l'ensemble du cerveau, surtout la substance blanche, mais aussi la substance grise (Trapp & Nave, 2008), menant à des troubles de la connectivité anatomique et fonctionnelle. Ainsi, tant les lésions de démyélinisation de la substance blanche que l'atteinte de la substance grise nous amènent à nous interroger sur l'intégrité des réseaux émotionnels dans la SEP.

Sur le plan clinique, la composante cognitive de l'émotion a été essentiellement traitée sur le versant de la *reconnaissance des émotions* dans cette pathologie. Les données de la littérature semblent converger vers un déficit de cette fonction, mais sont nuancées par des études aux résultats contradictoires ou qui relient, voire expliquent, les difficultés par l'effet de variables cliniques et cognitives. En revanche, *l'expérience émotionnelle*, très peu étudiée dans la SEP, mériterait un plus large intérêt.

Sur le plan du fonctionnement cérébral sous-jacent à ces déficits, les rares études à s'être intéressées aux réseaux sous-tendant les émotions dans la SEP révèlent des modifications de l'activité cérébrale dans le cortex préfrontal, l'amygdale, le cortex cingulaire ou encore de l'insula antérieure, qu'il existe un déficit de la reconnaissance des émotions (Krause et al., 2009) ou non (Margit Jehna et al., 2011; Passamonti et al., 2009). Ces précédentes études en neuro-imagerie ont porté sur l'aspect de reconnaissance émotionnelle mais aucune ne s'est intéressée aux aspects d'expérience émotionnelle. De plus, dans ces études de reconnaissance émotionnelle en IRMf, seule la valence négative a été explorée, et aucune n'a traité la valence positive.

En revanche, la question du rôle exact de l'alexithymie sur les émotions reste trop peu étudiée dans la SEP, alors que les déficits du traitement cognitif des émotions constituent le cœur de l'alexithymie (van der Velde et al., 2013) et que celle-ci est très fréquemment rapportée dans la SEP (Chahraoui et al., 2014). Si deux études (Chahraoui et al., 2014; Prochnow et al., 2011) n'ont montré aucune corrélation entre les difficultés de reconnaissance d'émotions faciales et le score d'alexithymie à l'échelle du groupe, aucune n'a traité de son effet dans l'expérience émotionnelle, aucune non plus ne s'est intéressée aux réseaux cérébraux possiblement communs aux déficits émotionnels dans la SEP et l'alexithymie.

Objectifs et hypothèses

L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier les émotions positives et négatives dans la SEP, dans leur composante *cognitive* de *reconnaissance* et d'*expérience* émotionnelles, et dans leur composante *neurophysiologique*, en s'intéressant aux activations cérébrales fonctionnelles lors de l'expérience émotionnelle. Nous souhaitons préciser le lien qu'entretiennent les émotions dans la SEP avec la cognition, l'humeur, l'alexithymie et les aspects de la maladie.

Nous souhaitons porter un intérêt particulier sur l'effet d'un score (haut versus bas) d'alexithymie sur l'expérience émotionnelle dans la SEP, dans son traitement cognitif et dans ses sous-basements cérébraux.

Nous faisons l'hypothèse que le traitement cognitif de l'émotion sera altéré dans le groupe de patients SEP dans ses dimensions de reconnaissance et d'expérience émotionnelles, et ceci de façon plus marquée pour la valence négative. Nous nous attendons à ce que l'expérience émotionnelle soit associée à des modifications cérébrales dans les régions fronto-amygdaliennes chez nos patients. Nous faisons également l'hypothèse que les patients ayant un niveau élevé d'alexithymie présenteront une perturbation accentuée de l'expérience émotionnelle par rapport aux patients à bas niveau d'alexithymie et aux sujets sains. Nous supposons enfin que toutes ces données sont indépendantes des troubles thymiques et cognitifs qui font appel à des processus neurobiologiques distincts.

Le travail de cette thèse se présente sous la forme de 3 études.

→ Une première étude présentera le profil émotionnel de nos patients atteints de la SEP versus témoins sains, en s'attardant sur la composante de reconnaissance et d'expérience des émotions positives et négatives. Un intérêt particulier sera porté sur le lien que ces composantes entretiennent avec la cognition, la thymie, l'alexithymie et les aspects de la maladie.

→ Une deuxième étude abordera la question des corrélats cérébraux fonctionnels de l'expérience émotionnelle à travers un paradigme en IRMf, tout en intégrant les questions des variables cliniques possiblement confondantes (cognition, thymie, alexithymie, aspects de la maladie).

→ Une troisième étude se focalisera sur l'alexithymie comorbide à la SEP en comparant un groupe de patients alexithymique à un groupe de patients non alexithymiques et à des sujets contrôles. Il s'agit d'une comparaison des données cliniques et des corrélats neuro-fonctionnels de l'expérience émotionnelle des trois groupes.

Objectifs et hypothèses

Des données complémentaires d'une étude en cours sur le DTI seront présentées à la suite de ces études.

Enfin, les résultats seront discutés à la lumière de la littérature actuelle des troubles émotionnels dans la SEP et dans d'autres pathologies ainsi que des données très récentes de la neuro-imagerie.

Partie expérimentale

Chapitre 1 Méthodologie Globale

1. Cohorte

Compte-tenu de la fréquence plus élevée de femmes dans cette pathologie, et d'autre part, de la spécificité des réponses émotionnelles liée au genre tant sur le plan expérientiel (P. Lang & Bradley, 2007) que fonctionnel (Wager, Phan, Liberzon, & Taylor, 2003), nous avons choisi de n'intégrer que des femmes. Il a été également montré que le phénotype de la maladie peut avoir un effet sur la cognition (Brissart et al., 2013; A. Ruet, M. Deloire, J. Charre-Morin, D. Hamel, & B. Brochet, 2013), sur les troubles thymiques et émotionnels (M Montreuil & Pelletier, 2010) Récemment cet effet a été étendu à la cognition sociale (Dulau et al., 2017; Audrey Henry et al., 2017). Aussi nous avons choisi d'intégrer des femmes atteintes de la sclérose en plaques de type rémittente uniquement.

Nous avons inclus vingt-cinq femmes droitières atteintes de la SEP rémittente selon les critères révisés (Polman et al., 2005) de Mc-Donald (McDonald et al., 2001), groupe apparié à 27 sujets sains de même sexe, âge et niveau éducatif. Aucune d'entre elles ne devaient présenter de pathologie psychiatrique, ni de maladie neurologique hormis la SEP pour le groupe clinique.

Notons que toutes les participantes ont signé un formulaire de consentement et que l'étude a reçu l'approbation du CPP Est-IV le 15.06.2012.

2. Protocole IRMf de l'expérience émotionnelle

2.1 Le protocole IRMf

Le sujet visualise passivement 100 scènes issues de la banque de données IAPS (P. J. Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008). Il est uniquement invité à nous dire si la scène contient un être humain ou non (ceci nous permet de nous assurer que le sujet regarde bien les images). Ces scènes diffèrent en valence (positive, négative et neutre) et en intensité (faible à élevée). Elles sont présentées par bloc de valence et intensité similaire.



Blocs émotionnels entrecoupés de blocs neutres:

Bloc émotionnel: 8 images de même valence et intensité

Bloc neutre: 4 images neutres en valence et intensité

Les images neutres constituent notre condition « contrôle » : les activations cérébrales liées aux stimuli émotionnels sont analysées en regard des activations cérébrales observées lors des conditions neutres. Les comparaisons inter-groupes des conditions positives et négatives sont analysées de manière indépendante.

Condition positive : activations cérébrales moyennes de toutes les images positives en regard des images neutres

Condition négative : activations cérébrales moyennes de toutes les images positives en regard des images neutres

2.2 Choix de scènes IAPS

Nous avons sélectionné les scènes visuelles sur la base des normes féminines de la banque de données IAPS. L'objectif étant de recueillir des images à valence positive et négative à forte et faible intensité ainsi que des images neutres.

Pour cela, nous avons effectué une répartition spatiale des images en deux dimensions en fonction de leur cotation (en référence toujours à la norme féminine fournie par la banque de données IAPS) : en x leur valence et en y leur intensité.

Nous avons déterminé le point moyen correspondant au barycentre de l'ensemble des images puis nous avons tracé une ligne verticale et une ligne horizontale passant par ce point. Ceci nous a permis de définir 4 aires distinctes :

- ❖ supérieure droite : images positives à forte intensité
- ❖ inférieure droite : images positives à faible intensité
- ❖ supérieure gauche : images négatives à forte intensité
- ❖ inférieure gauche : images négatives à faible intensité

Les images neutres correspondaient pour leur part à celles proches du barycentre.

A partir de cette répartition géométrique, nous avons présélectionné des images au sein de chaque aire de sorte qu'elles représentent l'ensemble du quadrant.

A partir de cette pré-sélection, nous avons retenu les images qui nous semblaient les plus pertinentes au regard de la population étudiée (des femmes entre 20 et 50 ans en moyenne).

Nous avons retenu 32 images positives (16 à forte intensité, 16 à faible intensité), 32 images négatives (16 à forte intensité, 16 à faible intensité) et 36 images neutres.

Ces images ont été intégrées au logiciel Iprime 2 (Psychology Software Tools, Inc.) afin qu'elles puissent être projetées durant l'IRMf.

Quatre essais préalables sur des volontaires sains ont permis de tester la validité du protocole et ont apporté des réajustements. Notamment 2 images ont été supprimées et remplacées car elles paraissent trop ambiguës et ne faisaient pas de consensus sur leur cotation.

2.3 Choix du paradigme IRMf en bloc

L'IRM fonctionnelle permet la détection de variations hémodynamiques locales qui font suite à une stimulation cognitive, motrice ou sensorielle, et permet donc de façon indirecte, de détecter les zones cérébrales impliquées lors de cette stimulation. Plus précisément, une activité cérébrale induit une consommation locale plus importante d'oxygène se traduisant par une augmentation de la concentration de désoxyhémoglobine. Un apport important de flux sanguin consécutif à l'activité cérébrale va par ailleurs inverser transitoirement la proportion d'hémoglobine oxygénée versus non oxygénée ; c'est ce que l'on nomme l'effet BOLD (pour *Blood Oxygen Level Dependent*). Ce dernier va pouvoir être détecté grâce aux propriétés paramagnétiques de la désoxyhémoglobine, qui génère une modification du champ magnétique local, généralement via une séquence de type ECHO-Planar (EPI) d'écho de gradient sensibilisé aux effets de susceptibilité magnétique. Ainsi, de faibles variations locales du champ magnétique pourront être détectées, et ceci d'autant plus que l'intensité du champ magnétique initial est élevé (tel est le cas dans les IRM 3 tesla). L'IRMf permet donc de cartographier

les variations fonctionnelles d'oxygénation et sont en ce sens le reflet des zones cérébrales activées lors d'une tâche.

La mise en œuvre d'un protocole d'IRMf s'effectue à travers un paradigme d'activation durant lequel le sujet va être soumis à une activité cognitive, motrice ou sensorielle. Deux types de paradigmes sont identifiés. Durant le *paradigme en bloc*, le sujet est soumis à une alternance de plusieurs tâches pendant une période de temps spécifique, intercalée de condition neutre. Si un phénomène d'habituation peut être observé dans ce type de design il permet néanmoins un très bon rapport signal/bruit par sommation de réponses, et n'exclut pas la possibilité d'une analyse événementielle grâce à une synchronisation entre la présentation du stimulus et l'acquisition des images (= event-related fMRI). C'est ce paradigme que nous avons choisi d'utiliser pour présenter les images IAPS.

L'autre possibilité eut été de présenter les images par un paradigme événementiel, durant lequel diverses tâches sont présentées aléatoirement, et très brièvement. Elles sont intercalées de périodes contrôles suffisamment longues pour que la réponse du signal hémodynamique liée à la tâche d'intérêt soit enregistrée (Mazoyer, 2002).

3. Recueil de l'expérience émotionnelle

A la suite, et en dehors de l'IRM, la valence et l'intensité de chacun des stimuli sont cotées par le sujet. Ce débriefing permet le recueil de l'expérience émotionnelle vécue par chaque sujet sur la base du self assessment manikin (SAM) (Bradley & Lang, 1994). Ce type d'évaluation a l'avantage de s'affranchir de la sphère verbale, tout en gardant une forte corrélation avec la cotation par voie sémantique (Bradley & Lang, 1984). Initialement, cette échelle permet de coter la valence et l'intensité sur une échelle allant de 1 à 9. Nous trouvons cependant que cette cotation pouvait porter à confusion entre les deux dimensions évaluées. Ainsi, nous avons adapté la cotation de la valence en proposant une échelle de -5 (très négatif) à +5 (très positif).

Pour l'analyse des données, nous avons reconverti ces cotations en une échelle allant de 1 à 9 (pour la valence : 1 = très négatif/déplaisant, 9 = très positif/plaisant ; pour l'intensité : 1 = faible, 9 = fort en émotion) :



Valence : trouvez-vous l'image très plaisante ou pas du tout?										
-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5

Intensité : avez-vous été frappé par l'image présentée, ou vous est-elle indifférente?								
1	2	3	4	5	6	7	8	9

4. Recueil de la reconnaissance d'une émotion

La Florida affect battery (FAB) (Bowers et al., 1998) est un test de reconnaissance des émotions faciales qui contient 4 subtests émotionnels: discrimination, dénomination, sélection et appariement d'une émotion faciale (cf annexe pour exemples). Chaque subtest contient une phase d'essai puis 20 items. Les émotions qui y sont testées sont la joie, la colère, la peur, la tristesse et un visage neutre. Chacune de ces émotions est évaluée de façon équitable (5 fois par subtests). L'ordre de passation est celui qui est proposé par le test, le même pour chaque participant, et aucune limite de temps n'est imposée.

Au final, nous obtenons de cette batterie plusieurs scores de performance :

- Un score de « reconnaissance des visages » (FAB 1)
- Quatre scores de reconnaissance des émotions faciales (FAB 2, 3, 4, 5)
- Un score moyen de reconnaissance des émotions faciales = « FAB émotionnelle » (score moyen des FAB 2 + 3 + 4 + 5)

5. Bilan neuropsychologique complémentaire

Il s'agit d'un bilan cognitif, complété d'échelles proposées en auto-questionnaires :

Mémoire	
Mémoire épisodique verbale	RL/RI 16 (Van der Linden et al., 2004)
Mémoire épisodique visuelle	10/36 (Dujardin, Sockeel, Cabaret, De Sèze, & Vermersch, 2004)
Empans	Auditi-verbaux endroits et envers de la WAIS-IV (Wechsler, 2014)
Fonctions exécutives	
Inhibition	Epreuve incompatibilité, TEA (P. Zimmermann & Fimm, 2002)
Flexibilité	Epreuve flexibilité, TEA (P. Zimmermann & Fimm, 2002)
Mise à jour	Epreuve mémoire de travail, niveau 3, TEA (P. Zimmermann & Fimm, 2002)
Fluences verbales	Animaux et lettre p en 2min
Abstraction verbale	Subtest de similarité, WAIS IV (Wechsler, 2014)
Attention et vitesse de traitement	
Attention divisée	Epreuve attention divisée, TEA (P. Zimmermann & Fimm, 2002)
Vitesse de traitement	Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (A. Smith, 1982)
Estimation du QI	Version française de la National Adulte Reading Test (fNART) (Mackinnon & Mulligan, 2005)
Auto-questionnaires	
Fatigue	Version française de la Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (Debouverie et al., 2007)
Dépression	Echelle d'humeur dépressive (EHD) (Radat et al., 2007)
Anxiété	Echelle d'anxiété de Hamilton (M. Hamilton, 1959)
Alexithymie	Toronto Alexithymia Scale (TAS 20) (Gwenole Loas, Parker, Otmani, Verrier, & Fremaux, 1997)
Stratégies de coping	Version française de la Coping with Health injuries and Problems (Montel & Bungener, 2010b)
Echelle de personnalité	Version française du Big Five Inventory (BFI-FR) (Plaisant et al., 2010)

Chapitre 2 Présentation des études

Etude 1: Profil émotionnel dans la SEP

Contexte de l'étude

Les troubles émotionnels dans la SEP sont fréquemment évoqués à travers une difficulté à reconnaître les émotions faciales (A. Henry et al., 2011; Julie D Henry, Phillips, Crawford, Theodorou, & Summers, 2006; Lenne et al., 2014) mais rarement explorés sous leur dimension d'expérience émotionnelle. Une seule étude préliminaire a montré que les sujets atteints de la SEP ont une moindre réactivité aux stimuli émotionnels négatifs (L. Di Bitonto et al., 2011). En revanche, le lien entre troubles émotionnels et d'autres variables cliniques (dépression, anxiété, troubles cognitifs et aspects de la maladie) reste mal compris et controversé (Banati et al., 2010).

Cette étude a pour but d'explorer les émotions dans la SEP, dans leur composante cognitive de reconnaissance et d'expérience émotionnelles et de comparer ces données à la cognition, aux troubles de l'humeur et à l'alexithymie, ainsi qu'aux données de la maladie.

Méthodologie

Vingt-cinq femmes atteintes de la SEP rémittente sont appariées à 27 sujets témoins en termes d'âge et niveau socio-éducatif. La reconnaissance d'une émotion faciale est évaluée à travers les 4 subtests émotionnels de la FAB (Bowers et al., 1998).

L'expérience émotionnelle est évaluée à travers la présentation de scènes IPAS (P. J. Lang et al., 1997) qui diffèrent en valence et en intensité. Le recueil s'effectue avec le SAM (Bradley & Lang, 1994) (valence: 1 = très négatif, 9 = très positif) et en intensité (1=faible intensité, 9 = forte intensité).

Pour cette expérience émotionnelle nous nous intéressons à deux informations :

- la cotation moyenne des scènes IAPS entre les deux groupes,
- la variabilité des cotations de chaque sujet en référence au groupe contrôle. Ceci, suite au constat d'une très grande variabilité dans les réponses fournies par nos patientes lors du débriefing. Nous avons créé un Z score à partir de la norme de nos témoins, que nous avons analysé en valeur absolue. Ceci nous permet une analyse du biais positif ou négatif de l'expérience émotionnelle cotée chez nos patientes. Par exemple, une scène émotionnelle cotée en moyenne à 7 dans sa valence par nos témoins, peut être cotée à 8 (biais positif) ou 5 (biais négatif) par nos patientes.

Enfin, nous évaluons la cognition, l'alexithymie, la fatigue, la dépression, et l'anxiété de chaque participante.

Résultats

SEP et reconnaissance des émotions faciales :

Les sujets atteints de SEP ont significativement plus de difficulté à identifier les émotions faciales à la FAB émotionnelle par rapport aux sujets témoins. En particulier, les subtests « dénomination des émotions faciales » et « appariement des émotions faciales » sont atteints. En revanche, lorsque l'on s'intéresse au type d'erreurs commises, les patientes différencient moins bien la colère des visages neutres et tristes, prennent la peur pour de la colère ; ou identifient des émotions sur des visages neutres. La discrimination des visages apparaît préservée dans les deux groupes.

SEP et expérience émotionnelle :

Le groupe SEP présente une expérience émotionnelle significativement plus dispersée et plus intense que les sujets témoins. Ainsi, lors du débriefing, face aux scènes émotionnelles positives, les patientes vont juger celles-ci plus plaisantes que les sujets témoins. A contrario, face aux images négatives, les patientes vont juger celles-ci comme plus déplaisantes et plus intenses que les sujets témoins. Enfin, la cotation des images neutres diffère également des sujets contrôles, sans profil spécifique : leur expérience émotionnelle est, tantôt vécue comme plus plaisante, tantôt vécue comme plus déplaisante, pour des stimulations jugées neutres par les témoins.

Quels liens ces difficultés émotionnelles entretiennent-elles avec les autres variables cliniques ?

Les patientes sont significativement plus déprimées, anxieuses et alexithymiques que les sujets témoins, mais aucune de ces variables n'est en lien avec les difficultés émotionnelles. Celles-ci s'avèrent également indépendantes de l'état clinique des patientes (score de handicap, durée de la maladie, fatigue). Cependant elles sont en lien avec les fonctions exécutives dont les performances s'avèrent identiques à celles des témoins.

Discussion

Dans cet article, les résultats de la reconnaissance des émotions faciales sont congruents avec la littérature, qui montre une atteinte préférentielle de la reconnaissance des expressions faciales négatives (A. Henry et al., 2011; J. D. Henry et al., 2009; Krause et al., 2009), de façon indépendante mais concomitante à des troubles de l'humeur ou l'alexithymie.

Notre étude confirme la perturbation de l'expérience émotionnelle chez les sujets SEP (L. Di Bitonto et al., 2011) et étend ces résultats aux stimulations positives et neutres. Dans la littérature, une telle « exacerbation » du vécu émotionnel est documentée dans la Maladie de Huntington (Ille, Holl, et al.,

2011) ou encore chez des sujets cocaïno-dépendants (de Arcos, Verdejo-García, Peralta-Ramírez, Sánchez-Barrera, & Pérez-García, 2005). Nous faisons l'hypothèse qu'une atteinte des noyaux sous-corticaux, en particulier dans l'activation de circuits cortico-méso-limbiques pourrait être à l'origine d'une modification dans l'expérience émotionnelle des sujets SEP.

Article 1 (soumis)

Emotional experience is increased and emotion recognition decreased in multiple sclerosis

Line Pfaff¹, Daniel Gounot¹, Jean-Baptiste Chanson², Mickael Schaeffer⁴, Jérôme de Seze² and Frédéric Blanc^{1,4}

¹ Team IMIS/Neurocrypto, French National Center for Scientific Research (CNRS), ICube Laboratory and Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FTMS), University of Strasbourg, Strasbourg, France.

² Department of Neurology, Strasbourg University, Clinical Investigation Centre, INSERM 1434, CHU de Strasbourg, 1 avenue Molière, 68098 Strasbourg cedex France.

³ Biostatistics and Methodology Unit, Public Health Department, Strasbourg University Hospital, 1 place de l'hôpital - BP 426, 67091 Strasbourg, France.

⁴ Geriatrics Day Hospital, Geriatric Department, Memory Resources and Research Centre (CMRR), Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France.

Corresponding author: Line Pfaff, Team IMIS/Neurocrypto, French National Center for Scientific Research (CNRS), ICube Laboratory and Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FTMS), University of Strasbourg, Strasbourg, France. Email: l.pfaff@unistra.fr

Keywords: Emotion - Multiple sclerosis - Neuropsychology

Abstract

Background: Emotional disorders in multiple sclerosis (MS) are frequently described as difficulties in recognizing facial expressions. Interaction between emotional disorders and other cognitive or psychological disorders remains little documented. Furthermore, emotions have rarely been explored within the experience dimension.

Objective: To explore emotions in MS in their two dimensions, namely emotion recognition and emotional experience, and to compare these data with cognitive, psychological, and disease aspects.

Methods: Twenty-five women with MS (MS group) and 27 healthy controls (control group) matched for age, sex, and education were assessed for emotion recognition, using the Florida Affect Battery, and emotional experience, using International Affective Picture System photographs differing in valence and arousal. Participants were also assessed for cognitive and psychological aspects.

Results: Compared to the control group, the MS group had more difficulty in recognizing emotions, and their subjective evaluations when presented with emotionally laden pictures were more scattered,

and globally increased. Emotion recognition and emotional experience were each correlated with executive functions but neither was correlated with alexithymia, depression, anxiety, or MS characteristics.

Conclusion: MS patients present difficulties in identifying emotion and their own emotional experience appears to be increased. These disorders are correlated with cognitive functions mediated by the frontal lobe but remain independent of psychological or disease aspects. Considering the implications that emotional disorders may have for MS patients as well as their familial, social, and professional entourage, it seems essential to take these aspects into account in clinical practice.

1. INTRODUCTION

Emotions are permanent and essential for the human real-life experience; they are essential to our survival and, moreover, they form the basis of our social life (Belzung, 2007) A real “guide” helping us to navigate in a complex world (D Sander, 2013), “they inform us about the relevant events for us, our survival, our needs, goals and values and help us to make decisions to better manage our personal and social life”(D Sander, 2013).

In multiple sclerosis (MS), emotional disorders were reported from the very first observation of the disease. Charcot, in 1868, described patients with “an almost stupid indifference in reference to all things. It is not rare to see them give way to foolish laughter for no cause, and sometimes, on the contrary, melt into tears without reason. Nor is it rare, amid this state of mental depression, to find psychic disorders arise which assume one or other of the classic forms of mental alienation” (J.-M. Charcot, 1977) (translated by George Sigerson, p.194-195, 1877). Nevertheless, studies concerning these aspects are few and recent, most likely because they were long considered to be mainly a reaction to the disease. Furthermore, with more than a hundred listed definitions (Belzung, 2007), emotion is a heterogeneous concept, and studies making reference to it do not attribute the same disorders according to the chosen definition.

In 2003, Montreuil and Petropoulo suggested differentiating between mood disorders and emotional disorders, the former consisting of a long-lasting modification of mood and the latter consisting of brief affective reactions. On the basis of this distinction, in MS the authors classified depression, anxiety, and pathological euphoria as mood disorders and classified alexithymia, a syndrome of pathological laughing and crying, emotional lability, and emotional incontinence as emotional disorders.

In the neurosciences, the behavioural aspects of an emotion, namely emotion recognition and the experience it elicits are frequently studied. Basic emotions theories, such as the one proposed by

Ekman, differentiate a limited number of emotions, characterized as innate, easy, categorical, and immediate (D Sander, 2013). These emotions range along a bi-dimensional axis of valence (positive/pleasant, negative/unpleasant, neutral) and arousal (calm to intense), (see the circumplex theories; Russell, 1980), (Russel, 1980). The emergence of the affective neurosciences has also raised questions about the cognitive component of an emotion, by integrating emotion as the essential datum of social cognition, and its neurobiological substrate.

In this context, several studies have reported that MS subjects presented a deficit in emotional facial expression recognition, (A. Henry et al., 2011; J. D. Henry et al., 2009; Krause et al., 2009; Lenne et al., 2014) a deficit that was more marked for negative emotions of fear, anger, or sadness, (A. Henry et al., 2011; J. D. Henry et al., 2009; Krause et al., 2009; Lenne et al., 2014), whether in static conditions or in dynamic conditions closer to everyday life (Phillips et al., 2011). On the other hand, although the majority of studies have focused on facial emotion recognition, some studies have shown that these deficits could also concern other perceptive domains. Thus, in 2013, Kraemer et al showed that MS subjects presented a deficit of prosody emotion perception and in particular during recognition of anger.

On the contrary, other studies showed that, in MS, the capacity to recognize an emotion was preserved (L Di Bitonto et al., 2011) or dependent on cognitive functioning or mood (Banati et al., 2010). However, emotional difficulties in MS persist whatever the cognitive deficits or mood modifications and so seem to be a specific and independent disorder coexisting with a more diffuse dysfunction.

Finally, in terms of the emotional experience triggered by emotional stimulation, only a few studies have focused on patients with MS. L Di Bitonto et al. (2011), for example, showed that MS patients had a less intense emotional real-life experience for negative content stimulations, both for images and for sounds, whereas the emotional real-life experience for positive and neutral stimulations did not differ from controls.

Emotional disorders in MS remain little documented and merit further exploration. The purpose of this study was to explore emotion in MS in its two neuroscientific dimensions, namely recognition and experience, and to look for possible links with cognition, mood, and clinical aspects of the disease. We added alexithymia to this exploration, because it constitutes a specific emotional disorder in MS. Our hypothesis was that MS patients would present emotional disturbances for unpleasant emotions, with a decreased capacity to recognize facial expression and a blunted emotional experience, and that these data could be linked with the alexithymia.

2. PARTICIPANTS AND METHODS

2.1 Participants

Twenty-five right-handed female relapsing–remitting MS (RRMS) patients (MS group) were recruited in the Department of Neurology, Strasbourg University Hospital, France. Patients were required to have an Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983) score of 5 or less and be receiving β -interferon treatment. The diagnosis of RRMS was made by a neurologist, according to the 2005 revision (Polman et al., 2005) of the original McDonald’s criteria (McDonald et al., 2001). Patients were matched for age and education level with 27 right-handed healthy women (control group), recruited by the “Centre d’ Investigation Clinique” of Strasbourg University Hospital or through an appeal for volunteers (see Table 1 for more information). Inclusion criteria applicable to all participants were: no history of major psychiatric disease or non-neurological disorders (other than MS in the case of the MS group); and normal or corrected visual acuity. The local ethics committee had approved the study and each participant signed a written informed consent.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of RRMS patients and control group

Demographic characteristics	MS group (n=25) <i>Mean (SD)</i>	Control group (n=27) <i>Mean (SD)</i>	Significance of between-group difference
Gender	Female	Female	ns*
Age, years	42.8 (9.9)	41.52 (10.0)	ns*
Education, years	13.72 (2.1)	14.3 (3.1)	ns*
Disease duration, years	10.36 (8.9)	N/A	
EDSS score	1.64 (1.57)	N/A	

* No significant between-group difference ($p > 0.05$)

MS, multiple sclerosis; RRMS, relapsing–remitting MS; EDSS, Expanded Disability Status Scale; SD, standard deviation; N/A, not applicable.

2.2 Neuropsychological assessment

2.2.1 Cognitive assessment

All participants were assessed with a comprehensive neuropsychological battery. Visual episodic memory was assessed using the 10/36 Spatial Recall Test (SPART) (K Dujardin et al., 2004) and delayed recall (SPART-DR). The Digit Span subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS–IV) (Wechsler, 2014) was used to assess short-term auditory verbal memory (Digit Span Forward) and auditory verbal working memory (Digit Span Backwards and Sequencing). Executive

functions were assessed using tests of verbal phonological and semantic fluency (Godefroy, Jeannerod, Allain, & Le Gall, 2008), the WAIS–IV Similarities subtest, and a computerized test from the Test of Attentional Performance (TAP) (P. Zimmermann & Fimm, 2002), for inhibition and flexibility. For the latter task, reaction time and number of errors were chosen as the relevant criteria. For attentional functions, we used the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (A. Smith, 1982), a 90-second oral processing speed evaluation task, and the TAP Divided Attention subtest. Pre-morbid IQ was estimated with a French version of the National Adult Reading Test (fNART) (Mackinnon & Mulligan, 2005). Verbal episodic memory was assessed using a 16-word learning task, called “RL/RI 16” (Van der Linden et al., 2004), comprising 3 phases: encoding, storage (with immediate and delayed total recall and a recognition phase), and recovery (with immediate and delayed total free recall).

2.2.2 Emotion assessment

Emotion recognition assessment

Facial emotion recognition was assessed using the Florida Affect Battery (FAB) (Bowers et al., 1998). This battery includes four emotional subtests appraising five basic emotions (happiness, sadness, anger, fear, and neutral), and one non-emotional subtest, named the facial identity discrimination test. This control phase was to make sure that participants did not suffer from perceptive difficulties or prosopagnosia. The emotional subtests (Emotional FAB) were: Facial Affect Discrimination (subtest 2), Naming (subtest 3), Selection (subtest 4), and Matching (subtest 5). Each subtest contained 20 trials and each emotion appeared five times. Their order was defined by the test and was the same for all subjects. In subtests 3, 4, and 5, it was possible to determine what emotion a subject erred on, and the emotion she incorrectly identified it as. For more details, see Bowers et al., 1998.

Emotion experience assessment

Participants had to view 100 emotional pictures selected from the International Affective Picture System (IAPS) database (P. J. Lang et al., 2008) differing in valence (positive, negative, neutral) and arousal (ranging from calm to excited). During each presentation, the subject had to score her experience for the valence (on a scale from 1 “very negative” to 9 “very positive”) and for the arousal sensation (on a scale from 1 “very calm” to 9 “very excited”). Pictures were presented in a same valence and arousal block design, alternating between emotional and neutral blocks, in the same order for all subjects.

2.2.3 Self-Report Questionnaires

All subjects were asked to complete a French self-administered depression-scale named EHD (Radat et al., 2007) measuring two dimensions of depressive mood in MS: loss of emotional control and emotional blunting.

All subjects were also screened for anxiety using the Hamilton Scale (M. Hamilton, 1959) and for alexithymia using the French version of the 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) (Gwenole Loas et al., 1997), including three subscales: difficulty identifying feelings (DIF), difficulty describing feelings to others (DDF), and externally oriented thinking (EOT).

Fatigue was assessed using the French version of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (Debouverie et al., 2007), commonly used in MS and validated for this population.

On all these scales, the higher the score the more severe the symptoms.

2.3 Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Excel and SPSS-21. Non parametric statistical tests were used due to non-homogeneity of variance and non-normality of the distribution. A Mann–Whitney U test was performed for between-group comparisons of quantitative data and a Chi² or Fisher Exact test for qualitative data, also depending on application conditions. A Wilcoxon test for paired samples was used for intra-group comparisons. An alpha level < 0.05 was considered statistically significant for between-group comparisons.

Emotion recognition accuracy was calculated from the result of subtests 2–5 and the type of error from the result of subtests 3–5.

For emotional experience, we analysed the mean scores (comparison of raw data) and the dispersion from those scores (analyse of the variability translated in distance to a attempted norm). This dispersion compare the score between the two groups, with regard to the standard deviation to the norm, established based on the control group's scoring, (i.e.: we converted each score to a z score on the base to the mean and standard deviation from controls group).

Finally, the average distance from the norm (absolute z score) for the MS group and the control group, was calculated image by image.

For inter-group comparison, we compared the mean distance for valence and for arousal with regard to positive, negative, and neutral IAPS pictures.

In order to understand how the MS group differed with regard to the control group, we also quantified the positive and negative bias (e.g., number of positive and negative z scores) for the valence and the arousal components in the MS group with a Wilcoxon test for paired samples.

For the MS group, Spearman's rho was used to explore the correlation between emotion recognition and emotional experience for the dispersion values with the facial identity test, cognition, mood, and disease characteristics. For these univariate analyses, an alpha level < 0.01 was considered statistically significant. A multivariate analysis was subsequently conducted with variables presenting an alpha level < 0.05 , in univariate analysis and using emotion recognition as dependent variable. A square root transformation was made on the character studied if the Gaussian distribution assumption of the data was not checked.

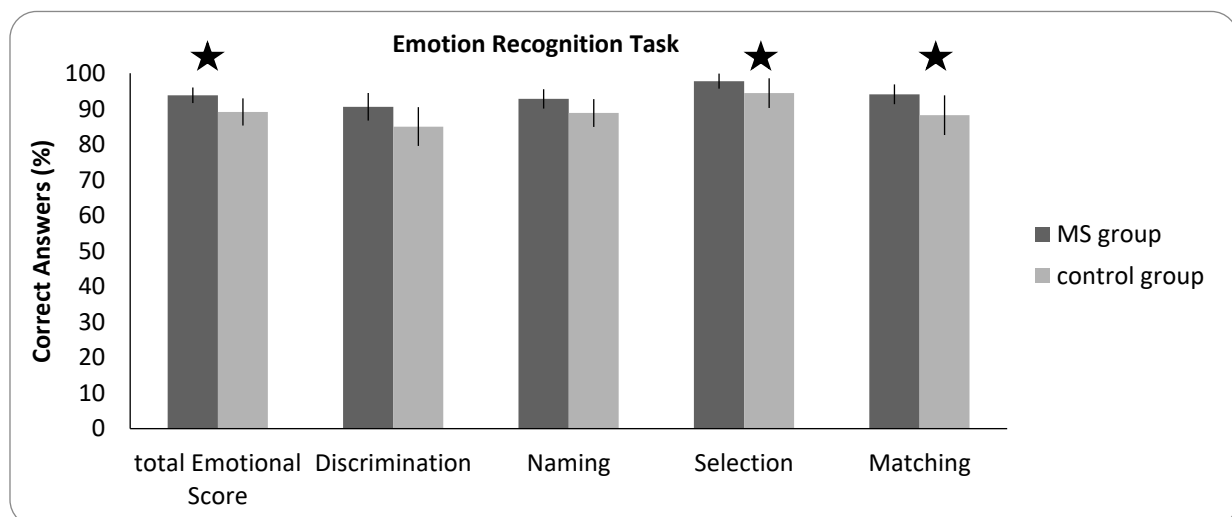
3. RESULTS

3.1 Emotion recognition

Compared to controls, MS patients gave significantly fewer correct answers on the Emotional FAB ($p=0.017$).

MS patients had significantly more difficulties than control subjects on the Facial Affect Selection ($p=0.047$) and the Facial Affect Matching subtests ($p=0.025$). On the Facial Affect Discrimination and Facial Affect Naming subtests and on the Facial Identity Discrimination subtest no significant difference was found between the two groups (see Figure 1).

Figure 1 Emotion recognition task (FAB) results for the MS group and the control group.



An analysis of the types of errors made in the Facial Affect Discrimination subtest showed that patients made significantly more errors than control subjects in “anger-neutral” pairs (6 MS patients and none of the control subjects made at least one error (X^2 ; $p=0.009$)) and in “anger-sadness” pairs (8 MS patients and 2 control subjects made at least one error (X^2 ; $p=0.036$)).

On the Facial Affect Selection subtest, patients made significantly more errors with the neutral category, which they perceived as expressing an emotion (6 MS patients and 1 control subject made at least one error (X^2 ; $p=0.018$)).

MS patients also made significantly more errors by incorrectly interpreting fear as anger (4 MS patients and none of the control subjects made at least one error (X^2 ; $p=0.047$)).

On the Facial Affect Matching subtest, MS patients made significantly more mistakes with the neutral category, which they perceived as expressing an emotion (14 MS patients and 3 control subjects made at least one error (X^2 $p=0.12$)).

3.3 Emotional experience

3.2.1 Between-group difference

Analysis of the mean score

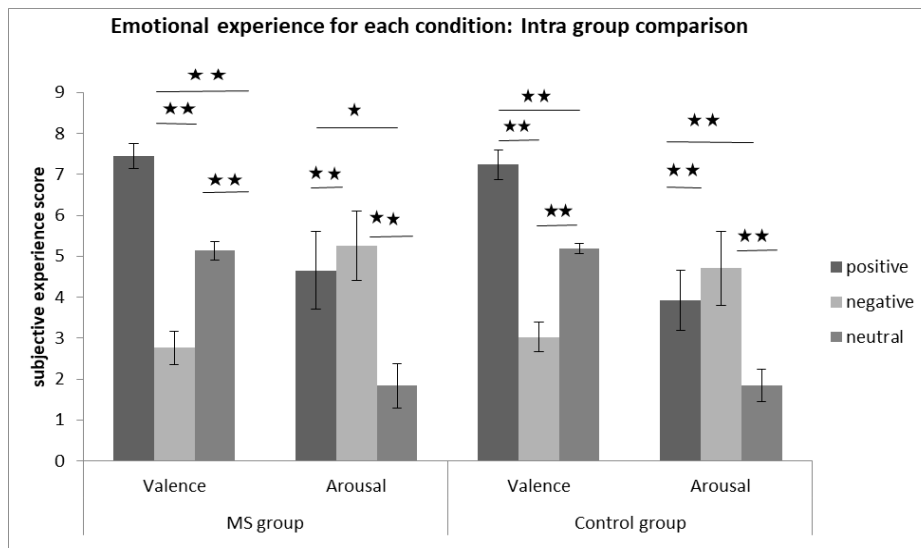
The subjective evaluation of positive, negative, or neutral pictures did not differ between MS patients and control subjects for valence (unpleasant/pleasant) or for arousal when the raw values were compared between the two groups (see Table 2).

Intra-group comparisons showed that both groups rated differently neutral in regard to positive and negative pictures and positive in regard to negative pictures, in both the valence and the arousal conditions (all p values < 0.05) (see Figure 2).

Table 2 Subjective evaluation of positive, negative, or neutral IAPS pictures: comparison of MS group and control group scores for valence and arousal

		MS group		Control group		<i>p</i> -value
		Mean score (SD)		Mean score (SD)		
Valence	Positive	7.45	(0.62)	7.24	(3.62)	0.22
	Negative	2.76	(0.81)	3.03	(1.51)	0.10
	Neutral	5.13	(0.44)	5.20	(2.60)	0.94
Arousal	Positive	4.65	(1.90)	3.92	(1.80)	0.12
	Negative	5.26	(1.70)	4.71	(1.49)	0.20
	Neutral	1.84	(1.09)	1.51	(0.79)	0.30

Figure 2 Intra-group comparisons of emotional experience in MS scoring for each condition:



* Significant difference at $p < 0.05$ ** Significant difference at $p < 0.01$

Analysis of dispersion

In terms of valence, MS group scores were more scattered than those of the control group when presented with positive ($p=0.001$), negative ($p=0.0036$), and neutral ($p=0.016$) IAPS pictures.

In terms of arousal, however, MS group scores were more scattered than those of the control group for positive ($p=0.024$) and negative ($p=0.003$) IAPS pictures, but not for neutral IAPS pictures ($p=0.097$) (see Figure 3).

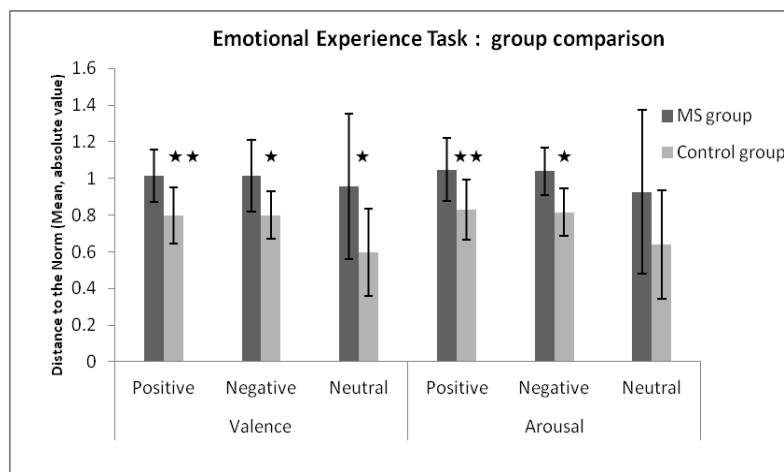


Figure 3 Dispersion of the subjective evaluation of emotional experience for positive, negative, and neutral IAPS pictures: comparison of MS group and control group scores for valence and arousal

* Significant difference at $p < 0.05$ ** Significant difference at $p < 0.01$

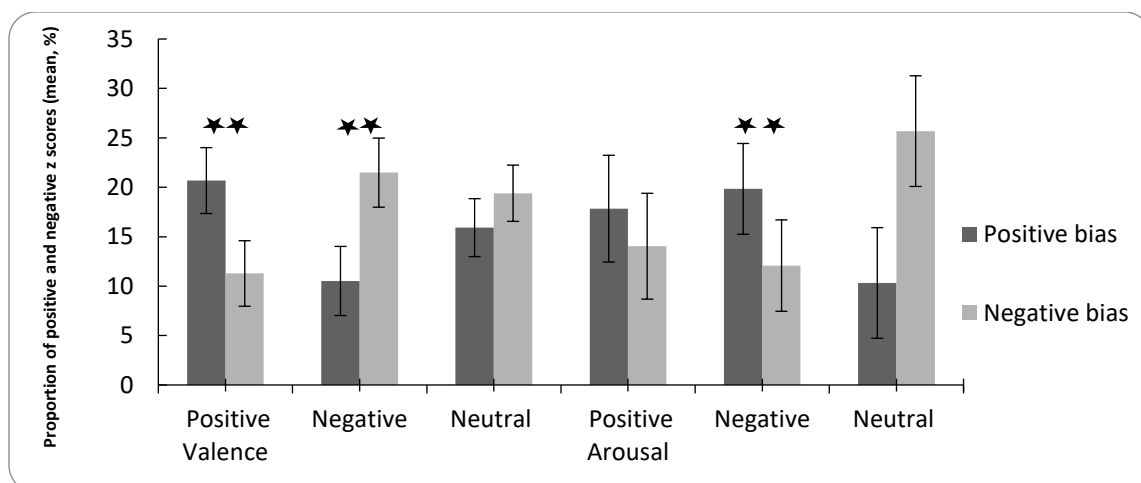
3.2.2 Response profile for MS group in comparison to controls' norm for the dispersion

An intra-group comparison was performed for the MS group to determine how their experience differed from that of controls (i.e., if patients' z scores differed more often positively/higher or negatively/weaker when compared to the evaluation by controls) (see Figure 4).

The results have to be interpreted taking account the 1 to 9 scale used during the debriefing. Thus, for the valence dimension, 1 corresponded to a very negative/unpleasant emotion, 9 to a very positive/pleasant dimension, and 5 to a relatively neutral emotion (not pleasant, not unpleasant). For the intensity dimension, whatever the valence dimension, 1 corresponded to a low intensity impact and 9 to a high intensity impact. Our results show that for the valence dimension, when presented with positive pictures, the MS group rated their experience significantly more often higher than controls on the 1 (unpleasant) to 9 (pleasant) scale ($p=0.002$). When presented with negative pictures, the MS group rated their experience as significantly weaker on the 1 to 9 scale compared to controls ($p=0.004$). When presented with neutral pictures, the MS group rated their experience as frequently higher and as frequently weaker when compared to controls ($p=0.399$).

For the arousal dimension, negative pictures were rated more often higher in the MS group compared to controls ($p=0.004$). Positive and neutral IAPS pictures were rated as frequently higher and as frequently weaker when compared to controls ($p=0.399$ and $p=0.106$, respectively).

Figure 4 Subjective evaluation emotional experience for positive, negative, or neutral IAPS pictures: Positive and negative bias in the MS group for valence and arousal (dispersion analysis).



* Significant difference at $p<0.05$ ** Significant difference at $p<0.01$

For the valence dimension, the MS group rated emotionally positive pictures as significantly more pleasant (positive bias) and emotionally negative pictures significantly more unpleasant (negative bias) compared to controls. For the intensity dimension, the MS group rated unpleasant pictures as more intensely unpleasant (positive bias) compared to controls.

3.3 Cognitive assessment and self-report questionnaires

MS patients showed significantly slower processing speed, significantly lower scores on Digit Span Forward and Backwards, and significantly lower delayed recall on the 10/36 SPART compared to controls.

No significant group difference was found for any of the other assessed aspects of cognition (memory, executive functions, attention, Patients' Premorbid IQ estimation are also equivalent to controls' IQ estimation. (see Table 3). MS patients had significantly higher scores than control subjects on the Depression, Anxiety, and Fatigue scales. MS patients also had higher alexithymia scores than control subjects on the DIF and EOT subscales but not on the DDF subscale (see Table 3).

3.4 Correlations between emotion recognition (FAB), emotional experience (IAPS pictures) and other measures in MS patients.

No correlations were found between emotional FAB and any of the emotional experience components (in terms of dispersion), suggesting an independence between these two functions (see table 4).

3.5 Multiple regression analysis of emotion recognition in the MS group

In the multivariate analysis we used emotion recognition (FAB 2,3,4,5) as dependent variable with variables presenting an alpha level < 0.05 in univariate analysis. This concerned inhibition, flexibility, SDMT, and divided attention.

We found that both inhibition ($p=0.024$) and divided attention ($p<0.0001$) were predictive variables for difficulty in identifying facial emotion in MS.

In the multivariate analysis for emotional experience we used positive and negative valence score as dependent variable with variables presenting an alpha level < 0.05 in univariate analysis for each of them.

For positive valence this concerned inhibition, flexibility, and similitudes and for negative valence this concerned MFIS (Fatigue Scale), inhibition, flexibility, SDMT, and divided attention.

For the positive valence we found that verbal abstraction ($p=0.001$) was a predictive variable for the dispersion/ distance between the MS group and the control group in the positive valence IAPS score.

For the negative valence we found that divided attention ($p=0.022$) was a predictive variable for the dispersion/ distance between the MS group and the control group in the negative valence IAPS score.

Table 3 Cognitive assessment and self-report questionnaire: comparison of results for the MS group and the control group.

Neuropsychological assessment	Relevant criteria	MS group	control group	p-value
		n=25	n=27	
		Mean Score (SD)	Mean Score (SD)	
Memory				
Verbal episodic memory	Encoding phase	15.40 (1.1)	15.74 (0.6)	p > 0.05
16-word RL/RI task	Immediate free recall	30.76 (6.4)	32.37 (4.9)	p > 0.05
	Total recall	46.8 (2.4)	47.26 (1.2)	p > 0.05
	Recognition phase	16 (0)	15.93 (0.3)	p > 0.05
	Delayed free recall	12.12 (2.9)	12.48 (1.6)	p > 0.05
	Delayed total recall	15.80 (1)	15.89 (0.32)	p > 0.05
Visual episodic memory				
10/36 Spatial Recall Test (SPART)	Immediate recall	15.96 (5.29)	19.44 (6)	p = 0.033
	Delayed recall	5.32 (2.32)	5.81 (2.3)	p > 0.05
Short-term memory	Digit Span Forward	5.72 (1.2)	6.3 (1.2)	p = 0.012
Working memory	Digit Span Backwards	4.04 (1.37)	4.96 (1.48)	p = 0.039
	Sequencing Digit-Span	5 (1)	5.44 (1.6)	p > 0.05
Executive function				
Inhibition (Incompatibility Subtest, TAP)	Number of errors	2 (3.6)	0.85 (1.99)	p > 0.05
Difference incompatibility/compatibility phase	Reaction time	98.84 (93.99)	77.04 (62.34)	p > 0.05
Flexibility (TAP)				
	Number of errors	2.16 (2.42)	1.70 (1.99)	p > 0.05
	Reaction time	1219 (1215. 814)	782.4 (186.619)	p > 0.05
Verbal abstraction	WAIS-IV Similarity subtest	9.4 (3)	9.8 (2)	p > 0.05
Verbal fluency (number of words in 2 min)	Phonologic fluency	22.8 (7.7)	25.4 (9.2)	p > 0.05
	Semantic fluency	31.6 (7.4)	35.15 (9.5)	p > 0.05
Attention				
SDMT for information processing speed	Correct answers	52.8 (12.1)	61.04 (8.2)	p = 0.017
Divided attention (TAP)	Omissions	3.52 (3.08)	1.96 (1.17)	p > 0.05
Global cognitive efficiency				
IQ pre-morbid estimation	fNART Total Score	110.2 (8)	111.4 (6.2)	p > 0.05
Self-report questionnaire				
Depression	EHD Total Score (/44)	22.04 (5.98)	15.44 (4.23)	p < 0.0001
	EHD Emotional blunting (/16)	6.44 (2.06)	4.96 (1.22)	p = 0.004
	EHD Loss of emotional control (/28)	15.60 (5.37)	10.48 (3.81)	p < 0.0001
Anxiety	Hamilton Scale Total Score (/56)	18.45 (12.29)	8.037 (7.11)	p = 0.001
	Psychic anxiety	8.95 (5.65)	4.7 (4.32)	p = 0.005
	Somatic anxiety	9 (7.15)	3.33 (3.29)	p = 0.001
Fatigue	MFIS (0-100)	45.17 (24.15)	20.22 (7.34)	p < 0.0001
Alexithymia	TAS-20 Total Score (0-100)	54.28 (11.64)	40.22 (10.97)	p < 0.0001
	TAS-20 DIF (0-35)	20.2 (5.97)	12.74 (5.11)	p < 0.0001
	TAS-20 DDF (0-25)	14.12 (4.56)	12 (4.51)	p > 0.05
	TAS-20 EOT (0-40)	19.96 (4.49)	15.48 (4.09)	p = 0.001

Abbreviations: 16 word RL/RI task:16 word free recall/cued recall task; TAP, Test of Attentional Performance; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; fNART, French version of the National Adult Reading Test; EHD, Depressive Mood Scale (*Echelle d'Humeur Dépressive*); MFIS, Modified Fatigue Impact Scale; TAS, Toronto Alexithymia Scale; DIF, difficulty identifying feelings; DDF, difficulty describing feelings; EOT, externally oriented thinking.

Table 4 Correlational analysis of patients in the MS group

	Emotion recognition		Emotional experience				
	<i>Emotional FAB</i>	<i>IAPS Valence score</i>		<i>IAPS Arousal score</i>			
	FAB 2,3,4,5	Positive	Negative	Neutral	Positive	Negative	Neutral
Disease duration	0.023	0.335	0.377	0.224	0.387	0.166	0.216
EDSS score	0.073	0.154	0.305	0.190	-0.0320	-0.133	-0.045
FAB 1	0.273	-0.0.74	-0.198	-0.296	0.049	0.099	-0.173
EHD (TS)	0.138	0.106	0.110	0.136	-0.377	-0.072	-0.211
Hamilton Scale (TS)	0.095	0.145	0.210	0.128	-0.097	0.168	-0.139
MFIS (TS)	-0.078	0.347	0.407	0.307	-0.0063	0.210	-0.036
TAS20 (TS)	-0.002	0.227	0.035	0.300	0.241	0.066	0.044
Inhibition (RT)	-0.462	0.418	0.569**	0.215	0.134	0.111	0.026
Flexibility (Errors)	-0.424	0.486	0.471	0.161	0.188	0.217	0.032
Verbal abstraction (SN)	0.353	-0.515**	-0.270	-0.075	-0.186	-0.149	-0.106
SDMT (C.A)	0.434	-0.313	-0.435	-0.338	-0.076	-0.126	-.283
Divided attention (O)	-0.564**	0.364	0.605**	0.270	-0.003	0.309	0.221

Abbreviations: TS, total score; RT, reaction time; O, omission; C.A: correct answers; IAPS, International Affective Picture System; FAB, Florida Affect Battery; EDSS, Expanded Disability Status Scale; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; EHD, Depressive Mood Scale (*Echelle d'Humeur Dépressive*); MFIS, Modified Fatigue Impact Scale.

** Significant correlation at $p < 0.01$

4. DISCUSSION

Our exploration of the two components of emotions revealed an original emotional profile in MS, with diminution of emotion recognition, as well as an exacerbation of the emotional experience coexisting with a high alexithymia score.

These apparently contradictory emotional disturbances were linked to preserved executive function, but were shown to be independent of mood disorders or disease aspects.

4.1 People with MS have difficulty in identifying facial emotion

Compared to controls, MS patients gave significantly fewer correct answers for the global emotional FAB score. More precisely, of the four subtests, two differed from controls in the total score (selection and matching subtests), and difficulties were also observed for certain facial emotions, even in the test for which no inter-group difference was observed. This suggests that emotion recognition deficits remain subtle in MS, and that a unique or global evaluation of this function does not always allow existing difficulties to be highlighted.

In particular, for facial affect discrimination, MS patients had difficulties in differentiating anger from neutral and sad faces. In the “facial affect naming” subtest, MS patients misinterpreted fear as anger. In the “facial affect naming” and “facial affect matching” subtests, MS patients had difficulties with neutral faces, which were interpreted as being faces with emotional content.

Anger and, more generally, emotions with a negative valence seemed to be particularly difficult to identify in the MS group. These results are congruent with previous studies, which found a specific deficit in the detection of fear, anger (A. Henry et al., 2011; J. D. Henry et al., 2009), and sadness (Krause et al., 2009) in MS.

Studies with healthy subjects have shown that emotions with negative valence, which have more numerous labelling terms and are more complex to identify than positive valence emotions (Britton, Taylor, Sudheimer, & Liberzon, 2006) are underlain by vaster cerebral networks, and specific emotions (such as anger and fear) involve different brain regions (Phan et al., 2002).

Given the diffuse distribution of plaques within the brain, MS is likely to alter general as well as more specific processing.

However, not only did our MS patients have difficulties in correctly identifying negative emotions, they also misinterpreted neutral faces, which they perceived as emotional faces. This error cannot be imputed to perceptive confusion in a global impairment of recognizing faces, because this aspect, which was controlled in the Facial Identity Discrimination subtest of the FAB, did not differ from controls.

Besides, topographically distinct findings argue for specific processing networks for emotional recognition and perception of faces. Thus, it seems likely that MS patients may have a specific impairment in analysing, identifying, and differentiating between emotional expressions, leading them to see emotion in neutral faces.

4.2 People with MS also have a more scattered and increased emotional experience

Our subjects visualized standardized IAPS pictures, chosen for their ability to induce neutral, positive/pleasant, or negative/unpleasant affect in different levels of arousal from calm to strong.

Our two groups had to assess the experience induced by these stimulations by reporting valence and arousal sensations.

The results obtained suggest that people with MS have a similar global profile to that of controls, with a rating that varies according to the category of the type of stimuli affiliation (positive, negative, neutral). Despite this, their evaluation appeared to be more scattered than that of the control population. Indeed, the MS group appreciated differently the valence for the pleasant and unpleasant pictures.

In particular, pleasant pictures were more frequently experienced as being more pleasant, and unpleasant pictures as being more unpleasant, by MS subjects compared with controls.

This sensitization of the emotional experience of valence also affected the arousal induced by negative pictures, which were experienced as more intense by MS subjects than by controls.

As previously reported by L. Di Bitonto et al. (2011), the present results confirm that MS subjects have a perturbation of their emotional experience.

Furthermore, as in the facial emotion recognition task, neutral pictures were more often perceived by our patients as having an emotional valence, and were also considered as more pleasant or more unpleasant when compared to controls.

This emotional intensification for all the explored categories (positive, negative, and neutral) co-existing with a deficit in facial emotion recognition has also been observed in Huntington's disease (Ille, Holl, et al., 2011), and was interpreted as a compensatory enhancement of one's own feelings due to the diminished perception of emotion in the other. However, the neural lesion pattern of Huntington's disease, primarily localized in the basal ganglia, could also explain this specific emotional pattern (Kish et al., 2001).

Indeed, de Arcos et al. (de Arcos et al., 2005) observed that users of stimulating drugs (e.g. cocaine) also have a sensitization in terms of pleasant-unpleasant perception whereas users of depressive drugs (alcohol, heroin, heroine-cocaine) experience emotions with a reduced valence rating, towards a

neutral valuation for both positive and negative simulation. These differences may reflect the activation of different mesolimbic-cortical motivational circuits, with the involvement of the dopaminergic system during the use of stimulating drugs and the GABAergic system for depressive drugs (Kish et al., 2001).

Moreover, it is already well known that the basal ganglia process emotional information through the thalamocortical limbic circuit (Temel et al., 2005). The involvement of basal ganglia in the modification of the emotional experience has been observed in Huntington's disease (Ille, Schäfer, et al., 2011) as well as in Parkinson's disease (Moonen et al., 2017).

In MS, basal ganglia atrophy is associated with fatigue (M. Calabrese et al., 2010) and slower processing speed (Batista et al., 2012). It would not be surprising if this structure also intervened in the modification of emotional experience. fMRI studies should help to better understand the underlying mechanism of this specific emotional pattern.

4.3 Emotional disorders and other variables

Another aim of this study was to explore the relationship between the emotional profile and clinical variables in MS.

A recent study has suggested that emotional disorders in MS are dependent on cognitive dysfunction (Lenne et al., 2014), while other studies have indicated that these deficits persist whatever the cognitive deficit (Banati et al., 2010).

In our study, the only correlations found with the emotional component concerned cognitive functions.

Thus, divided attention correlated with the emotional FAB score and both inhibition and divided attention correlated with the negative valence score. Abstraction correlated with pleasant experience in the MS group and was the most predictive variable to explain this difference when compared to the control group. Divided attention was the most predictive variable to explain the unpleasant experience in the MS group. However, none of this executive function performance differed from that of controls, thus excluding the possibility that emotional disorder could be secondary to cognitive deficits, such as a frontal syndrome.

The link between emotions and executive functions is still debated in the literature, yet fMRI studies have shown that these two entities involve common cerebral fronto-subcortical networks. It therefore seems possible that the aforementioned correlations are the reflection of close cerebral networks implicated as well as in several emotion components as in executive function, such as the dorso-medial

prefrontal cortex, which is known to be involved in general emotional processing (Britton et al., 2006) and to have a role in cognitive control (Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004).

MS patients had higher scores on the depression, anxiety, and alexithymia scales compared to control subjects. However, none of these scales correlated to the scores on the FAB or to the valence and arousal rates. These results are congruent with previous studies, which showed that emotional modifications in MS coexist with but are independent of mood disorder (Philipps et al, 2011, Jehna et al, 2014) or alexithymia (Prochnow et al., 2011). Moreover, the emotional experience profile of our MS group did not qualitatively correspond to the expected alexithymia profile, which is normally expressed as a moderate valence and arousal rating when patients are asked to assess the level of pleasantness of affect-laden slides (Luminet et al., 2004).

4.4 Emotional profile of MS patients

This study highlights an atypical emotional profile in MS, with a reduction in emotional identification, an exacerbation of the emotional experience with a high alexithymia score. The coexistence of contrary emotional characteristics, some of which are reduced (identification and alexithymia) and others augmented (experience), could explain the strange feeling that clinicians sometimes have when interacting with patients with MS. These contrary emotional characteristics could be partially responsible for diminished quality of life in MS (Putzki et al., 2009).

To our knowledge, our study is the first to identify the coexistence of these three elements. The lack of correlation between emotional disturbances and disease aspects (duration, EDSS score) suggests that these modifications have a long-term effect on the personality of the MS subject. Moreover, deficits were observed in an MS group with few motor or cognitive deficits, and at a relatively early stage of the disease. Recent studies have documented cases of subjects presenting psychiatric symptoms as inaugural symptoms of MS (Berna et al., 2016; Blanc et al., 2010b; Guernion et al., 2013). In a princeps fMRI study, Passamonti et al. (2009) showed that despite the similarity of the performances of MS patients and controls during a facial emotion recognition task, patients showed differences in cerebral activations, suggesting a cerebral process of a compensatory mechanism effective at the clinical/behavioural level but already indicating a deficit of emotional processing at the cerebral level.

Thus it seems that emotional disorders in MS are not only reactionary or secondary to the advance of the disease. It seems far more likely that they are a central symptom of this pathology, present from the first stages of the disease. Considering the impact of emotional disorders on the quality of life of

patients (Philipps et al, 2011), but also on their social and professional skills (Bar-On, Tranel, Denburg, & Bechara, 2003), these data emphasize the need to look for such dysfunctions in clinical practice.

In this respect, modification in emotional experience can perturb the quality of decision making (Eslinger & Damasio, 1985) and alter social functioning (Bar-On et al., 2003). Kleeberg et al. (2004) already showed that MS subjects have a decreased decision-making capacity in the Iowa task, associated with less emotional reactivity skin conductance response. We can suppose that the scattered emotional experience observed in our population can cause the aforesaid difficulties.

4.5 Limitations and perspectives

The present study has potential limitations. Firstly, we decided to include patients with some symptoms of depression that could have interacted with the emotional pattern. However, we showed that there was no correlation, but rather independence, between the emotional disorders and depression. We tried to understand the effect of the progression of the disease by including patients with a wide variety of disease duration. It would, however, be interesting to study the emotional profile of the same patients throughout the course of the disease, from the early stage clinically isolated syndrome, by means of a longitudinal study.

Finally, all the patients in our MS group were receiving β -interferon, and some preliminary clinical studies suggested that this treatment might favour the onset of emotional disorders (Group, 1993). However, a more recent long-term study supported the absence of any emotional worsening in MS patients treated with β -interferon (Porcel et al., 2006).

5. In conclusion, Patients with MS have difficulties in identifying emotions in other people and their emotional experience appears more scattered, with a global exacerbation of their emotional response. These disorders are correlated with a frontal component and they most likely share a common cerebral network, while they coexist independently with alexithymia, depression, and anxiety. Furthermore, neither the severity of the physical disability nor the duration of the disease seems to interfere with these difficulties.

Considering the implications that emotional disorders may have for MS patients as well as their familial, social and professional entourage, it seems essential to take these aspects into account in clinical practice.

The next step will be the analysis of structural and functional brain MRI to better understand the neural basis of such emotional modifications in MS.

Compliance with ethical standards

No.

Funding

This work was funded by Merck Serono and FORNASEP.

Acknowledgements

The authors are grateful to J. Drouaine, B. Jenny, and C. Mathis for help with recruiting patients, and to N. Cremel, L. Di Bitonto, and J. Lamy for fruitful discussions. Nick Barton for his help with the English manuscript preparation.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

- Banati, M., Sandor, J., Mike, A., Illes, E., Bors, L., Feldmann, A., . . . Illes, Z. (2010). Social cognition and Theory of Mind in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, *17*(3), 426-433. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02836.x
- 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.
- Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., . . . Benedict, R. H. (2012). Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, *259*(1), 139-146.
- Belzung, C. (2007). *Biologie des émotions*: De Boeck.
- Berna, F., Blanc, F., Lebrun, C., Castelnovo, G., Clerc, C., Debouverie, M., . . . Zephir, H. (2016). Should a psychotic or manic episode be considered an early manifestation of Multiple Sclerosis? A multiple case study. *Multiple sclerosis and related disorders*, *6*, 93-96.
- Blanc, F., Berna, F., Fleury, M., Lita, L., Ruppert, E., Ferriby, D., . . . De Seze, J. (2010). Inaugural psychotic events in multiple sclerosis? *Revue Neurologique*, *166*(1), 39-48.
- Bowers, D., Blonder, L., & Heilman, K. (1998). *Florida affect battery*: Center for Neuropsychological Studies, Department of Neurology.
- Britton, J. C., Taylor, S. F., Sudheimer, K. D., & Liberzon, I. (2006). Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *Neuroimage*, *31*(2), 906-919.
- Calabrese, M., Rinaldi, F., Grossi, P., Mattisi, I., Bernardi, V., Favaretto, A., . . . Gallo, P. (2010). Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing—remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *16*(10), 1220-1228.

- Charcot, J.-M. (1977). *Lectures on The diseases of THE NERVOUS SYSTEM delivered at La Salpêtrière* (London: The New Sydenham Society ed. Vol. 1).
- de Arcos, F. A., Verdejo-García, A., Peralta-Ramírez, M. I., Sánchez-Barrera, M., & Pérez-García, M. (2005). Experience of emotions in substance abusers exposed to images containing neutral, positive, and negative affective stimuli. *Drug and alcohol dependence, 78*(2), 159-167.
- Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., & Guillemin, F. (2007). Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis, 13*(8), 1026-1032.
- Di Bitonto, L., Longato, N., Jung, B., Fleury, M., Marcel, C., Collongues, N., . . . Blanc, F. (2011). Moindre réactivité émotionnelle aux stimuli négatifs dans la sclérose en plaques, résultats préliminaires. *Revue Neurologique, 167*(11), 820-826.
- Di Bitonto, L., Longato, N., Jung, B., Fleury, M., Marcel, C., Collongues, N., . . . Blanc, F. (2011). [Reduced emotional reactivity to negative stimuli in multiple sclerosis, preliminary results]. *Rev Neurol (Paris), 167*(11), 820-826. doi:10.1016/j.neurol.2011.01.024
- Dujardin, K., Sockeel, P., Cabaret, M., De Sèze, J., & Vermersch, P. (2004). La BCcogSEP: une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Revue Neurologique, 160*(1), 51-62.
- Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation patient EVR. *Neurology, 35*(12), 1731-1731.
- Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., & Le Gall, D. (2008). Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Revue Neurologique, 164*, S119-S127.
- Group, I. M. S. S. (1993). Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology, 43*(4), 655-655.
- Guernion, N., Le Cadet, E., Tirel, A., Le Galudec, M., Edan, G., & Walter, M. (2013). Manifestations neuropsychiatriques dans la sclérose en plaques: et si des symptômes psychotiques annonçaient le début de la maladie? *La Presse Médicale, 42*(9), 1186-1195.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British journal of medical psychology, 32*(1), 50-55.
- Henry, A., Tourbah, A., Chaunu, M. P., Rumbach, L., Montreuil, M., & Bakchine, S. (2011). Social cognition impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc, 17*(6), 1122-1131. doi:10.1017/S1355617711001147
- Henry, J. D., Phillips, L. H., Beatty, W. W., McDonald, S., Longley, W. A., Joscelyne, A., & Rendell, P. G. (2009). Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc, 15*(2), 277-285. doi:10.1017/S1355617709090195
- Ille, R., Holl, A. K., Kapfhammer, H.-P., Reisinger, K., Schäfer, A., & Schienle, A. (2011). Emotion recognition and experience in Huntington's disease: is there a differential impairment? *Psychiatry research, 188*(3), 377-382.

- Ille, R., Schäfer, A., Scharmüller, W., Enzinger, C., Schöggel, H., Kapfhammer, H.-P., & Schienle, A. (2011). Emotion recognition and experience in Huntington disease: a voxel-based morphometry study. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 36(6), 383.
- Kish, S. J., Kalasinsky, K. S., Derkach, P., Schmunk, G. A., Guttman, M., Ang, L., . . . Haycock, J. W. (2001). Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology*, 24(5), 561-567.
- Kleeberg, J., Bruggemann, L., Annoni, J. M., van Melle, G., Bogousslavsky, J., & Schlupe, M. (2004). Altered decision-making in multiple sclerosis: A sign of impaired emotional reactivity? *Annals of neurology*, 56(6), 787-795.
- Kraemer, M., Herold, M., Uekermann, J., Kis, B., Daum, I., Wiltfang, J., . . . Abdel-Hamid, M. (2013). Perception of affective prosody in patients at an early stage of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuropsychol*, 7(1), 91-106. doi:10.1111/j.1748-6653.2012.02037.x
- Krause, M., Wendt, J., Dressel, A., Berneiser, J., Kessler, C., Hamm, A. O., & Lotze, M. (2009). Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behav Brain Res*, 205(1), 280-285. doi:10.1016/j.bbr.2009.08.009
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. *Technical report A-8*.
- Lenne, B., Barthelemy, R., Sequeira, J.-L. N.-H., Mecheri, A. P.-H., Kwiatkowski, A., & Hauteceur, P. (2014). Impaired recognition of facial emotional expressions in Multiple Sclerosis. *Neuropsychologia Trends*, 15.
- Loas, G., Parker, J., Otmani, O., Verrier, A., & Fremaux, D. (1997). Confirmatory factor analysis of the French translation of the 20-item Toronto Alexithymia Scale. *Perceptual and motor skills*, 85(3 Pt 1), 1018-1018.
- Luminet, O., Rimé, B., Bagby, R. M., & Taylor, G. (2004). A multimodal investigation of emotional responding in alexithymia. *Cognition and emotion*, 18(6), 741-766.
- Mackinnon, A., & Mulligan, R. (2005). Estimation de l'intelligence prémorbide chez les francophones. *L'Encéphale*, 31(1), 31-43.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., . . . Reingold, S. C. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 50(1), 121-127.
- MONTREUIL, M., & PETROPOULOU, H. (2003). Perturbation émotionnelles en neurologie et en psychiatrie: Humeur et émotions dans la sclérose en plaques. *Neuropsychol news*, 2(3), 91-96.
- Moonen, A. J., Weiss, P. H., Wiesing, M., Weidner, R., Fink, G. R., Reijnders, J. S., . . . Leentjens, A. F. (2017). An fMRI study into emotional processing in Parkinson's disease: Does increased medial prefrontal activation compensate for striatal dysfunction? *PLoS one*, 12(5), e0177085.

- Passamonti, L., Cerasa, A., Liguori, M., Gioia, M. C., Valentino, P., Nistico, R., . . . Fera, F. (2009). Neurobiological mechanisms underlying emotional processing in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, *132*(Pt 12), 3380-3391. doi:10.1093/brain/awp095
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, *16*(2), 331-348.
- Phillips, L. H., Henry, J. D., Scott, C., Summers, F., Whyte, M., & Cook, M. (2011). Specific impairments of emotion perception in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, *25*(1), 131-136. doi:10.1037/a0020752
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., . . . O'Connor, P. W. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*, *58*(6), 840-846.
- Porcel, J., Río, J., Sánchez-Betancourt, A., Arévalo, M., Tintore, M., Tellez, N., . . . Montalbán, X. (2006). Long-term emotional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Multiple Sclerosis Journal*, *12*(6), 802-807.
- Putzki, N., Fischer, J., Gottwald, K., Reifschneider, G., Ries, S., Siever, A., . . . Liedtke, M. (2009). Quality of life in 1000 patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology*, *16*(6), 713-720.
- Radat, F., Ouallet, J., Brochet, B., & Jouvent, R. (2007). Validation de l'Échelle d'Humeur Dépressive (EHD), version autoquestionnaire, dans la sclérose en plaques. *L'Encéphale*, *33*(1), 49-57.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *science*, *306*(5695), 443-447.
- Russel, J. A. (1980). A circumplex model of affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, *39*(6), 1161-1178.
- Sander, D. (2013). Model of Emotion. The Affective Neuroscience Approach. In J. Armony & P. Vuilleumier (Eds.), *The Cambridge handbook of human affective neuroscience* (pp. 5 - 42): Cambridge University Press.
- Smith, A. (1982). Symbol digit modalities test (SDMT) manual (revised) Western Psychological Services. *Los Angeles*.
- Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H. W., & Visser-Vandewalle, V. (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in neurobiology*, *76*(6), 393-413.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). *L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)*: Solal.
- Wechsler, D. (2014). Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS–IV).
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2002). A test battery for attentional performance. *Applied neuropsychology of attention. Theory, diagnosis and rehabilitation*, 110-151.

Etude 2 : Corrélats neuro-fonctionnels de l'expérience émotionnelle dans la SEP

Contexte de l'étude

Les corrélats neuro-anatomiques des troubles émotionnels dans la SEP sont très peu étudiés, en général les études concernent les corrélats fonctionnels (Margit Jehna et al., 2011; Krause et al., 2009; Passamonti et al., 2009) lésionnels et atrophiques (Mike et al., 2013) des capacités de reconnaissance des émotions négatives, jamais positives. En revanche, aucune étude n'a exploré l'expérience émotionnelle en IRMf dans la SEP.

L'étude 2 a pour but d'explorer les corrélats neuro-fonctionnels de la variabilité de l'expérience émotionnelle retrouvée sur le plan comportemental lors de l'étude 1.

Méthodologie

Une analyse IRMf par régions d'intérêt (ROI) a été utilisée, centrée sur la variabilité du signal hémodynamique. Les régions d'intérêt ont été sélectionnées à partir d'une méta-analyse qui a identifié un certain nombre de structures spécifiquement engagées lors de la visualisation de scènes émotionnelles de type IAPS (Sabatinelli et al., 2011). A ceci nous avons ajouté l'insula et les noyaux gris centraux de par leur rôle clé dans le ressenti subjectif récemment identifiés dans plusieurs études (Gu, Hof, Friston, & Fan, 2013; Ille, Schäfer, et al., 2011; Seth, 2013).

Afin de traiter la variabilité du signal hémodynamique, nous avons extrait sa valeur moyenne au sein de chaque ROI pour chaque participant. Tout comme lors de l'analyse de la variabilité de l'expérience émotionnelle, nous avons comparé la valeur du signal à celui de notre groupe contrôle sur la base d'un z score analysé en valeur absolue. Ceci permet d'étudier à la fois l'hyper et l'hypoactivation de chaque sujet au sein de chaque ROI.

Cette méthode a été appliquée aux conditions positives et négatives (en regard des images neutres qui, pour rappel, constituent ici notre contraste de fonctionnement de base).

Résultats

A l'instar de l'expérience émotionnelle évaluée lors du débriefing, les patientes présentent une très grande variabilité de leurs réponses hémodynamiques dans certaines zones sensibles au traitement émotionnel par rapport aux sujets témoins. *Pour la condition positive*, une plus forte variabilité du signal est observée dans le cortex orbito-frontal (COF) gauche. *Pour la condition négative*, une forte variabilité de la réponse cérébrale est observée dans l'amygdale gauche, le fusiforme droit, le caudé droit et le pallidum droit.

Corrélations : aucune des zones cérébrales précitées n'est corrélée avec l'état thymique (dépression, anxiété), clinique (score de handicap, durée de la maladie, fatigue) ou cognitif (fonctions exécutives, vitesse de traitement) des patientes.

Discussion

Les sujets SEP ont une expérience émotionnelle très variable par rapport aux sujets témoins, et cette variabilité se manifeste aussi sur le plan cérébral dans des structures liées au traitement émotionnel. Chez le sujet sain, le COF joue un rôle dans l'attribution d'une valeur affective (O'doherty et al., 2000), et le sentiment subjectif plaisant (Kringelbach, O'Doherty, Rolls, & Andrews, 2003). Cette structure contient des cellules de Von Economo (Allman, Watson, Tetreault, & Hakeem, 2005) ayant un rôle spécifique dans la cognition sociale. Elles permettent de mettre en lien des états somatiques avec des états subjectifs (Butti, Santos, Uppal, & Hof, 2013) et participent donc à la genèse d'une expérience émotionnelle. Dans la SEP, Krause et al. (2009) avaient montré une association entre troubles de la reconnaissance des émotions négatives et hypo activation du COF gauche. Passamonti et al. (2009) avaient, quant à eux, observé une dysconnexion fronto-amygdalienne lors de la reconnaissance d'expressions faciales négatives. De manière générale, l'amygdale joue un rôle central dans les émotions (Adolphs et al., 2005; Wager et al., 2003) . Elle permet de détecter la saillance d'une information et répond selon son niveau d'importance en augmentant sa représentation perceptive par un contrôle top-down exercé sur des aires de traitement perceptif de plus bas niveau (D Sander, 2013). Tel est le cas du gyrus fusiforme, impliqué spécifiquement dans l'analyse et la reconnaissance des visages (McCarthy, Puce, Gore, & Allison, 1997) mais dont l'activité est augmentée lorsque le visage contient une émotion (A. K. Anderson & Phelps, 2001). Quant aux noyau caudé et pallidum droit, ceux-ci appartiennent aux noyaux gris centraux, dont l'implication dans le traitement d'émotions négatives a été démontrée (Péron et al., 2012; Phan et al., 2002) et plus précisément lors de modifications de l'expérience émotionnelle dans la maladie de Huntington (Calder, Keane, Manes, Antoun, & Young, 2000; Ille, Holl, et al., 2011). Nous constatons donc une grande variabilité clinique et fonctionnelle de l'expérience émotionnelle positive et négative chez le sujet SEP. Comment expliquer cette variabilité ? Est-elle liée à un phénomène de dysconnexion lésionnelle ? Ou existe-t-il un critère clinique qui modulerait les émotions de certaines des patientes SEP ? Une étude en DTI permettrait de répondre à la première hypothèse tandis que pour la seconde, nous nous sommes interrogés quant à l'effet de l'alexithymie sur le traitement des émotions. Ceci a fait l'objet du troisième article.

Article 2 (soumis)

Emotional disturbances in multiple sclerosis : a neuropsychological and fMRI study

Line Pfaff,¹ Julien Lamy,¹ Vincent Noblet,¹ Daniel Gounot,¹ Jean-Baptiste Chanson,² Jérôme de Seze,² Frédéric Blanc^{1,3}

¹ University of Strasbourg and CNRS, ICube Laboratory UMR 7357 and FMTS (Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg), Team IMIS/Neurocrypto, Strasbourg, France

² University Hospitals of Strasbourg, CIC (Clinical Investigation Centre) INSERM 1434 and Neurology Department, Strasbourg, France

³ University Hospitals of Strasbourg, CMRR (Memory Resources and Research Centre), Geriatric Day Hospital, Geriatrics Department, Strasbourg, France

Corresponding author: Line Pfaff, Team IMIS/Neurocrypto, French National Centre for Scientific Research (CNRS), ICube Laboratory and Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FTMS), University of Strasbourg, Strasbourg, France. Email: l.pfaff@unistra.fr

Keywords: Emotion – fMRI- Multiple sclerosis - Neuropsychology

Abstract

Background: Emotional disturbances in multiple sclerosis are often explored in terms of affect recognition, with controversial results that likely reflect the high lesional heterogeneity. Patients' emotional experience, however, has seldom been studied and has never been explored using fMRI.

Objectives: To explore the emotional experience in multiple sclerosis and compare these data with fMRI measurements using for the first time real-life emotional scenes in valence.

Methods: Twenty-five right-handed women with relapsing-remitting multiple sclerosis and 27 right-handed age-, sex-, and education-matched healthy controls visualized during an fMRI session emotional scenes taken from the international affect picture system (IAPS) and differing in valence (positive, negative, neutral) and arousal (ranging from calm to excited). During a post-scanning debriefing, participants were asked to look again at each image and score it in terms of valence and arousal sensation on a scale of 1 to 9.

Results: Cognitively well-preserved multiple sclerosis subjects presented a significantly more scattered emotional experience compared to controls in response to positive and negative pictures. High brain variability was also observed in fMRI for patients compared to controls in left inferior orbitofrontal cortex for positive stimulations and in left amygdala, right fusiform gyrus, right caudate nucleus and right pallidum for negative stimulations.

Conclusion: In response to positive and negative emotional stimuli, multiple sclerosis subjects presented a scattered emotional experience subtended by a greater variability of brain response, highlighting an original emotional pattern in multiple sclerosis patients.

1. INTRODUCTION

Affective disorders are frequently reported in MS (Patten et al., 2005), consisting of long-lasting mood modifications and short-duration emotional disturbances (Michèle MONTREUIL & PETROPOULOU, 2003). However, the etiology of these disorders remains difficult to elucidate. While some of them are more likely to be related to a psychological reaction to the disease (A. Feinstein et al., 1999a; Stenager, Knudsen, & Jensen, 1994; Vleugels et al., 1998), others would appear to be linked to the organic state of the brain (Bakshi et al., 2000; Di Legge et al., 2003; Pujol et al., 2000). Recently, several cases of psychotic events at multiple sclerosis onset were described and were found to be associated with MRI modifications (Berna et al., 2016; Blanc et al., 2010a; Guernion et al., 2013), reinforcing the notion that affect disorders could be a direct consequence of the disease process.

From a neuroscience perspective, emotions are usually characterized by two components: the capacity to recognize others' emotions and the experience they elicit (Belzung, 2007). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have identified a large set of cortical and subcortical structures interacting during both these emotional processes (Kober et al., 2008; Phan et al., 2002), while other brain areas seem to be specifically involved during one or other of these processes (Sabatinelli et al., 2011).

Multiple sclerosis is the most prevalent demyelinating disease of the human central nervous system (Filley, 2005), and, while commonly described in white matter locations, multiple sclerosis lesions can also involve grey matter (Trapp & Nave, 2008). Thus, the loss of grey matter in addition to the typical diffuse lesions in white matter directed our attention to the integrity of emotional networks in multiple sclerosis.

Social cognition studies have mainly focused on face emotion recognition and showed that patients with multiple sclerosis often have difficulty in identifying unpleasant expressions (J. D. Henry et al., 2009; Krause et al., 2009; Lenne et al., 2014). fMRI studies provide evidence, firstly, that disconnection mechanisms as well as cortical thinning of specific brain areas may contribute to the impaired processing of facial expressions (Mike et al., 2013) and, secondly, that these results are not related to depression (Krause et al., 2009). Moreover, even when this processing is preserved, multiple sclerosis subjects already show a lack of functional connectivity between fronto-limbic structures during emotion recognition tasks (Margit Jehna et al., 2011; Passamonti et al., 2009), indicating a fragility of emotional processes at a cerebral level.

Furthermore, emotional experience has seldom been studied in multiple sclerosis, yet this aspect is important for social functioning and quality of life (Ille, Holl, et al., 2011). A preliminary study showed that MS subjects' feelings in response to negative sounds and pictures are less intense than those of healthy subjects (L. Di Bitonto et al., 2011) but no fMRI studies have yet focused on these disturbances.

The aim of our study was to explore, for the first time with fMRI, the emotional experience in multiple sclerosis, using real-life emotional scenes due to their capacity to induce emotion across a wide range of valence (positive to negative) and arousal (calm to high). Taking into account the notion of varied valence and intensity leads to a better understanding of the dynamics of emotional functioning, because disorders are more likely to be expressed through a distorted valence and intensity (e.g. a negative emotion experienced as more negative) than through the experience of a different emotion (Pasquier, 2013).

Moreover, given the heterogeneity of lesions and functional reorganization in multiple sclerosis, patients tend to vary markedly at clinical examination and in terms of motor (Lucchinetti et al., 2000) or cognitive dysfunction (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). This variability also probably reaches the affective sphere. Studying emotions on a large valence and intensity scale and using multiple dedicated tests allows us to assess this possible emotional variability.

We hypothesized that multiple sclerosis subjects suffer from a modification of their emotional experience, resulting mainly in an emotional variability when compared to controls, and that modifications are underlain by cortical and subcortical changes revealed by fMRI.

2. PARTICIPANTS AND METHODS

2.1 Participants

Twenty-five right-handed female relapsing–remitting multiple sclerosis patients (multiple sclerosis group) were recruited in the Department of Neurology of Strasbourg University Hospital. Patients were required to have an Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983) score of 5 or less and to be receiving beta-interferon treatment. The diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis was made by a neurologist, according to the 2005 revision (Polman et al., 2005) of the original McDonald's criteria. Patients were matched for age and education level with 27 right-handed healthy women (control group), recruited by the Clinical Investigation Centre of Strasbourg University Hospital or through a call for volunteers (see Table 1 for more information). Inclusion criteria applicable to all participants were: no evidence of major depressive episode, no history of major psychiatric disease or non-neurological disorders (other than multiple sclerosis in the case of the multiple sclerosis group), and normal or corrected visual acuity. The local ethics committee approved the study and each participant signed a written informed consent.

2.2 fMRI task

2.2.1 fMRI data acquisition

Images were acquired using a 3T MRI scanner (Siemens Verio). For functional imaging, a T2*-weighted echo planar imaging (EPI) sequence was used (TR: 3 s, TE: 30 ms; Matrix: 64 x 64, voxel size: 3 mm isotropic, FOV: 192 mm x 192 mm, flip angle: 90°).

The slices covered the whole brain and were acquired to the anterior-posterior commissure line. High-resolution anatomical images (voxel size: 1 mm isotropic) were acquired for anatomical reference using a standard T1-weighted 3D MP-RAGE sequence.

During the scan, participants were shown 100 emotional pictures selected from the IAPS database (P. J. Lang et al., 2008) differing in valence (positive, negative, neutral) and arousal (ranging from calm to excited). Pictures were presented in a same valence and arousal block design, alternating between emotional and neutral blocks, in the same order for all subjects. Pictures were presented using Eprime 2 (Psychology Software Tools, Inc.), each of them appearing for 6 seconds.

To make sure that subjects really visualized the scene, they were asked to indicate whether or not the picture contained a human by pressing one of two buttons with their right index and middle finger. This decision task was designed to ensure a careful examination of each picture and was chosen

because it was simple, unambiguous and required a minimum of cognitive resources. All the procedure was performed outside the scanner before starting the fMRI experiment.

The emotional pictures were selected to be as close as possible to everyday life scenes. The neutral emotion pictures depicted natural scenes that were selected to be as close as possible to the visual complexity of the emotional pictures. This point is important as the neutral pictures constituted our control condition that served to eliminate the effects of visual perception.

2.2.2 fMRI data analysis

The fMRI data were analysed using SPM 12 (Wellcome Department of imaging Neuroscience, London, United Kingdom <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) for first-level analyses and using SPSS 21 for region of interest (ROI) analyses in second-level analyses.

All fMRI images were realigned to the first volume to correct for intra-scan movement, spatially normalized to a standard EPI template based on the Montreal Neurological Institute (MNI) reference brain in Talairach space (Talairach & Tournoux, 1988). The data were finally smoothed using a 6-mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel.

Whole-brain analyses

The haemodynamic response (HR) to each image type (positive, negative and neutral pictures) was modelled by a canonical response. Each stimulus was convolved by event with the canonical haemodynamic response function (HRF). For each participant, contrast images were computed using the effect of two block conditions: “positive versus neutral blocks” and “negative versus neutral blocks”.

ROI analyses

We then performed an ROI study. Based on an fMRI meta-analysis of healthy volunteers (Sabatinelli et al., 2011), we identified regions specific to emotional scene processing: orbitofrontal cortex, superior frontal gyrus, anterior/middle cingulate gyrus, amygdala, fusiform gyrus, temporal gyrus, inferior occipital gyrus and thalamus. Four additional ROIs were added due to their implication in emotional experience and subjective feeling: basal ganglia (caudate nucleus, putamen and pallidum) and insula (Moonen et al., 2017; Phan et al., 2002). ROIs were created by applying a mask on the whole-brain analyses, using the AAL atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

2.2.3 fMRI Statistical analyses

Intra-group analyses:

A contrast map of each subject was entered into a second-level analysis conducted in spm 12. We accepted activation that exceeded at $P < 0.05$ (few).

Inter-group analyses:

Inter-group analyses were conducted using the ROI approach. We studied the mean brain response of the two groups and the inter-group disparity in each ROI.

Signal extraction and analysis of mean brain response: For each contrast and for each ROI, the subject-wise mean of the signal was computed.

Normalization by the control group and analysis of the disparity: A reference was created with the mean and standard deviation of HRF signal collected in the control group for each ROI and for each condition (positive images versus neutral and negative versus neutral). Then, we computed the distance, expressed as the absolute value of the z-score, from the previously computed HRF to the reference. This transformation allowed us to study the HRF signal disparity between our two groups. Analyses of group differences in terms of the mean signal and the disparity signal were conducted. All ROI group differences were considered significant at $P < 0.01$.

2.3 Behavioural Data

2.3.1 Post-scanning subjective rating: collection of emotional experience

Immediately after the fMRI task, participants were shown every image again and were instructed to rate their subjective feeling for the valence (on a scale from 1 “very negative” to 9 “very positive”) and for the arousal sensation (on a scale from 1 “very calm” to 9 “very excited”). Pictures were presented in the same order as in the fMRI task for all subjects.

As for the fMRI analyses, two types of analyses were conducted for emotional experience: the mean value and the disparity (variability), with the same methodology as in the ROI analyses, focusing on the behavioural responses.

2.3.2 Neuropsychological assessment

Cognitive assessment

Executive functions were assessed according Miyake's model, using the computerized Test of Attentional Performance (TAP) (P. Zimmermann & Fimm, 2002) for inhibition ("incompatibility" subtest, analysed with difference between compatibility vs incompatibility phase), flexibility ("flexibility" subtest) and the updating of the information ("working memory subtest", Third level). The relevant criteria were the difference in the number of errors for the first two tasks, and the number of omissions for the last task. The WAIS-IV similarities subtest, a test of verbal abstraction, was also performed. Processing speed was evaluated with the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (A. Smith, 1982), a very sensitive 90-second oral task, known to be predictive for a global cognitive impairment in multiple sclerosis (Parmenter, Weinstock-Guttman, Garg, Munschauer, & Benedict, 2007). The number of correct answers was chosen as the relevant criterion.

Self-Report questionnaires

All subjects were asked to complete a French self-administered depression-scale called EHD (Radat et al., 2007). We assessed anxiety using the Hamilton Scale (M. Hamilton, 1959), alexithymia using the French version of the 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) (Gwenole Loas et al., 1997) and fatigue using the French version of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (Debouverie et al., 2007), commonly used in multiple sclerosis and validated in this population. On all these scales, the higher the score, the worse the symptoms.

2.3 Statistical analyses

Statistical analyses were performed using Excel and SPSS-21. Non-parametric statistical tests were used due to non-homogeneity of variance and non-normality of the distribution. A Mann–Whitney U test was performed for between-group comparisons of quantitative data. $P < 0.05$ was considered statistically significant for between-group comparisons of behavioural data, and $P < 0.01$ for fMRI ROI analyses because of multiple comparisons. For the MS group, Spearman's rho was used to explore the correlation between significant brain responses and cognition, mood and disease characteristics. For the debriefing and fMRI data, the correlation analyses were conducted only for the results of the disparity analyses, because no significant differences were observed at the mean analysis level. For these univariate analyses an alpha level < 0.01 was considered statistically significant.

3. Results

3.1 Behavioural Data

No significant difference was observed between the two groups for the neuropsychological assessment, except for the SDMT, on which the multiple sclerosis patients presented a significantly lower score than controls ($P=0.017$) (see Table 1). The self-report questionnaire showed that the multiple sclerosis patients were more depressed ($P < 0.0001$), more anxious ($P=0.001$) and more alexithymic ($P < 0.0001$) than controls; they also presented more fatigue symptoms ($P < 0.0001$) (see Table 1).

Table 1 Demographical, clinical and neuropsychological characteristics for the multiple sclerosis group and control group

	Multiple Sclerosis group n=25 Mean Score (SD)	Control group n=27 Mean Score (SD)	P-value
Demographic and clinical Characteristics			
Gender	Female	Female	$P > 0.05$
Age, years	41.52 (9.9)	41.52 (10.0)	$P > 0.05$
Education, years	13.72 (2.1)	14.3 (3.1)	$P > 0.05$
Disease duration, years	10.36 (8.9)	NA	
EDSS score	1.64 (1.57)	NA	
Neuropsychological assessment			
Inhibition (Incompatibility Subtest, TAP)	2 (3.6)	0.85 (1.99)	$P > 0.05$
Flexibility (TAP)	2.16 (2.42)	1.70 (1.99)	$P > 0.05$
Working Memory (TAP, 3 level)	3.08 (2.61)	2.48 (2.19)	$P > 0.05$
Verbal abstraction (Similarities subtest, WAIS-IV)	9.4 (3)	9.8 (2)	$P > 0.05$
Information processing speed, SDMT	52.8 (12.1)	61.04 (8.2)	$P = 0.017$
Self-report questionnaire			
Depression, EHD score (/44)	22.04 (5.98)	15.44 (4.23)	$P < 0.0001$
Anxiety, Hamilton Scale (/56)	18.45 (12.29)	8.037 (7.11)	$P = 0.001$
Fatigue, MFIS (/100)	45.17 (24.15)	20.22 (7.34)	$P < 0.0001$
Alexithymia, TAS 20 (/100)	54.28 (11.64)	40.22 (10.97)	$P < 0.0001$

Abbreviations: N.A.: not applicable TAP, Test of Attentional Performance; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; EHD, Depressive Mood Scale (*Echelle d'Humeur Dépressive*); MFIS, Modified Fatigue Impact Scale; TAS, Toronto Alexithymia Scale

3.2 Post-scanning subjective rating

3.2.1. Analysis of the mean values

The results of the post-scanning subjective evaluation of positive, negative, or neutral pictures did not differ between multiple sclerosis patients and control subjects for valence (unpleasant/pleasant), or for arousal when the raw values were compared between the two groups (see Table 2).

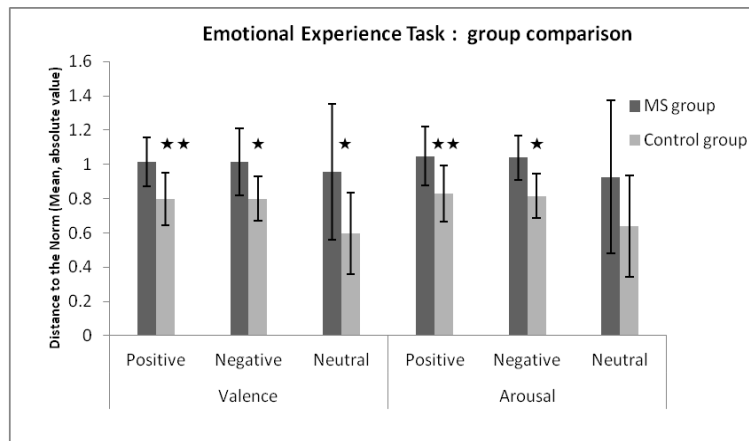
Table 2 Subjective evaluation of the response to positive, negative or neutral IAPS pictures: comparison of multiple sclerosis group and control group scores for valence and arousal

		Multiple sclerosis group		Control group		P-value
		Mean score (SD)		Mean score (SD)		
Valence	Positive	7.45	(0.62)	7.24	(3.62)	0.22
	Negative	2.76	(0.81)	3.03	(1.51)	0.10
	Neutral	5.13	(0.44)	5.20	(2.60)	0.94
Arousal	Positive	4.65	(1.90)	3.92	(1.80)	0.12
	Negative	5.26	(1.70)	4.71	(1.49)	0.20
	Neutral	1.84	(1.09)	1.51	(0.79)	0.30

3.2.2 Analysis of the disparity (variability):

In comparison to controls, multiple sclerosis patients scored differently their emotional experience in response to positive ($P= 0.001$), negative ($P= 0.0036$) and neutral ($P=0.016$) IAPS pictures for the valence dimension. For the arousal dimension, the multiple sclerosis group scored differently their experience for positive ($P=0.024$) and negative ($P =0.003$) IAPS pictures, but not for neutral IAPS pictures ($P=0.097$), in comparison to controls (Figure 1).

Figure 1 Dispersion of the subjective evaluation in response to positive, negative or neutral IAPS pictures: comparison of multiple sclerosis group and control group scores for valence and arousal.



* Significant difference at $P < 0.05$ ** Significant difference at $P < 0.01$

3.3 Neuroimaging results

3.3.1 Within-group analyses

For the positive (Figure 3, Table 3) and negative (Figure 4, Table 4) conditions, both groups showed strong temporooccipital and frontal activations (FWE, $P < 0.05$). The healthy control group presented supplementary limbic activation including the amygdala (FWE, $P < 0.05$). (see also supplementary data).

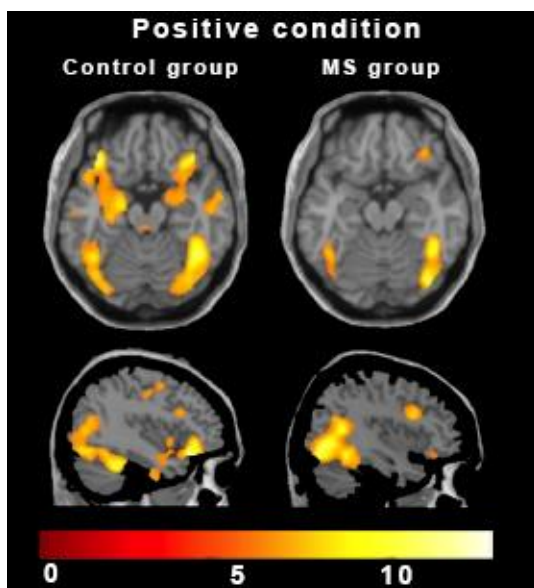


Figure 3 Brain activation relative to responsiveness to positive condition for control group (left) and multiple sclerosis group (right); FWE corrected, $P < 0.05$.

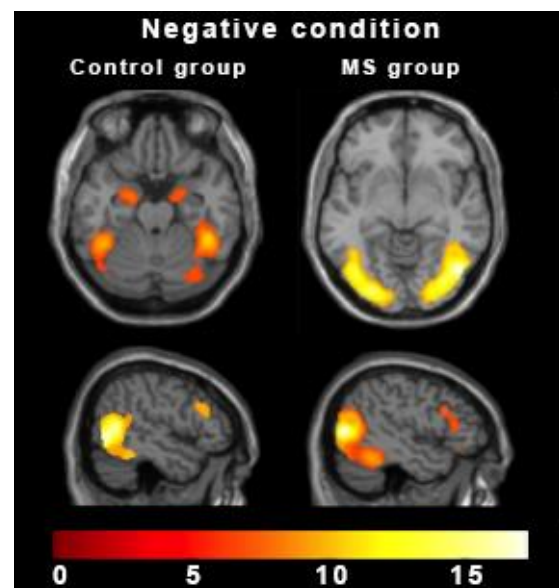


Figure 4 Brain activation relative to responsiveness to negative condition for control group (left) and multiple sclerosis group (right); FWE corrected, $P < 0.05$.

3.3.2 Between-group analyses

Analysis of the mean: no inter-group differences were observed (all $P > 0.05$).

Analysis of the disparity: The results showed that, compared to controls, multiple sclerosis subjects presented abnormal variability in the left inferior orbitofrontal cortex in the positive condition ($P=0.002$). In the negative condition, abnormalities involved the left amygdala ($P=0.004$), the right fusiform gyrus ($P=0.008$), the right caudate nucleus ($P=0.009$), and the right pallidum ($P=0.01$) (Table 3, Figure 5).

Figure 5 Axial view of the local brain responses, showing significantly scattered activations in the positive (red) and negative (blue) conditions in the multiple sclerosis group when compared to the control group ($P < 0.01$).

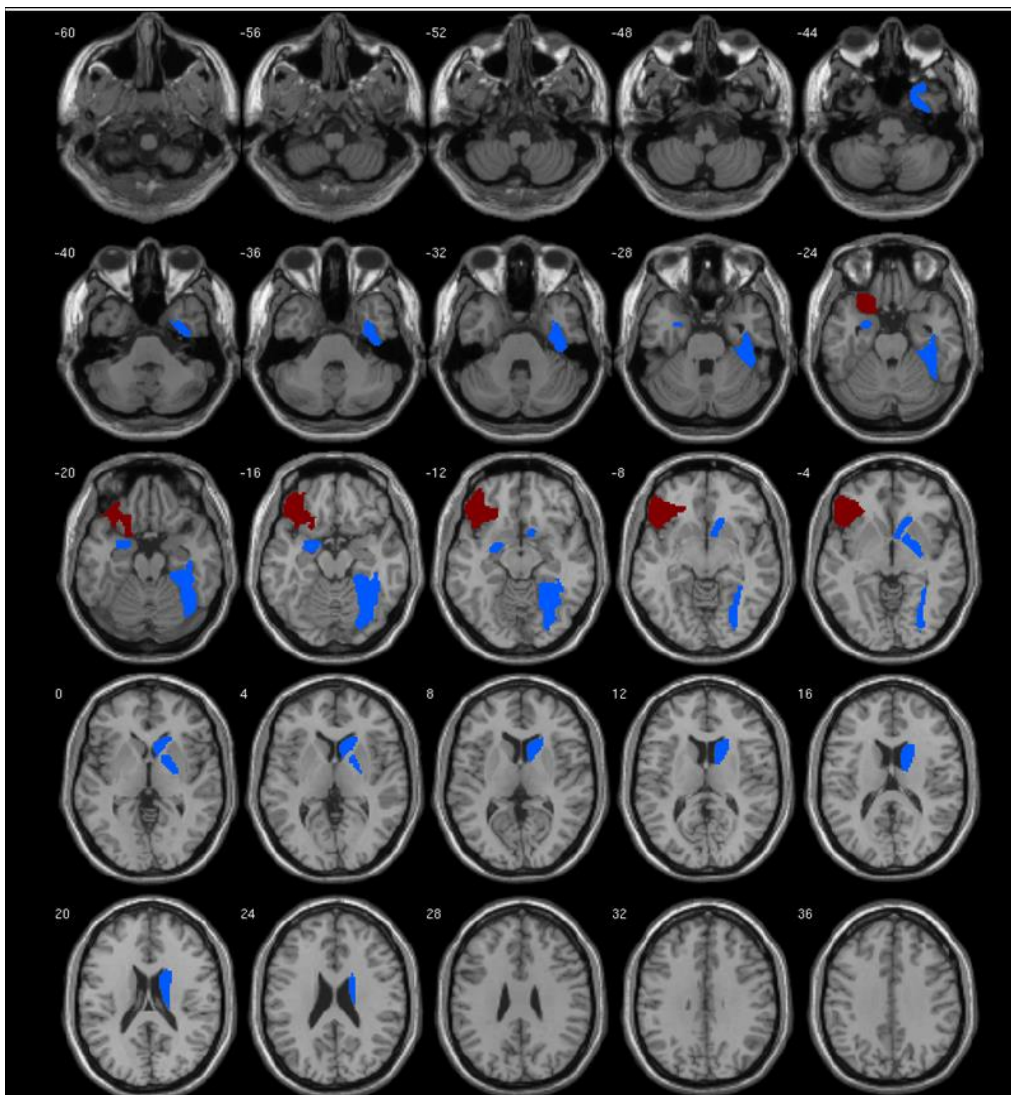


Table 3: Between-group ROI analyses for the positive and negative conditions

Cerebral region (AAL atlas)	Side	Positive condition			Negative condition		
		MS group Mean (SD)	Control group Mean (SD)	P-value	MS group Mean (SD)	Control group Mean (SD)	P-value
Frontal Superior Orbital	L	1.07 (0.94)	0.77 (0.61)	> 0.01	0.96 (0.79)	0.75 (0.64)	> 0.01
	R	1.16 (0.93)	0.77 (0.62)	> 0.01	0.92 (0.63)	0.66 (0.74)	> 0.01
Frontal Middle Orbital	L	1.08 (1.08)	0.74 (0.65)	> 0.01	0.70 (0.70)	0.69 (0.71)	> 0.01
	R	1.15 (0.93)	0.68 (0.73)	> 0.01	0.89 (1.01)	0.77 (0.62)	> 0.01
Frontal Inferior Orbital	L	1.37 (0.94)	0.71 (0.69)	0.002	1.04 (0.73)	0.72 (0.68)	> 0.01
	R	0.97 (0.69)	0.68 (0.72)	> 0.01	1.02 (0.69)	0.80 (0.59)	> 0.01
Frontal Superior Medial	L	0.96 (0.66)	0.71 (0.69)	> 0.01	0.89 (0.74)	0.80 (0.58)	> 0.01
	R	0.86 (0.67)	0.76 (0.63)	> 0.01	0.88 (0.63)	0.81 (0.57)	> 0.01
Frontal Medial Orbital	L	0.98 (0.80)	0.70 (0.70)	> 0.01	0.81 (0.52)	0.74 (0.66)	> 0.01
	R	0.87 (0.71)	0.73 (0.67)	> 0.01	0.84 (0.49)	0.70 (0.70)	> 0.01
Insula	L	1.20 (1.04)	0.78 (0.60)	> 0.01	1.26 (0.87)	0.77 (0.63)	> 0.01
	R	1.03 (1.06)	0.88 (0.43)	> 0.01	1.17 (0.91)	0.80 (0.57)	> 0.01
Cingulum Anterior	L	0.93 (0.73)	0.76 (0.64)	> 0.01	1.22 (0.99)	0.79 (0.59)	> 0.01
	R	0.78 (0.7)	0.68 (0.72)	> 0.01	1.09 (0.94)	0.80 (0.59)	> 0.01
Cingulum Middle	L	1.36 (1.08)	0.74 (0.66)	> 0.01	1.03 (0.72)	1.02 (0.75)	> 0.01
	R	1.18 (0.99)	0.67 (0.73)	< 0.01	0.75 (0.64)	0.76 (0.63)	> 0.01
Amygdala	L	0.87 (0.90)	0.77 (0.62)	> 0.01	1.41 (0.80)	0.79 (0.60)	0.004
	R	0.89 (0.90)	0.79 (0.59)	> 0.01	1.15 (0.70)	0.78 (0.61)	> 0.01
Occipital Inferior	L	0.81 (0.62)	0.77 (0.63)	> 0.01	0.80 (0.53)	0.66 (0.74)	> 0.01
	R	0.74 (0.56)	0.77 (0.62)	> 0.01	0.97 (0.80)	0.77 (0.62)	> 0.01
Fusiform gyrus	L	1.32 (1.26)	0.76 (0.63)	> 0.01	0.87 (0.59)	0.69 (0.71)	> 0.01
	R	1.33 (1.37)	0.81 (0.56)	> 0.01	1.09 (0.64)	0.69 (0.71)	0.008
Caudate nucleus	L	1.22 (1.17)	0.72 (0.68)	> 0.01	1.19 (1.04)	0.81 (0.57)	> 0.01
	R	0.98 (0.85)	0.70 (0.70)	> 0.01	1.33 (0.96)	0.75 (0.64)	0.009
Putamen	L	1.10 (1.04)	0.78 (0.61)	> 0.01	1.28 (0.84)	0.79 (0.60)	> 0.01
	R	0.93 (0.99)	0.81 (0.56)	> 0.01	1.07 (0.68)	0.78 (0.61)	> 0.01
Pallidum	L	1.04 (1.01)	0.85 (0.51)	> 0.01	1.27 (0.78)	0.80 (0.58)	> 0.01
	R	0.98 (0.90)	0.87 (0.46)	> 0.01	1.27 (0.78)	0.74 (0.66)	0.01
Thalamus	L	1.05 (1.01)	0.80 (0.59)	> 0.01	1.45 (0.99)	0.77 (0.63)	> 0.01
	R	0.90 (0.84)	0.80 (0.58)	> 0.01	1.21 (0.86)	0.69 (0.72)	> 0.01
Temporal Superior	L	1.42 (1.05)	0.75 (0.65)	> 0.01	1.14 (0.83)	0.77 (0.63)	> 0.01
	R	1.24 (1.11)	0.81 (0.56)	> 0.01	0.92 (0.80)	0.74 (0.66)	> 0.01
Temporal Inferior	L	1.18 (1.14)	0.64 (0.75)	> 0.01	0.73 (0.46)	0.66 (0.74)	> 0.01
	R	1.35 (1.44)	0.83 (0.54)	> 0.01	1.01 (0.65)	0.69 (0.71)	> 0.01

3.4 Correlation results in the multiple sclerosis group

As inhibition, flexibility and working memory are strongly correlated to each other, we created a composite score (named “frontal composite”, see Table 4) in order to reduce the number of correlation analyses.

In the multiple sclerosis group, the total score of the similarities subtest correlated negatively with the variability in the left inferior fronto-orbital area during the positive condition. For the negative condition, none of the areas differing between the two groups (left amygdala, right fusiform gyrus, caudate nucleus and pallidum) showed a significant correlation.

Table 4 Spearman’s correlation coefficients between significant ROIs for each condition and clinical or neuropsychological data

	Positive condition	Negative condition			
	Left Frontal_Inf_Orb	Left amygdala	Right fusiform gyrus	Right caudate nucleus	Right pallidum
Age	-0.01	-0.27	-0.37	-0.27	-0.01
Disease duration	0.20	0.14	0.02	-0.07	0.31
Time since relapse	-0.19	-0.28	-0.431	-0.18	-0.37
EDSS score	0.17	-0.09	0.13	0.08	0.15
Valence rating	0.24	-0.14	-0.09	0.07	-0.04
Intensity rating	0.07	0.01	-0.03	0.18	0.22
Depression	-0.16	-0.05	-0.15	-0.01	-0.26
Anxiety	-0.12	-0.05	0.06	0.35	0.23
Fatigue	-0.11	0.03	-0.07	0.27	0.11
Alexithymia	-0.24	-0.03	-0.16	0.16	0.19
Frontal composite	-0.122	-0.008	-0.089	-0.130	0.185
Verbal abstraction	-0.549**	-0.35	-0.409	-0.404	-0.26
Processing speed	-0.17	0.32	0.20	0.08	0.05

** $P < 0.01$ Valence and Intensity ratings correspond to the studied condition (e.g. positive condition = subjective rating for positive pictures).

4. Discussion

This study focuses on the neurobiological causes of positive and negative affect experience in patients with multiple sclerosis. The paradigm is based on Russell's circumplex model (Russell, 1980), which proposes that emotion can be experienced along a bi-dimensional axis of valence (positive, negative, neutral) and arousal (calm to strong). Emotion experience belongs, along with emotion recognition, to the behavioural aspects of emotion in the neurosciences (Belzung, 2007).

To our knowledge, this is the first study in multiple sclerosis to have examined both positive and negative emotion using fMRI, and in particular the experience dimension. Four previous studies focused on the neural basis of emotional disorders in multiple sclerosis, but only for negative facial expressions during an emotion recognition task ((Margit Jehna et al., 2011; Krause et al., 2009; Mike et al., 2013; Passamonti et al., 2009).

4.1 Behavioural data

In this study, the behavioural data objectified two different profiles. First, when we considered the mean post-scanning rating, the multiple sclerosis subjects presented a similar emotional experience to that of controls. This highlights the validity of our fMRI protocol, but at first sight would appear to contradict the results of Di Bitonto and colleagues (L. Di Bitonto et al., 2011), who showed that multiple sclerosis subjects had a less intense emotional experience when confronted with negative pictures and sounds.

However, when we considered the rating distance between the two groups, we found that the multiple sclerosis subjects had a more scattered emotional experience than that of our reference population for positive, negative and neutral IAPS pictures. These results confirm the princeps study (L. Di Bitonto et al., 2011), which found that emotional experience was modified in multiple sclerosis, and we extended these results to include both pleasant and unpleasant stimulation. If we consider emotion processing overall (i.e., recognition and experience), positive emotions are rarely affected in multiple sclerosis (only reported in (C. Cecchetto et al., 2014b)). However, it is important to note that positive emotions are also less frequently studied than negative emotions; furthermore, when they are studied, subjects performing a facial emotional task are frequently presented with a happy face, a facial expression that is relatively easy to detect (Britton et al., 2006). This frequency and difficulty discrepancy between positive and negative emotions in all previously reported multiple sclerosis

studies could lead to a bias in the statistical analyses and underestimate possible disturbances. The protocol used in our study, however, proposes positive and negative visual stimuli that are similar in terms of their frequency and complexity, and are close to real life emotional scenes (IAPS), allowing a more precise approach to the examination of emotional disorders in multiple sclerosis. Moreover, whereas face emotion recognition is considered universal (Ekman, 1992), the experience of a real life scene is far more subject to cultural variability (Dufey, FERNÁNDEZ, & Mayol, 2011; Kitayama, Mesquita, & Karasawa, 2006) . Due to the heterogeneity of lesions and functional reorganization, patients with multiple sclerosis present varying symptoms that can differ between and within individuals, and this heterogeneity is a central aspect of the disease (Lucchinetti et al., 2000) (Maria A. Rocca & Filippi, 2007). The emotional variability studies translated into z-scores and compared to our own healthy controls allowed us to assess heterogeneity in multiple sclerosis, while controlling for cultural differences.

4.2 fMRI data

The next main objective of this study was to understand the neuroanatomical substrate underlying these disturbances. Group analyses were focused on the study of the aforementioned emotional variability in multiple sclerosis, using the same approach as for the behavioural data.

In both of the groups, considered separately, strong activations (though less intense in the multiple sclerosis group) were observed in temporo-occipital regions and frontal regions for both positive and negative pictures, in contrast to neutral pictures. These results are congruent with healthy subject studies showing that affect-laden pictures do indeed recruit the same perceptive areas as neutral stimulation but with stronger activations. This may reflect top-down fronto-limbic modulatory effects for increased awareness and selective attention in response to emotional events (Kober et al., 2008; Phan et al., 2002).

Strong amygdala activation was also observed in the control group, but not in the multiple sclerosis group, in both conditions. Whereas the role of the amygdala in emotion was previously thought to be restricted to negative stimulations (Adolphs et al., 2005; Wager et al., 2003), the current consensus emphasizes the central role of this structure for the detection and the processing of relevant and rewarding stimuli for the individual, regardless of their positive or negative valence (Liberzon, Phan, Decker, & Taylor, 2003). Surprisingly, when inter-group differences were examined, none of this mean activation differed significantly between the multiple sclerosis group and the control group.

4.2.1 Positive condition

These apparently inconsistent findings are most likely explained by more widely distributed and scattered cortical recruitment during the emotional induction task. When we examined haemodynamic signal variability in ROI analyses we found an abnormal signal in the left iOFC during positive stimulation in fMRI.

The iOFC is one of the most polymodal cerebral regions and is situated on the ventral surface of the frontal cortex. It has heterogeneous connectivity, with inputs from a large number of visceral and sensory regions and reciprocal connections with core limbic structures, such as the amygdala, cingulate cortex, insula, striatum and periaqueductal grey (Kringelbach, 2005). This suggests that the OFC is able to integrate sensory and visceral information in order to modulate behaviour and take part in a functional network involved in emotional processing, including the orbital and medial part of the frontal cortex.

On the basis of a critical review of meta-analysis, Kringelbach, 2005 proposed a functional model of the OFC where the most anterolateral region is involved in assignment to the stimulus reward value and evaluation leading to its influencing behaviour whereas the most medial part of OFC is devoted to storing this information. The subjective pleasantness experience would originate between this lateral and medial region, where assigned reward is linked to hedonic experience and, more generally, could be an important gateway to subjective conscious experience. Moreover, several studies have suggested an involvement of the OFC in reward value (O'doherty et al., 2000) and subjective pleasantness (Kringelbach et al., 2003).

Thus, the abnormal brain response observed in the iOFC during visualization of positive stimulation in our study is congruent with OFC functions and could also explain the difference in subjective pleasantness observed during post-scanning rating, even if no correlation has been demonstrated between this region and the post-scanning rating. Moreover, information processed in the OFC is also destined to be involved in a regulatory mechanism via its role in inhibition response (Elliott, Rubinsztein, Sahakian, & Dolan, 2000) and anomalies in this step could lead to deviant behaviour.

In an fMRI study, Krause et al. reported a correlation between the decreased capacity of multiple sclerosis subjects to identify unpleasant facial expressions and a decreased activation in left BA 47, an iOFC region rich in von Economo neurons (VENs) (Krause et al., 2009). VENs are projection neurons located in the anterior cingulate and fronto-insular cortex, participating in *“the salience network in which information on the physiological states of the body reaches the fronto-insular cortex and is integrated into decision-making and value attribution processes in the ACC and prefrontal cortex”* (Butti

et al., 2013). VENS are also involved in the recognition of emotional expression (Rosen et al., 2006) and in several neuropsychiatric diseases, such as autism spectrum (Allman et al., 2005), schizophrenia (Brüne et al., 2010) and dementia with Lewy bodies (Blanc et al., 2016).

4.2.2 Negative condition

During visualization of negative pictures, the ROIs tended to vary markedly across multiple sclerosis individuals compared to the control group, with significantly abnormal variability of the haemodynamic signal in the left amygdala, the right fusiform gyrus, the caudate nucleus and the pallidum.

Passamonti and colleagues (Passamonti et al., 2009) reported that multiple sclerosis patients showed a lack of functional connectivity between prefrontal areas and the left amygdala when processing negative facial expressions relative to neutral stimuli. In the same way, Mike and colleagues (Mike et al., 2013) showed that the presence of white matter lesions in the uncinate fasciculus within a multiple sclerosis group was associated with poor performance in a facial emotion recognition task.

All our participants showed significant fusiform gyrus activations, which is logical because some of our IAPS pictures depicted emotional or neutral faces. Indeed, through its substantial projections to primary and higher-order sensory areas, the amygdala modulates the affective representation of emotionally salient stimuli, by enhancing their perception via a top-down control (A. K. Anderson & Phelps, 2001). Thus, the right fusiform gyrus, specifically activated by faces (McCarthy et al., 1997), shows enhanced activation in response to facial expressions. This modulation, under the control of the amygdala (Vuilleumier et al., 2004), is an adaptive response because it influences forthcoming cognitive and perceptive processing, allowing individuals to coordinate an adapted response to their environment (D Sander, 2013). The substantial variability of the haemodynamic response observed in the fusiform gyrus during the negative condition, in the multiple sclerosis group, shows that our patients were not able to adequately modulate the perceptive response to emotional stimuli. This result is congruent with Mike and colleagues (Mike et al., 2013), who showed that poor performance in facial expression recognition, in multiple sclerosis, was correlated with fusiform area atrophy, but also with the lesion load in the right inferior longitudinal fasciculus, which connects the occipital lobe to the amygdala/temporal lobe, and the alteration of which is known to cause deficits in facial expression recognition (Philippi, Mehta, Grabowski, Adolphs, & Rudrauf, 2009). Diffusion tensor imaging (DTI) analysis could help us to better understand the origin of the brain variability observed in the fusiform face area in our MS group.

Substantial brain variability was also observed in the right caudate nucleus and putamen during the negative condition. The involvement of the basal ganglia has previously been reported in studies on healthy controls during the viewing of negative affect-laden pictures depicting disgust or sadness (Phan et al., 2002). Studies of subcortical pathology have also highlighted this relationship, showing the affiliation of the basal ganglia in a striatothalamo-cortical circuit involved in emotional processing (Péron et al., 2012). More precisely, the basal ganglia have been implicated in the modification of emotional experience in studies with patients suffering from Huntington's disease (Calder et al., 2000; Ille, Holl, et al., 2011) and Parkinson's disease (Moonen et al., 2017). Moreover, several studies have provided evidence of the involvement of frontal-subcortical circuits in neuropsychiatric disorders, underlain by specific chemoarchitecture and neurotransmitters acting as modulators in this functional activity (Tekin & Cummings, 2002).

In multiple sclerosis, basal ganglia atrophy has previously been associated with fatigue (M. Calabrese et al., 2010) and slower processing speed (Batista et al., 2012) but not with emotional aspects. Our study extends these data, by showing that the basal ganglia are also implicated in the modification of emotional experience in multiple sclerosis.

4.3 Brain variability during emotional processing and other characteristics

The haemodynamic variability in the aforementioned brain regions is independent of anxiety and depression, suggesting a coexistence and independence of mood and emotional disorders, as reported elsewhere (Passamonti, 2009; Krause, 2009). It is also important to note that our multiple sclerosis group was cognitively preserved, and so the aforementioned emotional disorder cannot be explained, as suggested by Lenne et al, 2014, by a global cognitive deficit. The only correlation concerned the similarity subtest, maybe because it reflects a difficulty to verbalize emotions (Wood & Williams, 2007). Some studies (Phan et al., 2003) have reported correlations between subjective ratings and specific brain regions, which was not the case in our study. Maybe because this rating was proposed as a second step, after fMRI, subjects were not as close to the first subjective feeling experienced during fMRI, leading to a discrepancy between brain activations and the behavioural data. Moreover, the multiple sclerosis group was significantly more alexithymic than controls, and it also seems possible that, for the same reason, their reported experience did not correspond to their real feeling.

5. Limitations

A possible limitation in this study is that the highlighted brain signal variability cannot be discriminated in either hypo- or hyper signal.

Increasing the size of our sample would, perhaps, have increased the power of the results and enabled us to refine the results.

6. Conclusion

Our study provides for the first time evidence of a modification in the *pleasant and unpleasant* emotional experience in multiple sclerosis, and highlights the underlying brain mechanisms. These mechanisms are expressed as a marked and abnormal variability in the multiple sclerosis group compared to controls, centred on prefrontal areas for positive emotions and more temporosub-cortical areas (amygdala, basal ganglia, fusiform gyrus) for negative emotions.

This brain variability during emotional tasks could be explained by brain disconnection or alexithymia.

Our aim is now to study the anatomical connectivity in multiple sclerosis patients using DTI analysis. Moreover, the comparison of functional connectivity and anatomical connectivity between patients with a high level of alexithymia and those with a low level could help us to better understand this emotional profile.

Compliance with ethical standards

The authors report no conflict of interest.

Funding

This work was funded by Merck Serono and FORNASEP.

Acknowledgements

The authors are grateful to J. Drouaine, B. Jenny, and C. Mathis for help with recruiting patients. Nick Barton for his help with the English manuscript preparation.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

- Adolphs, R., et al., 2005. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*. 433, 68-72.
- Allman, J.M., et al., 2005. Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends in cognitive sciences*. 9, 367-373.
- Anderson, A.K., Phelps, E.A., 2001. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*. 411, 305.
- Bakshi, R., et al., 2000. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport*. 11, 1153-1158.
- Batista, S., et al., 2012. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 259, 139-146.
- Belzung, C., 2007. *Biologie des émotions*, Vol., De Boeck.
- Berna, F., et al., 2016. Should a psychotic or manic episode be considered an early manifestation of Multiple Sclerosis? A multiple case study. *Multiple sclerosis and related disorders*. 6, 93-96.
- Blanc, F., et al., 2010. Évènements psychotiques inauguraux de sclérose en plaques? *Revue Neurologique*. 166, 39-48.
- Blanc, F., et al., 2016. Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 8, 31.
- Britton, J.C., et al., 2006. Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *Neuroimage*. 31, 906-919.
- Brüne, M., et al., 2010. Von Economo neuron density in the anterior cingulate cortex is reduced in early onset schizophrenia. *Acta neuropathologica*. 119, 771-778.
- Butti, C., et al., 2013. Von Economo neurons: clinical and evolutionary perspectives. *Cortex*. 49, 312-326.
- Calabrese, M., et al., 2010. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing—remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 16, 1220-1228.
- Calder, A.J., et al., 2000. Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature neuroscience*. 3, 1077-1078.
- Cecchetto, C., et al., 2014. Facial and bodily emotion recognition in multiple sclerosis: the role of alexithymia and other characteristics of the disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 20, 1004-14.
- Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., 2008. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 7, 1139-1151.
- Debouverie, M., et al., 2007. Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 13, 1026-1032.
- Di Bitonto, L., et al., 2011. [Reduced emotional reactivity to negative stimuli in multiple sclerosis, preliminary results]. *Rev Neurol (Paris)*. 167, 820-6.
- Di Legge, S., et al., 2003. Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 9, 302-306.

- Dufey, M., Fernández, A., Mayol, R., 2011. Adding support to cross-cultural emotional assessment: Validation of the International Affective Picture System in a Chilean sample. *Universitas Psychologica*. 10, 521-533.
- Ekman, P., 1992. An argument for basic emotions. *Cognition & emotion*. 6, 169-200.
- Elliott, R., et al., 2000. Selective attention to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study. *Neuroreport*. 11, 1739-1744.
- Feinstein, A., et al., 1999. The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 5, 323-6.
- Filley, C.M., 2005. White matter and behavioral neurology. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1064, 162-183.
- Guernion, N., et al., 2013. Manifestations neuropsychiatriques dans la sclérose en plaques: et si des symptômes psychotiques annonçaient le début de la maladie? *La Presse Médicale*. 42, 1186-1195.
- Hamilton, M., 1959. The assessment of anxiety states by rating. *British journal of medical psychology*. 32, 50-55.
- Henry, J.D., et al., 2009. Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 15, 277-85.
- Ille, R., et al., 2011. Emotion recognition and experience in Huntington's disease: is there a differential impairment? *Psychiatry research*. 188, 377-382.
- Jehna, M., et al., 2011. Cognitively preserved MS patients demonstrate functional differences in processing neutral and emotional faces. *Brain imaging and behavior*. 5, 241-251.
- Kitayama, S., Mesquita, B., Karasawa, M., 2006. Cultural affordances and emotional experience: socially engaging and disengaging emotions in Japan and the United States. *Journal of personality and social psychology*. 91, 890.
- Kober, H., et al., 2008. Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 42, 998-1031.
- Krause, M., et al., 2009. Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behav Brain Res*. 205, 280-5.
- Kringelbach, M.L., et al., 2003. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cerebral cortex*. 13, 1064-1071.
- Kringelbach, M.L., 2005. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*. 6, 691-702.
- Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 33, 1444-1444.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., Cuthbert, B.N., 2008. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical report A-8.
- Lenne, B., et al., 2014. Impaired recognition of facial emotional expressions in Multiple Sclerosis. *Neuropsychologia Trends*. 15.
- Liberzon, I., et al., 2003. Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacology*. 28, 726.

- Loas, G., et al., 1997. Confirmatory factor analysis of the French translation of the 20-item Toronto Alexithymia Scale. Perceptual and motor skills. 85, 1018-1018.
- Lucchinetti, C., et al., 2000. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology*. 47, 707-717.
- McCarthy, G., et al., 1997. Face-specific processing in the human fusiform gyrus. *Journal of cognitive neuroscience*. 9, 605-610.
- Mike, A., et al., 2013. Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: a structural MRI study. *PLoS One*. 8, e82422.
- Montreuil, M., Petropoulou, H., 2003. Perturbation émotionnelles en neurologie et en psychiatrie: Humeur et émotions dans la sclérose en plaques. *Neuropsychy news*. 2, 91-96.
- Moonen, A.J., et al., 2017. An fMRI study into emotional processing in Parkinson's disease: Does increased medial prefrontal activation compensate for striatal dysfunction? *PloS one*. 12, e0177085.
- O'doherty, J., et al., 2000. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport*. 11, 399-403.
- Parmenter, B.A., et al., 2007. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis Journal*. 13, 52-57.
- Pasquier, A., 2013. Les troubles de l'émotion. *Santé Mentale*. 32-36.
- Passamonti, L., et al., 2009. Neurobiological mechanisms underlying emotional processing in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*. 132, 3380-91.
- Patten, S.B., et al., 2005. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 11, 175-181.
- Péron, J., et al., 2012. Emotional processing in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*. 27, 186-199.
- Phan, K.L., et al., 2002. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*. 16, 331-348.
- Phan, K.L., et al., 2003. Activation of the medial prefrontal cortex and extended amygdala by individual ratings of emotional arousal: a fMRI study. *Biological psychiatry*. 53, 211-215.
- Philippi, C.L., et al., 2009. Damage to association fiber tracts impairs recognition of the facial expression of emotion. *Journal of Neuroscience*. 29, 15089-15099.
- Polman, C.H., et al., 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*. 58, 840-846.
- Pujol, J., et al., 2000. Beck Depression Inventory factors related to demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region. *Psychiatry Res*. 99, 151-9.
- Radat, F., et al., 2007. Validation de l'Échelle d'Humeur Dépressive (EHD), version autoquestionnaire, dans la sclérose en plaques. *L'Encéphale*. 33, 49-57.
- Rocca, M.A., Filippi, M., 2007. Functional MRI in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*. 17, 36S-41S.

- Rosen, H.J., et al., 2006. Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotion in dementia. *Neuropsychologia*. 44, 365-373.
- Russell, J.A., 1980. A circumplex model of affect. *Journal of Personality and Social Psychology*. 39, 1161-1178.
- Sabatinelli, D., et al., 2011. Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage*. 54, 2524-2533.
- Sander, D., 2013. Model of Emotion. The Affective Neuroscience Approach. In: *The Cambridge handbook of human affective neuroscience*. Vol., J. Armony, P. Vuilleumier, ed.^eds. Cambridge University Press, pp. 5 - 42.
- Smith, A., 1982. Symbol digit modalities test (SDMT) manual (revised) Western Psychological Services. Los Angeles.
- Stenager, E., Knudsen, L., Jensen, K., 1994. Multiple sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction. *Ital J Neurol Sci*. 15, 97-101.
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.
- Tekin, S., Cummings, J.L., 2002. Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of psychosomatic research*. 53, 647-654.
- Trapp, B.D., Nave, K.-A., 2008. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci*. 31, 247-269.
- Tzourio-Mazoyer, N., et al., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 15, 273-289.
- Vleugels, L., et al., 1998. Psychological functioning in primary progressive versus secondary progressive multiple sclerosis. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 71, 99-106.
- Vuilleumier, P., et al., 2004. Distant influences of amygdala lesion on visual cortical activation during emotional face processing. *Nature neuroscience*. 7, 1271.
- Wager, T.D., et al., 2003. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*. 19, 513-531.
- Wood, R.L., Williams, C., 2007. Neuropsychological correlates of organic alexithymia. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 13, 471-479.
- Zimmermann, P., Fimm, B., 2002. A test battery for attentional performance. *Applied neuropsychology of attention. Theory, diagnosis and rehabilitation*. 110-151.

Supplementary material:**Supplementary Table 1** Coordinates (in MNI standard space) and activation significance (Z statistics at $P>0.05$, corrected) for cluster-based contrast in the negative condition for each group

	cerebral region	Side	K*	T**	MNI coordinates		
					x	y	z
Control group	occipital middle	L	15301	17.44	-46	-74	6
	temporal middle	R		15.98	48	-70	4
	cuneus	R		14	20	-94	8
	frontal inferior triangularis	R	149	8.62	34	8	32
	frontal inferior opercularis	L	448	7.88	-40	16	24
	frontal inferior triangularis	L		7.03	-42	26	12
	hippocampus	L	140	7.41	-18	-6	-22
	frontal inferior triangularis	R	199	7.27	52	34	18
	frontal inferior triangularis	R		6.7	52	24	26
	frontal inferior orbital	L	78	6.57	-38	30	-14
	parahippocampus (amygdala)	R	104	6.34	20	-6	-22
	frontal superior medial	L	13	5.83	-4	62	30
	Multiple Sclerosis group	temporal inferior	R	5337	11.69	48	-70
fusiform		R		11.14	44	-48	-16
temporal inferior		R		10.92	46	-58	10
occipital middle		L	4665	10.16	-48	-72	2
occipital inferior		L		9.85	-26	-86	-6
fusiform		L		9.14	-44	-56	-16
parietal inferior		R	133	7.16	28	-48	50
frontal inferior operculis		R	429	7.07	40	14	28
frontal inferior triangularis		R		6.28	54	26	24
precentral		R		6.21	42	4	38
frontal middle		R	12	5.89	44	0	58
parietal superior		L	33	5.82	-26	-52	50
cerebellum 7b		L	12	5.69	-10	-74	40

* k: cluster size in voxel (1 voxel = 9 mm²)

** T: highest T score within a region

L: Left; R = Right

Supplementary Table 2 Coordinates (in MNI standard space) and activation significance (Z statistics at $P>0.05$, corrected) for cluster-based contrast in the positive condition for each group

	Cerebral region	Side	K*	T**	MNI coordinates		
					x	y	z
Control group							
	temporal middle	R	4521	13.06	48	-70	6
	temporal middle	R		12.12	54	-60	18
	temporal inferior	R		11.96	48	-54	-24
	temporal middle	L	2692	12.99	-48	-70	8
	cerebellum 6	L		9.95	-38	-44	-30
	temporal inferior	L		9.88	-44	-52	-24
	frontal inferior orbital	L	3306	11.85	-36	28	-16
	hippocampus BA 34	L		8.81	-20	-10	-20
	medial geniculum body	L		8.36	-18	-26	-4
	frontal inferior orbital	R	1975	9.81	36	28	-18
	undefined BA27	R		8.11	18	-34	-4
	frontal inferior triangularis	R		7.58	42	30	-2
	precuneus	L	309	8.84	-2	-50	50
	frontal middle	R	540	8.78	44	-2	54
	precentral	R		6.63	38	0	32
	cerebellum 9	R	82	7.56	6	-56	-40
	cerebellum 8	R	79	7.44	12	-72	-38
	temporal middle	R	343	7.4	52	-14	-12
	temporal middle	R		7.36	62	-4	-14
	frontal superior	L	126	7.34	-20	40	50
	occipital lobe	R	168	7.1	8	-98	6
	precentral	L	258	7.04	-42	-10	44
	precentral	L		6.77	-40	0	50
	temporal middle	R	3393	13.38	48	-66	0
Multiple Sclerosis group							
	temporal middle	R		10.83	46	-58	8
	occipital inferior	R		10.79	38	-78	-12
	occipital middle	L	1215	9.41	-46	-72	2
	fusiform gyrus	L		8.5	-44	-54	-18
	occipital inferior	R		7.48	-38	-74	-8
	frontal inferior triangularis	R	566	8.28	40	12	24
	frontal inferior opercularis	R		8.04	54	20	34
	frontal inferior triangularis	R		6.91	58	18	24
	frontal inferior orb	R	60	7.47	36	34	-18
	occipital superior	R	113	6.93	18	-98	16
	thalamus	R	9	5.7	8	-16	4

Etude 3 Corrélats neuro-fonctionnels de l'alexithymie lors de l'expérience émotionnelle dans la SEP

Contexte de l'étude

L'alexithymie est une difficulté à identifier, différencier et verbaliser ses états émotionnels ou parfois ceux des autres (G. Taylor et al., 1997), et peut être associée à une modification de la reconnaissance et de l'expérience émotionnelle (Kätsyri & Sams, 2008; Luminet et al., 2004). Dans la SEP, bien que l'alexithymie soit fréquente (Bodini et al., 2008), elle semble être indépendante des difficultés de reconnaissance des émotions faciales (Cinzia Cecchetto et al., 2014; Prochnow et al., 2011) et de l'expérience émotionnelle (cf étude 1). Cependant l'alexithymie est un trait de personnalité qui se déploie sur un continuum allant du normal au pathologique, et l'effet délétère de celui-ci sur les performances émotionnelles ne se révélerait parfois qu'à un niveau élevé d'alexithymie (Mann et al., 1994).

Méthodologie

Le groupe SEP a été divisé en deux groupes en fonction du score d'alexithymie évalué à la TAS 20. (cut-off français de Loas et al. (1995)). Douze sujets sont alexithymiques (groupe SEP_A) et 13 ne le sont pas ou sont intermédiaires (groupe SEP_NA). Ces deux groupes ont été comparés aux sujets sains.

Résultats

Données comportementales

Le score d'alexithymie est significativement plus élevé dans le groupe SEP_A que le groupe SEP_NA et le groupe témoin. En revanche le groupe SEP_NA a un score d'alexithymie similaire au groupe témoin. L'analyse comportementale des scores issus du débriefing montre que les trois groupes évaluent la valence et l'intensité des images positives, négatives et neutres de façon similaire.

Données IRMf ($p < 0.001$, non corrigé) :

Pour la condition positive : lors de la visualisation d'images positives, les sujets SEP_A hypoactivent l'insula droite par rapport au groupe SEP_NA et au groupe témoin. Les SEP_NA et le groupe témoin présentent des activations identiques.

Pour la condition négative : lors de la visualisation d'images négatives, les sujets SEP_A hypoactivent le cortex cingulaire antérieur par rapport aux témoins, mais ne diffèrent pas du groupe SEP_NA. Par ailleurs, le groupe SEP_NA présente des activations similaires au groupe témoin.

Corrélations : ces effets sont indépendants de l'anxiété et de la dépression.

Discussion

Tandis que sur le plan comportemental, nos trois groupes manifestent une expérience émotionnelle similaire, les données issues de l'imagerie fonctionnelle suggèrent un traitement émotionnel spécifique des sujets SEP alexithymiques sur le plan cérébral. Pour les images positives, ces patientes hypo-activent l'insula droite, données qui avaient déjà été observées chez le sujet sain ou le sujet atteint de schizophrénie, d'autisme, de maladies psychosomatiques alexithymique (Wingbermhle et al., 2012). Le cortex insulaire, nommé cortex « intéroceptif » joue un rôle crucial dans la représentation des états sensoriels internes et du sentiment de soi et des autres. L'intégration de ces données contribue à l'accès à une pleine conscience émotionnelle (Wingbermhle et al., 2012).

Pour les images négatives, nos patientes SEP alexithymiques hypoactivent le cortex cingulaire antérieur (CCA) par rapport au groupe témoin. Ces résultats sont congruents avec les données de la littérature, où les modifications de l'activité du CCA, chez le sujet alexithymique sain ou clinique lors d'une tâche émotionnelle, sont répertoriées dans de nombreuses publications. (van der Velde et al., 2013) Les parties antérieures du cortex cingulaire sont fortement connectées avec les structures limbiques, le système autonome mais aussi avec des zones effectrices. Ces connexions confèrent au CCA un rôle crucial dans les processus de régulation émotionnelle, et d'intégration et d'expression de l'expérience émotionnelle (Etkin et al., 2011).

Ainsi, nous confirmons à travers cette étude que l'alexithymie influence de manière considérable le traitement des émotions de nos patientes SEP sur le plan fonctionnel. Il serait intéressant de pouvoir comparer ces données avec le phénomène lésionnel et anatomique.

Données complémentaires (non incluses dans l'article) :

Les deux premières études avaient objectivé une grande variabilité de l'expérience émotionnelle chez nos patientes SEP par rapport au groupe témoin. Nous avons voulu voir ici comment cette variabilité s'exprimait au sein de chaque sous-groupe (alexithymique, vs non alexithymique vs témoins).

Tableau supplémentaire 1 Variabilité de l'évaluation subjective de l'expérience émotionnelle pour les images positives, négatives et neutres : comparaison des scores de valence et d'intensité entre le groupe SEP alexithymique, groupe SEP non alexithymique et groupe témoin.

Debriefing score		MS-group			Significance of between-group difference
		Control group n=27 Mean (SD)	Non alexithymics n=12 Mean (SD)	Alexithymics n=13 Mean (SD)	
Valence	Positive	0.80 (0.3)	1.01 (0.22)	1.02 (0.34)	0.023 ^a ; 0.038 ^b ; ns ^c
	Negative	0.80 (0.25)	1.04 (0.44)	0.99 (0.36)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
	Neutral	0.60 (0.47)	0.93 (0.89)	0.98 (0.72)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Arousal	Positive	0.83 (0.32)	0.95 (0.35)	1.14 (0.31)	ns ^a ; 0.023 ^b ; ns ^c
	Negative	0.82 (0.26)	1.02 (0.26)	1.06 (0.30)	ns ^a ; 0.034 ^b ; ns ^b
	Neutral	0.64 (0.59)	0.87 (0.59)	0.98 (0.88)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c

^aMS-NA versus Control group; ^bMS-A versus Control group, ^cMS-NA versus MS-A
ns = p < 0.05

Nous voyons que pour la cotation de la valence, un effet général de la maladie semble influencer la variabilité de la cotation des images positives. Pour la cotation de l'intensité, seules les patientes alexithymiques diffèrent des témoins, avec une cotation plus variable de l'intensité des images positives et négatives. Les résultats seront discutés dans la discussion finale.

L'analyse intra-groupe montre que les patientes alexithymiques vivent les émotions positives comme plus plaisantes et les émotions négatives comme plus déplaisantes et plus intenses.

Les patientes non alexithymiques, qui présentent une variabilité de leur expérience émotionnelle, uniquement dans la cotation de la valence des images positives, vivent les stimulations neutres comme plus intenses.

Article 3 (en finalisation)

Contribution of alexithymia to emotional disturbances in MS: an fMRI study

Line Pfaff,¹ Julien Lamy,¹ Vincent Noblet,¹ Daniel Gounot,¹ Jean-Baptiste Chanson,² Jérôme de Seze,² Frédéric Blanc^{1,3}

¹ University of Strasbourg and CNRS, ICube Laboratory UMR 7357 and FMTS (Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg), Team IMIS/Neurocrypto, Strasbourg, France

² University Hospitals of Strasbourg, CIC (Clinical Investigation Centre) INSERM 1434 and Neurology Department, Strasbourg, France

³ University Hospitals of Strasbourg, CMRR (Memory Resources and Research Centre), Geriatric Day Hospital, Geriatrics Department, Strasbourg, France

Corresponding author: Line Pfaff, Team IMIS/Neurocrypto, French National Centre for Scientific Research (CNRS), ICube Laboratory and Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), University of Strasbourg, Strasbourg, France. Email: l.pfaff@unistra.fr

Keywords: Emotion - Alexithymia – fMRI- Multiple sclerosis - Neuropsychology

ABSTRACT

Background: Emotional disturbances are frequently observed both in alexithymia and in patients suffering from multiple sclerosis (MS) and these disturbances are underlain by the same fronto-subcortical anomalies. Despite the high prevalence of alexithymia in MS, the contribution of this disorder to the MS-emotional profile has received little attention and has never been studied using fMRI.

Objective: To explore the neurobiology of emotional experience in alexithymic versus non alexithymic MS patients compared with healthy controls (HCs).

Methods: Twelve alexithymic (MS-A group) and 11 non-alexithymic (MS-NA group) MS women were matched to 27 HCs (HC group). Subjects visualised emotional scenes differing in valence (positive, negative, neutral), and arousal (ranging from calm to excited). A post-scanning debriefing, in which

participants viewed again and scored each image, allowed us to collect each participant's subjective experience.

Results: Despite similar post-scanning ratings in the three groups, during positive stimulation, the insular and temporal regions were less recruited in the MS-A group when compared to the MS-NA and HC groups, and during negative stimulation, the corpus callosum, anterior cingulate and temporal regions were less recruited compared to the HC group. The HC group and the MS-NA group showed similar patterns of cerebral activity.

Conclusion: Despite the similar experience between all groups in clinical terms, the brain regions underlying hedonic experience are specifically influenced by alexithymia in MS, whereas anhedonic experience seems to be influenced by the disease and comorbid alexithymia.

1. INTRODUCTION

Alexithymia is a stable personality construct (Luminet et al., 2013) characterized by difficulties in identifying, describing and verbalizing one's own feelings and sometimes those of others (Etkin et al., 2011; G. J. Taylor & Bagby, 2000).

Although the incidence of alexithymia in the typical population is estimated at 10% (Salminen, Saarijärvi, Äärelä, Toikka, & Kauhanen, 1999), it is a transdiagnostic deficit present in several disorders. Elevated levels of this deficit are seen in a number of neurological or psychiatric pathologies ((G. Bird & Cook, 2013); (Maggini & Raballo, 2004); (Mori, Drago, De Ronchi, & Serretti, 2015); (Julie D Henry et al., 2006)) and are present in 42% of MS patients (K. Chahraoui et al., 2008).

Difficulties in emotion processing are at the core of alexithymia and concern positive as well as negative stimulation (Grynberg et al., 2012). Both the ability to experience and cognitively process emotions can be influenced by this disorder (van der Velde et al., 2013), and neuroimaging studies searching for the neural substrate have identified specific patterns of brain activation underlying these emotional modifications (van der Velde et al., 2013), (Pouga et al., 2010), (Wingbermhühle et al., 2012). A reduced recruitment of the corpus callosum, cingulate cortex and insula seems to be clearly involved in alexithymia and these are relevant brain regions in generating subjective emotional experience (A. D. Craig & Craig, 2009) and affect recognition. On the other hand, the amygdala and the orbitofrontal cortex seem to be implicated as mediators, because of their broader involvement in emotional processing and executive control (Wingbermhühle et al., 2012). In contrast, increased brain responses

in somatosensory and sensorimotor regions, have also been objectified and have been interpreted as the tendency of alexithymic patients to experience physical symptoms rather than emotions (Karlsson et al., 2008).

In MS, besides a high prevalence of alexithymia, (Chahraoui et al., 2014; K Chahraoui et al., 2008) emotional processing disorders are frequently reported, in terms of difficulty in identifying emotion ((A. Henry et al., 2011; J. D. Henry et al., 2009)), or modification of emotional experience, (L. Di Bitonto et al., 2011), and these difficulties are underlain by abnormal activity of fronto-limbic structures (M. Jehna et al., 2011; Krause et al., 2009; Passamonti et al., 2009). Previous studies proposed that alexithymia and emotional disorders are independently represented in MS (C. Cecchetto et al., 2014a), (Prochnow et al., 2011). However this result did not consider differences between high-and-low alexithymia. Yet, the deleterious effect of alexithymia on emotional performances would appear only at a high level of this disorder (J. D. Parker et al., 1993). In a systematic review, Grynberg et al, 2012 proposed that, emotional disturbances reported in a variety of clinical disorders, may have been partly attributable to comorbid alexithymia rather than to the clinical status of the individual (Grynberg et al., 2012).

Moreover, several other characteristics are common in MS and in alexithymic subjects. They both use similar maladaptive coping strategies in response to stressful situations, (Pakenham, Stewart, & Rogers, 1997; J. D. Parker et al., 1998) leading to increased interpersonal problems, diminished quality of life and higher depression score (Aikens et al., 1997; Besharat, 2010; Lynch et al., 2001).

In MS and in alexithymic subjects, similar personality constructs are also observed, such as low extraversion and high neuroticism, showing the strong propensity of these populations to experience negative feelings (Bagby et al., 1994; Luminet et al., 1999). Yet, it has been shown that neuroticism could modulate amygdala-prefrontal connectivity in response to negative facial expressions (Cremers et al., 2010) and could therefore also explain emotional difficulties.

To better understand the differences between the effects due to MS and those due to alexithymia, we examined the emotional profile and its underlying neural correlates of alexithymics versus non/low alexithymic MS subjects and compared these data with those of controls subjects. Our hypothesis was that alexithymic subjects present a modified emotional experience in contrast both to non/low alexithymic MS subjects and to controls, and that these differences are underlain by different functional patterns of brain activity.

2. PARTICIPANTS AND METHODS

2.1 Participants

Twenty-five right-handed female relapsing–remitting MS (RRMS) patients (MS group) were recruited in the CMRR (Memory Resources and Research Centre) and the Department of Neurology of the University Hospital of Strasbourg in France. Patients were required to have an Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983) score of 5 or less and be receiving beta-interferon treatment. The diagnosis of RRMS was made by a neurologist, according to the 2005 revision (Polman et al., 2005) of the original McDonald's criteria (McDonald et al., 2001). Patients were matched for age and educational level with 27 right-handed healthy women (healthy control group [HC group]), recruited by the Clinical Investigation Centre (CIC) of the University Hospital or through a call for volunteers (see Table 1 for more information). Inclusion criteria applicable to all participants were: no evidence of major depressive episode and no history of major psychiatric disease or non-neurological disorders (other than MS in the case of the MS group); and normal or corrected visual acuity. The local ethics committee (Centre de Protection des Personnes Est IV) had approved the study and each participant signed a written informed consent.

The 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20 (Gwenole Loas et al., 1997)) was used to assess alexithymic characteristics. The overall score obtained by summing all items from the TAS-20 can be divided into three subscales reflecting the core alexithymia facets, namely "Difficulties Identifying Feelings (DIF)"; "Difficulties Describing Feelings (DDF)" and "Externally Oriented Thinking (EOT)".

According to Loas' French normalisation (G Loas et al., 1995), people are considered alexithymic when their global mean score is higher than or equal to 56. Based on this cut-off, the MS patients were distributed into two groups: alexithymic group (MS-A) and non alexithymic group (MS-NA). Two healthy subjects were also considered alexithymic because their TAS-20 score was above 56, resulting in a proportion of 7.4% of alexithymic subjects in our HC group.

2.2 fMRI task

2.2.1 fMRI acquisition

Images were acquired using a 3T MRI scanner (Siemens Verio). The functional imaging sequence was a T2*-weighted echoplanar imaging (EPI) sequence (TR: 3 s, TE: 30 ms; Matrix: 64x64, voxel size: 3 mm isotropic, FOV: 192 mm x 192 mm, flip angle: 90°).

The slices covered the whole brain and were acquired to the anterior-posterior commissure line. High-resolution anatomical images (voxel size: 1 mm isotropic) were acquired for anatomical reference using a standard T1-weighted 3D MP-RAGE sequence.

During the scan, participants were shown 100 emotional pictures selected from the IAPS database (P. J. Lang et al., 2008) differing in valence (positive, negative, neutral) and arousal (ranging from calm to excited). Pictures were presented in a same valence and arousal block design, alternating between emotional and neutral blocks, in the same order for all subjects. Pictures were presented using Eprime 2 (Psychology Software Tools, Inc.), each of them appearing for 6 seconds.

To make sure that the subjects really visualized the scene, they were asked to indicate whether or not the picture contained a human by pressing one of two buttons with their right index and middle finger. This human decision task was intended to ensure a careful examination of the pictures and was chosen because it was unambiguous, easy to perform and required a minimum of cognitive resources. All this procedure was conducted outside the scanner before start of the fMRI experiment.

Images were selected to be as close as possible to scenes of everyday life. Neutral pictures depicted natural scenes and were selected to be as close as possible to the visual complexity of the emotional pictures. This point is important as neutral pictures constituted our control condition that served to remove the effects of visual perception.

2.2.2 fMRI data analyses

The fMRI data were analysed using SPM 12 (Wellcome Department of imaging Neuroscience, London, United Kingdom <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) for first and second level analyses.

All fMRI images were realigned to the first volume to correct for intra-scan movement and spatially normalised to a standard EPI template based on the Montreal Neurological Institute (MNI) reference brain in Talairach space (Talairach & Tournoux, 1988). The data were finally smoothed using a 6-mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel.

Whole brain analyses

The haemodynamic response (HR) to each image type (positive, negative and neutral pictures) was modelled by a canonical response function. Each stimulus was convolved by event with the canonical haemodynamic response function (HRF). For each participant, contrast images were computed using the effect of two block conditions, “positive versus neutral blocks” and “negative versus neutral blocks”, and a haemodynamic signal was obtained at each voxel. To minimise the effect of arousal and

valence variation, the arousal and valence score from each IAPS picture stemming from IAPS normalization was introduced as a covariable. Contrast images were calculated by applying appropriate linear contrast to the parameter estimates of each block to produce statistical parametric maps (SPM {t}).

The two sets of contrast (positive versus neutral and negative versus neutral) were then subjected to a second level of analysis to perform group comparisons using an ANOVA for comparison between the three groups. For all these analyses, due to the small sample of patients the significance threshold was set at $p=0.01$, uncorrected for multiple comparisons, with a minimum threshold of 20 contiguously activated voxels.

Correlation analyses

Correlation analyses were performed using a region of interest (ROI) approach. ROIs were created by applying a mask on the whole-brain analyses, using the AAL atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). The BOLD signal amplitude was extracted within the significant cluster revealed by the whole brain analyses in order to perform correlations with clinical data. Using SPSS 21, correlations were considered significant at $p < 0.01$. Given that no ROIs exist in the AAL atlas for the corpus callosum, correlations were performed for these structures in SPM 12

2.3 Neuropsychological assessment

2.3.1 Cognitive assessment

Executive function were assessed according to Miyake's model, using the computerised Test of Attentional Performance (TAP),(P. Zimmermann & Fimm, 2002) for inhibition ("incompatibility" subtest, analysed with difference between compatibility versus incompatibility phase), flexibility ("flexibility" subtest) and the updating of the information ("working memory subtest", Third level). The relevant criteria were the difference in the number of errors for the first two tasks and the number of omissions for the last task. The WAIS-IV similarities subtest, testing verbal abstraction, was added. Processing speed was evaluated with the Symbol Digit Modalities Test (SDMT),(A. Smith, 1982). The number of correct answers was chosen as the relevant criterion.

2.3.2 Self-Report Questionnaires

All subjects were asked to complete a French self-administered depression-scale named EHD (Radat et al., 2007). Anxiety was assessed using the Hamilton scale (M. Hamilton, 1959), and fatigue was assessed using the French version of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (Debouverie et al., 2007)

commonly used in MS and validated for this population. On all these scales, the higher the score, the worse the symptoms.

Coping strategies were assessed using the French version of Coping with Health Injuries and Problems (CHIP), validated in a sample of patients suffering from neurological disorders. Six strategies were identified: palliative, distraction, emotional regulation, seeking of well-being, seeking of information/instrumental, and cognitive avoidance/diversion coping.

The personality construct was assessed with the French version of the Big Five Inventory (BFI-Fr, Plaisant et al, 2010), (Digman, 1990), which has achieved a broad consensus for personality evaluation (Plaisant et al., 2010). According to this descriptive model, a subject can be assessed in terms of five facets: Neuroticism, Openness, Agreeableness, Conscientiousness, and Extraversion.

2.4 Behavioural statistical analysis

Statistical analyses were performed using Excel and SPSS-21. Non-parametric statistical tests were used due to non-homogeneity of variance and non-normality of the distribution. A Kruskal-Wallis test was performed to compare the two MS groups and the HC group for demographic, neuropsychological and debriefing data. Post-hoc analyses were conducted using a corrected p-value proposed by SPSS-21. An alpha level < 0.05 was considered statistically significant for between-group comparisons of behavioural data. For the MS group, Spearman's rho was used to explore the correlation between significant brain responses and relevant clinical data. For these univariate analyses an alpha level < 0.01 was considered statistically significant.

3. RESULTS

3.1 Participants

Table 1 summarises the demographic and clinical characteristics of the subjects. The MS-A, MS-NA and HC groups did not differ in terms of age and education level. The MS-A group appeared to be significantly more alexithymic than the MS-NA group and the HC group, and the MS-NA and HC groups did not differ on the TAS-20 scale and subscales.

Table 1. Demographic characteristics of the MS-A, MS-NA and HC groups.

Demographic characteristics	HC group		MS groups		Significance of between-group difference
	(n=27)	MS-NA group (n=13)	MS-A group (n=12)		
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)		
Age, years	41.52 (10.1)	39.77 (13)	46.17 (6.69)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c	
Education, years	14.33 (3.09)	13.77 (2.13)	13.67 (2.15)	N/A ^a ; N/A ^b ; ns ^c	
Disease duration, years		6.62 (4.23)	14.42 (10.92)	N/A ^a ; N/A ^b ; ns ^c	
EDSS score		1.58 (1.61)	1.71 (1.60)	N/A ^a ; N/A ^b ; ns ^c	
Alexithymia	TAS-20 total score (0-100)	40.22 (10.97)	45.38 (8.04)	63.92 (5.55)	ns ^a ; 0.0001^b ; 0.001^c
	TAS-20 DIF (0-35)	12.74 (5.12)	16.23 (4.49)	24.50 (4.15)	ns ^a ; 0.0001^b ; 0.009^c
	TAS 20 DDF (0-25)	12 (4.51)	11.62 (3.80)	16.83 (3.79)	ns ^a ; 0.011^b ; 0.006^c
	TAS 20 EOT (0-40)	15.48 (4.10)	17.54 (4.56)	22.58 (2.64)	Ns ^a ; 0.0001^b ; 0.028^c

^a HC versus MS-NA; ^b HC versus MS-A; ^c MS-NA versus MS-A

ns: no significant between-group difference ($p > 0.05$); N/A, not applicable;

MS-A: MS alexithymia; MS-NA: MS non-alexithymia; HC: healthy control; EDSS: Expanded Disability Status Scale; SD: standard deviation; TAS: Toronto Alexithymia Scale; DIF: difficulty identifying feelings; DDF: difficulty describing feelings; EOT: externally oriented thinking.

3.2 Behavioural data

Post-scanning rating

Valence and arousal post-scanning ratings in response to positive, negative and neutral pictures were equivalent between the MS-A, MS-NS and HC groups (see Table 2).

Cognitive assessment and Self-report questionnaires

The three groups showed comparable scores for executive functioning (inhibition, flexibility, working memory). Compared to controls, the MS-NA group showed significantly slower processing speed. Both MS groups were more depressive than the HC group, and the MS-A group also had more anxiety and fatigue symptoms than the MS-NA group (see Table 2).

Coping strategies and personality report

The MS-NA group presented significantly more emotional coping strategies than the MS-NA group and the HC group. On the BFI-Fr questionnaire, the MS-A group also presented more neuroticism than the HC group, and less openness than the MS-NA group.

Table 2. Neuropsychological profile of the MS-A, MS-NA and HC groups.

		HC group (n=27)	MS groups		Significance of between-group difference
			MS-NA group (n=13)	MS-A group (n=12)	
Self-report questionnaire					
Depression	EHD total score (/44)	15.44 (4.23)	21.62 (6.42)	22.50 (5.70)	0.009^a; 0.002^b; ns^c
Anxiety	Anxiety, Hamilton Scale	8.04 (7.12)	15.15 (11.98)	21.92 (12.15)	ns ^a ; 0.001^b ; ns ^c
Fatigue	MFIS total score (0-100)	20.22 (17.34)	38.46 (23.50)	52.43 (23.65)	ns ^a ; 0.001^b ; ns ^c
Neuropsychological assessment					
Inhibition	Incompatibility subtest, TAP	0.85 (1.99)	0.77 (2.13)	3.33 (4.44)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Flexibility	Flexibility subtest, TAP	1.70 (2.00)	2.31 (2.43)	2 (2.52)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
WM	Updating subtest, TAP	1.96 (1.79)	3.85 (3.85)	3.17 (4.09)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
IPS	SDMT (correct answer)	61.04 (8.26)	53.77 (13.71)	51.75 (10.55)	ns ^a ; 0.048^c ; ns ^c
Post-scanning rating					
valence	positive	7.24 (0.72)	7.32 (0.59)	7.60 (0.65)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
	negative	3.03 (0.73)	2.88 (0.74)	2.64 (0.89)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
	neutral	5.20 (0.25)	5.13 (0.52)	5.14 (0.36)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Arousal	positive	3.92 (1.80)	4.42 (1.75)	4.91 (2.10)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
	negative	4.71 (1.49)	4.64 (1.70)	5.93 (1.49)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
	neutral	1.51 (0.79)	1.72 (1.07)	1.97 (1.13)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Coping Strategies (CHIP)					
Emotional regulation		49.21 (7.99)	54.51 (9.19)	73.33 (5.39)	ns ^a ; 0.0001^b; 0.0023^c
Seeking of well-being		78.96 (6.09)	77.54 (3.61)	81.33 (5.28)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Distraction		59.01 (10.89)	64.62 (9.66)	57.78 (9.98)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Instrumental		71.85 (10.87)	70.26 (14.44)	76.11 (6.11)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Palliative		71.36 (7.83)	61.54 (7.60)	69.44 (7.31)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Cognitive avoidance		55.06 (6.70)	68.21 (8.29)	68.33 (10.46)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Personality Report (BFI-Fr)					
Extraversion		64.54 (7.91)	68.85 (6.91)	60.42 (9.65)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Agreeableness		82.44 (4.30)	83.08 (4.52)	79.00 (4.42)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Consciousness		82.72 (5.46)	73.85 (6.39)	75.19 (5.54)	ns ^a ; ns ^b ; ns ^c
Neuroticism		50.37 (8.48)	57.69 (6.00)	69.17 (7.33)	ns ^a ; 0.009^b ; ns ^c
Openness		67.85 (5.47)	70.00 (7.77)	58.50 (7.62)	ns ^a ; ns ^b ; 0.048^c

^a MS-NA versus HC; ^b MS-A versus HC; ^c MS-NA versus MS-A

ns: no significant between-group difference (p>0.05); N/A: not applicable;

MS-A: MS alexithymia; MS-NA: MS non-alexithymia; HC: healthy control; EDSS: Expanded Disability Status Scale; SD: standard deviation; TAP: Test of Attentional Performance; WM: working memory; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; EHD: Depressive Mood Scale (*Echelle d'Humeur Dépressive*); MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; CHIP: Coping with Health Injuries and Problems; BFI-Fr: Big Five Inventory - French

3.4 Functional neuroimaging data

3.3.1 Within-group analyses

Significant activations were found predominantly in frontal and temporo-occipital regions in all three groups in both positive and negative conditions and were more marked in the HC group. In addition, the HC group showed significant activations in limbic regions for both conditions, and with the MS-NA group, in the insula for the positive condition.

3.3.2 Between-group analyses

For the positive condition, the MS-A group showed decreased activation in the left insula and the parahippocampal gyrus including the uncus when compared to the HC group and the MS-NA group ($p < 0.001$, uncorrected). The MS-A group also showed decreased activation in the left superior and right inferior temporal lobe and in the left precentral gyrus when compared to the HC group. Supplementary activations were observed in the left middle temporal lobe in the MS-NA group when compared to the MS-A group (see Table 3). No significant difference in brain activation was found between the MS-NA group and the HC group. No increased activation was observed in the MS-A group when compared to the MS-NA group and the HC group and in the MS-NA group when compared to HC group.

For the negative condition, the MS-A group showed less activation in the corpus callosum, in the left anterior cingulate gyrus and in the middle temporal gyrus compared to the HC group. No significant difference in brain activation was found between the MS-NA group and the HC group or MS-A group.

3.3.3 Correlation

None of the predefined areas (left precentral gyrus, left insula, left parahippocampal gyrus, left fusiform gyrus, left and right temporal middle gyrus, left anterior cingulate gyrus, right temporal middle gyrus and anterior part of corpus callosum) showed a significant correlation with depression, anxiety, processing speed and neuroticism. Emotional coping strategies appeared to be independent of those variables in both MS groups.

Figure 1 Brain regions showing a decreased activity for the MS-A group compared to the control group (red) and to the MS-NA group (yellow) for the positive (top) and the negative condition (bottom). ($p < 0.001$, uncorrected; $k = 20$)

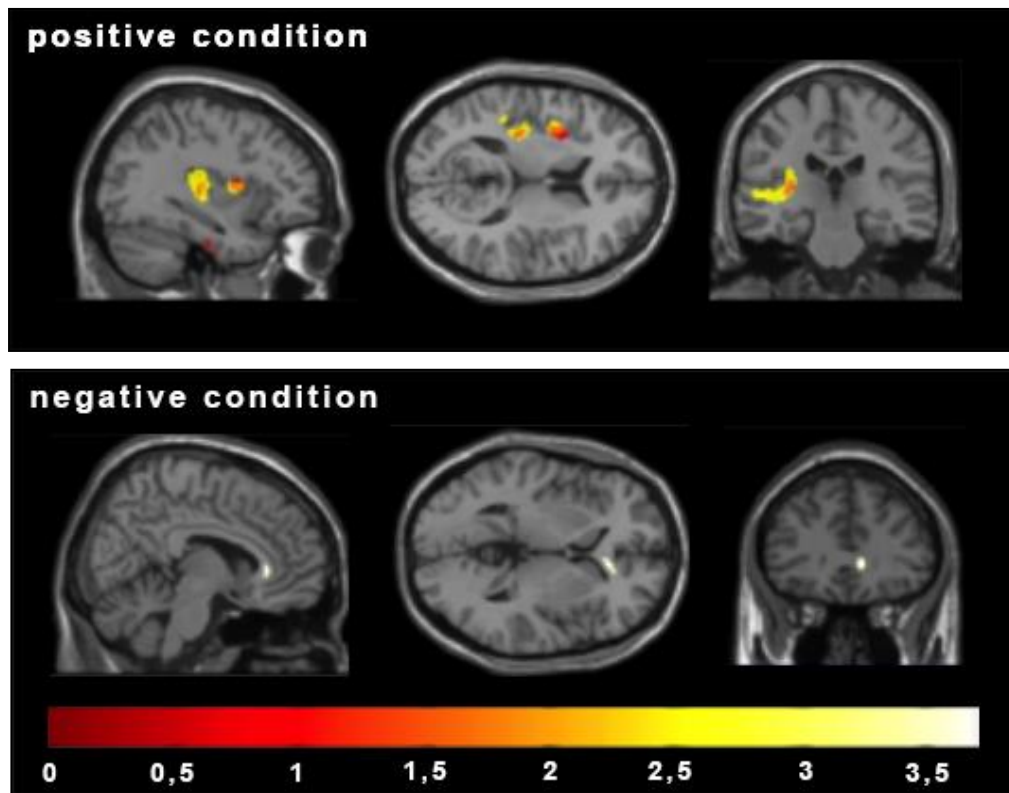


Figure 2 Brain regions showing activation in HC minus MS-A (top) and in MS-NA minus MS-A for the positive condition (bottom). ($p < 0.001$, uncorrected; $k = 20$).

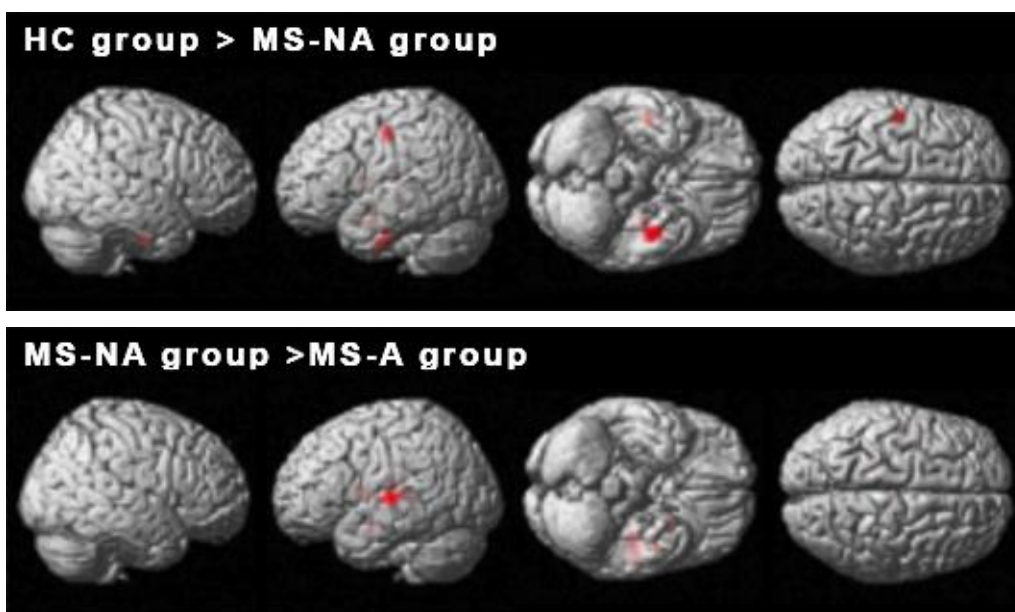


Table 3. Between-group analyses of areas involved in the processing of pleasant (positive condition) and unpleasant (negative condition) IAPS pictures, using a threshold of $p < 0.001$ uncorrected.

Contrast	Cerebral Region	Side	T*	K**	MNI coordinates		
					x	y	z
Positive condition							
HC group vs MS-A group							
<i>HC group > MS-A group</i>	Inferior temporal gyrus/ fusiform gyrus	L	4.25	210	-42	-12	-36
	Fusiform gyrus	R	3.7	44	46	-14	-36
	Parahippocampal gyrus	L	3.59	210	-30	-18	-30
	Insula	L	3.92	64	-32	6	10
		L	3.74	46	-32	22	10
	Precentral gyrus	L	3.86	98	-50	-14	46
	Sup. temporal pole/insula	L	3.76	66	-42	-4	-18
	Superior temporal gyrus	L	3.5	66	-44	6	-20
<i>MS-A group > HC group</i>	No difference						
HC group vs MS-NA group							
No difference							
MS-A group vs MS-NA group							
<i>MS-NA group > MS-A group</i>	Insula	L	4.25	583	-52	-20	4
			4.12	583	-34	-22	8
			3.43	583	-36	-10	-4
			3.99	80	-36	2	10
	Middle temporal gyrus	L	3.83	42	-44	-6	-18
	Uncus/Parahippocampal gyrus	L	3.61	22	-24	6	-28
<i>MS-A group > MA-NA group</i>	No difference						
Negative condition							
HC group vs MS-A group							
<i>HC group > MS-A group</i>	Corpus callosum	R	3.73	38	8	30	2
	Anterior cingulate gyrus	L	3.56	31	-18	42	-4
	Middle temporal gyrus	R	3.51	56	56	-8	-22
<i>MS-A group > HC group</i>	No difference						
HC group vs MS-NA group							
No difference							
MS-A group vs MS-NA group							
No difference							

* T: highest T score within a region. ** k: cluster size in voxel (1 voxel = 9 mm²) L= left; R = right

4. DISCUSSION

In this study we investigated the neurobiology of emotional experience in alexithymic versus non alexithymic MS patients, as compared with healthy control subjects, using a standardised experimental design known to induce spontaneous emotional experience (Berthoz et al., 2002).

4.1 fMRI data

To the best of our knowledge, this is the first study to have directly examined the role of alexithymia in MS during a positive and negative emotional fMRI task. Despite a similarity in emotional experience rating, people with alexithymia process emotional stimulation differently from MS-NA subjects and/or healthy controls. The main results demonstrate a reduced recruitment in the insular cortex for hedonic stimulation and in the corpus callosum and anterior cingulate for anhedonic stimulation in the MS-A group, and none of these structures was correlated with the anxiety, depression, processing speed or neuroticism score. Moreover, from a clinical point of view, our three groups formed a homogeneous sample in terms of age, education level and cognitive performance and both MS groups presented similar neurological disability and disease duration. This allowed us to compare the emotional performances while excluding these possible confounding data.

In MS, emotional processing disturbances have been related to decreased activation in the insula (Krause et al., 2009), but the question of alexithymia was not taken into account. In the present study, the fact that the MS-A group showed a reduced recruitment in the insular cortex when compared to both the MS-NA group and the HC group suggests that, in response to positive stimulation, the insular brain response is specifically modulated by the level of alexithymia and not by the disease. This result is congruent with several studies where a reduced insular response to emotional stimulation was observed in healthy or clinical alexithymic subjects (G. Bird & Cook, 2013; Kano et al., 2003; Reker et al., 2010; Silani et al., 2008). The insular cortex has been identified as a critical brain structure in generating emotional experience (A. Craig, 2004). Through its homeostatic afferent pathways, the most posterior part of this structure receives information from the internal body, providing distinct somatic feelings that are integrated into a subjective emotional state in its most anterior part (A. D. Craig & Craig, 2009). Thus, the ability to perceive what takes place within oneself at a particular moment is an essential requirement for the awakening of the emotional feeling (Luminet et al., 2013). Both the activation and the size of the anterior insula have been identified as being correlated with subjective awareness of internal feeling (Critchley et al., 2004). Given that difficulties in identifying one's own feelings constitute one of the core symptoms in alexithymia (G. J. Taylor & Bagby, 2000), it is therefore not surprising that the MS-A group specifically differed in terms of insular recruitment compared to the nonalexithymic group and the healthy control group.

In response to negative affect-laden stimulation, our MS-A group, compared to controls, showed a reduced activation in the anterior part of corpus callosum, the left anterior cingulate cortex (ACC) in its ventral parts, and the middle temporal lobe; the MS-NA group did not differ from either the HC group or the MS-A group.

Recruitment of the ACC during an emotional task is in accordance with several neuroimaging studies and with findings from lesion studies and has been specifically associated with subjective emotional experience. (Hornak et al., 2003; Lane et al., 1997). In alexithymia, a reduced recruitment of the ACC is very frequently observed (Berthoz et al., 2002; Kano et al., 2003; Karlsson et al., 2008), and this structure has therefore been identified as a core neurobiological substrate of emotional deficits in this disorder (van der Velde et al., 2013). In MS, ACC hyperactivation during an implicit emotional recognition task has been reported (Margit Jehna et al., 2011). This was interpreted as reflecting an additional neural resource in order to accomplish the given behavioural task, showing that a dysfunction of this brain structure already existed. Based on its pattern of connectivity, the ACC has been divided into discrete functional regions, with a “cognitive” (dorsal) and an “emotional” (ventral) part, due to its connections with dorsolateral frontal areas and limbic and autonomic brain structures, respectively (Bush et al., 2000). More recently, (Etkin et al., 2011) Etkin et al, 2010, proposed that both regions could be implicated in emotional processing, with the distinction that the ventral part would have a more regulatory role in emotional processing and the dorsal part would be related to the appraisal and expression of an emotional stimulation. Finally, in an integrative approach, it has been proposed that the ACC could support the production and control of behaviourally integrated patterns of autonomic activity (Critchley et al., 2003), helping the construction of subjective feeling (Critchley et al., 2004).

Our MS-A group also showed less recruitment of the anterior portion of the corpus callosum when compared to the HC group. An initial neurobiological explanation proposed an interhemispheric communication deficit for alexithymia, based on the hemispheric specialisation of information processing. According to this theory, the full significance of an emotional message is possible thanks to cooperation and coordination between the right hemisphere, which processes complex sensorial information stemming from associative areas, and the left hemisphere, which sustains emotional verbalisation (Hariri, Bookheimer, & Mazziotta, 2000). In this way, high alexithymia scores were observed in split-brain patients, (Hoppe & Bogen, 1977); (TenHouten & Hoppe, 1986) and in patients suffering from agenesis of the corpus callosum (Buchanan, Waterhouse, & West, 1980). In MS, Mike et al, 2013 found an association between T1 lesion load in several fibre tracts, including the splenium and the genu of the corpus callosum, and poor emotional performances.

The fact that the MS-NA group did not differ from the HC and MS-A groups does not allow us to conclude that there is a specific and unique involvement of the alexithymia trait in negative emotional processing in MS. Moreover, regional axonal loss in the corpus callosum is very frequent in MS, and is considered as a sensitive and specific indicator of the disease (Evangelou et al., 2000; Gean-Marton et al., 1991). Thus, both alexithymia and the disease likely contribute to a perturbation of negative emotional processing. This could explain why negative emotion processing is more often impaired in MS. An analysis of regional brain lesional load cartography could help us to better discriminate the two MS group.

In addition, the MS-A group showed a reduced recruitment of the temporal lobe and the parahippocampal gyrus when compared to the MS-NA group and the HC group in the positive condition and to the HC group in the negative condition. Enhanced temporal activation by emotional affect-laden pictures constitutes a top-down control in order to modulate the affective representation of the emotional salient stimuli (A. K. Anderson & Phelps, 2001). In the same way, the parahippocampal gyrus has been identified as specialising in the processing of spatial scenes; (Eichenbaum & Lipton, 2008), it plays a central role in memory recollection, as well as in memory encoding, with increased activity when salient objects are detected in the scene (Maguire, Woollett, & Spiers, 2006). The reduced automatic reactivity in several temporal areas could therefore implicate a diminished engagement in the encoding of emotional stimuli in our MS-A group. Our results are consistent with those of Reker et al, 2010, who showed that high alexithymic healthy women exhibited less activation in temporal and parahippocampal areas during emotional processing

4.2 Clinical implications: Coping strategies

In alexithymia and in MS, maladaptive coping strategies for stressful situations are often observed (Pakenham et al., 1997; J. D. Parker et al., 1998). The present study demonstrated a specific use of emotional coping in the MS-A group compared to the MS-NA and HC groups, independently of depression, anxiety and neuroticism. These results highlight the specific contribution of comorbid alexithymia in the use of coping strategies in the MS-A group.

Emotional coping strategies can be initially beneficial for the patient as a way of reducing temporary anxiety; however, these strategies are considered deleterious in the long term (Montel & Bungener, 2010a). In MS, people using emotional coping are more subject to depression (S. R. Montel & C. Bungener, 2007), anxiety (Moreau, Schmidt, Joyeux, Bungener, & Souvignet, 2009) and reduced quality of life (McCabe, Firth, & O'Connor, 2009). On the other hand, it has been demonstrated that coping strategies can be positively influenced by an appropriate information process in the early phase of the

disease, leading to a better adaptation to living with MS (Lode et al., 2007). Thus, identifying a high level of alexithymia in MS patients could help to target patient care more precisely.

4.3 Limitations

The present study has several potential limitations. Firstly, the study would have benefited from having larger groups. Secondly, two control subjects were considered alexithymic; however, as they accounted for 7.4% of our HC group, a proportion consistent with that in healthy subjects reported in the literature ((Guilbaud et al., 2002)), we chose not to exclude them.

5. CONCLUSION

This study showed that during a task inducing emotional experience, MS patients with alexithymia showed reduced activity in neural systems supporting interoceptive awareness (insula, cingulate cortex, temporal lobe). Brain regions underlying hedonic experience have been shown to be specifically influenced by alexithymia, whereas anhedonic experience seems to be influenced by the disease and comorbid alexithymia. A complementary analysis with regional lesion load cartography and white matter tractography could help to better discriminate the effects caused by MS. Finally, the presence of alexithymia influences the way MS patients cope with the disease, using more maladaptive coping strategies known to have a deleterious effect on quality of life, which can be effectively treated with an appropriate clinical intervention.

Compliance with ethical standards

The authors report no conflict of interest.

Funding

This work was funded by Merck Serono and FORNASEP.

Acknowledgements

The authors are grateful to J. Drouaine, B. Jenny, and C. Mathis for help with recruiting patients. Nick Barton for his help with the English manuscript preparation.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

- Aikens, J., Fischer, J., Namey, M., & Rudick, R. (1997). A replicated prospective investigation of life stress, coping, and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Journal of behavioral medicine*, 20(5), 433-445.
- Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2001). Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*, 411(6835), 305.
- Bagby, R. M., Taylor, G. J., & Parker, J. D. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia Scale—II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(1), 33-40.
- Berthoz, S., Artiges, E., Van de Moortele, P.-F., Poline, J.-B., Rouquette, S., Consoli, S. M., & Martinot, J.-L. (2002). Effect of impaired recognition and expression of emotions on frontocingulate cortices: an fMRI study of men with alexithymia. *American Journal of Psychiatry*, 159(6), 961-967.
- Besharat, M. A. (2010). Relationship of alexithymia with coping styles and interpersonal problems. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 5, 614-618.
- Bird, G., & Cook, R. (2013). Mixed emotions: the contribution of alexithymia to the emotional symptoms of autism. *Transl Psychiatry*, 3, e285. doi:10.1038/tp.2013.61
- Buchanan, D. C., Waterhouse, G. J., & West, S. C. (1980). A proposed neurophysiological basis of alexithymia. *Psychotherapy and psychosomatics*, 34(4), 248-255.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, 4(6), 215-222.
- Cecchetto, C., Aiello, M., D'Amico, D., Cutuli, D., Cargnelutti, D., Eleopra, R., & Rumiati, R. I. (2014). Facial and Bodily Emotion Recognition in Multiple Sclerosis: The Role of Alexithymia and Other Characteristics of the Disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 1-11. doi:10.1017/s1355617714000939
- Chahraoui, K., Duchene, C., Rollot, F., Bonin, B., & Moreau, T. (2014). Longitudinal study of alexithymia and multiple sclerosis. *Brain Behav*, 4(1), 75-82. doi:10.1002/brb3.194
- Chahraoui, K., Pinoit, J., Viegas, N., Adnet, J., Bonin, B., & Moreau, T. (2008). Alexithymia and links with depression and anxiety in multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 164(3), 242-245.
- Chahraoui, K., Pinoit, J. M., Viegas, N., Adnet, J., Bonin, B., & Moreau, T. (2008). [Alexithymia and links with depression and anxiety in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*, 164(3), 242-245. doi:10.1016/j.neurol.2007.09.006
- Craig, A. (2004). Human feelings: why are some more aware than others? *Trends in cognitive sciences*, 8(6), 239-241.

- Craig, A. D., & Craig, A. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(1).
- Cremers, H. R., Demenescu, L. R., Aleman, A., Renken, R., van Tol, M.-J., van der Wee, N. J., . . . Roelofs, K. (2010). Neuroticism modulates amygdala—prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. *Neuroimage*, *49*(1), 963-970.
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., Josephs, O., O’doherly, J., Zanini, S., Dewar, B. K., . . . Dolan, R. J. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*, *126*(10), 2139-2152.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature neuroscience*, *7*(2), 189-195.
- Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., & Guillemin, F. (2007). Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *13*(8), 1026-1032.
- Di Bitonto, L., Longato, N., Jung, B., Fleury, M., Marcel, C., Collongues, N., . . . Blanc, F. (2011). [Reduced emotional reactivity to negative stimuli in multiple sclerosis, preliminary results]. *Rev Neurol (Paris)*, *167*(11), 820-826. doi:10.1016/j.neurol.2011.01.024
- Digman, J. M. (1990). Personality structure: Emergence of the five-factor model. *Annual review of psychology*, *41*(1), 417-440.
- Eichenbaum, H., & Lipton, P. A. (2008). Towards a functional organization of the medial temporal lobe memory system: role of the parahippocampal and medial entorhinal cortical areas. *Hippocampus*, *18*(12), 1314-1324.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, *15*(2), 85-93.
- Evangelou, N., Konz, D., Esiri, M., Smith, S., Palace, J., & Matthews, P. (2000). Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain*, *123*(9), 1845-1849.
- Gean-Marton, A. D., Vezina, L. G., Marton, K. I., Stimac, G. K., Peyster, R., Taveras, J., & Davis, K. (1991). Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology*, *180*(1), 215-221.
- Grynberg, D., Chang, B., Corneille, O., Maurage, P., Vermeulen, N., Berthoz, S., & Luminet, O. (2012). Alexithymia and the processing of emotional facial expressions (EFEs): systematic review, unanswered questions and further perspectives. *PLoS One*, *7*(8), e42429.
- Guilbaud, O., Loas, G., Corcos, M., Speranza, M., Stephan, P., Perez-Diaz, F., . . . Lang, F. (2002). *L’alexithymie dans les conduites de dépendance et chez le sujet sain: valeur en population*

- française et francophone*. Paper presented at the Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British journal of medical psychology*, 32(1), 50-55.
- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11(1), 43-48.
- Henry, A., Tourbah, A., Chaunu, M. P., Rumbach, L., Montreuil, M., & Bakchine, S. (2011). Social cognition impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*, 17(6), 1122-1131. doi:10.1017/S1355617711001147
- Henry, J. D., Phillips, L. H., Beatty, W. W., McDonald, S., Longley, W. A., Joscelyne, A., & Rendell, P. G. (2009). Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*, 15(2), 277-285. doi:10.1017/S1355617709090195
- Henry, J. D., Phillips, L. H., Crawford, J. R., Theodorou, G., & Summers, F. (2006). Cognitive and psychosocial correlates of alexithymia following traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 44(1), 62-72.
- Hoppe, K. D., & Bogen, J. E. (1977). Alexithymia in twelve commissurotomed patients. *Psychotherapy and psychosomatics*, 28(1-4), 148-155.
- Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., O'Doherty, J., Bullock, P., & Polkey, C. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126(7), 1691-1712.
- Jehna, M., Langkammer, C., Wallner-Blazek, M., Neuper, C., Loitfelder, M., Ropele, S., . . . Fazekas, F. (2011). Cognitively preserved MS patients demonstrate functional differences in processing neutral and emotional faces. *Brain imaging and behavior*, 5(4), 241-251.
- Jehna, M., Langkammer, C., Wallner-Blazek, M., Neuper, C., Loitfelder, M., Ropele, S., . . . Enzinger, C. (2011). Cognitively preserved MS patients demonstrate functional differences in processing neutral and emotional faces. *Brain Imaging Behav*, 5(4), 241-251. doi:10.1007/s11682-011-9128-1
- Kano, M., Fukudo, S., Gyoba, J., Kamachi, M., Tagawa, M., Mochizuki, H., . . . Yanai, K. (2003). Specific brain processing of facial expressions in people with alexithymia: an H215O-PET study. *Brain*, 126(6), 1474-1484.
- Karlsson, H., Näätänen, P., & Stenman, H. (2008). Cortical activation in alexithymia as a response to emotional stimuli. *The British Journal of Psychiatry*, 192(1), 32-38.

- Krause, M., Wendt, J., Dressel, A., Berneiser, J., Kessler, C., Hamm, A. O., & Lotze, M. (2009). Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behav Brain Res, 205*(1), 280-285. doi:10.1016/j.bbr.2009.08.009
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology, 33*(11), 1444-1444.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Bradley, M. M., Lang, P. J., Ahern, G. L., Davidson, R. J., & Schwartz, G. E. (1997). Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia, 35*(11), 1437-1444.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. *Technical report A-8*.
- Loas, G., Fremaux, D., & Marchand, M. (1995). Étude de la structure factorielle et de la cohérence interne de la version française de l'échelle d'alexithymie de Toronto à 20 items (TAS-20) chez un groupe de 183 sujets sains. *L'Encéphale: Revue de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique*.
- Loas, G., Parker, J., Otmani, O., Verrier, A., & Fremaux, D. (1997). Confirmatory factor analysis of the French translation of the 20-item Toronto Alexithymia Scale. *Perceptual and motor skills, 85*(3 Pt 1), 1018-1018.
- Lode, K., Larsen, J. P., Bru, E., Klevan, G., Myhr, K. M., & Nyland, H. (2007). Patient information and coping styles in multiple sclerosis. *Mult Scler, 13*(6), 792-799. doi:10.1177/1352458506073482
- Luminet, O., Bagby, R. M., Wagner, H., Taylor, G. J., & Parker, J. D. (1999). Relation between alexithymia and the five-factor model of personality: a facet-level analysis. *Journal of personality assessment, 73*(3), 345-358.
- Luminet, O., Vermeulen, N., & Grynberg, D. (2013). *L'alexithymie: Comment le manque d'émotions peut affecter notre santé*: De Boeck.
- Lynch, S. G., Kroencke, D. C., & Denney, D. R. (2001). The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. *Mult Scler, 7*(6), 411-416.
- Maggini, C., & Raballo, A. (2004). Alexithymia and schizophrenic psychopathology. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis, 75*(1), 40-49.
- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus, 16*(12), 1091-1101.
- McCabe, M. P., Firth, L., & O'Connor, E. (2009). A comparison of mood and quality of life among people with progressive neurological illnesses and their caregivers. *J Clin Psychol Med Settings, 16*(4), 355-362. doi:10.1007/s10880-009-9168-5

- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., . . . Reingold, S. C. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, *50*(1), 121-127.
- Montel, S., & Bungener, C. (2010). *Coping et qualité de vie dans la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson: une réflexion clinique*. Paper presented at the Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.
- Montel, S. R., & Bungener, C. (2007). Coping and quality of life in one hundred and thirty five subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler*, *13*(3), 393-401. doi:10.1177/1352458506071170
- Moreau, T., Schmidt, N., Joyeux, O., Bungener, C., & Souvignet, V. (2009). Coping strategy and anxiety evolution in multiple sclerosis patients initiating interferon-beta treatment. *Eur Neurol*, *62*(2), 79-85. doi:10.1159/000222777
- Mori, E., Drago, A., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2015). Alexithymia and personality in patients with anxiety disorders and major depression: effects on treatment outcome. *Journal of Psychopathology*, *21*, 53-61.
- Pakenham, K., Stewart, C., & Rogers, A. (1997). The role of coping in adjustment to multiple sclerosis-related adaptive demands. *Psychology, Health & Medicine*, *2*(3), 197-211.
- Parker, J. D., Taylor, G. J., & Bagby, M. (1993). Alexithymia and the recognition of facial expressions of emotion. *Psychotherapy and psychosomatics*, *59*(3-4), 197-202.
- Parker, J. D., Taylor, G. J., & Bagby, R. M. (1998). Alexithymia: relationship with ego defense and coping styles. *Comprehensive psychiatry*, *39*(2), 91-98.
- Passamonti, L., Cerasa, A., Liguori, M., Gioia, M. C., Valentino, P., Nistico, R., . . . Fera, F. (2009). Neurobiological mechanisms underlying emotional processing in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, *132*(Pt 12), 3380-3391. doi:10.1093/brain/awp095
- Plaisant, O., Courtois, R., Réveillère, C., Mendelsohn, G., & John, O. (2010). *Validation par analyse factorielle du Big Five Inventory français (BFI-Fr). Analyse convergente avec le NEO-PI-R*. Paper presented at the Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., . . . O'Connor, P. W. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*, *58*(6), 840-846.
- Pouga, L., Berthoz, S., de Gelder, B., & Grezes, J. (2010). Individual differences in socioaffective skills influence the neural bases of fear processing: the case of alexithymia. *Human brain mapping*, *31*(10), 1469-1481.

- Prochnow, D., Donell, J., Schäfer, R., Jörgens, S., Hartung, H., Franz, M., & Seitz, R. (2011). Alexithymia and impaired facial affect recognition in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 258(9), 1683-1688.
- Radat, F., Ouallet, J., Brochet, B., & Jouvent, R. (2007). Validation de l'Échelle d'Humeur Dépressive (EHD), version autoquestionnaire, dans la sclérose en plaques. *L'Encéphale*, 33(1), 49-57.
- Reker, M., Ohrmann, P., Rauch, A. V., Kugel, H., Bauer, J., Dannlowski, U., . . . Suslow, T. (2010). Individual differences in alexithymia and brain response to masked emotion faces. *Cortex*, 46(5), 658-667.
- Salminen, J. K., Saarijärvi, S., Äärelä, E., Toikka, T., & Kauhanen, J. (1999). Prevalence of alexithymia and its association with sociodemographic variables in the general population of Finland. *Journal of Psychosomatic Research*, 46(1), 75-82.
- Silani, G., Bird, G., Brindley, R., Singer, T., Frith, C., & Frith, U. (2008). Levels of emotional awareness and autism: an fMRI study. *Social neuroscience*, 3(2), 97-112.
- Smith, A. (1982). Symbol digit modalities test (SDMT) manual (revised) Western Psychological Services. *Los Angeles*.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.
- Taylor, G. J., & Bagby, R. M. (2000). An overview of the alexithymia construct.
- TenHouten, W. D., & Hoppe, K. D. (1986). Alexithymia: An Experimental Study of Cerebral. *Am J Psychiatry*, 143(3), 312-316.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., . . . Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1), 273-289.
- Van der Velde, J., Servaas, M. N., Goerlich, K. S., Bruggeman, R., Horton, P., Costafreda, S. G., & Aleman, A. (2013). Neural correlates of alexithymia: A meta-analysis of emotion processing studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1774-1785.
- Wingbermhühle, E., Theunissen, H., Verhoeven, W., Kessels, R. P., & Egger, J. I. (2012). The neurocognition of alexithymia: evidence from neuropsychological and neuroimaging studies. *Acta Neuropsychiatrica*, 24(2), 67-80.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2002). A test battery for attentional performance. *Applied neuropsychology of attention. Theory, diagnosis and rehabilitation*, 110-151.

Etude 4 Données complémentaires d'une analyse en DTI

(Article en préparation)

Contexte

Si la recherche de corrélats fonctionnels (Passamonti et al., 2009), lésionnels et atrophiques d'imagerie conventionnelle (Mike et al., 2013) a été menée avec le fonctionnement émotionnel dans la SEP, aucune étude ne s'est intéressée aux données issues du DTI.

Or, le DTI est une approche sensible de la physiopathologie de la SEP, permettant la détection d'atteintes tissulaires qui apparaissent normales dans l'imagerie conventionnelle (M Filippi et al., 2010). Il s'agit d'une mesure plus fine de l'intégrité des réseaux cérébraux, et qui contribue à mettre en avant les phénomènes de dysconnexion cérébrale à l'origine de troubles cognitifs (Maria A Rocca et al., 2015). Contrairement aux mesures du T2 conventionnel, les mesures du DTI corrélaient bien avec les déficits cognitifs (Massimo Filippi & Rocca, 2005). Il a par ailleurs été montré que la réorganisation cérébrale fonctionnelle était corrélée avec le degré d'atteinte tissulaire objectivé dans une mesure du DTI (Bonzano, Pardini, Mancardi, Pizzorno, & Roccatagliata, 2009).

Si de telles observations ont pu être objectivées avec les troubles cognitifs, il peut en être de même avec le traitement des émotions.

Méthodologie

Nous avons mené une analyse comparative du DTI entre nos sujets sains et notre groupe de patientes en nous basant sur la tractographie des fibres reliant des régions clés impliquées lors de l'expérience émotionnelle. Sur la base d'une approche par région d'intérêt, des connectomes ont été formés à partir de l'atlas AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) puis sélectionnés selon les mêmes ROI que lors de l'étude 2 (cf étude 2 pour plus de précision sur les ROI utilisées). Pour chacune de ces ROI, nous avons effectué une analyse statistique des nœuds (qui nous informe sur la modification globale de la connectivité au niveau d'une ROI) et du lien (qui nous informe sur la connectivité entre deux ROI). L'âge et le groupe d'appartenance ont été introduits en covariable.

Nous avons effectué cette analyse à l'échelle du groupe (SEP vs témoins) et à l'échelle des sous-groupes en fonction du score d'alexithymie (cf méthodologie étude 3 pour la création des sous-groupes : SEP alexithymiques vs SEP non alexithymiques vs témoins).

Méthodologie détaillée de l'analyse du DTI (en anglais) :

The tractograms were obtained using the Anatomically Constrained Tractography (ACT) pipeline (R. E. Smith, Tournier, Calamante, & Connelly, 2012) and MRtrix (Tournier, Calamante, & Connelly, 2012).

During the pre-processing phase, the movement and eddy currents in the DWI images were corrected using FSL (Andersson & Sotiropoulos, 2016) and the B1 field inhomogeneities were removed using ANTs (Tustison et al., 2010). The DWI and anatomical images were co-registered using ANTs (Tustison et al., 2010) and segmented using FSL (Andersson & Sotiropoulos, 2016). The kernel used in the spherical deconvolution step was estimated using Tournier's iterative algorithm (Tournier, Calamante, & Connelly, 2013) and the orientation distributions computed using Jeurissen's multi-tissue spherical deconvolution (Tournier et al., 2013). The resulting ACT tractogram was then adjusted to better the density of underlying white matter fibres using SIFT2 (R. E. Smith, Tournier, Calamante, & Connelly, 2015) [SIFT2] and connectomes were computed using the AAL parcellation (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Statistical tests were performed on the connectomes either on the links (i.e. individual matrix items) of the connectome or on the nodes (i.e. column-wise sum on the matrix). In both cases a linear model was fitted using the subject group and subject age as covariates, and non-parametric permutation testing was then performed. The links and nodes statistics were respectively obtained using MRtrix (Vinokur, 2015) and the ImPermpackage of R (Wheeler, Torchiano, & Torchiano, 2016).

Résultats

❖ *Groupe SEP vs groupe témoins :*

L'analyse des nœuds nous informe que le putamen gauche présente une baisse de la connectivité (p $fdr = 0.017$) chez nos patientes. L'analyse des liens nous informe que deux groupes de régions apparaissent significativement moins bien connectées entre elles dans le groupe de patientes SEP par rapport aux témoins :

- Le lien putamen gauche – cingulum moyen gauche (p $fwe = 0.009$)
- le lien cingulum antérieur droit – insula gauche (p $fwe = 0.028$)

❖ *Groupe SEP –A vs groupe SEP-NA vs groupe témoins :*

Aucune différence significative au niveau de l'analyse du DTI.

Discussion

Des réseaux de fibres essentiels à une expérience émotionnelle intègre apparaissent significativement altérés dans la SEP. En revanche, ces réseaux ne diffèrent pas entre le groupe de patients SEP alexithymiques et non alexithymiques. Des corrélations restent à effectuer pour une meilleure compréhension du lien entre l'atteinte de ces fibres, les lésions et les manifestations cliniques. Les résultats seront discutés plus amplement lors de la discussion générale.

Discussion générale

Synthèse générale des principaux résultats

L'étude 1 a permis de montrer que nos patientes atteintes de la SEP ont *i)* des difficultés de reconnaissance des émotions faciales et *ii)* une expérience émotionnelle plus variable. En particulier, nous avons montré que cette expérience émotionnelle est marquée par un vécu subjectif plus plaisant des stimulations positives et plus déplaisant et plus intense des stimulations négatives.

L'étude 2 a montré que la variabilité de l'expérience émotionnelle est sous-tendue par une variabilité des réponses hémodynamiques repérées en IRMf. *i)* Pour les stimulations positives, une activité hémodynamique anormale a été observée dans le cortex orbito-frontal inférieur gauche. *ii)* Pour les stimulations positives, une activité hémodynamique anormale a été observée dans l'amygdale gauche, le gyrus fusiforme droit, le noyau caudé droit, le putamen droit.

L'étude 3 a permis de comparer les activations cérébrales des patientes en fonction de leur score d'alexithymie. Deux sous-groupes de patientes (12 patientes alexithymiques, 13 patientes non alexithymiques) ont été comparés au groupe témoin. Nous avons montré que *i)* face à des stimulations positives, les patientes alexithymiques hypoactivaient les régions insulaires et temporales comparativement aux témoins et aux patientes non alexithymiques. *ii)* Face à des stimulations négatives, les patientes hypoactivaient le cortex cingulaire antérieur gauche, le gyrus temporal moyen gauche et le corps calleux par rapport au groupe témoin. Le groupe des patientes non alexithymiques ne différerait ni des témoins ni des patientes alexithymiques.

Des données complémentaires issues d'une analyse en DTI nous renseignent sur une moindre connectivité anatomique chez les patientes (toutes confondues) par rapport au groupe témoin au niveau

- i)* du cortex cingulaire moyen gauche et du putamen gauche et
- ii)* du cortex cingulaire antérieur droit et de l'insula gauche. Lorsque l'on différencie le groupe des patientes en fonction de l'alexithymie, aucune différence n'est observée dans la connectivité anatomique des fibres étudiées.

Discussion générale

Un trouble des émotions a été évoqué dès les premières descriptions de la sclérose en plaques, mais, faute de conceptualisation théorique claire, ces difficultés n'ont été traitées d'un point de vue neuroscientifique que très récemment.

La conception actuelle de l'émotion considère que celle-ci est constituée de plusieurs composantes, faisant intervenir des processus neurophysiologiques, comportementaux et cognitifs. Dans cette perspective, les données actuelles de la littérature se révèlent incomplètes dans la SEP.

Une approche intégrative de l'émotion, mêlant données cliniques, comportementales et physiologiques devrait contribuer à une meilleure compréhension de ces dysfonctionnements.

Le but de ce travail était d'aborder les émotions dans la SEP, dans leurs composantes cognitives à travers la reconnaissance et l'expérience émotionnelle, ainsi que dans sa composante neurophysiologique, à travers l'exploration des activations neuronales lors d'une expérience émotionnelle. Pour chacun de ces aspects, les émotions à valence négative et positive ont été étudiées, cette dernière étant très insuffisamment explorée dans la SEP.

Une première étude s'est concentrée sur les données cognitivo-comportementales de reconnaissance des émotions faciales et d'expérience émotionnelle induite par une stimulation visuelle. Il s'agissait par ailleurs de comparer ces données à la cognition, aux troubles de l'humeur et à l'alexithymie, variables connues pour être susceptibles d'influencer ces composantes émotionnelles tant chez le sujet sain, que dans les pathologies neurologiques et psychiatriques, dont la SEP.

Les résultats de cette étude montrent qu'à la fois la reconnaissance d'une émotion faciale et l'expérience émotionnelle sont modifiées dans la SEP, et que ces deux entités sont influencées par des facteurs cognitifs uniquement, qui apparaissent préservées chez nos patientes. Nous avons proposé que cette association soit liée à un partage de réseaux cérébraux communs.

Les études préalables dans la SEP vont en grande majorité dans le sens d'une perturbation de la reconnaissance des émotions faciales (Cotter et al., 2016) cependant, certaines études montrent une préservation de cette fonction (L. Di Bitonto et al., 2011). Nous montrons ici que, suivant le type d'évaluation proposé, les difficultés de reconnaissance des émotions faciales ne sont pas homogènes. Le score global incluant tous les subtests ainsi que les scores des subtests de sélection et d'appariement des émotions faciales étaient significativement moins bons chez les SEP que les témoins, tandis que les subtests de discrimination et de dénomination des émotions faciales apparaissent préservés dans leur score total. En revanche, lorsque l'on tient compte du type d'erreur commis, les patients échouent à reconnaître certaines émotions même dans les subtests au score

global normal. Ces résultats sont en faveur d'une altération à la fois globale et subtile de la reconnaissance des émotions faciales dans la SEP et soulignent l'importance d'une évaluation clinique minutieuse. Par ailleurs, Passamonti et al. (2009) montrent que même en présence d'une préservation de la reconnaissance des émotions faciales sur le plan comportemental, les sujets SEP activent des réseaux cérébraux différemment des témoins en IRMf. De telles compensations cérébrales pourraient être à l'origine de la bonne réussite à certains subtests malgré une fragilité des processus neurobiologiques sous-tendant leurs traitements. Or la compensation cérébrale est limitée par de nombreux facteurs (Maria A Rocca et al., 2015). Il a notamment été montré que les sujets atteints de la SEP n'étaient pas en mesure d'optimiser le recrutement des réseaux cognitifs en adaptant celui-ci à la complexité de la tâche, contrairement aux sujets sains (Amann et al., 2011). Toutes les ressources ayant été allouées aux niveaux les plus simples, un effet de saturation est observé lorsque la charge mentale est plus élevée.

Les tâches de sélection et d'appariement des émotions faciales ont-elles été plus difficiles à résoudre pour nos patientes, menant à la mise en échec des voies de compensations cérébrales qu'elles auraient engagées précédemment ? En revanche, ces deux subtests correspondent à ceux qui ont été présentés en dernier dans l'ordre d'apparition. La charge attentionnelle allouée aux précédents subtests peut-elle avoir saturé ce phénomène de compensation cérébrale ?

Si cette hypothèse est avérée, ceci expliquerait les difficultés plus subtiles observées dans les deux premiers subtests de la FAB au niveau de l'analyse qualitative des réponses.

A ce propos, cette analyse qualitative met en avant des profils d'erreurs spécifiques. On note ainsi une difficulté à différencier la colère des visages neutres et tristes, et d'autre part une mauvaise interprétation de la peur qui est perçue comme étant de la colère. Une perturbation de la reconnaissance des émotions de peur, de colère et de tristesse a été très souvent répertoriée dans la SEP, et ceci est probablement le reflet d'un dysfonctionnement plus global de la reconnaissance des émotions négatives dans cette pathologie (Cotter et al., 2016; A. Henry et al., 2011; J. D. Henry et al., 2009; Krause et al., 2009; Lenne et al., 2014). Les émotions positives, moins souvent étudiées ou représentées (une seule, en générale par la joie), seraient moins susceptibles d'être altérées. Il a également été avancé que les émotions positives, plus prototypiques, sont plus évidentes à repérer (Britton et al., 2006). Pourtant, Prochnow et al. (2011), dans une expérience utilisant le morphing, qui se veut être plus subtile, confirment la préservation de la reconnaissance des émotions faciales dans la SEP.

Nous avons évoqué dans la discussion du premier article, que les réseaux neuronaux impliqués dans la reconnaissance des émotions négatives seraient plus larges que ceux des émotions positives (Britton et al., 2006), et donc plus susceptibles d'être altérés. Par ailleurs, les zones cérébrales impliquées lors

du traitement d'un visage neutre se recouvrent avec les zones de traitement des expressions faciales, celles-ci étant plus activées grâce à une modulation fronto-amygdalienne. Cette modulation serait liée à l'intensité de l'émotion en question (plus forte pour des émotions à plus forte intensité). Les émotions positives seraient moins soumises à ce type de modulation, donc moins dépendantes du fonctionnement fronto-amygdalien qui a été associé aux difficultés de traitement des expressions faciales dans la SEP (Krause et al., 2009; Passamonti et al., 2009).

En ce qui concerne la méprise des visages neutres qui sont perçus comme émotionnels, ceci ne peut pas être dû à une difficulté à discriminer les visages, car cet aspect, contrôlé par une épreuve de discrimination des visages, apparaît préservé dans notre groupe. Pollatos, Herbert, Schandry, and Gramann (2008) montrent que des patients souffrant d'anorexie reconnaissent moins bien les émotions neutres et négatives, et que ce défaut est associé à une modulation de l'onde P300 similaire pour les visages neutres et émotionnels. Les visages neutres sont traités sur le plan cérébral comme s'ils contenaient une émotion, et cet effet a été associé à l'alexithymie, tandis que les autres erreurs de catégorisation émotionnelle étaient liées à la maladie uniquement.

Dans notre étude, le score global de la FAB ne corrèle pas avec le score de la TAS 20. Cependant il aurait été intéressant d'explorer l'association entre le type d'erreurs commises et l'alexithymie.

Concernant l'expérience émotionnelle, si celle-ci apparaît en *moyenne* similaire aux témoins, l'analyse de la dispersion des réponses fournies lors du débriefing montre qu'en réalité cette cotation apparaît beaucoup plus *dispersée* au regard de la cotation des témoins.

En revanche, nos patientes discriminent, bel et bien, les trois catégories positives, négatives et neutres, dont les cotations diffèrent entre elles pour la valence et pour l'intensité.

L'analyse intra-groupe chez nos patientes suggère une intensification de leur expérience émotionnelle : face à des scènes visuelles positives, les patientes rapportent un ressenti subjectif plus plaisant et face à des scènes visuelles négatives, un vécu subjectif plus déplaisant et plus intense que les témoins.

Par ailleurs, les scènes visuelles neutres engendrent une émotion chez les patientes, qui, tout comme lors de la reconnaissance des émotions faciales, n'est pas spécifique : elles vivent ces stimulations neutres autant de fois plaisantes que déplaisantes.

Une telle exacerbation du vécu émotionnel a été documentée dans la maladie de Huntington (Ille, Holl, et al., 2011) et chez des patients cocaïno-dépendants (de Arcos et al., 2005). De plus, il a été montré que l'administration de la D-amphétamine, durant la visualisation de stimuli aversifs, augmentait la réponse amygdalienne (Hariri et al., 2002). De façon plus générale, la dopamine semble moduler le traitement et la régulation de l'expression émotionnelle de stimulations positives et négatives

(Salgado-Pineda, Delaveau, Blin, & Nieoullon, 2005). Aussi nous avons émis l'hypothèse que cette variabilité, exprimée à travers une intensification de l'expérience émotionnelle puisse être liée à une atteinte de la voie cortico-méso- limbique et des noyaux de la base en particulier.

Notre deuxième étude avait pour but d'explorer justement les sous-basements neuro-anatomiques de la variabilité de l'expérience émotionnelle observée chez nos patientes.

Pour cela, nous nous sommes intéressés au signal BOLD *moyen* et à sa *variabilité* en suivant la même méthodologie que lors de l'analyse des cotations de scènes visuelles. Ceci à l'exception des images neutres, qui ici, permettent la mise en contraste des signaux émotionnels.

La visualisation des cartes d'activations cérébrales moyennes par groupe montrait des différences évidentes entre témoins et patientes. Pourtant, la comparaison statistique inter-groupe réalisée au niveau du signal BOLD dans les régions d'intérêts n'objectivait pas ces différences.

Tout comme pour les réponses comportementales, c'est l'analyse de la *variabilité* du signal hémodynamique qui a permis de différencier les groupes.

Ainsi, face à des scènes visuelles positives et négatives, nos patientes ont une réponse cérébrale associée très variable par rapport aux témoins (autant d'hypo que d'hyperactivations cérébrales). Dans la SEP, des hyperactivations en IRMf sont généralement considérées comme une réponse adaptative pour faire face à une souffrance cérébrale, tandis que les hypoactivations seraient le reflet d'un échec adaptatif et contribueraient à l'expression des symptômes cliniques (Maria A Rocca et al., 2015). A notre connaissance, l'existence de ces deux phénomènes simultanément au sein des mêmes structures n'a jamais été montrée.

Dans la condition positive, là où nos patientes évaluent leur cotation comme étant plus plaisante, une importante variabilité au niveau de la réponse cérébrale du cortex orbito-frontal (COF) inférieur gauche a été objectivée. Il a été montré que le COF contribue à l'émergence du ressenti subjectif plaisant (Kringelbach, 2005). Dans la SEP, cette zone cérébrale avait été reliée à une difficulté à reconnaître les émotions faciales (Krause et al., 2009). La fonction émotionnelle de cette partie cérébrale serait sous-tendue par les cellules de Von Economo identifiées spécifiquement dans la cognition sociale, et localisées dans les zones fronto-insulaires et cingulaires antérieures. De par leur corps cellulaires fusiformes de grande taille, leurs longs axones, et leur arbre dendritique très riche, elles ont la capacité de relayer rapidement l'information entre des régions cérébrales distantes et de recevoir des signaux issus de diverses couches corticales (Allman et al., 2005). Une anomalie de ces cellules serait-elle à l'origine des anomalies fonctionnelles et émotionnelles observées chez nos patientes ?

Dans la condition négative, expérimentée comme plus déplaisante et plus intense par nos patientes, un pattern d'activations cérébrales distinct a été mis en avant, avec une plus grande variabilité du signal hémodynamique dans l'amygdale gauche, le gyrus fusiforme droit, le noyau caudé droit et le pallidum droit.

Il a été montré que les stimulations visuelles à contenu émotionnel induisent une augmentation de l'activité des régions sensorielles qui sous-tendent leur traitement, notamment, lorsque ces scènes contiennent un visage, une augmentation de l'activité du gyrus fusiforme (Vuilleumier & Pourtois, 2007). Cette réponse cérébrale serait modulée par une réponse top-down de l'amygdale ayant repéré une information saillante dans l'environnement. Cette modulation, essentiellement sous-tendue par des voies de connexions ipsi-latérales, a également été documentée avec des structures en position controlatérale. Il a notamment été montré qu'une lésion amygdalienne menait à une modification de l'activité fonctionnelle du gyrus fusiforme en position controlatérale (Edmiston et al., 2013). Aussi, l'activité anormale du gyrus fusiforme droit pourrait être le reflet d'une mauvaise modulation de l'activité anormale de l'amygdale gauche. Les données issues de notre analyse DTI, menées sur les mêmes régions d'intérêt, ne montrent pas de déficit du lien entre ces deux régions ni avec d'autres régions directement.

En revanche, la modulation des régions sensorielles et amygdaliennes peut être facilitée par d'autres structures, telles que le COF, l'insula, et le pulvinar (Pessoa & Adolphs, 2010). Ainsi une modification d'un réseau sous-tendant les processus émotionnels peut être indirectement liée à une modification des structures cérébrales éloignées mais en lien avec celles-ci (Finger, Koehler, & Jagella, 2004). Nous pourrions, de ce fait, envisager un phénomène en cascade débutant à un autre niveau que les régions précitées. Les données issues de notre analyse DTI nous indiquent notamment une moindre connexion entre l'insula gauche et le cingulaire antérieur droit.

Or, ces deux régions ont été spécifiquement identifiées comme les structures centrales d'un réseau par défaut dit *réseau de saillance* (Seeley et al., 2007; K. S. Taylor, Seminowicz, & Davis, 2009). Il se constitue de la co-activation conjointe et bilatérale (Uddin, 2014) du cortex insulaire antérieur et du cortex cingulaire antérieur, fortement interconnectés avec des structures sous-corticales et limbiques (l'amygdale et l'hypothalamus) (Seeley et al., 2007; Uddin, 2014). Ce réseau de saillance permettrait à l'individu d'être attentif à son environnement interne et externe et de sélectionner les informations qui sont pertinentes pour lui, orientant la conscience vers la réalisation d'une action. Il serait à la base de notre conscience corporelle et physiologique, et, plus largement, permettrait l'émergence de la conscience émotionnelle grâce à ses diverses connexions fronto-sous corticales (A. D. Craig & Craig, 2009). En effet, l'intégration conjointe des informations intéroceptives sous-tendues par l'insula et par

la saillance émotionnelle, attribuée in fine dans le cortex cingulaire antérieur, permettrait de former une image subjective de nos états corporels et donc émotionnels (K. S. Taylor et al., 2009).

Des études en DTI ont montré que la connectivité fonctionnelle de ce réseau était sous-tendue par des réseaux de fibres bilatérales entre les structures qui le composent, notamment de l'insula avec le cortex cingulaire antérieur, et supportée par les cellules de Von Economo précédemment évoquées (Van Den Heuvel, Mandl, Kahn, Pol, & Hilleke, 2009).

L'implication de ce réseau a été démontrée dans de nombreux troubles psychiatriques, comme par exemple dans les troubles anxieux (Pannekoek et al., 2013), où il serait plus activé que pour les sujets sains, ou encore dans l'autisme (Uddin et al., 2013) où il serait au contraire moins activé. Dans la dépression, ce réseau est impliqué par le biais d'expérience émotionnelle négative (J. P. Hamilton et al., 2016).

Aussi, la moindre connectivité anatomique qui a été montrée chez nos patientes dans ce réseau de fibres est probablement à l'origine d'un dysfonctionnement de ce réseau de saillance. Les informations n'étant plus adéquatement traitées, nos patientes seraient en difficulté pour estimer la pertinence exacte des informations reçues et leur élaboration en représentations plus abstraites, menant à terme à une modification de leur expérience émotionnelle vis-à-vis des sujets contrôles.

En plus d'exercer un rôle de filtre cérébral, le réseau de saillance serait à l'origine d'une cascade de signaux de contrôles cognitifs qui influenceront la façon dont sera traité le stimulus ultérieurement (Medford & Critchley, 2010).

Cette fonction serait sous-tendue par l'insula antérieure qui influencerait le cortex cingulaire antérieur en vue de réorienter les ressources, ou par un contrôle top-down à travers les riches connexions qu'elle entretient avec d'autres structures cérébrales notamment avec l'amygdale (Gu et al., 2013). Il a récemment été montré que les fluctuations de la cognition observées dans la démence à corps de Lewy étaient associées à un dysfonctionnement de l'insula. Les auteurs faisaient eux aussi l'hypothèse d'une altération du réseau de saillance (Blanc et al., 2015; Roquet et al., 2017). De plus, dans cette pathologie, d'importantes fluctuations de la dynamique de la connectivité fonctionnelle de ces réseaux ont été mises en évidence sur des laps de temps très courts (de l'ordre de la seconde) (Sourty et al., 2016).

Aussi, l'altération structurelle du réseau insulo-cingulaire de nos patientes pourrait être à l'origine de l'importante variabilité fonctionnelle observée au niveau de l'amygdale et du gyrus fusiforme, voire même au niveau du COF très fortement relié à l'insula antérieure, et dont il partage la même cyto-

architecture spécifique à la cognition sociale, que sont les cellules de Von Economo. Il semble ainsi que les neurones de Von Economo, lorsqu'ils sont atteints, peuvent engendrer des variations dans les fonctions qu'ils sous-tendent, notamment les émotions.

Enfin, une importante variabilité du signal hémodynamique a également été repérée lors de la visualisation des images négatives dans certains noyaux de la base, notamment le noyau caudé droit et le putamen droit. Nous avons évoqué précédemment, et lors de la discussion du premier article, que la modification et l'intensification du ressenti subjectif pourraient être liées à une atteinte de la voie méso-cortico-limbique (Kish et al., 2001). Les résultats de notre étude 2 confirment cette hypothèse.

Les noyaux gris centraux sous-tendent l'échange d'informations sensorielles, cognitives et limbiques avec le cortex à travers divers circuits cortico-sous-corticaux frontaux.

La boucle limbique comprend, dans son plus haut niveau, le cortex orbito frontal et le cingulaire antérieur (Temel et al., 2005). Elle se poursuit par une action sur le *striatum ventral* constitué du putamen, du noyau caudé, du noyau accumbens et des tubercules olfactifs. Ce striatum ventral va projeter sur le *pallidum ventral*, qui lui-même influence directement et indirectement le thalamus via des connexions réciproques avec le noyau sous-thalamique (Temel et al., 2005). La boucle s'achève avec des connexions vers le cortex préfrontal. La voie directe est dite activatrice car l'action gabaergique striatale va lever l'inhibition inhérente au pallidum, tandis que la voie indirecte engendre une inhibition (voie frénatrice) par des neurones du noyau sous thalamique. L'ensemble de ce fonctionnement est modulé par l'action dopaminergique qui agit sur le striatum (Chevalier & Deniau, 1990; Lotze et al., 2009). Ces phénomènes sont essentiellement ipsi-latéraux, mais il existe également des connexions (et donc des influences) cortico-striatales contralatérales (Di Martino et al., 2008).

Cette boucle limbique a été associée à diverses composantes émotionnelles, telles que la reconnaissance des émotions faciales négatives (Biseul et al., 2005; Kathy Dujardin et al., 2004; Péron et al., 2010), le ressenti subjectif lié à une expérience émotionnelle (Ille, Holl, et al., 2011; Ille, Schäfer, et al., 2011; Kühn et al., 2005; Vicente et al., 2009) et de façon plus générale, dans l'évaluation de la saillance d'un évènement nouveau au sein de notre environnement (Péron et al., 2010; Péron et al., 2012; Sauleau et al., 2009; Zink, Pagnoni, Chappelow, Martin-Skurski, & Berns, 2006). L'expérience émotionnelle prendrait sa source au sein des structures sous-corticales tandis que les parties préfrontales sous-tendraient la représentation mentale du ressenti subjectif associée à ces phénomènes, et prenant en compte des données plus larges telles que le contexte, nos valeurs, et nos buts (Berridge & Kringelbach, 2013).

Ainsi l'anormale activité du noyau caudé et du pallidum peut être source de modification dans l'émergence de l'expérience émotionnelle chez nos patientes.

Les données issues de l'analyse du DTI nous indiquent par ailleurs une dysconnexion anatomique entre le cingulaire médial et le putamen.

L'atlas AAL que nous avons utilisé pour déterminer nos régions d'intérêts subdivise le cortex cingulaire en trois parties (antérieure, moyenne et postérieure), au lieu des deux classiquement utilisées (antérieure et postérieure). La partie moyenne du cingulaire comprend une partie dorsale du cortex cingulaire antérieur tel que décrit dans sa nomenclature bipartite classique (Vogt, Sikes, & Vogt, 1993). Or, le cortex cingulaire antérieur impliqué dans la boucle limbique correspond notamment à sa partie dorsale (Temel et al., 2005), soit, dans la nomenclature AAL que nous avons utilisée, le cingulaire moyen en sa partie la plus rostrale.

Dans la SEP, il a été montré que des anomalies du DTI sont corrélées avec les troubles cognitifs, et que par ailleurs, les réseaux lésés sont ceux qui sont impliqués dans l'interconnexion de régions corticales nécessaires à ce domaine cognitif (Dineen et al., 2009). Nous étendons ces résultats au domaine émotionnel : Les voies de connexion permettant d'une part l'émergence et la modulation d'une expérience émotionnelle (putamen) et d'autre part sa représentation mentale (cortex cingulaire médial/ CCA dorsal) sont altérés.

Nous avons donc, d'une part une anomalie structurelle de la voie fronto-striatale droite (au niveau du CCA/CC moyen et du putamen), et d'autre part une anormale activation fonctionnelle striato-pallidale controlatérale (à gauche).

Faute de corrélation, il n'est pas possible d'établir un lien direct entre le phénomène structurel et l'activité fonctionnelle. Cependant, dans la SEP, il a été montré que le degré d'atteinte structurelle prédisait les profils d'activations cérébrales fonctionnelles : plus l'atteinte des fibres sous-tendant la fonction évaluée est importante, plus l'activation fonctionnelle lors de la tâche diffère des témoins (Bonzano et al., 2009).

Par ailleurs, il a été montré que l'activité fonctionnelle préfrontale limbique était directement modulée par la concentration dopaminergique du putamen, et que ces deux entités prédisaient les capacités émotionnelles (Lotze et al., 2009). Les auteurs ont également montré que l'ensemble du réseau impliqué dans cette fonction, et qui est en lien avec les noyaux sous-corticaux (amygdale, gyrus fusiforme) était sous-activé. Ainsi, une activité striato-pallidale anormale se répercute sur le fonctionnement préfrontal, notamment en ne lui permettant pas d'accéder à des informations nécessaires au traitement plus global de l'information (par exemple, dans ce cas précis aux données

issues du gyrus fusiforme). La latéralisation fonctionnelle contro-latérale au phénomène de dysconnexion modère cette hypothèse, mais ne l'exclut pas : les échanges controlatéraux sont fréquents et des phénomènes structuraux peuvent être à l'origine de modifications fonctionnelles controlatérales (Lotze et al., 2009).

Que ces phénomènes soient ou non en lien, il en résulte une atteinte des boucles limbiques à divers niveaux, engendrant une fragilisation des processus émotionnels chez nos patientes.

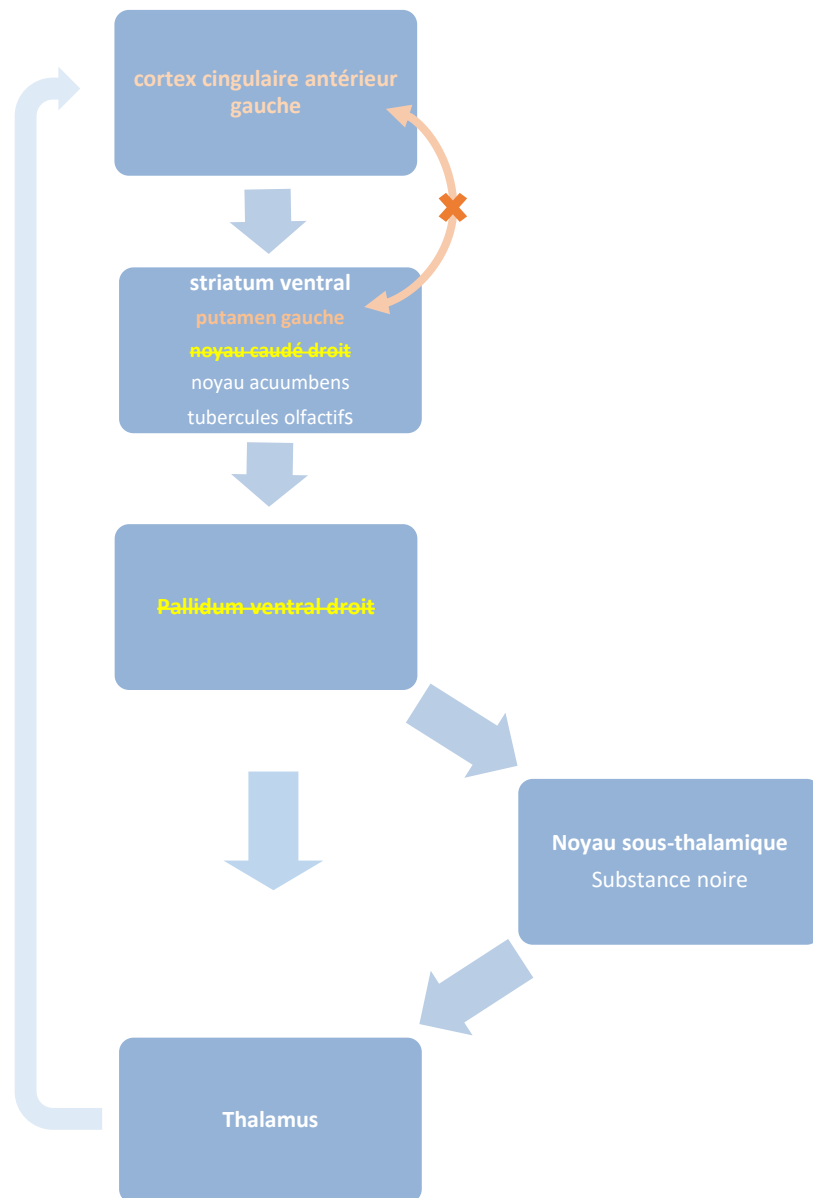


Schéma 1 : Hypothèse de dysfonctionnement dans la boucle limbique de nos patientes SEP

En orange: résultats de l'analyse DTI. Le cingulum médial gauche (cortex cingulaire antérieur) et le putamen gauche sont moins bien connectés entre eux.

En jaune: résultats de l'étude 2. Le noyau caudé droit et le putamen droit ont une anormale activation face aux stimulations émotionnelles négatives.

Enfin, nous nous attendions à des corrélations entre le ressenti subjectif (côté lors du débriefing) et les résultats en IRMf, ce qui n'a pas été le cas. Ceci pourrait s'expliquer par le décalage engendré par notre protocole : le ressenti subjectif est recueilli après l'IRMf (le sujet revoit chaque image et évalue son ressenti) et de ce fait engendre un décalage entre ce qui a été vécu « sur le vif » et ce qui est coté dans un second temps. Cependant, comme le soulignent (Berridge & Kringelbach, 2015) le processus qui sous-tend l'expérience émotionnelle diffère du ressenti subjectif qu'il génère. Ce dernier serait la résultante de l'intégration complexe d'un ensemble d'informations en une représentation abstraite qui prend en compte un ensemble de données (tel que notre état psychologique, notre système de valeurs, nos buts ou encore nos expériences passées (Uddin, 2014)). Il y a donc une différence entre ce que la personne ressent et ce qu'elle pense ressentir. Ces données nous renvoient au diagramme de Venn qui conceptualise le ressenti subjectif comme résultante des différentes composantes émotionnelles, influencée par divers paramètres (Grandjean et al., 2008), (cf introduction, chap 1) : seule une partie de l'expérience subjective peut être accessible pour soi et pour autrui (Derouesne, 2011).

Ceci nous mène à notre troisième étude : quel peut être l'effet de l'alexithymie sur l'expérience émotionnelle de nos patientes (dans son traitement cérébral et dans le ressenti subjectif) sachant que ce trouble est très fréquent dans cette maladie, et qu'il est susceptible de modifier l'expérience émotionnelle ?

Les études 1 et 2 nous ont permis de montrer que l'expérience émotionnelle des sujets atteints de SEP ne différaient pas des témoins en moyenne, mais qu'elle était beaucoup plus variable.

Plus précisément, lors de l'étude 2, nous avons montré que les cartes d'activations cérébrales intra-groupe différaient entre elles, notamment au sein de structures connues pour être impliquées lors de ce type de tâche, mais que l'analyse inter-groupe n'objectivait pas ces différences. Ceci s'expliquait par une très grande variabilité des activations chez nos patientes qui hypo ou hyperactivaient des structures clés de l'expérience émotionnelle. Les analyses en DTI nous ont montré que cette variabilité pouvait être liée à une atteinte structurelle des réseaux sous-tendant leur bon fonctionnement, notamment pour les régions qui variaient dans la condition négative. Nous nous interrogeons ici sur l'effet éventuel de l'alexithymie comme source de variabilité inter-sujet.

Sur le plan de la cotation des images, en post-IRM, nos trois groupes montrent une expérience émotionnelle similaire en *moyenne*. Nous nous étions permis d'ajouter la comparaison inter-groupe des cotations centrées sur la *variabilité*. Nous avons montré un effet évident de l'alexithymie sur la

cotation de la valence positive : seules les patientes alexithymiques présentent une grande variabilité du ressenti subjectif plaisant par rapport aux deux autres groupes. Pour les images négatives, les patientes alexithymiques ont un vécu subjectif déplaisant plus variable par rapport au groupe contrôle uniquement.

Nous avons retrouvé le même profil inter-groupe au niveau des analyses IRMf (centrées sur l'analyse classique de la comparaison moyenne du signal hémodynamique en whole brain). En condition positive, nos patientes alexithymiques présentent des patterns d'activations cérébrales distincts par rapport aux patientes non alexithymiques et au groupe contrôle. En condition négative, le pattern d'activations cérébrales ne diffère qu'entre les patientes alexithymiques et les sujets contrôles. En revanche, le groupe contrôle et le groupe SEP non alexithymiques ne diffèrent pas dans leur pattern d'activations. Toutes ces modifications fonctionnelles n'étaient par ailleurs pas corrélées aux troubles thymiques, à la vitesse de traitement ou au neuroticisme.

En particulier, nous avons montré que lors de la visualisation des images positives, les patientes alexithymiques hypoactivent significativement l'insula gauche par rapport aux témoins et aux sujets SEP non alexithymiques.

Nous avons suggéré ainsi, que l'activation cérébrale de l'insula gauche estt spécifiquement modulée par l'alexithymie et non par la maladie. Ces données ont été observées dans d'autres pathologies, pour lesquelles la présence de l'alexithymie était, à elle seule, prédictive d'un déficit émotionnel (Grynberg et al., 2012), sous-tendu notamment par l'insula (Geoffrey Bird et al., 2010). Il a été proposé que l'alexithymie est liée à un déficit de conscience intéroceptive (Herbert, Herbert, & Pollatos, 2011) qui sous-tendrait la conscience émotionnelle (Gu et al., 2013). Le sentiment subjectif surviendrait ainsi grâce à une lecture active de ces changements physiologiques (Seth, 2013; Seth, Suzuki, & Critchley, 2012).

L'architecture fonctionnelle de l'insula se prête justement à cette fonction. Construite à travers un gradient postéro-antérieur, l'insula est le siège d'afférences intéroceptives et homéostatiques dans ses parties les plus postérieures. Elle y sous-tend des représentations somatotopiques primaires des états corporels qui seront intégrées en représentations de plus en plus abstraites vers les parties les plus antérieures, prenant en compte les conditions homéostatiques avec l'environnement sensoriel, motivationnel, hédonique et social : on passerait ainsi de représentations « objectives » des états internes en représentations internes « subjectives ». Ce sont ces représentations qui sous-tendraient la conscience intéroceptive (A. D. Craig & Craig, 2009) et émotionnelle (Gu et al., 2013; Seth et al.,

2012). Cette architecture fonctionnelle serait le reflet de la connectivité anatomique réciproque de l'insula avec d'autres structures qui lui permettent d'alimenter ces représentations primaires : débutant avec des afférences viscéro-motrices dans les parties les plus postérieures (telles que de l'hypothalamus et le thalamus), l'insula médiale serait préférentiellement liée aux régions temporales et amygdaliennes (permettant de contextualiser les données internes avec l'environnement global et la saillance du stimuli), le striatum et le cortex orbito-frontal (qui permettrait d'apporter une coloration affective à la saillance de l'information attribuée précédemment), pour finir avec des structures corticales de plus haut niveau, telles que le CCA et le CPF ventro-médian et dorso-latéral (permettant d'intégrer un aspect motivationnel, social et cognitif à ces représentations).

Dans cette perspective de gradient postéro-antérieur, l'hypoactivation retrouvée dans notre étude au niveau insulaire postérieur et antérieur laisse à penser que nos patientes alexithymiques ne sont pas en mesure d'accéder à une représentation des états émotionnels (insula antérieure) car leurs représentations somatotopiques primaires (insula postérieure) sont d'ores et déjà mal élaborées. Or, l'insula antérieure serait aussi le siège d'afférences sensorielles directes, ainsi le passage par l'insula postérieure ne semble pas indispensable à la création de telles représentations émotionnelles (Menon & Uddin, 2010). Dans une population de sujets souffrant de troubles autistiques, Ebisch et al, (2011) ont montré qu'un défaut de connectivité fonctionnelle de l'insula postérieure et de l'insula antérieure correspondait à deux mécanismes différents mais contribuant tous deux aux mêmes déficits de conscience émotionnelle de cette population. A l'instar de ces observations, nous suggérons que les déficits de conscience émotionnelle de nos patientes alexithymiques sont liés à une double difficulté de conscience intéroceptive d'une part et d'élaboration d'une représentation des états affectifs d'autre part.

Nous avons montré par ailleurs que cette hypoactivation insulaire s'accompagnait d'une moindre activation de plusieurs zones temporales.

Les patientes alexithymiques activent moins le gyrus fusiforme gauche, dont nous avons déjà vu précédemment le rôle facilitateur lors de stimulations émotionnelles, ainsi que le gyrus temporal supérieur gauche, qui est une structure d'intégration multi sensorielle qui répond de façon spécifique à des stimuli sociaux, dans des processus de cognition sociale plus complexes tels que l'empathie (Rizzolatti & Craighero, 2004; Rizzolatti, Fogassi, & Gallese, 2006).

Nous avons également montré que les sujets SEP alexithymiques hypoactivaient le gyrus temporal moyen gauche (GTM). Des anomalies fonctionnelles au niveau du GTM ont été constatées chez le sujet sain alexithymique lors de stimulations émotionnelles visuelles (Berthoz et al., 2002; Kano et al., 2003).

Chez le sujet sain non alexithymique, le GTM est généralement associé au traitement sémantique et à la formation de concepts. Activé lors de processus de traitements sémantiques verbaux et visuels, il serait un lieu de convergence, d'intégration et de distillation d'informations sensori-motrices et verbales, permettant la mise en correspondance de stimuli sensoriels divers en une représentation sémantique cohérente et transmodale (Visser, Jefferies, Embleton, & Ralph, 2012). Ces représentations permettraient une généralisation sémantique sur la base de similitudes conceptuelles. L'hypoactivation du GTM répertoriée chez le sujet alexithymique pourrait ainsi refléter une difficulté d'association sémantique et d'accès aux concepts plus élaborés. Une étude en morphologie a notamment montré que la perte de substance grise dans le GTM chez le sujet sain alexithymique serait fortement et spécifiquement associée à la dimension « difficulté à identifier les émotions » de la TAS 20 (Grabe et al., 2014). Aussi, il a été proposé que des anomalies du GTM observées chez le sujet alexithymique peuvent illustrer un déficit d'accès au processus de symbolisation (Grabe et al., 2014), ce qui est en cohérence avec l'idée que le GTM génère ces représentations qui soutiennent l'accès à la différenciation conceptuelle d'informations multi-modales (Visser et al., 2012).

Enfin, les sujets SEP alexithymiques hypoactivent également le gyrus parahippocampique gauche par rapport aux deux autres groupes. Les études en IRMf en ont montré l'implication lors du traitement d'une scène spatiale (Eichenbaum & Lipton, 2008), et son activité apparaît plus marquée lorsque cette scène contient une information saillante (Maguire et al., 2006). Aussi une moindre activation du gyrus parahippocampique serait le reflet d'un encodage moins marqué de l'information émotionnelle repérée dans les scènes visuelles positives.

En somme, ces structures temporales hypoactivées sont celles qui normalement soutiennent l'intégration des informations émotionnelles en augmentant la profondeur de leur traitement sur le plan cérébral.

De tels dysfonctionnements sont fréquemment répertoriés dans l'alexithymie (Grynberg et al., 2012) et dans la sclérose en plaques où ils ont été associés à la charge lésionnelle (Krause et al., 2009; Mike et al., 2013). Nous montrons ici qu'une moindre mobilisation des zones temporales sous-tendant l'encodage du stimulus émotionnel est relativement spécifique à l'alexithymie comorbide. Il serait toutefois intéressant de savoir si ces données sont liées aux lésions de la substance blanche.

Dans la condition négative, nous montrons par ailleurs une moindre activation du corps calleux dans ses parties très antérieures, du cortex cingulaire antérieur dans sa partie ventrale gauche chez les sujets SEP alexithymiques par rapport aux sujets témoins. A ceci s'ajoute aussi une hypoactivation du

gyrus temporal moyen que nous interprétons de manière identique à la condition positive (cf paragraphe précédent).

Les parties ventrales du CCA exerceraient un rôle de régulation émotionnelle (Bush et al., 2000; Etkin et al., 2011) et de par ses liens préférentiels avec le système végétatif, auraient un rôle de régulation des états d'activations corporelles (comme la fréquence du rythme cardiaque, etc.). Le CCA permettrait notamment de générer et de moduler des réponses autonomes contextualisées, et participerait ainsi aux bases du ressenti subjectif (Critchley et al., 2003). Ceci se ferait sous le contrôle de l'insula, qui aurait une influence directe sur l'action émotionnelle du CCA (Gu et al., 2013).

Par ailleurs, bien qu'il ne soit pas fréquent de prendre en considération les activations de la substance blanche en IRMf (Wise, Ide, Poulin, & Tracey, 2004), il a été récemment rapporté que les différentes régions activées dans le corps calleux sont structurellement connectées aux réseaux fonctionnels de substance grise impliqués lors de ladite tâche en IRMf (Mazerolle et al., 2010). En particulier, il a été montré qu'une anomalie des parties antérieures du corps calleux engendrerait un déficit de la connectivité fonctionnelle de structures fronto-insulaires homologues (cortex orbito-frontal, gyrus frontal inférieur et insula) chez le sujet atteint de troubles bipolaires. Les auteurs associent ces résultats aux déficits de conscience émotionnelle observés chez ces sujets. Dans la SEP (Mike et al., 2013) comme dans l'alexithymie (Hoppe & Bogen, 1977), une atteinte du corps calleux a été identifiée comme source de difficultés émotionnelles.

En différenciant le groupe de patients SEP sur la base du score d'alexithymie, nous souhaitons comprendre l'effet de ce trouble sur le traitement émotionnel dans la SEP. Si un tel effet devait se confirmer, l'alexithymie devrait pouvoir expliquer la variabilité du signal hémodynamique observée dans l'étude 2.

Nous confirmons un rôle très précis de l'alexithymie dans le traitement cérébral des émotions positives chez des sujets atteints de la SEP. En effet, seule la présence de l'alexithymie permettait de différencier le pattern d'activations cérébrales de nos trois groupes dans cette condition positive, sous-tendues par des modifications de l'insula et des régions temporales. De plus, ces résultats sont en cohérence avec le fait que la variabilité du ressenti subjectif plaisant (côté par le sujet) soit spécifiquement liée à l'alexithymie.

Dans notre deuxième étude, nous avons montré dans la condition positive une très grande variabilité du cortex orbito-frontal gauche. Cette structure est parfois associée à l'insula antérieure car, en plus d'en être topographiquement très proche, le COF partage des similitudes fonctionnelles sous-tendues par une cytoarchitecture commune. Ainsi, le cortex « fronto-insulaire », grâce aux cellules de Von

Economio, est associé aux représentations du vécu subjectif plaisant. Nous pouvons supposer que l'importante variabilité du signal hémodynamique observée dans le cortex fronto-insulaire gauche lors de l'étude 2 a été modulée par les hauts scores d'alexithymie de certains sujets.

Pour la condition négative, nous montrons que seuls les sujets témoins diffèrent des sujets alexithymiques, ces derniers mobilisant moins le cortex cingulaire antérieur et le corps calleux. Les sujets SEP non alexithymiques présentent pour leur part un pattern d'activations, qui ne diffère ni des témoins, ni des sujets alexithymiques

Ces résultats ne nous ont de ce fait pas permis de statuer sur l'effet de la maladie ou de l'alexithymie comorbide dans les modifications du pattern fonctionnel lié aux émotions négatives. De plus, nous ne retrouvons pas le même profil d'activation entre les structures sous-activées dans l'étude 3 (CCA, corps calleux, GTM) et celles qui présentent une importante variabilité lors de l'étude 2 (amygdale gauche, gyrus fusiforme et noyaux de la base droits).

En revanche, les données du DTI nous ont montré que les sujets alexithymiques et non alexithymiques ne différaient pas dans la connectivité des réseaux que nous avons étudiée.

Plus exactement, que nos patientes soient alexithymiques ou non, elles présentent le même degré d'atteinte structurelle au niveau des fibres de substance blanche sous-tendant les processus émotionnels.

Le profil d'activations fonctionnelles spécifique des sujets alexithymiques, mais non associé à des modifications structurales, laisse à penser que l'alexithymie est ici un facteur réactionnel à la maladie et non un déficit d'origine lésionnelle.

Il a été proposé que l'alexithymie puisse être un moyen de faire face à un événement difficile (Krystal, 1988). Dans ce cas, l'alexithymie serait considérée comme une stratégie de défense, proche des stratégies de coping. Or, dans notre 3^{ème} étude, nous avons montré que les sujets alexithymiques avaient un profil de stratégie de coping très spécifique qui différait des sujets témoins et des patients non alexithymiques pourtant cliniquement équivalents.

En revanche, une conception actuelle considère aussi l'alexithymie avant tout comme un facteur de vulnérabilité, déjà présent avant une maladie, mais dont l'expression serait accentuée par des facteurs environnementaux (Luminet et al., 2001). Nous pouvons supposer que le diagnostic d'une maladie aussi insécurisante, aux effets invalidants et variés qu'est la SEP puisse être un facteur environnemental déclenchant. La forte propension de neuroticisme chez nos patientes alexithymiques

uniquement, renforce l'idée selon laquelle l'alexithymie est un trait de caractère stable qui va influencer durablement le profil émotionnel de nos patientes.

Aussi, nous proposons que la sclérose en plaques soit à l'origine des troubles émotionnels dans la SEP, et que l'alexithymie qui est fréquente dans cette maladie, constitue un facteur de vulnérabilité supplémentaire qui fragilise d'autant plus le traitement émotionnel.

Nous avons vu précédemment que les réseaux sous-tendant les émotions négatives étaient plus vulnérables que ceux sous-tendant les émotions positives, et que dans la SEP, ils ont été associés à la charge lésionnelle et à l'atrophie (Krause et al., 2009; Mike et al., 2013).

Il se pourrait donc que les sujets non alexithymiques soient en mesure de mobiliser les ressources neuronales nécessaires pour répondre aux stimulations positives : ils réussissent aussi bien que les sujets témoins. De plus, l'hypoactivation de l'insula gauche chez le sujet alexithymique s'ajoute à un trouble de la connectivité anatomique entre l'insula gauche et le CCA droit présent chez tous les patients, et donc aussi chez les sujets alexithymiques. Ces données renforcent probablement la fragilité d'accès à un sentiment subjectif plaisant global et cohérent chez nos patientes alexithymiques. Pour les stimulations négatives, la maladie ayant fragilisé les réseaux sous-tendant leurs processus émotionnels, les sujets non alexithymiques seraient « intermédiaires » : ils ne diffèrent pas (encore) des sujets témoins, et ils ne diffèrent pas (encore) des sujets SEP.

Conclusion et perspectives

L'objectif de cette thèse de doctorat consistait en une meilleure compréhension des difficultés émotionnelles dans la SEP et de leurs corrélats cérébraux.

Nous avons montré qu'outre la reconnaissance émotionnelle, l'expérience émotionnelle est modifiée dans la SEP. Plus particulièrement, nous avons montré que les patients SEP ont un profil émotionnel très atypique, avec, à la fois un trouble de l'identification des émotions chez autrui, une expérience émotionnelle plus dispersée et intensifiée et un élément déjà connu, une forte proportion de sujets alexithymiques. Cette coexistence de caractéristiques contraires, dont certaines sont réduites (identification et alexithymie) et d'autres augmentées (expérience) pourrait expliquer le sentiment de perplexité vis-à-vis des émotions de certains patients rapporté par les cliniciens prenant en charge des patients SEP.

Nous avons montré pour la première fois que ces modifications de l'expérience émotionnelle dans la SEP, qu'elles soient positives ou négatives, sont sous-tendues par des régions cérébrales directement ou indirectement en lien avec la genèse du sentiment subjectif accompagnant le vécu émotionnel. En effet, la dispersion de l'expérience émotionnelle mesurée en clinique s'est aussi retrouvée en IRMf lors des mêmes conditions, avec une dispersion de l'activité fonctionnelle dans certaines zones clés à la fois corticales (COF, gyrus fusiforme) et sous-corticales (amygdale, noyaux gris centraux).

Les analyses complémentaires en DTI soutiennent l'idée que ces anomalies fonctionnelles peuvent être liées à une atteinte structurelle. Nous avons notamment montré que les anomalies structurelles au niveau de la boucle limbique pouvaient être à l'origine d'un dysfonctionnement de la régulation dopaminergique dont on connaît à ce jour les effets sur l'expérience émotionnelle. Nous avons aussi montré que l'atteinte au niveau de la connectivité anatomique cingulo-insulaire pouvait être probablement à l'origine d'une altération du réseau de saillance qui est documenté pour engendrer des modifications de la conscience émotionnelle et donc du ressenti subjectif. A l'instar des troubles cognitifs, l'ensemble de ces résultats convergent vers l'idée qu'un syndrome de dysconnexion multiple soit à l'origine des troubles émotionnels dans la SEP.

En revanche, nous avons mis en évidence un effet spécifique de l'alexithymie sur le traitement des émotions à valence positive tandis que pour les émotions à valence négative, un effet combiné de la maladie et d'une alexithymie comorbide semble influencer leur traitement sur le plan cérébral. De même, la dispersion observée dans l'expérience émotionnelle (ressenti subjectif) était spécifiquement expliquée par l'alexithymie pour le vécu plaisant tandis que les différences de profil du vécu déplaisant

étaient moins marquées entre les deux groupes de patients SEP. Les données du DTI nous ont par ailleurs montré que le seul fait d'être atteint de la SEP prédisait l'atteinte de ces réseaux sous-tendant les processus émotionnels, qu'il y ait une alexithymie comorbide ou non.

Aussi, il nous semble que les difficultés émotionnelles observées dans la SEP sont liées, au moins en partie, à l'atteinte lésionnelle des réseaux de substance blanche et que, par ailleurs, l'alexithymie est un facteur de vulnérabilité probablement exacerbé par une part réactionnelle à la maladie, et dont la comorbidité engendrerait des difficultés émotionnelles accrues voire en seraient la source.

Perspectives

Ce travail de thèse aura permis de confirmer la présence de troubles de la reconnaissance et de l'expérience des émotions positives et négatives chez le sujet atteint de la SEP. Nous savons que les déficits du traitement émotionnel ont des conséquences sur la qualité de vie des patients SEP (Phillips et al., 2011; Phillips et al., 2009). Ils compromettent l'accès à des données indispensables au fonctionnement social (Bar-On et al., 2003), et peuvent perturber les processus de prise de décision (Eslinger & Damasio, 1985). Considérant l'implication que les modifications émotionnelles peuvent engendrer auprès des patients atteints de la SEP et leur entourage familial, social et professionnel, il apparaît important d'aborder ces aspects en pratique clinique.

Ce travail de thèse aura également permis de montrer que ces modifications de l'expérience émotionnelle sont sous-tendues par un traitement cérébral spécifique dans la SEP, et ceci d'autant plus lorsque le patient est alexithymique. Des corrélations entre les données issues de la connectivité anatomique, les réseaux fonctionnels et les données cliniques restent à effectuer. Par ailleurs, ces analyses pourraient être complétées par une approche en cartographie de lésions qui nous renseignerait sur le phénomène lésionnel sous-jacent et permettrait de mettre ces données en perspective pour une meilleure compréhension des troubles observés.

Bibliographie

- Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., Schyns, P., & Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, *433*(7021), 68-72.
- Adolphs, R., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1998). The human amygdala in social judgment. *Nature*, *393*(6684), 470-474.
- Aikens, J., Fischer, J., Namey, M., & Rudick, R. (1997). A replicated prospective investigation of life stress, coping, and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Journal of behavioral medicine*, *20*(5), 433-445.
- Allman, J. M., Watson, K. K., Tetreault, N. A., & Hakeem, A. Y. (2005). Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends in cognitive sciences*, *9*(8), 367-373.
- Amann, M., Dössegger, L. S., Penner, I. K., Hirsch, J. G., Raselli, C., Calabrese, P., . . . Gass, A. (2011). Altered functional adaptation to attention and working memory tasks with increasing complexity in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Human brain mapping*, *32*(10), 1704-1719.
- Amaral, D. G. (2002). The primate amygdala and the neurobiology of social behavior: implications for understanding social anxiety. *Biological psychiatry*, *51*(1), 11-17.
- Amato, M., Bartolozzi, M., Zipoli, V., Portaccio, E., Mortilla, M., Guidi, L., . . . De Stefano, N. (2004). Neocortical volume decrease in relapsing–remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, *63*(1), 89-93.
- Amato, M., Portaccio, E., Stromillo, M., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., . . . Guidi, L. (2008). Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *Neurology*, *71*(9), 632-638.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., & Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol*, *52*(2), 168-172.
- Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2001). Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*, *411*(6835), 305.
- Anderson, A. K., & Sobel, N. (2003). Dissociating intensity from valence as sensory inputs to emotion. *Neuron*, *39*(4), 581-583.
- Anderson, S. W., & Tranel, D. (1989). Awareness of disease states following cerebral infarction, dementia, and head trauma: Standardized assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, *3*(4), 327-339.
- Andersson, J. L., & Sotiropoulos, S. N. (2016). An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage*, *125*, 1063-1078.
- Andreasen, A. K., Spliid, P., Andersen, H., & Jakobsen, J. (2010). Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *European journal of neurology*, *17*(2), 212-218.
- Anlar, O. (2009). Treatment of multiple sclerosis. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, *8*(3), 167-174.

- Armony, J. L., & Dolan, R. J. (2002). Modulation of spatial attention by fear-conditioned stimuli: an event-related fMRI study. *Neuropsychologia*, *40*(7), 817-826.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., & Randolph, J. J. (2001). Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*(6), 665-674.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Randolph, J. J., & Grandey, A. A. (2002). Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, *16*(3), 341-355.
- Arnett, P. A., Rao, S., Bernardin, L., Grafman, J., Yetkin, F., & Lobeck, L. (1994). Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *44*(3 Part 1), 420-420.
- Arnett, P. A., Rao, S. M., Grafman, J., Bernardin, L., Luchetta, T., Binder, J. R., & Lobeck, L. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: An analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology*, *11*(4), 535.
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*, *61*(4), 288-299.
- Aubin, G., & Le Gall, D. (2012). *Cognition sociale et neuropsychologie*: Groupe de Boeck.
- Audoin, B., Ranjeva, J. P., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Soulier, E., . . . Cozzone, P. J. (2005). Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human brain mapping*, *24*(3), 216-228.
- Bagby, R. M., Taylor, G. J., & Parker, J. D. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia Scale—II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of Psychosomatic Research*, *38*(1), 33-40.
- Bakshi, R., Czarnecki, D., Shaikh, Z. A., Priore, R. L., Janardhan, V., Kaliszky, Z., & Kinkel, P. R. (2000). Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport*, *11*(6), 1153-1158.
- Banati, M., Sandor, J., Mike, A., Illes, E., Bors, L., Feldmann, A., . . . Illes, Z. (2010). Social cognition and Theory of Mind in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, *17*(3), 426-433. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02836.x
- 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.
- Bar, M., & Neta, M. (2007). Visual elements of subjective preference modulate amygdala activation. *Neuropsychologia*, *45*(10), 2191-2200.
- Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D. H., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C. H., . . . Valk, J. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, *120*(11), 2059-2069.
- Barrett, L. F. (2006). Solving the emotion paradox: Categorization and the experience of emotion. *Personality and social psychology review*, *10*(1), 20-46.
- Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., . . . Benedict, R. H. (2012). Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, *259*(1), 139-146.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Weir, W. S., Staton, R. D., Monson, N., & Beatty, P. A. (1989). Affective judgments by patients with Parkinson's disease or chronic progressive multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychonomic Society*, *27*(4), 361-364.

- Beatty, W. W., & Monson, N. (1996). Problem solving by patients with multiple sclerosis: Comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *Journal of the International Neuropsychological Society, 2*(2), 134-140.
- Beatty, W. W., Orbelo, D. M., Sorocco, K. H., & Ross, E. D. (2003). Comprehension of affective prosody in multiple sclerosis. *Mult Scler, 9*(2), 148-153.
- Beauregard, M., Lévesque, J., & Bourgouin, P. (2001). Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *The Journal of neuroscience.*
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral cortex, 10*(3), 295-307.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science, 269*(5227), 1115-1118.
- Belzung, C. (2007). *Biologie des émotions: De Boeck.*
- Benedict, R. H., Bruce, J. M., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., . . . Zivadinov, R. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol, 63*(9), 1301-1306.
- Benedict, R. H., Hussein, S., Englert, J., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Cox, J. L., . . . Zivadinov, R. (2008). Cortical atrophy and personality in multiple sclerosis. *Neuropsychology, 22*(4), 432.
- Benedict, R. H., Priore, R. L., Miller, C., Munschauer, F., & Jacobs, L. (2001). Personality disorder in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 13*(1), 70-76.
- Benedict, R. H., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci, 231*(1), 29-34.
- Bergendal, G., Fredrikson, S., & Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European neurology, 57*(4), 193-202.
- Bermond, B., Vorst, H. C., Vingerhoets, A. J., & Gerritsen, W. (1999). The Amsterdam Alexithymia Scale: its psychometric values and correlations with other personality traits. *Psychotherapy and psychosomatics, 68*(5), 241-251.
- Berna, F., Blanc, F., Lebrun, C., Castelnovo, G., Clerc, C., Debouverie, M., . . . Zephir, H. (2016). Should a psychotic or manic episode be considered an early manifestation of Multiple Sclerosis? A multiple case study. *Multiple sclerosis and related disorders, 6*, 93-96.
- Berneiser, J., Wendt, J., Grothe, M., Kessler, C., Hamm, A. O., & Dressel, A. (2014). Impaired recognition of emotional facial expressions in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord, 3*(4), 482-488. doi:10.1016/j.msard.2014.02.001
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2013). Neuroscience of affect: brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Current opinion in neurobiology, 23*(3), 294-303.
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron, 86*(3), 646-664.
- Berthoz, S., Artiges, E., Van de Moortele, P.-F., Poline, J.-B., Rouquette, S., Consoli, S. M., & Martinot, J.-L. (2002). Effect of impaired recognition and expression of emotions on frontocingulate cortices: an fMRI study of men with alexithymia. *american Journal of Psychiatry, 159*(6), 961-967.

- Besharat, M. A. (2010). Relationship of alexithymia with coping styles and interpersonal problems. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 5, 614-618.
- Bird, G., & Cook, R. (2013). Mixed emotions: the contribution of alexithymia to the emotional symptoms of autism. *Transl Psychiatry*, 3, e285. doi:10.1038/tp.2013.61
- Bird, G., Silani, G., Brindley, R., White, S., Frith, U., & Singer, T. (2010). Empathic brain responses in insula are modulated by levels of alexithymia but not autism. *Brain*, 133(5), 1515-1525.
- Biseul, I., Sauleau, P., Haegelen, C., Trebon, P., Drapier, D., Raoul, S., . . . Lajat, Y. (2005). Fear recognition is impaired by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(7), 1054-1059.
- Blair, K. A., Denham, S. A., Kochanoff, A., & Whipple, B. (2004). Playing it cool: Temperament, emotion regulation, and social behavior in preschoolers. *Journal of school psychology*, 42(6), 419-443.
- Blanc, F., Berna, F., Fleury, M., Lita, L., Ruppert, E., Ferriby, D., . . . de Seze, J. (2010a). Évènements psychotiques inauguraux de sclérose en plaques? *Revue Neurologique*, 166(1), 39-48.
- Blanc, F., Berna, F., Fleury, M., Lita, L., Ruppert, E., Ferriby, D., . . . De Seze, J. (2010b). Inaugural psychotic events in multiple sclerosis? *Revue Neurologique*, 166(1), 39-48.
- Blanc, F., Colloby, S. J., Cretin, B., de Sousa, P. L., Demuynck, C., O'Brien, J. T., . . . Taylor, J.-P. (2016). Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 8(1), 31.
- Blanc, F., Colloby, S. J., Philippi, N., de Pétigny, X., Jung, B., Demuynck, C., . . . Bing, F. (2015). Cortical thickness in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparison of prodromal and dementia stages. *PLoS One*, 10(6), e0127396.
- Bodini, B., Mandarelli, G., Tomassini, V., Tarsitani, L., Pestalozza, I., Gasperini, C., . . . Pozzilli, C. (2008). Alexithymia in multiple sclerosis: relationship with fatigue and depression. *Acta Neurologica Scandinavica*, 118(1), 18-23.
- Bonavita, S., Gallo, A., Sacco, R., Corte, M. D., Bisecco, A., Docimo, R., . . . Tortora, F. (2011). Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(4), 411-422.
- Bonzano, L., Pardini, M., Mancardi, G. L., Pizzorno, M., & Roccatagliata, L. (2009). Structural connectivity influences brain activation during PVSAT in multiple sclerosis. *Neuroimage*, 44(1), 9-15.
- Boquet, D., & Nagy, P. (2011). Une histoire des émotions incarnées. *Médiévales. Langues, Textes, Histoire*, 61(61), 5-24.
- Bowers, D., Blonder, L., & Heilman, K. (1998). *Florida affect battery*: Center for Neuropsychological Studies, Department of Neurology.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 25(1), 49-59.
- Bradley, M. M., Sabatinelli, D., Lang, P. J., Fitzsimmons, J. R., King, W., & Desai, P. (2003). Activation of the visual cortex in motivated attention. *Behavioral neuroscience*, 117(2), 369.
- Brassat, D. (2010). Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale*, 39(3), 341-348.
- Breedlove, S. M., Rosenzweig, M. R., & Watson, N. (2012). *Psychobiologie: de la biologie du neurone aux neurosciences comportementales, cognitives et cliniques*: De Boeck.

- Bréjard, V., Bonnet, A., & Pedinielli, J.-L. (2005). Développement cognitivo-émotionnel, régulation des émotions et comportements à risques: une étude exploratoire chez l'adolescent. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 53(8), 395-400.
- Brissart, H., Morele, E., Baumann, C., Perf, M. L., Leininger, M., Taillemite, L., . . . Debouverie, M. (2013). Cognitive impairment among different clinical courses of multiple sclerosis. *Neurological research*, 35(8), 867-872.
- Britton, J. C., Taylor, S. F., Sudheimer, K. D., & Liberzon, I. (2006). Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *Neuroimage*, 31(2), 906-919.
- Brosch, T., & Sander, D. (2012). le rôle de l'amygdale sur les émotions et la cognition sociale. *Cognition sociale et neuropsychologie* Allain, P., Aubin, G. & Le Gall, D., Slolal éditeur, Marseille, 130.
- Bruce, J. M., Bruce, A. S., Hancock, L., & Lynch, S. (2010). Self-reported memory problems in multiple sclerosis: influence of psychiatric status and normative dissociative experiences. *Arch Clin Neuropsychol*, 25(1), 39-48. doi:10.1093/arclin/acp092
- Brüne, M., Schöbel, A., Karau, R., Benali, A., Faustmann, P. M., Juckel, G., & Petrasch-Parwez, E. (2010). Von Economo neuron density in the anterior cingulate cortex is reduced in early onset schizophrenia. *Acta neuropathologica*, 119(6), 771-778.
- Buchanan, D. C., Waterhouse, G. J., & West, S. C. (1980). A proposed neurophysiological basis of alexithymia. *Psychotherapy and psychosomatics*, 34(4), 248-255.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, 4(6), 215-222.
- Butti, C., Santos, M., Uppal, N., & Hof, P. R. (2013). Von Economo neurons: clinical and evolutionary perspectives. *Cortex*, 49(1), 312-326.
- Calabrese, M., Agosta, F., Rinaldi, F., Mattisi, I., Grossi, P., Favaretto, A., . . . Rinaldi, L. (2009). Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 66(9), 1144-1150.
- Calabrese, M., Rinaldi, F., Grossi, P., Mattisi, I., Bernardi, V., Favaretto, A., . . . Gallo, P. (2010). Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing—remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 16(10), 1220-1228.
- Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 253, i10-i15.
- Calder, A. J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., & Young, A. W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature neuroscience*, 3(11), 1077-1078.
- Cannon, W. B. (1927). The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory. *The American journal of psychology*, 39(1/4), 106-124.
- Carrive, P. (1993). The periaqueductal gray and defensive behavior: functional representation and neuronal organization. *Behav Brain Res*, 58(1), 27-47.
- Cecchetto, C., Aiello, M., D'Amico, D., Cutuli, D., Cargnelutti, D., Eleopra, R., & Rumiati, R. I. (2014a). Facial and Bodily Emotion Recognition in Multiple Sclerosis: The Role of Alexithymia and Other Characteristics of the Disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 1-11. doi:10.1017/s1355617714000939
- Cecchetto, C., Aiello, M., D'Amico, D., Cutuli, D., Cargnelutti, D., Eleopra, R., & Rumiati, R. I. (2014b). Facial and bodily emotion recognition in multiple sclerosis: the role of alexithymia and other characteristics of the disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 20(10), 1004-1014. doi:10.1017/S1355617714000939
- Cecchetto, C., Aiello, M., D'Amico, D., Cutuli, D., Cargnelutti, D., Eleopra, R., & Rumiati, R. I. (2014). Facial and bodily emotion recognition in multiple sclerosis: the role of

- alexithymia and other characteristics of the disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(10), 1004-1014.
- Chahraoui, K., Duchene, C., Rollot, F., Bonin, B., & Moreau, T. (2014). Longitudinal study of alexithymia and multiple sclerosis. *Brain Behav*, 4(1), 75-82. doi:10.1002/brb3.194
- Chahraoui, K., Pinoit, J., Viegas, N., Adnet, J., Bonin, B., & Moreau, T. (2008). Alexithymia and links with depression and anxiety in multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 164(3), 242-245.
- Chahraoui, K., Pinoit, J. M., Viegas, N., Adnet, J., Bonin, B., & Moreau, T. (2008). [Alexithymia and links with depression and anxiety in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*, 164(3), 242-245. doi:10.1016/j.neurol.2007.09.006
- Chalah, M. A., & Ayache, S. S. (2017). Alexithymia in multiple sclerosis: a systematic review of literature. *Neuropsychologia*, 104, 31-47.
- Charcot, J.-M. (1977). *Lectures on The diseases of THE NERVOUS SYSTEM delivered at La Salpêtrière* (London: The New Sydenham Society ed. Vol. 1).
- Charcot, J. M. (1886). *Lecons sur, les maladies du système nerveux* (Vol. 1): Lecrosnier et Babé.
- Chevalier-Skolnikoff, S. (1973). Facial expression of emotion in nonhuman primates. *Darwin and facial expression: A century of research in review*, 11-89.
- Chevalier, G., & Deniau, J. (1990). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends in neurosciences*, 13(7), 277-280.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151.
- Christodoulou, C., Deluca, J., Johnson, S. K., Lange, G., Gaudino, E. A., & Natelson, B. H. (1999). Examination of Cloninger's basic dimensions of personality in fatiguing illness: chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research*, 47(6), 597-607.
- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants: A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, 44(6), 573-588.
- Coan, J. A., & Allen, J. J. (2007). *Handbook of emotion elicitation and assessment*: Oxford university press.
- Cole, G., & Bakan, P. (1985). Alexithymia, hemisphericity, and conjugate lateral eye movements. *Psychotherapy and psychosomatics*, 44(3), 139-143.
- Coppin, G., & Sander, D. (2010). Théories et concepts contemporains en psychologie de l'émotion.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201-215.
- Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). Normal personality assessment in clinical practice: The NEO Personality Inventory. *Psychological assessment*, 4(1), 5.
- Cotter, J., Firth, J., Enzinger, C., Kontopantelis, E., Yung, A. R., Elliott, R., & Drake, R. J. (2016). Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 87(16), 1727-1736. doi:10.1212/WNL.0000000000003236
- Craig, A. (2004). Human feelings: why are some more aware than others? *Trends in cognitive sciences*, 8(6), 239-241.
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 655-666.
- Craig, A. D., & Craig, A. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1).

- Cremers, H. R., Demenescu, L. R., Aleman, A., Renken, R., van Tol, M.-J., van der Wee, N. J., . . . Roelofs, K. (2010). Neuroticism modulates amygdala—prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. *Neuroimage*, *49*(1), 963-970.
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., & Dolan, R. J. (2001). Neuroanatomical basis for first-and second-order representations of bodily states. *Nature neuroscience*, *4*(2), 207-212.
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., Josephs, O., O’doherly, J., Zanini, S., Dewar, B. K., . . . Dolan, R. J. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*, *126*(10), 2139-2152.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature neuroscience*, *7*(2), 189-195.
- Cruveilhier, J. (1829-1842). *Anatomie pathologique du corps humain*. Paris, France: JB Baillier.
- Cunningham, W. A., & Brosch, T. (2012). Motivational salience: Amygdala tuning from traits, needs, values, and goals. *Current Directions in Psychological Science*, *21*(1), 54-59.
- Damasio, A. R. (1994). Descartes’ error: Emotion, rationality and the human brain.
- Darwin, C. (1872a). *The descent of man, and selection in relation to sex* (Vol. 2): D. Appleton.
- Darwin, C. (1872b). The expression of emotion in animals and man. *London: Methuen*.(1877), *A biographical sketch of an infant. Mind*, *2*, 285-294.
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in cognitive sciences*, *3*(1), 11-21.
- Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Kalin, N. H. (2000). Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychological bulletin*, *126*(6), 890.
- Davis, M., & Whalen, P. J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular psychiatry*, *6*(1), 13.
- de Arcos, F. A., Verdejo-García, A., Peralta-Ramírez, M. I., Sánchez-Barrera, M., & Pérez-García, M. (2005). Experience of emotions in substance abusers exposed to images containing neutral, positive, and negative affective stimuli. *Drug and alcohol dependence*, *78*(2), 159-167.
- De Berardis, D., Conti, C., Iasevoli, F., Valchera, A., Fornaro, M., Cavuto, M., . . . Modabbernia, A. (2014). Alexithymia and its relationships with acute phase proteins and cytokine release: an updated review. *J Biol Regul Homeost Agents*, *28*(4), 795-799.
- Debouverie, M., Lanotte, L., & Pittion-Vouyovitch, S. (2011). Données générales sur la maladie. *Neuropsychologie de la sclérose en plaques: POD. Elsevier Masson*, 5-22.
- Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., & Guillemin, F. (2009). Reconsidering fatigue at the onset of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, *165*, S135-144.
- Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., & Guillemin, F. (2007). Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *13*(8), 1026-1032.
- Deloire, M., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H., . . . Galliaud, E. (2005). Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(4), 519-526.
- Derouesne, C. (2011). Qu’est-ce qu’une émotion? Une introduction à l’étude des émotions. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, *9*(1), 69-81.
- Derouesné, C., & Bakchine, S. (2000). Syndrome frontal. *Editions Techniques. Encycl. Méd. Chir. Paris, Neurologie*, 17-035.

- DeYoung, C. G., Hirsh, J. B., Shane, M. S., Papademetris, X., Rajeevan, N., & Gray, J. R. (2010). Testing predictions from personality neuroscience: Brain structure and the big five. *Psychological science, 21*(6), 820-828.
- Di Bitonto, L., Longato, N., Jung, B., Fleury, M., Marcel, C., Collongues, N., . . . Blanc, F. (2011). Moindre réactivité émotionnelle aux stimuli négatifs dans la sclérose en plaques, résultats préliminaires. *Revue Neurologique, 167*(11), 820-826.
- Di Bitonto, L., Longato, N., Jung, B., Fleury, M., Marcel, C., Collongues, N., . . . Blanc, F. (2011). [Reduced emotional reactivity to negative stimuli in multiple sclerosis, preliminary results]. *Rev Neurol (Paris), 167*(11), 820-826. doi:10.1016/j.neurol.2011.01.024
- Di Legge, S., Piattella, M., Pozzilli, C., Pantano, P., Caramia, F., Pestalozza, I., . . . Lenzi, G. (2003). Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal, 9*(3), 302-306.
- Di Martino, A., Scheres, A., Margulies, D. S., Kelly, A., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., . . . Milham, M. P. (2008). Functional connectivity of human striatum: a resting state fMRI study. *Cerebral cortex, 18*(12), 2735-2747.
- Digman, J. M. (1990). Personality structure: Emergence of the five-factor model. *Annual review of psychology, 41*(1), 417-440.
- Dineen, R., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, C., Morgan, P., Constantinescu, C., & Auer, D. (2009). Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain, 132*(1), 239-249.
- Dondaine, T., & Péron, J. (2012). Emotion et noyaux gris centraux (I): que peut nous apprendre la maladie de Parkinson? *Revue Neurologique, 168*(8), 634-641.
- Drew, M., Tippett, L. J., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology, 23*(1), 1-19.
- Dufey, M., FERNÁNDEZ, A., & Mayol, R. (2011). Adding support to cross-cultural emotional assessment: Validation of the International Affective Picture System in a Chilean sample. *Universitas Psychologica, 10*(2), 521-533.
- Dujardin, K., Blairy, S., Defebvre, L., Krystkowiak, P., Hess, U., Blond, S., & Destee, A. (2004). Subthalamic nucleus stimulation induces deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 75*(2), 202-208.
- Dujardin, K., Sockeel, P., Cabaret, M., De Sèze, J., & Vermersch, P. (2004). La BCcogSEP: une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Revue Neurologique, 160*(1), 51-62.
- Dulau, C., Deloire, M., Diaz, H., Saubusse, A., Charre-Morin, J., Prouteau, A., & Brochet, B. (2017). Social cognition according to cognitive impairment in different clinical phenotypes of multiple sclerosis. *Journal of neurology, 264*(4), 740-748.
- Ebers, G., Sadovnick, A., Dymment, D., Yee, I., Willer, C., & Risch, N. (2004). Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *The Lancet, 363*(9423), 1773-1774.
- Ebers, G. C. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology, 7*(3), 268-277.
- Edmiston, E. K., McHugo, M., Dukic, M. S., Smith, S. D., Abou-Khalil, B., Eggers, E., & Zald, D. H. (2013). Enhanced visual cortical activation for emotional stimuli is preserved in

- patients with unilateral amygdala resection. *Journal of Neuroscience*, 33(27), 11023-11031.
- Eichenbaum, H., & Lipton, P. A. (2008). Towards a functional organization of the medial temporal lobe memory system: role of the parahippocampal and medial entorhinal cortical areas. *Hippocampus*, 18(12), 1314-1324.
- Ekman, P. (1992). An argument for basic emotions. *Cognition & emotion*, 6(3-4), 169-200.
- Ekman, P., & Cordaro, D. (2011). What is meant by calling emotions basic. *Emotion Review*, 3(4), 364-370.
- Ekman, P., Levenson, R. W., & Friesen, W. V. (1983). *Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions*.
- Elliott, R., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Dissociable neural responses in human reward systems. *Journal of Neuroscience*, 20(16), 6159-6165.
- Elliott, R., Rubinsztein, J. S., Sahakian, B. J., & Dolan, R. J. (2000). Selective attention to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study. *Neuroreport*, 11(8), 1739-1744.
- Ellsworth, P. C., & Scherer, K. R. (2003). Appraisal processes in emotion. *Handbook of affective sciences*, 572, V595.
- Endler, N. S., & Parker, J. D. (1990). Multidimensional assessment of coping: a critical evaluation. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(5), 844.
- Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation patient EVR. *Neurology*, 35(12), 1731-1731.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 15(2), 85-93.
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476-1488.
- Evangelou, N., Konz, D., Esiri, M., Smith, S., Palace, J., & Matthews, P. (2000). Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain*, 123(9), 1845-1849.
- Fehr, B., & Russell, J. A. (1984). Concept of emotion viewed from a prototype perspective. *Journal of experimental psychology: General*, 113(3), 464.
- Feinstein, A. (2002). An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 59(5), 674-678.
- Feinstein, A. (2004). The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 49(3), 157-163.
- Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(11), 1276-1281.
- Feinstein, A., du Boulay, G., & Ron, M. A. (1992). Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *The British Journal of Psychiatry*, 161(5), 680-685.
- Feinstein, A., & Feinstein, K. (2001). Depression associated with multiple sclerosis. Looking beyond diagnosis to symptom expression. *J Affect Disord*, 66(2-3), 193-198.
- Feinstein, A., Feinstein, K., Gray, T., & O'Connor, P. (1997). Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 54(9), 1116-1121.

- Feinstein, A., O'Connor, P., Akbar, N., Moradzadeh, L., Scott, C., & Lobaugh, N. (2010). Diffusion tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, *16*(2), 189-196.
- Feinstein, A., O'Connor, P., Gray, T., & Feinstein, K. (1999a). The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, *5*(5), 323-326.
- Feinstein, A., O'Connor, P., Gray, T., & Feinstein, K. (1999b). Pathological laughing and crying in multiple sclerosis: a preliminary report suggesting a role for the prefrontal cortex. *Mult Scler*, *5*(2), 69-73.
- Feldman, R. S., Tomasian, J. C., & Coats, E. J. (1999). Nonverbal deception abilities and adolescents' social competence: Adolescents with higher social skills are better liars. *Journal of Nonverbal Behavior*, *23*(3), 237-249.
- Filippi, M., Rocca, M., Benedict, R., DeLuca, J., Geurts, J., Rombouts, S., . . . Comi, G. (2010). The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *75*(23), 2121-2128.
- Filippi, M., & Rocca, M. A. (2005). MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *Journal of neurology*, *252*(5), v16-v24.
- Filippi, M., Tortorella, C., Rovaris, M., Bozzali, M., Possa, F., Sormani, M., . . . Comi, G. (2000). Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *68*(2), 157-161.
- Filley, C. M. (2005). White matter and behavioral neurology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1064*(1), 162-183.
- Finger, S., Koehler, P. J., & Jagella, C. (2004). The Monakow concept of diaschisis: origins and perspectives. *Arch Neurol*, *61*(2), 283-288.
- Fink, F., Eling, P., Rischkau, E., Beyer, N., Tomandl, B., Klein, J., & Hildebrandt, H. (2010). The association between California Verbal Learning Test performance and fibre impairment in multiple sclerosis: evidence from diffusion tensor imaging. *Multiple Sclerosis Journal*, *16*(3), 332-341.
- Fishman, I., Benedict, R. H., Bakshi, R., Priore, R., & Weinstock-Guttman, B. (2004). Construct validity and frequency of euphoria sclerotica in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *16*(3), 350-356. doi:10.1176/jnp.16.3.350
- Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *21*(1), 9-14.
- Foote, A. W., Piazza, D., Holcombe, J., Paul, P., & Daffin, P. (1990). Hope, self-esteem and social support in persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*, *22*(3), 155-159.
- Freyberger, H. (1977). Supportive psychotherapeutic techniques in primary and secondary alexithymia/discussion. *Psychotherapy and psychosomatics*, *28*(1-4), 337-345.
- Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E. A., Fournel, I., Bellisario, A., Adnet, J., . . . Debouverie, M. (2010). Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*, *133*(7), 1889-1899.
- Fukunishi, I., Kikuchi, M., & Takubo, M. (1997). Changes in scores on alexithymia over a period of psychiatric treatment. *Psychological Reports*, *80*(2), 483-489.
- Fulton, J. C., Grossman, R. I., Udupa, J., Mannon, L. J., Grossman, M., Wei, L., . . . Kolson, D. L. (1999). MR lesion load and cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *American journal of neuroradiology*, *20*(10), 1951-1955.
- Gainotti, G. (1999). Neuropsychology of emotions.

- Galderisi, S., Mancuso, F., Mucci, A., Garramone, S., Zamboli, R., & Maj, M. (2008). Alexithymia and cognitive dysfunctions in patients with panic disorder. *Psychotherapy and psychosomatics*, 77(3), 182-188.
- Gay, M. C., Vrignaud, P., Garitte, C., & Meunier, C. (2010). Predictors of depression in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand*, 121(3), 161-170. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01232.x
- Gazzaniga, M. S. (1992). *Nature's mind: The biological roots of thinking, emotions, sexuality, language, and intelligence*: Basic Books.
- Gean-Marton, A. D., Vezina, L. G., Marton, K. I., Stimac, G. K., Peyster, R., Taveras, J., & Davis, K. (1991). Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology*, 180(1), 215-221.
- Ghaffar, O., Chamelian, L., & Feinstein, A. (2008). Neuroanatomy of pseudobulbar affect : a quantitative MRI study in multiple sclerosis. *J Neurol*, 255(3), 406-412. doi:10.1007/s00415-008-0685-1
- Ghaffar, O., & Feinstein, A. (2007). The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry*, 20(3), 278-285.
- Gilchrist, A. C., & Creed, F. H. (1994). Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research*, 38(3), 193-201.
- Gioia, M. C., Cerasa, A., Liguori, M., Passamonti, L., Condino, F., Vercillo, L., . . . Fera, F. (2007). Impact of individual cognitive profile on visuo-motor reorganization in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Brain research*, 1167, 71-79.
- Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., & Le Gall, D. (2008). Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Revue Neurologique*, 164, S119-S127.
- Goldberg, L. R. (1990). An alternative" description of personality": the big-five factor structure. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59(6), 1216.
- Grabe, H. J., Wittfeld, K., Hegenscheid, K., Hosten, N., Lotze, M., Janowitz, D., . . . Freyberger, H. J. (2014). Alexithymia and brain gray matter volumes in a general population sample. *Human brain mapping*, 35(12), 5932-5945.
- Grandjean, D., Sander, D., & Scherer, K. R. (2008). Conscious emotional experience emerges as a function of multilevel, appraisal-driven response synchronization. *Consciousness and Cognition*, 17(2), 484-495.
- Gross, J. J., & Thompson, R. A. (2007). Emotion regulation: Conceptual foundations.
- Group, I. M. S. S. (1993). Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 43(4), 655-655.
- Grynberg, D., Chang, B., Corneille, O., Maurage, P., Vermeulen, N., Berthoz, S., & Luminet, O. (2012). Alexithymia and the processing of emotional facial expressions (EFEs): systematic review, unanswered questions and further perspectives. *PLoS One*, 7(8), e42429.
- Gu, X., Hof, P. R., Friston, K. J., & Fan, J. (2013). Anterior insular cortex and emotional awareness. *Journal of Comparative Neurology*, 521(15), 3371-3388.
- Guernion, N., Le Cadet, E., Tirel, A., Le Galudec, M., Edan, G., & Walter, M. (2013). Manifestations neuropsychiatriques dans la sclérose en plaques: et si des symptômes psychotiques annonçaient le début de la maladie? *La Presse Médicale*, 42(9), 1186-1195.
- Guilbaud, O., Loas, G., Corcos, M., Speranza, M., Stephan, P., Perez-Diaz, F., . . . Lang, F. (2002). *L'alexithymie dans les conduites de dépendance et chez le sujet sain: valeur en*

- population française et francophone*. Paper presented at the Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.
- Gündel, H., López-Sala, A., Ceballos-Baumann, A. O., Deus, J., Cardoner, N., Marten-Mittag, B., . . . Pujol, J. (2004). Alexithymia correlates with the size of the right anterior cingulate. *Psychosomatic medicine*, *66*(1), 132-140.
- Habib, M., Pelletier, J., Daquin, G., & Montreuil, M. (1998). Troubles de l'affect dans la sclérose en plaques. La SEP comme modèle des relations entre cerveau et émotions. *Neurologie des émotions et de la motivation*, 245-272.
- Hamann, S., & Mao, H. (2002). Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport*, *13*(1), 15-19.
- Hamel, D. L., Deloire, M., Ruet, A., Charré-Morin, J., Saubusse, A., Ouallet, J.-C., & Brochet, B. (2015). Deciphering Depressive Mood in Relapsing-Remitting and Progressive Multiple Sclerosis and Its Consequence on Quality of Life. *PLoS One*, *10*(11), e0142152.
- Hamilton, J. P., Glover, G. H., Bagarinao, E., Chang, C., Mackey, S., Sacchet, M. D., & Gotlib, I. H. (2016). Effects of salience-network-node neurofeedback training on affective biases in major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *249*, 91-96.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British journal of medical psychology*, *32*(1), 50-55.
- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, *11*(1), 43-48.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., Smith, W. G., & Weinberger, D. R. (2002). Dextroamphetamine modulates the response of the human amygdala. *Neuropsychopharmacology*, *27*(6), 1036-1040.
- Hawkes, C. H. (2007). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metaanalysis. *Multiple Sclerosis Journal*, *13*(5), 610-615.
- Hazanov, O., Kaiser, S., & Stephane, W. (2009). Stress et coping: Un état des lieux. *Traité de psychologie des émotions*. Paris, France: Dunod.
- Heesen, C., Schulz, K., Fiehler, J., Von der Mark, U., Otte, C., Jung, R., . . . Gold, S. (2010). Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun*, *24*(7), 1148-1155.
- Henry, A., Tourbah, A., Chaunu, M.-P., Bakchine, S., & Montreuil, M. (2017). Social Cognition Abilities in Patients With Different Multiple Sclerosis Subtypes. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *23*(8), 653-664.
- Henry, A., Tourbah, A., Chaunu, M. P., Rumbach, L., Montreuil, M., & Bakchine, S. (2011). Social cognition impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*, *17*(6), 1122-1131. doi:10.1017/S1355617711001147
- Henry, J. D., & Beatty, W. W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *44*(7), 1166-1174.
- Henry, J. D., Phillips, L. H., Beatty, W. W., McDonald, S., Longley, W. A., Joscelyne, A., & Rendell, P. G. (2009). Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*, *15*(2), 277-285. doi:10.1017/S1355617709090195
- Henry, J. D., Phillips, L. H., Crawford, J. R., Theodorou, G., & Summers, F. (2006). Cognitive and psychosocial correlates of alexithymia following traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, *44*(1), 62-72.

- Herbert, B. M., Herbert, C., & Pollatos, O. (2011). On the relationship between interoceptive awareness and alexithymia: is interoceptive awareness related to emotional awareness? *Journal of personality*, 79(5), 1149-1175.
- Himmerich, H., Szegedi, A., Klawe, C., Anghelescu, I., & Müller, M. J. (2003). Distigmine bromide induced acute psychotic disorder in a patient with multiple sclerosis. *European psychiatry*, 18(6), 318-319.
- Holick, M. F. (1987). *Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables*. Paper presented at the Federation proceedings.
- Hoppe, K. D., & Bogen, J. E. (1977). Alexithymia in twelve commissurotomized patients. *Psychotherapy and psychosomatics*, 28(1-4), 148-155.
- Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., O'Doherty, J., Bullock, P., & Polkey, C. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126(7), 1691-1712.
- Houtchens, M., Benedict, R., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., . . . Bakshi, R. (2007). Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(12), 1213-1223.
- Hsu, M., Bhatt, M., Adolphs, R., Tranel, D., & Camerer, C. F. (2005). Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science*, 310(5754), 1680-1683.
- Huber, M., Herholz, K., Habedank, B., Thiel, A., Müller-Küppers, M., Ebel, H., . . . Heiss, W.-D. (2002). Different patterns of regional brain activation during emotional stimulation in alexithymics in comparison with normal controls. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 52(11), 469-478.
- Iacoboni, M., & Dapretto, M. (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(12), 942-951.
- Ille, R., Holl, A. K., Kapfhammer, H.-P., Reisinger, K., Schäfer, A., & Schienle, A. (2011). Emotion recognition and experience in Huntington's disease: is there a differential impairment? *Psychiatry research*, 188(3), 377-382.
- Ille, R., Schäfer, A., Scharmüller, W., Enzinger, C., Schögl, H., Kapfhammer, H.-P., & Schienle, A. (2011). Emotion recognition and experience in Huntington disease: a voxel-based morphometry study. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 36(6), 383.
- Infrasca, R. (1997). Alexithymia, neurovegetative arousal and neuroticism. *Psychotherapy and psychosomatics*, 66(5), 276-280.
- Izard, C. E. (2011). Forms and functions of emotions: Matters of emotion-cognition interactions. *Emotion Review*, 3(4), 371-378.
- Janssens, A. C., van Doorn, P. A., de Boer, J. B., van der Meche, F. G., Passchier, J., & Hintzen, R. Q. (2004). Perception of prognostic risk in patients with multiple sclerosis: the relationship with anxiety, depression, and disease-related distress. *J Clin Epidemiol*, 57(2), 180-186. doi:10.1016/S0895-4356(03)00260-9
- Jehna, M., Langkammer, C., Wallner-Blazek, M., Neuper, C., Loitfelder, M., Ropele, S., . . . Fazekas, F. (2011). Cognitively preserved MS patients demonstrate functional differences in processing neutral and emotional faces. *Brain imaging and behavior*, 5(4), 241-251.
- Jehna, M., Langkammer, C., Wallner-Blazek, M., Neuper, C., Loitfelder, M., Ropele, S., . . . Enzinger, C. (2011). Cognitively preserved MS patients demonstrate functional differences in processing neutral and emotional faces. *Brain Imaging Behav*, 5(4), 241-251. doi:10.1007/s11682-011-9128-1
- Jehna, M., Neuper, C., Petrovic, K., Wallner-Blazek, M., Schmidt, R., Fuchs, S., . . . Enzinger, C. (2010). An exploratory study on emotion recognition in patients with a clinically

- isolated syndrome and multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 112(6), 482-484.
doi:10.1016/j.clineuro.2010.03.020
- Jessimer, M., & Markham, R. (1997). Alexithymia: a right hemisphere dysfunction specific to recognition of certain facial expressions? *Brain and Cognition*, 34(2), 246-258.
- John, O. P., & Srivastava, S. (1999). The Big Five trait taxonomy: History, measurement, and theoretical perspectives. *Handbook of personality: Theory and research*, 2(1999), 102-138.
- Johnson, K. L., Yorkston, K. M., Klasner, E. R., Kuehn, C. M., Johnson, E., & Amtmann, D. (2004). The cost and benefits of employment: a qualitative study of experiences of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 85(2), 201-209.
- Johnson, S. K., DeLuca, J., & Natelson, B. H. (1996). Personality dimensions in the chronic fatigue syndrome: a comparison with multiple sclerosis and depression. *J Psychiatr Res*, 30(1), 9-20.
- Jouvent, R., Montreuil, M., Benoit, N., Lubetzki, C., Des Lauriers, A., Tournier-Lasserre, E., . . . Lyon-Caen, O. (1989). Cognitive impairment, emotional disturbances and duration of multiple sclerosis. *Mental disorders, cognitive deficits and their treatment in multiple sclerosis*, 139-145.
- Kano, M., Fukudo, S., Gyoba, J., Kamachi, M., Tagawa, M., Mochizuki, H., . . . Yanai, K. (2003). Specific brain processing of facial expressions in people with alexithymia: an H215O-PET study. *Brain*, 126(6), 1474-1484.
- Kappos, L., Freedman, M. S., Polman, C. H., Edan, G., Hartung, H.-P., Miller, D. H., . . . Metzigg, C. (2009). Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *The Lancet Neurology*, 8(11), 987-997.
- Karlsson, H., Näätänen, P., & Stenman, H. (2008). Cortical activation in alexithymia as a response to emotional stimuli. *The British Journal of Psychiatry*, 192(1), 32-38.
- Kätsyri, J., & Sams, M. (2008). The effect of dynamics on identifying basic emotions from synthetic and natural faces. *International Journal of Human-Computer Studies*, 66(4), 233-242.
- Kessler, H., Schwarze, M., Filipic, S., Traue, H. C., & von Wietersheim, J. (2006). Alexithymia and facial emotion recognition in patients with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 39(3), 245-251.
- Kish, S. J., Kalasinsky, K. S., Derkach, P., Schmunk, G. A., Guttman, M., Ang, L., . . . Haycock, J. W. (2001). Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology*, 24(5), 561-567.
- Kitayama, S., Mesquita, B., & Karasawa, M. (2006). Cultural affordances and emotional experience: socially engaging and disengaging emotions in Japan and the United States. *Journal of Personality and Social Psychology*, 91(5), 890.
- Kleeberg, J., Bruggimann, L., Annoni, J. M., van Melle, G., Bogousslavsky, J., & Schlupe, M. (2004). Altered decision-making in multiple sclerosis: A sign of impaired emotional reactivity? *Annals of neurology*, 56(6), 787-795.
- Kleinginna Jr, P. R., & Kleinginna, A. M. (1981). A categorized list of emotion definitions, with suggestions for a consensual definition. *Motivation and emotion*, 5(4), 345-379.
- Klüver, H., & Bucy, P. C. (1937). "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in Rhesus monkeys. *American Journal of Physiology*.

- Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical–subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, *42*(2), 998-1031.
- Korostil, M., & Feinstein, A. (2007). Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, *13*(1), 67-72.
- Kosmidis, M. H., Giannakou, M., Messinis, L., & Papathanasopoulos, P. (2010). Psychotic features associated with multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*, *22*(1), 55-66.
- Kraemer, M., Herold, M., Uekermann, J., Kis, B., Daum, I., Wiltfang, J., . . . Abdel-Hamid, M. (2013). Perception of affective prosody in patients at an early stage of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuropsychol*, *7*(1), 91-106. doi:10.1111/j.1748-6653.2012.02037.x
- Krause, M., Wendt, J., Dressel, A., Berneiser, J., Kessler, C., Hamm, A. O., & Lotze, M. (2009). Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behav Brain Res*, *205*(1), 280-285. doi:10.1016/j.bbr.2009.08.009
- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(9), 691-702.
- Kringelbach, M. L., O’Doherty, J., Rolls, E. T., & Andrews, C. (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cerebral cortex*, *13*(10), 1064-1071.
- Krystal, J. (1988). Assessing alexithymia. *Integration and self-healing*, 286-310.
- Kühn, A., Hariz, M., Silberstein, P., Tisch, S., Kupsch, A., Schneider, G.-H., . . . Brown, P. (2005). Activation of the subthalamic region during emotional processing in Parkinson disease. *Neurology*, *65*(5), 707-713.
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Structure and Function*, *214*(5-6), 519-534.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, *33*(11), 1444-1444.
- Kurtzke, J. F. (2005). Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, *16*(2), 327-349.
- Lane, R. D., Kivley, L. S., Du Bois, M. A., Shamasundara, P., & Schwartz, G. E. (1995). Levels of emotional awareness and the degree of right hemispheric dominance in the perception of facial emotion. *Neuropsychologia*, *33*(5), 525-538.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Bradley, M. M., Lang, P. J., Ahern, G. L., Davidson, R. J., & Schwartz, G. E. (1997). Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia*, *35*(11), 1437-1444.
- Lane, R. D., & Schwartz, G. E. (1987). Levels of emotional awareness: A cognitive-developmental theory and its application to psychopathology. *Am J Psychiatry*.
- Lane, R. D., Sechrest, L., Riedel, R., Shapiro, D. E., & Kaszniak, A. W. (2000). Pervasive emotion recognition deficit common to alexithymia and the repressive coping style. *Psychosomatic medicine*, *62*(4), 492-501.
- Lang, P., & Bradley, M. M. (2007). The International Affective Picture System (IAPS) in the study of emotion and attention. *Handbook of emotion elicitation and assessment*, 29.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. *NIMH Center for the Study of Emotion and Attention*, 39-58.

- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: Brain mechanisms and psychophysiology. *Biological psychiatry*, *44*(12), 1248-1263.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. *Technical report A-8*.
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: Affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, *30*(3), 261-273.
- Larsen, J. K., Brand, N., Bermond, B., & Hijman, R. (2003). Cognitive and emotional characteristics of alexithymia: a review of neurobiological studies. *Journal of Psychosomatic Research*, *54*(6), 533-541.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). Coping and adaptation. *The handbook of behavioral medicine*, 282-325.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and molecular neurobiology*, *23*(4-5), 727-738.
- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B. J., Kalmar, J. H., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(3), 229-238.
- Lenne, B., Barthelemy, R., Sequeira, J.-L. N.-H., Mecheri, A. P.-H., Kwiatkowski, A., & Hautecoeur, P. (2014). Impaired recognition of facial emotional expressions in Multiple Sclerosis. *Neuropsychologia Trends*, *15*.
- Levenson, R. W., Carstensen, L. L., Friesen, W. V., & Ekman, P. (1991). Emotion, physiology, and expression in old age. *Psychology and aging*, *6*(1), 28.
- Levenson, R. W., Ekman, P., & Friesen, W. V. (1990). Voluntary facial action generates emotion-specific autonomic nervous system activity. *Psychophysiology*, *27*(4), 363-384.
- Levy, R., & Volle, E. (2009). Le cortex préfrontal: compositeur et chef d'orchestre des comportements volontaires. *Rev Neurol (Paris)*, *165*, F159-F177.
- Liberzon, I., Phan, K. L., Decker, L. R., & Taylor, S. F. (2003). Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacology*, *28*(4), 726.
- Lin, X., Tench, C. R., Morgan, P. S., & Constantinescu, C. S. (2008). Use of combined conventional and quantitative MRI to quantify pathology related to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(4), 437-441.
- Linden, W., Lenz, J. W., & Stossel, C. (1996). Alexithymia, defensiveness and cardiovascular reactivity to stress. *Journal of Psychosomatic Research*, *41*(6), 575-583.
- Loas, G. (2010). *L'alexithymie*. Paper presented at the Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.
- Loas, G., Fremaux, D., & Marchand, M. (1995). Étude de la structure factorielle et de la cohérence interne de la version française de l'échelle d'alexithymie de Toronto à 20 items (TAS-20) chez un groupe de 183 sujets sains. *L'Encéphale: Revue de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique*.
- Loas, G., Parker, J., Otmani, O., Verrier, A., & Fremaux, D. (1997). Confirmatory factor analysis of the French translation of the 20-item Toronto Alexithymia Scale. *Perceptual and motor skills*, *85*(3 Pt 1), 1018-1018.
- Lode, K., Larsen, J. P., Bru, E., Klevan, G., Myhr, K. M., & Nyland, H. (2007). Patient information and coping styles in multiple sclerosis. *Mult Scler*, *13*(6), 792-799. doi:10.1177/1352458506073482

- Loitfelder, M., Fazekas, F., Petrovic, K., Fuchs, S., Ropele, S., Wallner-Blazek, M., . . . Schmidt, R. (2011). Reorganization in cognitive networks with progression of multiple sclerosis: Insights from fMRI. *Neurology*, *76*(6), 526-533.
- Lotstra, F. (2002). Le cerveau émotionnel ou la neuroanatomie des émotions. *Cahiers critiques de thérapie familiale et de pratiques de réseaux*(2), 73-86.
- Lotze, M., Reimold, M., Heymans, U., Laihinen, A., Patt, M., & Halsband, U. (2009). Reduced ventrolateral fMRI response during observation of emotional gestures related to the degree of dopaminergic impairment in Parkinson disease. *Journal of cognitive neuroscience*, *21*(7), 1321-1331.
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, *46*(4), 907-911.
- Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassman, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology*, *47*(6), 707-717.
- Luminet, O., Bagby, R. M., & Taylor, G. J. (2001). An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia in patients with major depression. *Psychotherapy and psychosomatics*, *70*(5), 254.
- Luminet, O., Bagby, R. M., Wagner, H., Taylor, G. J., & Parker, J. D. (1999). Relation between alexithymia and the five-factor model of personality: a facet-level analysis. *Journal of personality assessment*, *73*(3), 345-358.
- Luminet, O., Rimé, B., Bagby, R. M., & Taylor, G. (2004). A multimodal investigation of emotional responding in alexithymia. *Cognition and emotion*, *18*(6), 741-766.
- Luminet, O., Rokbani, L., Ogez, D., & Jadoulle, V. (2007). An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia in women with breast cancer. *Journal of Psychosomatic Research*, *62*(6), 641-648.
- Luminet, O., Vermeulen, N., Demaret, C., Taylor, G. J., & Bagby, R. M. (2006). Alexithymia and levels of processing: Evidence for an overall deficit in remembering emotion words. *Journal of research in Personality*, *40*(5), 713-733.
- Luminet, O., Vermeulen, N., & Grynberg, D. (2013). *L'alexithymie: Comment le manque d'émotions peut affecter notre santé*: De Boeck.
- Lundh, L. G., & Simonsson-Sarnecki, M. (2001). Alexithymia, emotion, and somatic complaints. *Journal of personality*, *69*(3), 483-510.
- Luria, A. R. (1973). The frontal lobes and the regulation of behavior. *Psychophysiology of the frontal lobes*, *332*, 3-26.
- Lynch, S. G., Kroencke, D. C., & Denney, D. R. (2001). The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. *Mult Scler*, *7*(6), 411-416.
- Mackinnon, A., & Mulligan, R. (2005). Estimation de l'intelligence prémorbide chez les francophones. *L'Encéphale*, *31*(1), 31-43.
- MacLean, P. D. (1949). Psychosomatic Disease and the "Visceral Brain": Recent Developments Bearing on the Papez Theory of Emotion. *Psychosomatic medicine*, *11*(6), 338-353.
- Maggini, C., & Raballo, A. (2004). Alexithymia and schizophrenic psychopathology. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, *75*(1), 40-49.
- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, *16*(12), 1091-1101.

- Mainero, C., Caramia, F., Pozzilli, C., Pisani, A., Pestalozza, I., Borriello, G., . . . Pantano, P. (2004). fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage*, *21*(3), 858-867.
- Mandler, G. (1984). *Mind and body: Psychology of emotion and stress*: WW Norton.
- Mann, L. S., Wise, T. N., Trinidad, A., & Kohanski, R. (1994). Alexithymia, affect recognition, and the five-factor model of personality in normal subjects. *Psychological Reports*, *74*(2), 563-567.
- Mansouri, F. A., Tanaka, K., & Buckley, M. J. (2009). Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(2), 141-152.
- Marty, P., & de M'Uzan, M. (1963). La pensée opératoire. *Revue française de psychanalyse*, *27*(especial).
- Matsumoto, D., & Ekman, P. (2009). Basic emotions. *Oxford companion to affective sciences*, 69-72.
- Mauss, I. B., Levenson, R. W., McCarter, L., Wilhelm, F. H., & Gross, J. J. (2005). The tie that binds? Coherence among emotion experience, behavior, and physiology. *Emotion*, *5*(2), 175.
- Mazerolle, E. L., Beyea, S. D., Gawryluk, J. R., Brewer, K. D., Bowen, C. V., & D'arcy, R. C. (2010). Confirming white matter fMRI activation in the corpus callosum: co-localization with DTI tractography. *Neuroimage*, *50*(2), 616-621.
- Mazoyer, B. (2002). L'imagerie par résonance magnétique. *Cerveau et Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- McCabe, M. P., Firth, L., & O'Connor, E. (2009). A comparison of mood and quality of life among people with progressive neurological illnesses and their caregivers. *J Clin Psychol Med Settings*, *16*(4), 355-362. doi:10.1007/s10880-009-9168-5
- McCarthy, G., Puce, A., Gore, J. C., & Allison, T. (1997). Face-specific processing in the human fusiform gyrus. *Journal of cognitive neuroscience*, *9*(5), 605-610.
- McCrae, R. R., & Costa Jr, P. T. (1999). A five-factor theory of personality. *Handbook of personality: Theory and research*, *2*, 139-153.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., . . . Reingold, S. C. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, *50*(1), 121-127.
- McDougall, J. (1974). The psychosoma and the psychoanalytic process. *International Review of Psychoanalysis*, *1*(4), 437-459.
- Medford, N., & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Structure and Function*, *214*(5-6), 535-549.
- Mehrabian, A. (1996). Pleasure-arousal-dominance: A general framework for describing and measuring individual differences in temperament. *Current Psychology*, *14*(4), 261-292.
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, *214*(5-6), 655-667.
- Mériaux, K., Wartenburger, I., Kizzer, P., Prehn, K., Lammers, C.-H., Van der Meer, E., . . . Heekeren, H. R. (2006). A neural network reflecting individual differences in cognitive processing of emotions during perceptual decision making. *Neuroimage*, *33*(3), 1016-1027.

- Merkelbach, S., König, J., & Sittinger, H. (2003). Personality traits in multiple sclerosis (MS) patients with and without fatigue experience. *Acta Neurologica Scandinavica*, *107*(3), 195-201.
- Mike, A., Strammer, E., Aradi, M., Orsi, G., Perlaki, G., Hajnal, A., . . . Illes, Z. (2013). Disconnection mechanism and regional cortical atrophy contribute to impaired processing of facial expressions and theory of mind in multiple sclerosis: a structural MRI study. *PLoS One*, *8*(12), e82422. doi:10.1371/journal.pone.0082422
- Miki, Y., Grossman, R., Udupa, J., Wei, L., Kolson, D., Mannon, L., & Grossman, M. (1998). Isolated U-fiber involvement in MS Preliminary observations. *Neurology*, *50*(5), 1301-1306.
- Mikolajczak, M., & Luminet, O. (2006). Is alexithymia affected by situational stress or is it a stable trait related to emotion regulation? *Personality and Individual Differences*, *40*(7), 1399-1408.
- Milo, R., & Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews*, *9*(5), A387-A394.
- Minden, S. L., & Schiffer, R. B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol*, *47*(1), 98-104.
- Mohr, D. C., & Cox, D. (2001). Multiple sclerosis: empirical literature for the clinical health psychologist. *J Clin Psychol*, *57*(4), 479-499.
- Montebarocci, O., Surcinelli, P., Rossi, N., & Baldaro, B. (2011). Alexithymia, verbal ability and emotion recognition. *Psychiatric Quarterly*, *82*(3), 245-252.
- Montel, S., & Bungener, C. (2007). [Mood and emotional disorders in Multiple Sclerosis: a literature review]. *Rev Neurol (Paris)*, *163*(1), 27-37.
- Montel, S., & Bungener, C. (2010a). *Coping et qualité de vie dans la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson: une réflexion clinique*. Paper presented at the Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.
- Montel, S., & Bungener, C. (2010b). Validation of CHIP (a coping questionnaire) in French patients with neurological disorders. *Revue Neurologique*, *166*(1), 54-60.
- Montel, S. R., & Bungener, C. (2007). Coping and quality of life in one hundred and thirty five subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler*, *13*(3), 393-401. doi:10.1177/1352458506071170
- Montreuil, M., & Lyon-Caen, O. (1993). Thymic troubles and relation between alexithymia and inter-hemispheric dysfunction in multiple sclerosis. *Rev Neuropsychol*, *3*, 287-302.
- Montreuil, M., & Pelletier, J. (2010). Troubles thymiques et émotionnels. *Defer G, Brochet B, Pelletier J Neuropsychologie de la sclérose en plaques. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux*, 25-46.
- MONTREUIL, M., & PETROPOULOU, H. (2003). Perturbation émotionnelles en neurologie et en psychiatrie: Humeur et émotions dans la sclérose en plaques. *Neuropsychy news*, *2*(3), 91-96.
- Moonen, A. J., Weiss, P. H., Wiesing, M., Weidner, R., Fink, G. R., Reijnders, J. S., . . . Leentjens, A. F. (2017). An fMRI study into emotional processing in Parkinson's disease: Does increased medial prefrontal activation compensate for striatal dysfunction? *PLoS One*, *12*(5), e0177085.
- Moreau, T., Schmidt, N., Joyeux, O., Bungener, C., & Souvignet, V. (2009). Coping strategy and anxiety evolution in multiple sclerosis patients initiating interferon-beta treatment. *Eur Neurol*, *62*(2), 79-85. doi:10.1159/000222777

- Moreno, C. R., Borod, J. C., Welkowitz, J., & Alpert, M. (1990). Lateralization for the expression and perception of facial emotion as a function of age. *Neuropsychologia*, *28*(2), 199-209.
- Morgen, K., Kadom, N., Sawaki, L., Tessitore, A., Ohayon, J., McFarland, H., . . . Cohen, L. G. (2004). Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain*, *127*(11), 2506-2517.
- Mori, E., Drago, A., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2015). Alexithymia and personality in patients with anxiety disorders and major depression: effects on treatment outcome. *Journal of Psychopathology*, *21*, 53-61.
- Morrison, S. L., & Pihl, R. (1990). Alexithymia and stimulus augmenting/reducing. *J Clin Psychol*, *46*(6), 730-736.
- Munger, K. L., Zhang, S., O'reilly, E., Hernan, M., Olek, M., Willett, W., & Ascherio, A. (2004). Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, *62*(1), 60-65.
- Nemiah, J. C. (1977). Alexithymia. *Psychotherapy and psychosomatics*, *28*(1-4), 199-206.
- Nicholl, C. R., Lincoln, N. B., Francis, V. M., & Stephan, T. F. (2001). Assessment of emotional problems in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, *15*(6), 657-668.
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., MOSES RODRIGUEZ, M., & Weinschenker, B. G. (2000). Medical progress. *Multiple sclerosis. N. Eng. J. Med*, *343*(13), 938-952.
- Nugier, A. (2009). Histoire et grands courants de recherche sur les émotions. *Revue électronique de psychologie sociale*, *4*(4), 8-14.
- O'doherty, J., Rolls, E. T., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F., Kobal, G., . . . Ahne, G. (2000). Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport*, *11*(2), 399-403.
- O'keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*: Oxford: Clarendon Press.
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D., & Gross, J. J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down-and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, *23*(2), 483-499.
- Öhman, A. (1986). Face the beast and fear the face: Animal and social fears as prototypes for evolutionary analyses of emotion. *Psychophysiology*, *23*(2), 123-145.
- Okuda, D., Mowry, E., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S., Goodin, D., . . . Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis The radiologically isolated syndrome. *Neurology*, *72*(9), 800-805.
- Ollivier, C.-P. (1837). *Traité des maladies de la moelle épinière: contenant l'histoire anatomique, physiologique et pathologique de ce centre nerveux chez l'homme* (Vol. 1): Méquignon-Marvis, père et fils.
- Osgood, C. E. (1962). Studies on the generality of affective meaning systems. *American Psychologist*, *17*(1), 10.
- Páez, D., Velasco, C., & González, J. L. (1999). Expressive writing and the role of alexythymia as a dispositional deficit in self-disclosure and psychological health. *Journal of Personality and Social Psychology*, *77*(3), 630.
- Pakenham, K., Stewart, C., & Rogers, A. (1997). The role of coping in adjustment to multiple sclerosis-related adaptive demands. *Psychology, Health & Medicine*, *2*(3), 197-211.
- Pannekoek, J. N., Veer, I. M., van Tol, M.-J., van der Werff, S. J., Demenescu, L. R., Aleman, A., . . . van der Wee, N. J. (2013). Resting-state functional connectivity abnormalities in limbic and salience networks in social anxiety disorder without comorbidity. *European neuropsychopharmacology*, *23*(3), 186-195.

- Parker, J. D., Taylor, G. J., & Bagby, M. (1993). Alexithymia and the recognition of facial expressions of emotion. *Psychotherapy and psychosomatics*, *59*(3-4), 197-202.
- Parker, J. D., Taylor, G. J., & Bagby, R. M. (1998). Alexithymia: relationship with ego defense and coping styles. *Comprehensive psychiatry*, *39*(2), 91-98.
- Parker, P. D., Prkachin, K. M., & Prkachin, G. C. (2005). Processing of facial expressions of negative emotion in alexithymia: the influence of temporal constraint. *Journal of personality*, *73*(4), 1087-1107.
- Parmenter, B. A., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., & Benedict, R. H. (2007). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis Journal*, *13*(1), 52-57. doi:10.1177/1352458506070750
- Parvizi, J., & Damasio, A. (2001). Consciousness and the brainstem. *Cognition*, *79*(1), 135-160.
- Pasquier, A. (2013). Les troubles de l'émotion. *Santé Mentale*(177), 32-36.
- Passamonti, L., Cerasa, A., Liguori, M., Gioia, M. C., Valentino, P., Nistico, R., . . . Fera, F. (2009). Neurobiological mechanisms underlying emotional processing in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, *132*(Pt 12), 3380-3391. doi:10.1093/brain/awp095
- Patten, S. B., Francis, G., Metz, L. M., Lopez-Bresnahan, M., Chang, P., & Curtin, F. (2005). The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *11*(2), 175-181.
- Patten, S. B., Fridhandler, S., Beck, C. A., & Metz, L. M. (2003). Depressive symptoms in a treated multiple sclerosis cohort. *Multiple Sclerosis Journal*, *9*(6), 616-620.
- Penner, I.-K., Bechtel, N., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L., & Calabrese, P. (2007). Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Multiple Sclerosis Journal*, *13*(9), 1161-1167.
- Penner, I.-K., Rausch, M., Kappos, L., Opwis, K., & Radü, E. W. (2003). Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *Journal of neurology*, *250*(4), 461-472.
- Péron, J., Biseul, I., Leray, E., Vicente, S., Le Jeune, F., Drapier, S., . . . Vérin, M. (2010). Subthalamic nucleus stimulation affects fear and sadness recognition in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *24*(1), 1.
- Péron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D., & Vérin, M. (2012). Emotional processing in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*, *27*(2), 186-199.
- Pessoa, L., & Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(11), 773-783.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and behaviour. *Current opinion in neurobiology*, *4*(2), 207-211.
- Phan, K. L., Taylor, S. F., Welsh, R. C., Decker, L. R., Noll, D. C., Nichols, T. E., . . . Liberzon, I. (2003). Activation of the medial prefrontal cortex and extended amygdala by individual ratings of emotional arousal: a fMRI study. *Biological psychiatry*, *53*(3), 211-215.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, *16*(2), 331-348.
- Philippi, C. L., Mehta, S., Grabowski, T., Adolphs, R., & Rudrauf, D. (2009). Damage to association fiber tracts impairs recognition of the facial expression of emotion. *Journal of Neuroscience*, *29*(48), 15089-15099.

- Phillips, L. H., Henry, J. D., Scott, C., Summers, F., Whyte, M., & Cook, M. (2011). Specific impairments of emotion perception in multiple sclerosis. *Neuropsychology, 25*(1), 131-136. doi:10.1037/a0020752
- Phillips, L. H., Saldias, A., McCarrey, A., Henry, J. D., Scott, C., Summers, F., & Whyte, M. (2009). Attentional lapses, emotional regulation and quality of life in multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol, 48*(Pt 1), 101-106. doi:10.1348/014466508X379566
- Piaget, J. (1963). The attainment of invariants and reversible operations in the development of thinking. *Social research, 283-299*.
- Pichon, S., & Vuilleumier, P. (2011). Neuro-imagerie et neuroscience des émotions-Imagerie et cognition (8). *médecine/sciences, 27*(8-9), 763-770.
- Pinto, C., Gomes, F., Moreira, I., Rosa, B., Santos, E., & Silva, A. (2012). Emotion recognition in multiple sclerosis.
- Piras, M. R., Magnano, I., Canu, E. D. G., Paulus, K. S., Satta, W. M., Soddu, A., . . . Aiello, I. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 74*(7), 878-885.
- Plaisant, O., Courtois, R., Réveillère, C., Mendelsohn, G., & John, O. (2010). *Validation par analyse factorielle du Big Five Inventory français (BFI-Fr). Analyse convergente avec le NEO-PI-R*. Paper presented at the Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.
- Pollatos, O., Herbert, B. M., Schandry, R., & Gramann, K. (2008). Impaired central processing of emotional faces in anorexia nervosa. *Psychosomatic medicine, 70*(6), 701-708.
- Pollatos, O., Schubö, A., Herbert, B. M., Matthias, E., & Schandry, R. (2008). Deficits in early emotional reactivity in alexithymia. *Psychophysiology, 45*(5), 839-846.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., . . . Kappos, L. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology, 69*(2), 292-302.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., . . . O'Connor, P. W. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology, 58*(6), 840-846.
- Porcel, J., Río, J., Sánchez-Betancourt, A., Arévalo, M., Tintore, M., Tellez, N., . . . Montalbán, X. (2006). Long-term emotional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Multiple Sclerosis Journal, 12*(6), 802-807.
- Porcherot, C., Delplanque, S., Raviot-Derrien, S., Le Calvé, B., Chrea, C., Gaudreau, N., & Cayeux, I. (2010). How do you feel when you smell this? Optimization of a verbal measurement of odor-elicited emotions. *Food Quality and Preference, 21*(8), 938-947.
- Posner, J., Russell, J. A., & Peterson, B. S. (2005). The circumplex model of affect: An integrative approach to affective neuroscience, cognitive development, and psychopathology. *Development and psychopathology, 17*(3), 715-734.
- Pouga, L., Berthoz, S., de Gelder, B., & Grezes, J. (2010). Individual differences in socioaffective skills influence the neural bases of fear processing: the case of alexithymia. *Human brain mapping, 31*(10), 1469-1481.
- Power, Y., Goodyear, B., & Crockford, D. (2012). Neural correlates of pathological gamblers preference for immediate rewards during the Iowa Gambling Task: an fMRI study. *Journal of Gambling Studies, 28*(4), 623-636.
- Prkachin, G. C., Casey, C., & Prkachin, K. M. (2009). Alexithymia and perception of facial expressions of emotion. *Personality and Individual Differences, 46*(4), 412-417.

- Prochnow, D., Donell, J., Schäfer, R., Jörgens, S., Hartung, H., Franz, M., & Seitz, R. (2011). Alexithymia and impaired facial affect recognition in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 258(9), 1683-1688.
- Pujol, J., Bello, J., Deus, J., Cardoner, N., Marti-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (2000). Beck Depression Inventory factors related to demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region. *Psychiatry Res*, 99(3), 151-159.
- Putzki, N., Fischer, J., Gottwald, K., Reifschneider, G., Ries, S., Siever, A., . . . Liedtke, M. (2009). Quality of life in 1000 patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 16(6), 713-720.
- Radat, F., Ouallet, J., Brochet, B., & Jouvent, R. (2007). Validation de l'Échelle d'Humeur Dépressive (EHD), version autoquestionnaire, dans la sclérose en plaques. *L'Encéphale*, 33(1), 49-57.
- Ramagopalan, S. V., Maugeri, N. J., Handunnetthi, L., Lincoln, M. R., Orton, S.-M., Dymont, D. A., . . . Sadovnick, A. D. (2009). Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1* 1501 is regulated by vitamin D. *PLoS genetics*, 5(2), e1000369.
- Rao, S. M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G. J., . . . Unverzagt, F. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*, 7(3), 364.
- Rao, S. M., & Hammeke, T. A. (1987). Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*, 55(2), 263.
- Rao, S. M., Leo, G., Haughton, V. M., Aubin-Faubert, P. S., & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2), 161-161.
- Ratsep, T., Kallasmaa, T., Pulver, A., & Gross-Paju, K. (2000). Personality as a predictor of coping efforts in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 6(6), 397-402.
- Redouté, J., Stoléru, S., Grégoire, M. C., Costes, N., Cinotti, L., Lavenne, F., . . . Pujol, J. F. (2000). Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Human brain mapping*, 11(3), 162-177.
- Reiss, J. P., Sam, D., & Sareen, J. (2006). Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *Journal of clinical neuroscience*, 13(2), 282-284.
- Reker, M., Ohrmann, P., Rauch, A. V., Kugel, H., Bauer, J., Dannlowski, U., . . . Suslow, T. (2010). Individual differences in alexithymia and brain response to masked emotion faces. *Cortex*, 46(5), 658-667.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306(5695), 443-447.
- Rimé, B., & Scherer, K. (1989). Les émotions, textes de base en psychologie: Neuchâtel, Paris: Delachaux & Niestlé.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 169-192.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2006). Mirrors in the mind. *Scientific American*, 295(5), 54-61.
- Roca, M., Torralva, T., Meli, F., Fiol, M., Calcagno, M., Carpintiero, S., . . . Vita, L. (2008). Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(3), 364-369.

- Rocca, M. A., Absinta, M., Valsasina, P., Ciccarelli, O., Marino, S., Rovira, A., . . . Korteweg, T. (2009). Abnormal connectivity of the sensorimotor network in patients with MS: a multicenter fMRI study. *Human brain mapping, 30*(8), 2412-2425.
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I.-K., . . . Filippi, M. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology, 14*(3), 302-317.
- Rocca, M. A., & Filippi, M. (2007). Functional MRI in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging, 17*, 36S-41S. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00135.x
- Rolland, J., & Petot, J. (1994). Questionnaire de personnalité NEO-PI-R (traduction française)[NEO-PI-R personality Inventory Questionnaire (French translation)]. *Unpublished manuscript, University of Paris X Nanterre, France.*
- Roosendaal, S., Geurts, J., Vrenken, H., Hulst, H., Cover, K. S., Castelijns, J., . . . Barkhof, F. (2009). Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage, 44*(4), 1397-1403.
- Roquet, D., Noblet, V., Anthony, P., Philippi, N., Demuynck, C., Cretin, B., . . . Blanc, F. (2017). Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Sci Rep, 7*(1), 9437.
- Rosen, H. J., Wilson, M. R., Schauer, G. F., Allison, S., Gorno-Tempini, M.-L., Pace-Savitsky, C., . . . Miller, B. L. (2006). Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotion in dementia. *Neuropsychologia, 44*(3), 365-373.
- Rovaris, M., Filippi, M., Falautano, M., Minicucci, L., Rocca, M., Martinelli, V., & Comi, G. (1998). Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology, 50*(6), 1601-1608.
- Rovaris, M., Filippi, M., Minicucci, L., Iannucci, G., Santuccio, G., Possa, F., & Comi, G. (2000). Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *American journal of neuroradiology, 21*(2), 402-408.
- Rozin, P. (1996). The socio-cultural context of eating and food choice. *Food choice, acceptance and consumption, 83-104.*
- Rozin, P., Fischler, C., Imada, S., Sarubin, A., & Wrzesniewski, A. (1999). Attitudes to food and the role of food in life in the USA, Japan, Flemish Belgium and France: Possible implications for the diet–health debate. *Appetite, 33*(2), 163-180.
- Ruet, A., Deloire, M., Charre-Morin, J., Hamel, D., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology, 80*(16), 1501-1508. doi:10.1212/WNL.0b013e31828cf82f
- Ruet, A., Deloire, M. S., Charre-Morin, J., Hamel, D., & Brochet, B. (2013). A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler, 19*(12), 1665-1672. doi:10.1177/1352458513480251
- Russel, J. A. (1980). A circumplex model of affect. *Journal of Personality and Social Psychology, 39*(6), 1161-1178.
- Russell, J. A. (1983). Pancultural aspects of the human conceptual organization of emotions. *Journal of Personality and Social Psychology, 45*(6), 1281.
- Sabatinelli, D., Fortune, E. E., Li, Q., Siddiqui, A., Krafft, C., Oliver, W. T., . . . Jeffries, J. (2011). Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage, 54*(3), 2524-2533.
- Sadovnick, A., Remick, R., Allen, J., Swartz, E., Yee, I., Eisen, K., . . . Kastrukoff, L. (1996). Depression and multiple sclerosis. *Neurology, 46*(3), 628-632.

- Saenz, A., Bakchine, S., Jonin, P.-Y., & Ehrlé, N. (2015). Atteinte de la mémoire épisodique verbale dans la sclérose en plaques: revue critique des processus cognitifs concernés et de leur exploration. *Revue Neurologique*, 171(8), 624-645.
- Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Blin, O., & Nieoullon, A. (2005). Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clinical neuropharmacology*, 28(5), 228-237.
- Salminen, J. K., Saarijärvi, S., Äärelä, E., Toikka, T., & Kauhanen, J. (1999). Prevalence of alexithymia and its association with sociodemographic variables in the general population of Finland. *Journal of Psychosomatic Research*, 46(1), 75-82.
- Sander, D. (2013). Model of Emotion. The Affective Neuroscience Approach. In J. Armony & P. Vuilleumier (Eds.), *The Cambridge handbook of human affective neuroscience* (pp. 5 - 42): Cambridge University Press.
- Sander, D., Grafman, J., & Zalla, T. (2003). The human amygdala: an evolved system for relevance detection. *Reviews in the Neurosciences*, 14(4), 303-316.
- Sander, D., & Scherer, K. (2009). *Oxford companion to emotion and the affective sciences*: Oxford University Press.
- Sanfilipo, M. P., Benedict, R. H., Sharma, J., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2005). The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage*, 26(4), 1068-1077.
- Sanfilipo, M. P., Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 66(5), 685-692.
- Sauleau, P., Eusebio, A., Thevathasan, W., Yarrow, K., Pogosyan, A., Zrinzo, L., . . . Nuttin, B. (2009). Involvement of the subthalamic nucleus in engagement with behaviourally relevant stimuli. *European Journal of Neuroscience*, 29(5), 931-942.
- Sbardella, E., Tona, F., Petsas, N., & Pantano, P. (2013). DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Multiple sclerosis international*, 2013.
- Schachter, S., & Singer, J. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological review*, 69(5), 379.
- Scherer, K. R. (1984). Emotion as a multicomponent process: A model and some cross-cultural data. *Review of Personality & Social Psychology*.
- Scherer, K. R. (2003). *Introduction: Cognitive components of emotion*: Oxford University Press.
- Schiffer, R. B. (2005). The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (13524585)*, 11(3).
- Schwartz, C., & Frohner, R. (2005). Contribution of demographic, medical, and social support variables in predicting the mental health dimension of quality of life among people with multiple sclerosis. *Health & Social Work*, 30(3), 203-212.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., . . . Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349-2356.
- Serratrice, G. (2005). Émotion et émotions. *EMC-Neurologie*, 2(2), 148-156.
- Seth, A. K. (2013). Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. *Trends in cognitive sciences*, 17(11), 565-573.
- Seth, A. K., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2012). An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Frontiers in psychology*, 2, 395.

- Shackman, A. J., McMenamin, B. W., Maxwell, J. S., Greischar, L. L., & Davidson, R. J. (2009). Right dorsolateral prefrontal cortical activity and behavioral inhibition. *Psychological science*, *20*(12), 1500-1506.
- Sicotte, N., Kern, K., Giesser, B., Arshanapalli, A., Schultz, A., Montag, M., . . . Bookheimer, S. (2008). Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, *131*(4), 1134-1141.
- Siegert, R., & Abernethy, D. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(4), 469-475.
- Sifneos, P. (1972). Is dynamic psychotherapy contraindicated for a large number of patients with psychosomatic diseases? *Psychotherapy and psychosomatics*, *21*(1-6), 133-136.
- Sifneos, P. (1988). Alexithymia and its relationship to hemispheric specialization, affect, and creativity. *Psychiatric Clinics of North America*.
- Silani, G., Bird, G., Brindley, R., Singer, T., Frith, C., & Frith, U. (2008). Levels of emotional awareness and autism: an fMRI study. *Social neuroscience*, *3*(2), 97-112.
- Smith, A. (1982). Symbol digit modalities test (SDMT) manual (revised) Western Psychological Services. *Los Angeles*.
- Smith, E. J. (2009). Multiple Sclerosis Presenting With Erotomanic Delusions in the Context of "Don't Ask, Don't Tell." *Military medicine*, *174*(3).
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). Anatomically-constrained tractography: improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *Neuroimage*, *62*(3), 1924-1938.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2015). SIFT2: Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography. *Neuroimage*, *119*, 338-351.
- Sourty, M., Thoraval, L., Roquet, D., Armspach, J.-P., Foucher, J., & Blanc, F. (2016). Identifying dynamic functional connectivity changes in dementia with lewy bodies based on product hidden markov models. *Frontiers in computational neuroscience*, *10*.
- Stenager, E., Knudsen, L., & Jensen, K. (1994). Multiple sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction. *Ital J Neurol Sci*, *15*(2), 97-101.
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Comi, G., DeLuca, J., & Filippi, M. (2013). Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis What you've got and how you use it. *Neurology*, *80*(24), 2186-2193.
- Swanton, J. K., Fernando, K., Dalton, C. M., Miszkiel, K. A., Thompson, A. J., Plant, G. T., & Miller, D. H. (2006). Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(7), 830-833.
- Swirsky-Sacchetti, T., Mitchell, D., Seward, J., Gonzales, C., Lublin, F., Knobler, R., & Field, H. (1992). Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis A regional analysis. *Neurology*, *42*(7), 1291-1291.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.
- Taylor, G., Bagby, R., & Parker, J. (1997). Disorders of affect regulation: Alexithymia in medical and psychiatric illness. 10.1017. *CBO9780511526831*.
- Taylor, G. J., & Bagby, R. M. (2000). An overview of the alexithymia construct.
- Taylor, G. J., & Bagby, R. M. (2004). New trends in alexithymia research. *Psychotherapy and psychosomatics*, *73*(2), 68-77.
- Taylor, G. J., Ryan, D., & Bagby, M. (1985). Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychotherapy and psychosomatics*, *44*(4), 191-199.

- Taylor, K. S., Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2009). Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Human brain mapping, 30*(9), 2731-2745.
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of Psychosomatic Research, 53*(2), 647-654.
- Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H. W., & Visser-Vandewalle, V. (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in neurobiology, 76*(6), 393-413.
- TenHouten, W. D., & Hoppe, K. D. (1986). Alexithymia: An Experimental Study of Cerebral. *Am J Psychiatry, 143*(3), 312-316.
- TenHouten, W. D., Hoppe, K. D., Bogen, J. E., & Walter, D. O. (1986). Alexithymia and the split brain: IV. Gottschalk-Gleser content analysis, an overview. *Psychotherapy and psychosomatics.*
- Thornton, A. E., & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review: American Psychological Association.
- Tourbah, A. (2006). IRM non conventionnelle dans la sclérose en plaques. *La Lettre du neurologue, 10*(6), 192-194.
- Tournier, J., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). MRtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology, 22*(1), 53-66.
- Tournier, J., Calamante, F., & Connelly, A. (2013). Determination of the appropriate b value and number of gradient directions for high-angular-resolution diffusion-weighted imaging. *NMR in Biomedicine, 26*(12), 1775-1786.
- Trapp, B. D., & Nave, K.-A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci., 31*, 247-269.
- Truelle, J., Palisson, E., Le Gall, D., Stip, E., & Derouesne, C. (1987). Intellectual and mood disorders in multiple sclerosis. *Revue Neurologique, 143*(8-9), 595-601.
- Tsuchiya, K. J., Byrne, M., & Mortensen, P. B. (2003). Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord, 5*(4), 231-242.
- Turpin, K., Carroll, L., Cassidy, J., & Hader, W. (2007). Deterioration in the health-related quality of life of persons with multiple sclerosis: the possible warning signs. *Multiple Sclerosis Journal, 13*(8), 1038-1045.
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A., & Gee, J. C. (2010). N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE transactions on medical imaging, 29*(6), 1310-1320.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., . . . Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage, 15*(1), 273-289.
- Uddin, L. Q. (2014). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience, 16*(1), nrn3857.
- Uddin, L. Q., Supekar, K., Lynch, C. J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., . . . Menon, V. (2013). Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA psychiatry, 70*(8), 869-879.
- Van Den Heuvel, M. P., Mandl, R. C., Kahn, R. S., Pol, H., & Hilleke, E. (2009). Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Human brain mapping, 30*(10), 3127-3141.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). *L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16): Solal.*

- van der Velde, J., Servaas, M. N., Goerlich, K. S., Bruggeman, R., Horton, P., Costafreda, S. G., & Aleman, A. (2013). Neural correlates of alexithymia: A meta-analysis of emotion processing studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1774-1785.
- Van Kleef, G. A. (2009). How emotions regulate social life: The emotions as social information (EASI) model. *Current Directions in Psychological Science*, *18*(3), 184-188.
- Vanman, E. J., Dawson, M. E., & Brennan, P. A. (1998). Affective reactions in the blink of an eye: Individual differences in subjective experience and physiological responses to emotional stimuli. *Personality and Social Psychology Bulletin*, *24*(9), 994-1005.
- Vermeulen, N., & Luminet, O. (2009). Alexithymia factors and memory performances for neutral and emotional words. *Personality and Individual Differences*, *47*(4), 305-309.
- Vicente, S., Biseul, I., Péron, J., Philippot, P., Drapier, S., Drapier, D., . . . Vérin, M. (2009). Subthalamic nucleus stimulation affects subjective emotional experience in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*, *47*(8), 1928-1937.
- Vinokur, L. Z., A.; Raffelt, D.; Smith, R.E. & Connelly, A. (2015). *A Novel Threshold-Free Network-Based Statistics Method: Demonstration using Simulated Pathology*. Paper presented at the OHBM 2015, 4144, Hawaii.
- Visser, M., Jefferies, E., Embleton, K. V., & Ralph, M. A. L. (2012). Both the middle temporal gyrus and the ventral anterior temporal area are crucial for multimodal semantic processing: distortion-corrected fMRI evidence for a double gradient of information convergence in the temporal lobes. *Journal of cognitive neuroscience*, *24*(8), 1766-1778.
- Vleugels, L., Pfenning, L., Pouwer, F., Cohen, L., Ketelaer, P., Polman, C., . . . Ploeg, H. (1998). Psychological functioning in primary progressive versus secondary progressive multiple sclerosis. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, *71*(1), 99-106.
- Vogt, B. A., Sikes, R. W., & Vogt, L. J. (1993). Anterior cingulate cortex and the medial pain system *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus* (pp. 313-344): Springer.
- Vuilleumier, P., & Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, *45*(1), 174-194.
- Vuilleumier, P., Richardson, M. P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2004). Distant influences of amygdala lesion on visual cortical activation during emotional face processing. *Nature neuroscience*, *7*(11), 1271.
- Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I., & Taylor, S. F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*, *19*(3), 513-531.
- Ward, C., Turpin, G., Dewey, M., Fleming, S., Hurwitz, B., Ratib, S., . . . Lymbery, M. (2004). Education for people with progressive neurological conditions can have negative effects: evidence from a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, *18*(7), 717-725.
- Wechsler, D. (2014). Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS—IV).
- Weiskrantz, L. (1956). Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of comparative and physiological psychology*, *49*(4), 381.
- Werner, H., & Kaplan, B. (1963). Symbol formation: An organismic-developmental approach to language and the expression of thought.
- Wheeler, B., Torchiano, M., & Torchiano, M. M. (2016). Package 'ImPerm'. *R package version*, 1.1-2.

- Wingbermhühle, E., Theunissen, H., Verhoeven, W., Kessels, R. P., & Egger, J. I. (2012). The neurocognition of alexithymia: evidence from neuropsychological and neuroimaging studies. *Acta Neuropsychiatrica*, *24*(2), 67-80.
- Wise, R. G., Ide, K., Poulin, M. J., & Tracey, I. (2004). Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. *Neuroimage*, *21*(4), 1652-1664.
- Wood, R. L., & Williams, C. (2007). Neuropsychological correlates of organic alexithymia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*(3), 471-479.
- Wotschack, C., & Klann-Delius, G. (2013). Alexithymia and the conceptualization of emotions: A study of language use and semantic knowledge. *Journal of research in Personality*, *47*(5), 514-523.
- Yehuda, R., Steiner, A., Kahana, B., Binder-Brynes, K., Southwick, S. M., Zelman, S., & Giller, E. L. (1997). Alexithymia in Holocaust survivors with and without PTSD. *Journal of Traumatic Stress*, *10*(1), 93-100.
- Yelsma, P. (1995). Self-esteem and alexithymia. *Psychological Reports*, *77*(3), 735-738.
- Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(2), 115-136.
- Zeitlin, S. B., Lane, R. D., O'Leary, D. S., & Schrift, M. J. (1989). Interhemispheric transfer deficit and alexithymia. *Am J Psychiatry*, *146*(11), 1434-1439.
- Zimmermann, G., Salamin, V., & Reicherts, M. (2008). L'alexithymie aujourd'hui: essai d'articulation avec les conceptions contemporaines des émotions et de la personnalité. *Psychologie française*, *53*(1), 115-128.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2002). A test battery for attentional performance. *Applied neuropsychology of attention. Theory, diagnosis and rehabilitation*, 110-151.
- Zink, C. F., Pagnoni, G., Chappelow, J., Martin-Skurski, M., & Berns, G. S. (2006). Human striatal activation reflects degree of stimulus saliency. *Neuroimage*, *29*(3), 977-983.
- Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De Masi, R., Bragadin, L. M., Tommasi, M., . . . Ukmar, M. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *70*(6), 773-780.
- Zlotnick, C., Mattia, J. I., & Zimmerman, M. (2001). The relationship between posttraumatic stress disorder, childhood trauma and alexithymia in an outpatient sample. *Journal of Traumatic Stress*, *14*(1), 177-188.
- Zorzon, M., de Masi, R., Nasuelli, D., Ukmar, M., Mucelli, R. P., Cazzato, G., . . . Zivadinov, R. (2001). Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *Journal of neurology*, *248*(5), 416-421.

Annexes

Annexe 1 : Images IAPS utilisées lors du paradigme émotionnel en IRMf

Positive			Negative			Neutre		
description	N°IAPS	Categorie	description	N°IAPS	Categorie	description	N°IAPS	Categorie
Giraffes	1601	PVFIF	Toddler	2095	NVFIF	Shoes	7031	Neutre
Turtles	1942	PVFIF	Hospital	2205	NVFIF	Keyring	7059	Neutre
Mother	2152	PVFIF	DyingMan	3230	NVFIF	AbstractArt	7247	Neutre
Man	2500	PVFIF	Toilet	9301	NVFIF	Couple	2396	Neutre
City	2594	PVFIF	Burial	9430	NVFIF	Mug	7009	Neutre
Boat	5390	PVFIF	Accident	9435	NVFIF	Lightbulb	7055	Neutre
Pizza	7350	PVFIF	SickKitty	9561	NVFIF	Hammer	7034	Neutre
Mascot	8600	PVFIF	CarAccident	9901	NVFIF	Factoryworke	2393	Neutre
EroticMale	4561	PVFIE	Spider	1201	NVFIE	Basket	7010	Neutre
Couple	4625	PVFIE	NativeBoy	2730	NVFIE	Fan	7020	Neutre
EroticCouple	4658	PVFIE	StickThruLip	9042	NVFIE	NeutFace	2200	Neutre
EroticCouple	4689	PVFIE	Gun	2811	NVFIE	Man	2570	Neutre
EroticCouple	4694	PVFIE	OpenGrave	3005	NVFIE	Mushrooms	5534	Neutre
Mountain	5814	PVFIE	Soldier	9400	NVFIE	Pole	7161	Neutre
HangGlider	5626	PVFIE	Abduction	6312	NVFIE	Outlet	6150	Neutre
Kids	2346	PVFIE	Attack	6550	NVFIE	ClothesRack	7217	Neutre
Seal	1440	PVEIF	Snake	1114	NVEIE	Rug	7179	Neutre
Kitten	1460	PVEIF	Spider	1205	NVEIE	Towel	7002	Neutre
Family	2332	PVEIF	Dog	1301	NVEIE	HairDryer	7050	Neutre
Children	2341	PVEIF	Bear	1321	NVEIE	Fabric	7160	Neutre
Family	2360	PVEIF	Woman	2130	NVEIE	RollingPin	7000	Neutre
Courtyard	5779	PVEIF	DentalExam	3280	NVEIE	Chair	7235	Neutre
Lake	5781	PVEIF	FliesOnPie	7360	NVEIE	AbstractArt	7185	Neutre
Watermelon	7325	PVEIF	OilFire	9230	NVEIE	Bowl	7006	Neutre
Women	1340	PVEIE	Woman	2399	NVEIF	NeutralMale	2493	Neutre
Puppies	1710	PVEIE	Man	2490	NVEIF	NeutMan	2214	Neutre
Baby	2070	PVEIE	Attack	6562	NVEIF	Tool	7056	Neutre
Father	2165	PVEIE	Harassment	4621	NVEIF	Farmer	2191	Neutre
Bride	2209	PVEIE	DistressedFe	6311	NVEIF	Woman	2305	Neutre
Romance	4640	PVEIE	Pollution	9341	NVEIF	Mug	7035	Neutre
IceCream	7340	PVEIE	BurntBldg	9471	NVEIF	Candlestick	7053	Neutre
WaterSlide	8496	PVEIE	Truck	9913	NVEIF	Plate	7233	Neutre
						Bridge	7547	Neutre
						Tissue	7950	Neutre
						Traffic	7590	Neutre
						AbstractArt	7248	Neutre

Abréviations :

PVFIF pour image positive à valence faible et intensité faible

PVFIE : pour image positive à valence faible et intensité élevée

PVEIF : pour image positive à valence élevée et intensité faible

PVEIE : pour image positive à valence élevée et intensité élevée.

NVFIF pour image négative à valence faible et intensité faible

NVFIE : pour image négative à valence faible et intensité élevée

NVEIF : pour image négative à valence élevée et intensité faible

NVEIE : pour image négative à valence élevée et intensité élevée.

Annexe 2 : Epreuve de reconnaissance des émotions faciales de la FAB



Subtest 1 de Discrimination des visages.

Consigne : vous allez découvrir des photographies de deux femmes. Il pourra s'agir de deux personnes différentes ou de la même personne. Vous répondrez oui si il s'agit des mêmes personnes représentées sur la photo, non si il s'agit de deux personnes différentes.



Subtest 2 de Discrimination des émotions faciales

Consigne : vous allez découvrir des photographies de deux femmes qui soit exprimeront la même émotion ou exprimeront deux émotions différentes. Vous répondrez oui si les deux femmes expriment la même émotion, non si elles n'expriment pas la même émotion.



Subtest 3 de Dénomination des émotions faciales

Consigne : vous allez découvrir la photographie d'une femme qui exprimera une émotion. Vous devrez indiquer parmi 5 émotions proposées laquelle décrit le mieux celle exprimée par le visage. Vous aurez le choix entre la colère, la joie, la tristesse, la peur et visage neutre.



Subtest 4 de Sélection des émotions faciales

Consigne : vous allez découvrir des photographies d'une femme qui exprimera différentes émotions. Vous devrez sélectionner le visage qui exprimera l'émotion que je vous aurais demandée. Par exemple pour celle-ci, pouvez-vous me montrer où est la joie ?



Subtest 5 d'Appariement des émotions faciales

Consignes : vous allez découvrir sur la page de gauche une femme exprimant une émotion, et sur la page de droite plusieurs femmes exprimant différentes émotions. Vous devrez associer les visages de la personne de gauche et celle de droite qui selon vous expriment la même émotion.

Annexe 3 : Questionnaire CHIP

Répondez à chacune des modalités suivantes en entourant la réponse qui correspond à votre mode de réaction. Le mode de réponse est une échelle de 1 à 5, en passant par des réponses intermédiaires (2.3.4) qui vous permettent de nuancer votre réponse.

Lorsque je suis malade, habituellement :		Pas du tout			beaucoup	
1.	Je pense aux bons moments que j'ai vécus	1	2	3	4	5
2.	Je reste au lit	1	2	3	4	5
3.	Je cherche des informations à propos de ma maladie	1	2	3	4	5
4.	Je me demande « pourquoi moi » ?	1	2	3	4	5
5.	Je cherche la compagnie des autres	1	2	3	4	5
6.	Je me repose quand je suis fatigué(e)	1	2	3	4	5
7.	J'essaie de me soigner rapidement	1	2	3	4	5
8.	Je me sens irrité(e), en colère	1	2	3	4	5
9.	Je rêve tout éveillé(e) à des choses agréables	1	2	3	4	5
10.	Je me plonge dans le sommeil	1	2	3	4	5
11.	Je pense que ça va s'améliorer	1	2	3	4	5
12.	Je me sens frustré(e)	1	2	3	4	5
13.	J'apprécie l'attention que les autres me portent	1	2	3	4	5
14.	J'essaie de conserver mon énergie	1	2	3	4	5
15.	Je cherche à savoir davantage de choses sur la maladie	1	2	3	4	5
16.	Je pense aux choses que je ne suis plus capable de faire	1	2	3	4	5
17.	Je fais des projets d'avenir	1	2	3	4	5
18.	Je reste au chaud	1	2	3	4	5
19.	Je suis les conseils que l'on me donne	1	2	3	4	5
20.	J'imagine que je suis en bonne santé	1	2	3	4	5
21.	J'écoute de la musique	1	2	3	4	5
22.	Je m'aménage un environnement calme	1	2	3	4	5
23.	Je suis les conseils de mon médecin	1	2	3	4	5
24.	Je souhaite que la maladie ne soit jamais apparue	1	2	3	4	5
25.	J'invite des gens	1	2	3	4	5
26.	Je reste tranquille	1	2	3	4	5
27.	Je prends mes médicaments au moment voulu	1	2	3	4	5
28.	Je pense que je suis vulnérable	1	2	3	4	5
29.	Je m'entoure de belles choses	1	2	3	4	5
30.	Je m'installe confortablement	1	2	3	4	5
31.	Je me renseigne au sujet de mon traitement	1	2	3	4	5
32.	Je suis inquiet(e) au sujet de ma santé	1	2	3	4	5
		Pas du tout			beaucoup	

Annexe 4: Big Five Inventory Français (BFR-Fr)

Vous allez trouver un certain nombre de qualificatifs qui peuvent ou non s'appliquer à vous. Par exemple, acceptez-vous d'être quelqu'un qui aime passer du temps avec les autres? Ecrivez après chaque affirmation le chiffre indiquant combien vous approuvez ou désapprouvez l'affirmation.

Je me vois comme quelqu'un qui....

		1	2	3	4	5
		Désapprouve fortement	Désapprouve un peu	n'approuve ni ne désapprouve	Approuve un peu	Approuve fortement
1	... est bavard					
2	... a tendance à critiquer les autres					
3	... travaille consciencieusement					
4	... est déprimé, cafardeux					
5	... est créatif, plein d'idées originales					
6	... est réservé					
7	... est serviable et n'est pas égoïste avec les autres					
8	... peut être parfois négligent					
9	... est « relaxe », détendu, gère bien le stress					
10	... s'intéresse à de nombreux sujets					
11	... est plein d'énergie					
12	... commence facilement à se disputer avec les autres					
13	... est fiable dans son travail					
14	... peut être angoissé					
15	... est ingénieux, une grosse tête					
16	... communique beaucoup d'enthousiasme					
17	... est indulgent de nature					
18	... a tendance à être désorganisé					
19	... se tourmente beaucoup					
20	... a une grande imagination					
21	... a tendance à être silencieux					
22	... fait généralement confiance aux autres					
23	... a tendance à être paresseux					

Je me vois comme quelqu'un qui....

		1	2	3	4	5
		Désapprouve fortement	Désapprouve un peu	n'approuve ni ne désapprouve	Approuve un peu	Approuve fortement
24	... est quelqu'un de tempéré, pas facilement troublé					
25	... est inventif					
26	... a une forte personnalité, s'exprime avec assurance					
27	... est parfois dédaigneux, méprisant					
28	... persévère jusque sa tâche soit finie					
29	... peut être lunatique, d'humeur changeante					
30	... apprécie les activités artistiques et esthétiques					
31	... est quelque fois timide, inhibé					
32	... est prévenant et gentil avec presque tout le monde					
33	... est efficace dans son travail					
34	... reste calme dans les situations angoissantes					
35	... préfère un travail simple et routinier					
36	... est sociable, extraverti					
37	... est parfois impoli avec les autres					
38	... fait des projets et les poursuit					
39	... est facilement anxieux					
40	... aime réfléchir et jouer avec des idées					
41	... est peu intéressé par tout ce qui est artistique					
42	... aime coopérer avec les autres					
43	... est facilement distrait					
44	... a de bonnes connaissances en art, musique ou en littérature					
45	... cherche des histoires aux autres					

Annexe 5 : Notice d'information - pour les patients

Sclérose en plaques et émotions : étude en IRM cérébrale et réponse électrodermale

But de l'étude

Le but de cette recherche est d'étudier la réactivité et la perception des émotions, en comparant son fonctionnement chez des sujets sains et des patients atteints de maladies neurologiques telle que la sclérose en plaques.

Nous souhaitons obtenir ces informations en vous faisant passer une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), au cours duquel nous vous feront faire un exercice impliquant vos émotions. Cette examen sera réalisé de façon multimodale et permettra à la fois d'évaluer le volume et le fonctionnement du cerveau. En même temps que cette IRM, nous mesurerons aussi votre rythme cardiaque ainsi que votre conductivité cutanée.

Nous confronterons ensuite ces résultats à des tests cognitifs passés avant l'IRM, qui permettent la mesure de certaines fonctions intellectuelles et thymiques.

Déroulement de la participation

Lieux et durée

Votre participation à cette recherche se déroule sur 3 demi-journées, réparties sur une période de 2 à 12 semaines, et implique :

	Durée	Lieux
une visite médicale de pré-inclusion pour s'assurer de l'absence de contre-indication à l'examen IRM, et du respect des critères d'inclusion et de non-inclusion de cette étude.	environ 1h30 minutes	Strasbourg : Service de Neurologie du CHU de Strasbourg
des tests cognitifs. des tests d'évaluation de votre état thymique et émotionnel	environs 2h30 minutes	Strasbourg : Service de Neurologie du CHU de Strasbourg
Un examen IRM	environs 1h15minutes	Strasbourg : Service d'IRM de la plateforme d'imagerie in-vivo de l'Université de Strasbourg

Préalablement à l'examen IRM, décrit ci-dessous, nous évaluerons à l'aide de différents tests vos capacités cognitives générales (mémoire, concentration...). Nous vous ferons également passer des échelles permettant d'appréhender votre état émotionnel et thymique (comme l'anxiété, la dépression...).

Condition de votre participation

Elle est d'abord conditionnée par votre âge (avoir plus de 18 ans), et votre sexe (seules les femmes sont admises). De plus votre participation est soumise à certaines contraintes que nous avons examinées ensemble lors de l'entretien préalable mais que nous vous demandons de bien vouloir relire et accepter.

Sélection des patients

Pour pouvoir participer à cette étude vous devrez être :

- Atteints de SEP rémittente
- de sexe féminin
- droitère
- âgée de 18 ans au moins
- de niveau socio-éducatif suffisant pour la compréhension des tests
- affiliée à la sécurité sociale

Pour votre sécurité, vous ne pourrez pas participer à l'étude dans les cas suivants :

Critères de non inclusion liés à la technique d'imagerie :

Si vous êtes porteur d'un pacemaker (stimulateur cardiaque), d'une prothèse métallique ou d'un clip vasculaire, votre proximité à un champ magnétique élevé peut présenter un risque mortel pour vous. Dans ce cas vous êtes exclu de la participation à cette étude. Vous êtes priés d'en informer dès maintenant l'investigateur.

Le positionnement dans l'appareil peut être gênant pour certaines personnes, l'obésité et la claustrophobie sont des motifs de non-inclusion.

Critères de non inclusion liés à l'étude :

Un examen médical sera effectué par un médecin spécialisé du département de Neurologie de l'hôpital de Strasbourg. Le médecin qui connaît le protocole de recherche orientera ses questions sur les critères de participation à cette étude dont ceux mentionnés ci-dessus et vérifiera l'absence :

- d'antécédents ou de déficits neurologiques (autres que ceux pour lesquels nous souhaitons votre participation),
- de troubles psychiatriques graves (troubles psychotiques, mélancolie),
- de contre-indications spécifiques à l'IRM.

Les résultats de cet examen vous seront communiqués préalablement à l'expression de votre consentement par l'intermédiaire de ce médecin.

De même, lors de l'étude nous allons réaliser une IRM de votre cerveau, si nous devons découvrir une particularité qui justifierait un bilan médical, nous transmettrons cette information à votre médecin qui vous en informera. Si vous souhaitez ne pas en être informé, nous ne pouvons accepter votre participation à cette recherche.

Critères de non inclusion liés au dispositif légal :

En raison des dispositions légales sur les recherches biomédicales, visant à protéger certaines catégories de populations, vous ne pourrez pas participer à cette étude si :

- vous êtes enceinte ou que vous allaitez. Pour parer à cette éventualité un test de grossesse urinaire sera pratiqué le jour de l'examen IRM.
- Vous êtes mineurs.
- vous participez à une autre étude exclusive, vous ne pourrez participer à ce protocole avant l'expiration de la période d'exclusion de l'étude précédente.
- vous n'êtes pas affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- vous êtes sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou curatelle.
- vous êtes incapable de donner votre consentement éclairé.

Déroulement de l'examen d'IRM :

L'examen IRM sera réalisé au Service I.R.M. de la plateforme d'imagerie in vivo de l'Université de Strasbourg (lieu de recherche 01029). L'investigateur ou un co-investigateur qui réalisera l'examen, vous accueillera et vous expliquera en détail les différentes étapes de l'examen. A n'importe quel moment de la procédure, sauf pendant l'IRM, vous pourrez demander toutes les explications complémentaires que vous souhaiteriez.

En pratique : avant d'entrer dans la salle de l'IRM vous devrez vous débarrasser de tout objet métallique, ainsi que de tout vêtement ayant une partie métallique. Puis vous serez installé(e) dans l'appareil de résonance magnétique, c'est à dire allongé sur un lit dans un tube magnétique d'environ 70 cm de diamètre, la tête dans une sorte de casque (« antenne »). Votre tête sera calée par des blocs de mousse. Pour communiquer avec vous et pour vous protéger du bruit, un casque audio sera utilisé. Pendant son fonctionnement l'appareil délivrera des ondes hertziennes similaires à celles qui sont captées par les postes de radio FM et fera varier faiblement le champ magnétique dans lequel vous vous trouverez. Pendant une séquence d'IRM, il vous sera demandé de fermer les yeux sans dormir et en laissant libre cours à vos pensées.

Pendant toute la durée de son séjour dans l'IRM, une poire de sécurité tenue dans votre main permettra d'allumer un signal d'alarme sur la console d'acquisition, elle impose l'arrêt de l'examen et votre sortie immédiate de l'appareil d'IRM. Nous contrôlerons avec vous son bon fonctionnement en début de séance. Pendant d'autres séquences IRM, nous vous demanderons, au contraire, de suivre les instructions qui vont être fournies

Inconvénients et contraintes :

L'examen est indolore, mais nécessite pour obtenir des images de bonne qualité de rester immobile. En plus de l'immobilité et du confinement relatif, l'examen de résonance magnétique est bruyant (80dB). Un casque de protection et des boules quiètes sont fournis pendant l'examen.

Annexe 6 : Consentement de participation - pour les patients

Je soussigné(e): né(e) le/...../.... à accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale intitulée :

Sclérose en plaques et émotions : étude en IRM cérébrale et réponse électrodermale

Organisée par le Docteur Frédéric Blanc, médecin investigateur principal, dans les conditions précisées ci-dessous.

L'Université de Strasbourg (Représenté par le Professeur Alain BERETZ, 4 rue Blaise Pascal, 67081 Strasbourg Cedex) promoteur de cette recherche a, conformément à la loi, contracté une assurance (contrat N° 2012 065 souscrit auprès de la société HDI Gerling). Cette étude est régie par le Code de la Santé Publique (loi du 9 août 2004, livre Ier, titre II).

Le Comité de Protection des Personnes Est IV de Strasbourg a émis un avis favorable pour cette étude le 15.06.2012 . Elle a bénéficié d'une autorisation délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire en Produits de Santé (Afssaps) en date du 09/04/2012.

J'ai reçu oralement et par écrit les informations sur le but, l'intérêt, les contraintes et les risques éventuels de cette recherche, et je les ai bien comprises.

J'ai obtenu des réponses claires aux questions que je souhaitais poser à propos de cette recherche et de ses implications pour ma prise en charge.

J'ai pu bénéficier d'un délai de réflexion suffisant.

Le médecin investigateur m'a communiqué les résultats de l'examen médical préalable.

Il m'a été précisé que:

Je suis libre d'accepter ou de refuser, ainsi que d'arrêter ma participation à tout moment et sans justification, sans que cela n'affecte la qualité des soins qui me sont dispensés. Il me suffira d'en informer l'investigateur qui me proposera, si besoin, une autre prise en charge.

Je pourrai être sorti(e) de la recherche si l'investigateur l'estime nécessaire, ou si elle est arrêtée prématurément.

Un traitement automatisé (informatique) de mes données personnelles va être mis en œuvre, pour analyser les résultats de la recherche par rapport aux objectifs qui m'ont été présentés. Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Elles seront rendues anonymes, grâce à un code alphanumérique qui me sera attribué dès le début de ma participation. Je n'autorise la consultation de ces données que par des personnes qui collaborent avec le Docteur F. Blanc et si besoin un représentant du promoteur et des autorités de santé, lors de contrôles de conformité dans le respect du secret professionnel. Je pourrai à tout moment demander des informations au Docteur F. Blanc (tél.: 03 88 12 86 38) et exercer mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition.

Les résultats de la recherche pourront être rendus publics, mais aucun résultat individuel ne permettra de m'identifier.

Conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je peux m'opposer à la transmission des données couvertes par le secret professionnel pouvant être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche.

Je peux accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix, à l'ensemble de mes données médicales, en m'adressant au médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité, (article L1111-7 du Code de la Santé Publique).

Si je le désire, je peux être tenu(e) au courant des résultats globaux de la recherche lorsqu'elle sera achevée, en m'adressant au Dr. Blanc (tél. 03 88 12 86 38).

J'accepte d'être informé(e) de la découverte d'une anomalie éventuelle au cours de l'étude, par l'intermédiaire de mon médecin, le Dr dont le cabinet est à

Je recevrai une indemnité de 50 € pour un examen IRM, ainsi que le remboursement des frais de déplacement, à hauteur de 15 euros pour une distance < à 30 km, et de 30 euros pour une distance > à 30 km. En cas d'arrêt anticipé, je ne percevrai pas d'indemnité.

Je certifie n'avoir pas perçu au cours de l'année écoulée plus de 4500 € d'indemnités compensatrices pour ma participation à des recherches biomédicales.

Je peux participer, si je le désire, à une autre recherche en même temps.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait en deux exemplaires originaux, dont l'un est remis au participant, et le second conservé par l'investigateur principal pour une durée de 15 ans.

Fait à, le .../.../.....

L'investigateur

Le volontaire

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

Signature

Signature

CONSENTEMENT ADDITIONNEL FACULTATIF

Je soussigné(e): né(e) le .../.../....
à déclare accepter que les données anonymisées me concernant acquises au cours de l'étude :

Sclérose en plaques et émotions : étude en IRM cérébrale et réponse électrodermale

à laquelle je participe soient versées à une base de données pouvant servir à d'autres analyses que celles expressément mentionnées par le protocole ainsi qu'à un autre protocole ou à une autre étude, sous la responsabilité de l'équipe de traitement d'images de la plateforme d'imagerie in-vivo de l'Université de Strasbourg.

Fait en deux exemplaires originaux, dont l'un est remis au participant, et le second conservé par l'investigateur principal pour une durée de 15 ans.

Strasbourg, le .../.../.....

L'investigateur

Le volontaire

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

Signature

Signature

RISQUES PREVISIBLES LIES A L'IRM

L'examen d'IRM multimodal n'est pas très différent de l'examen IRM conventionnel tel qu'il est pratiqué en clinique; comme lui il présente **des contre-indications absolues** du fait du champ magnétique statique intense (3Teslas).

Le risque principal connu, lié au champ magnétique statique, est l'effet d'attraction du champ sur les objets métalliques qui peuvent se transformer en projectiles et heurter les personnes à proximité de l'appareil. Toutes les mesures possibles sont prises pour éviter la présence d'objets métalliques, et notamment le passage obligé sous un portique détecteur de métal. Pour cette raison, vous devrez également vous débarrasser de tout objet métallique avant d'entrer dans la salle d'examen. Nous vous demandons de nous confirmer avec l'aide de votre proche que, à votre connaissance, vous n'êtes pas porteur d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) ni d'un clip vasculaire, ou d'une prothèse métallique, et plus généralement de toute notion d'intervention chirurgicale qui aurait pu conduire à la pose d'un matériel chirurgical permanent. Certains d'entre eux

en métal magnétique peuvent présenter un risque mortel. Vous ne pourrez pas participer à cette étude tant que cette possibilité existe.

Le risque lié à l'exposition aux ondes électromagnétiques, lors d'un examen IRM, est l'échauffement des tissus. L'imageur est équipé d'un dispositif automatique de sécurité qui interrompt son fonctionnement si du fait d'un dysfonctionnement il venait à délivrer une puissance d'onde électromagnétique supérieure aux normes de sécurité (norme IEC 601-2-33) (niveau 0 : ≤ 1.5 W/kg. Niveau 1 : < 4 W/kg). Les normes de sécurité visent à ce qu'aucun tissu ne subisse une élévation de température supérieure à 1°C.

PROCEDURES RELATIVES A LA PROTECTION DES PERSONNES

Les procédures médicales de cette étude sont conformes à la déclaration d'Helsinki et à la Loi 2004-806 du 09 Août 2004 relative à la politique de santé publique sur la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale.

Pendant l'étude, un code alphanumérique vous sera attribué, constitué de l'identification de l'étude, suivi de la première lettre du nom, puis de la première lettre du prénom, et, enfin, du numéro d'ordre attribué selon la passation pour préserver votre anonymat.

Les informations médicales et biologiques recueillies sont la propriété de l'investigateur (Dr Blanc), et sont traitées confidentiellement. Elles pourront faire l'objet de présentations scientifiques ou de publications dans la presse médicale et scientifique, mais dans aucun cas votre nom ne figurera avec les données et aucun document ne contiendra d'informations susceptibles de vous identifier.

Avec votre accord, les données recueillies au cours de l'étude (Image IRM, résultats des tests et données personnelles) pourront être introduites dans une base de données de manière anonyme, et être réutilisées pour d'autres recherches biomédicales. Cet accord n'est pas obligatoire pour pouvoir participer à cette étude.

Si vous décidez d'interrompre votre participation à l'étude, sachant que celle-ci est totalement libre et que vous pouvez quitter l'essai à tout moment, sans subir aucun préjudice, il vous sera demandé d'en informer rapidement le médecin investigateur. Cette décision n'affectera pas vos relations avec le service de neurologie où vous êtes habituellement suivi.

Cette étude comporte ne comporte pas de période d'exclusion.

COMPENSATION DES CONTRAINTES SUBIES

Si vous participez à la totalité du protocole incluant la passation de l'IRM cérébrale, vous serez dédommagés à la hauteur de 50 euros ainsi que le remboursement des frais de déplacement, à hauteur de 15 euros pour une distance $<$ à 30 km, et de 30 euros pour une distance $>$ à 30 km. En cas d'arrêt anticipé, vous ne percevrez pas d'indemnité.

Cette étude a été soumise au Comité de Protection des Personnes Est IV de Strasbourg, qui a donné un avis favorable en date du.15.06.12 Elle a été autorisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire en Produits de Santé (AFSSAPS) le 09.04.12..

Annexe 7 : Notice d'information - pour les volontaires sains

Sclérose en plaques et émotions : étude en IRM cérébrale et réponse électrodermale

BUT DE L'ETUDE

Le but de cette recherche est d'étudier la réactivité et la perception des émotions, en comparant son fonctionnement chez des sujets sains et des patients atteints de maladies neurologiques telle que la sclérose en plaques.

Nous souhaitons obtenir ces informations en vous faisant passer une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), au cours duquel nous vous feront faire un exercice impliquant vos émotions. Cette examen sera réalisé de façon multimodale et permettra à la fois d'évaluer le volume et le fonctionnement du cerveau. En même temps que cette IRM, nous mesurerons aussi votre rythme cardiaque ainsi que votre conductivité cutanée.

Nous confronterons ensuite ces résultats à des tests cognitifs passés avant l'IRM, qui permettent la mesure de certaines fonctions intellectuelles et thymiques.

DEROULEMENT DE LA PARTICIPATION

LIEUX ET DUREE

Votre participation à cette recherche se déroule sur 3 demi-journées, réparties sur une période de 2 à 12 semaines, et implique :

	Durée	Lieux
une visite médicale de pré-inclusion pour s'assurer de l'absence de contre-indication à l'examen IRM, et du respect des critères d'inclusion et de non-inclusion de cette étude.	environ 1h30 minutes	Strasbourg : Service de Neurologie du CHU de Strasbourg
des tests cognitifs. des tests d'évaluation de votre état thymique et émotionnel	environs 2h30 minutes	Strasbourg : Service de Neurologie du CHU de Strasbourg
Un examen IRM	environs 1h15minutes	Strasbourg : Service d'IRM de la plateforme d'imagerie in-vivo de l'Université de Strasbourg

Préalablement à l'examen IRM, décrit ci-dessous, nous évaluerons à l'aide de différents tests vos capacités cognitives générales (mémoire, concentration...). Nous vous ferons également passer des échelles permettant d'appréhender votre état émotionnel et thymique (comme l'anxiété, la dépression...).

CONDITION DE VOTRE PARTICIPATION

Elle est d'abord conditionnée par votre âge (avoir plus de 18 ans), et votre sexe (seules les femmes sont admises). De plus votre participation est soumise à certaines contraintes que nous avons examinées ensemble lors de l'entretien préalable mais que nous vous demandons de bien vouloir relire et accepter.

SELECTION DES VOLONTAIRES SAINS

POUR POUVOIR PARTICIPER A CETTE ETUDE VOUS DEVREZ ETRE :

- sujets témoins appariés en âge, sexe et niveau socio-éducatif
- de sexe féminin
- droitrière
- âgée de 18 ans au moins
- de niveau socio-éducatif suffisant pour la compréhension des tests
- affiliée à la sécurité sociale

Pour votre sécurité, vous ne pourrez pas participer à l'étude dans les cas suivants :

Critères de non inclusion liés à la technique d'imagerie :

Si vous êtes porteur d'un pacemaker (stimulateur cardiaque), d'une prothèse métallique ou d'un clip vasculaire, votre proximité à un champ magnétique élevé peut présenter un risque mortel pour vous. Dans ce cas vous êtes exclu de la participation à cette étude. Vous êtes priés d'en informer dès maintenant l'investigateur.

Le positionnement dans l'appareil peut être gênant pour certaines personnes, l'obésité et la claustrophobie sont des motifs de non-inclusion.

Critères de non inclusion liés à l'étude

Un examen médical sera effectué par un médecin spécialisé du département de Neurologie de l'hôpital de Strasbourg. Le médecin qui connaît le protocole de recherche orientera ses questions sur les critères de participation à cette étude dont ceux mentionnés ci-dessus et vérifiera l'absence :

- d'antécédents ou de déficits neurologiques
- de troubles psychiatriques graves (troubles psychotiques, mélancolie)
- de contre-indications spécifiques à l'IRM.

Les résultats de cet examen vous seront communiqués préalablement à l'expression de votre consentement par l'intermédiaire de ce médecin.

De même, lors de l'étude nous allons réaliser une IRM de votre cerveau, si nous devons découvrir une particularité qui justifierait un bilan médical nous transmettrons cette information à votre médecin qui

vous en informera. Si vous souhaitez ne pas en être informé, nous ne pouvons accepter votre participation à cette recherche.

Critères de non inclusion liés au dispositif légal

En raison des dispositions légales sur les recherches biomédicales, visant à protéger certaines catégories de populations, vous ne pourrez pas participer à cette étude si :

- vous êtes enceinte ou que vous allaitez. Pour parer à cette éventualité un test de grossesse urinaire sera pratiqué le jour de l'examen IRM.
- Vous êtes mineurs
- vous participez à une autre étude exclusive, vous ne pourrez participer à ce protocole avant l'expiration de la période d'exclusion de l'étude précédente.
- vous n'êtes pas affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale,
- vous êtes sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou curatelle,
- vous êtes incapables de donner votre consentement éclairé

DEROULEMENT DE L'EXAMEN D'IRM.

L'examen IRM sera réalisé au Service I.R.M. de la plateforme d'imagerie in vivo de l'Université de Strasbourg (lieu de recherche 01029). L'investigateur ou un co-investigateur qui réalisera l'examen, vous accueillera et vous expliquera en détail les différentes étapes de l'examen. A n'importe quel moment de la procédure, sauf pendant l'IRM, vous pourrez demander toutes les explications complémentaires que vous souhaiteriez.

En pratique : avant d'entrer dans la salle de l'IRM vous devrez vous débarrasser de tout objet métallique, ainsi que de tout vêtement ayant une partie métallique. Puis vous serez installé(e) dans l'appareil de résonance magnétique, c'est à dire allongé sur un lit dans un tube magnétique d'environ 70 cm de diamètre, la tête dans une sorte de casque (« antenne »). Votre tête sera calée par des blocs de mousse. Pour communiquer avec vous et pour vous protéger du bruit, un casque audio sera utilisé. Pendant son fonctionnement l'appareil délivrera des ondes hertziennes similaires à celles qui sont captées par les postes de radio FM et fera varier faiblement le champ magnétique dans lequel vous trouverez. Pendant une séquence d'IRM, il vous sera demandé de fermer les yeux sans dormir et en laissant libre cours à vos pensées. Pendant d'autres séquences IRM, nous vous demanderons, au contraire, de suivre les instructions qui vont seront fournies.

Pendant toute la durée de son séjour dans l'IRM une poire de sécurité tenue dans votre main permettra d'allumer un signal d'alarme sur la console d'acquisition, elle impose l'arrêt de l'examen et votre sortie immédiate de l'appareil d'IRM. Nous contrôlerons avec vous son bon fonctionnement en début de séance.

INCONVENIENTS ET CONTRAINTES

L'examen est indolore, mais nécessite pour obtenir des images de bonne qualité de rester immobile. En plus de l'immobilité et du confinement relatif, l'examen de résonance magnétique est bruyant (80dB). Un casque de protection et des boules quies sont fournis pendant l'examen.

RISQUES PREVISIBLES LIES A L'IRM

L'examen d'IRM multimodal n'est pas très différent de l'examen IRM conventionnel tel qu'il est pratiqué en clinique ; comme lui il présente des contre-indications absolues du fait du champ magnétique statique intense (3Teslas).

Le risque principal connu, lié au champ magnétique statique, est l'effet d'attraction du champ sur les objets métalliques qui peuvent se transformer en projectiles et heurter les personnes à proximité de l'appareil. Toutes les mesures possibles sont prises pour éviter la présence d'objets métalliques, et notamment le passage obligé sous un portique détecteur de métal. Pour cette raison, vous devrez également vous débarrasser de tout objet métallique avant d'entrer dans la salle d'examen. Nous vous demandons de nous confirmer avec l'aide de votre proche que, à votre connaissance, vous n'êtes pas porteur d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) ni d'un clip vasculaire, ou d'une prothèse métallique, et plus généralement de toute notion d'intervention chirurgicale qui aurait pu conduire à la pose d'un matériel chirurgical permanent. Certains d'entre eux en métal magnétique peuvent présenter un risque mortel. Vous ne pourrez pas participer à cette étude tant que cette possibilité existe.

Le risque lié à l'exposition aux ondes électromagnétiques, lors d'un examen IRM, est l'échauffement des tissus. L'imageur est équipé d'un dispositif automatique de sécurité qui interrompt son fonctionnement si du fait d'un dysfonctionnement il venait à délivrer une puissance d'onde électromagnétique supérieure aux normes de sécurité (norme IEC 601-2-33) (niveau 0 : ≤ 1.5 W/kg. Niveau 1 : < 4 W/kg). Les normes de sécurité visent à ce qu'aucun tissu ne subisse une élévation de température supérieure à 1°C.

PROCEDURES RELATIVES A LA PROTECTION DES PERSONNES

Les procédures médicales de cette étude sont conformes à la déclaration d'Helsinki et à la Loi 2004-806 du 09 Août 2004 relative à la politique de santé publique sur la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale.

Pendant l'étude, un code alphanumérique vous sera attribué, constitué de l'identification de l'étude, suivi de la première lettre du nom, puis de la première lettre du prénom, et, enfin, du numéro d'ordre attribué selon la passation pour préserver votre anonymat. Les informations médicales et biologiques recueillies sont la propriété de l'investigateur (Dr Blanc), et sont traitées confidentiellement. Elles pourront faire l'objet de présentations scientifiques ou de publications dans la presse médicale et scientifique, mais dans aucun cas votre nom ne figurera avec les données et aucun document ne contiendra d'informations susceptibles de vous identifier. Avec votre accord, les données recueillies au cours de l'étude (Image IRM, résultats des tests et données personnelles) pourront être introduites dans une base de données de manière anonyme, et être réutilisées pour d'autres recherches biomédicales. Cet accord n'est pas obligatoire pour pouvoir participer à cette étude. Si vous décidez d'interrompre votre participation à l'étude,- sachant que celle-ci est totalement libre et que vous pouvez quitter l'essai à tout moment, sans subir aucun préjudice, il vous sera demandé d'en informer rapidement le médecin investigateur. Cette décision n'affectera pas vos relations avec le service de neurologie où vous êtes habituellement suivi. Cette étude ne comporte pas de période d'exclusion.

COMPENSATION DES CONTRAINTES SUBIES

Si vous participez à la totalité du protocole incluant la passation de l'IRM cérébrale, vous serez dédommagés à la hauteur de 100 euros. En cas d'arrêt anticipé, vous ne percevrez pas d'indemnité.

Cette étude a été soumise au Comité de Protection des Personnes Est IV de Strasbourg qui a donné un avis favorable en date du 15.06.12. Elle a été autorisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire en Produits de Santé (AFSSAPS) le 09.04.12.

Annexe 8 : Consentement de participation - pour les volontaires sains

Je soussigné(e): né(e) le/...../....
à déclare accepter participer à la recherche biomédicale intitulée :

Sclérose en plaques et émotions : étude en IRM cérébrale et réponse électrodermale

organisée par le Docteur Frédéric Blanc, investigateur principal, dans les conditions précisées ci-dessous.

L'Université de Strasbourg (Représenté par le Professeur Alain BERETZ, 4 rue Blaise Pascal, CS 90032, 67081 Strasbourg Cedex) promoteur de cette recherche a, conformément à la loi, contracté une assurance (contrat N° 2012 065 souscrit auprès de la société HDI Gerling). Cette étude est régie par le Code de la Santé Publique (loi du 9 août 2004, livre Ier, titre II).

Le Comité de Protection des Personnes Est IV de Strasbourg a émis un avis favorable pour cette étude le 15.06.12 . Elle a bénéficié d'une autorisation délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire en Produits de Santé (Afssaps) en date du 09.04.12.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations comprises dans la notice d'information sur l'intérêt de cette recherche, les contraintes et les risques éventuels.

J'ai obtenu les réponses aux questions que je souhaitais poser à propos de cette recherche et de ses implications pour moi.

J'ai pu bénéficier d'un délai de réflexion suffisant.

J'ai reçu les résultats de l'examen préalable, qui m'ont été communiqués par l'intermédiaire de l'investigateur.

Il m'a été précisé que:

Je suis libre d'accepter ou de refuser, ainsi que d'arrêter à tout moment ma participation, sans que cette décision affecte mes relations avec les investigateurs.

Un traitement automatisé de mes données personnelles va être mis en œuvre, pour analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui m'ont été présentés. Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Elles ne seront pas identifiantes, et un code alphanumérique me sera attribué, dès le début de ma participation. Je n'autorise la consultation de ces données que par des personnes qui collaborent avec le Docteur F. Blanc et, éventuellement, un représentant du promoteur et des autorités de santé, lors de contrôles de conformité dans le respect du secret professionnel. Je pourrai à tout moment demander des informations au Docteur F. Blanc (tél.: 03 88 12 86 38) et je pourrai exercer mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Les résultats de la recherche pourront faire l'objet de publications ou de communications scientifiques, mais elles ne comporteront aucun résultat individuel permettant de m'identifier.

Je dispose du droit d'accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix, à l'ensemble de mes données médicales, en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Si je le désire, je peux être tenu(e) au courant des résultats globaux de la recherche en m'adressant au Dr. Blanc (tél. 03 88 12 86 38).

J'accepte d'être informé de la découverte d'une anomalie éventuelle au cours de l'étude, par l'intermédiaire de mon médecin, le Dr dont le cabinet est à

Cette étude ne comporte pas de période d'exclusion.

Annexes

Je recevrai une indemnité de 100 euros pour ma participation à l'ensemble de l'étude. En cas d'arrêt anticipé, je ne percevrai pas d'indemnité.

Je certifie n'avoir pas perçu au cours de l'année écoulée plus de 4500 € d'indemnités compensatrices pour ma participation à des recherches biomédicales.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait en deux exemplaires originaux, dont l'un est remis au participant, et le second conservé par l'investigateur principal pour une durée de 15 ans.

Strasbourg, le/.../.....

L'investigateur

Le volontaire

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

Signature

Signature

CONSENTEMENT ADDITIONNEL FACULTATIF

Je soussigné(e) : né(e) le/...../....
à déclare accepter que les données anonymisées me concernant acquises au cours de l'étude :

Sclérose en plaques et émotions : étude en IRM cérébrale et réponse électrodermale

à laquelle je participe soient versées à une base de données pouvant servir à d'autres analyses que celles expressément mentionnées par le protocole ainsi qu'à un autre protocole ou à une autre étude, sous la responsabilité de l'équipe de traitement d'images de la plateforme d'imagerie in-vivo de l'Université de Strasbourg.

Fait en deux exemplaires originaux, dont l'un est remis au participant, et le second conservé par l'investigateur principal pour une durée de 15 ans.

Strasbourg, le/.../.....

L'investigateur

Le volontaire

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

Signature

Signature

