



HAL
open science

Troubles cognitifs et émotionnels dans la maladie de Huntington : Etude chez les patients symptomatiques et présymptomatiques et chez des rats transgéniques, modèles de la maladie de Huntington.

Najia Toukdaoui

► **To cite this version:**

Najia Toukdaoui. Troubles cognitifs et émotionnels dans la maladie de Huntington : Etude chez les patients symptomatiques et présymptomatiques et chez des rats transgéniques, modèles de la maladie de Huntington.. Sciences cognitives. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLS208 . tel-02288734

HAL Id: tel-02288734

<https://theses.hal.science/tel-02288734>

Submitted on 16 Sep 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.

NNT : 2016SACLS208

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY

ECOLE DOCTORALE N° 568

Signalisation et réseaux intégratifs en Biologie

Sciences de la vie et de la santé

Par

ADJEROUD Najia

**Troubles cognitifs et émotionnels dans la maladie de
Huntington: Etudes chez les patients présymptomatiques et
symptomatiques et chez des rats transgéniques, modèles de la
maladie de Huntington**

Composition du Jury :

| | | |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Mme DUJARDIN Kathy | Professeur, Lille 2 | Rapporteur |
| Mr COUTUREAU Etienne | Directeur de recherche, Bordeaux | Rapporteur |
| Mme GRANON Sylvie | Professeur, CNRS | Président du jury |
| Mr VERNY Christophe | Professeur, CHU Angers | Examineur |
| Mme EL MASSIOUI Nicole | Chargée de recherche, CNRS | Directrice de thèse |
| Mr ALLAIN Philippe | Professeur, Angers | Co-directeur de thèse |

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le Jeudi 15 Septembre 2016

Remerciements

Merci à tous ceux qui ont participé à cet éveil. Je souhaite, en particulier, exprimer ma gratitude à ma directrice de thèse, Mme Nicole El Massioui, ainsi qu'à mon co-directeur de thèse, Mr Philippe Allain, pour avoir accepté ce travail de collaboration, pour leur professionnalisme, pour leur soutien et leur aide durant ce long travail.

Merci au Directeur du CNPS, Mr Serge Laroche, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

Merci au Professeur Christophe Verny, chef de service du département de neurologie du CHU d'Angers, pour m'avoir accueilli au centre des maladies rares et pour m'avoir ainsi donné l'opportunité de rencontrer des patients atteints de la maladie de Huntington.

Ma gratitude va aux rapporteurs de cette thèse, Mme Kathy Dujardin et Mr Etienne Coutureau qui ont accepté de l'évaluer. Leurs conseils avisés et leurs remarques pertinentes ont contribué à la construction de ce manuscrit. Merci également à tous les membres du jury d'avoir accepté d'en faire partie.

Merci à tous les étudiants de Master et Doctorat du CNPS, Sarah, Mouna, Charlotte, Lucille, Alexi, Simon, Giuseppe, Rémy et Alexandra, pour leurs conseils scientifiques et pour les bons moments que nous avons partagés.

Merci au courage et au dévouement du personnel animalier du CNPS, Calette, Nathalie et Joël qui participent au bon fonctionnement de nos travaux de recherche.

Merci à Bruno, informaticien du CNPS, pour m'avoir donné de son précieux temps.

Un grand merci au personnel du département de neurologie du CHU d'Angers : les neurologues, Clarisse et Adriana pour leur gentillesse, leur disponibilité et les nombreux échanges autour des troubles neuropsychologiques des patients avec MH. Merci aux attachés de recherche clinique, Audrey, Marie, Julie et Jeanne qui m'ont été d'une aide précieuse en m'aidant à répondre à un certain nombre de questions pratiques, techniques ou scientifiques. Merci aux conseillères en

génétique, Marie-Anne, Isabelle pour leur aide et leurs conseils. Merci à Marie, doctorante, pour tous les moments de travail et de détente que nous avons partagés.

Je tiens également à remercier Mr Jérémy Besnard, maître de conférences, d'avoir pris le temps d'une lecture critique, constructive et contributive, de certains de mes articles.

Merci à Christophe et Jocelyn pour leur aide précieuse lors des analyses statistiques.

L'ensemble de ce travail revient particulièrement à mon époux, Omar, et mon fils, Sofian. Sans leur compréhension, leur patience et leur générosité, ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Table des matières

| | |
|--|----|
| <i>Remerciements</i> | 2 |
| <i>Publications & Communications</i> | 8 |
| <i>Liste des abréviations</i> | 10 |
| INTRODUCTION GENERALE | 14 |
| Chapitre I – Partie 1 – La maladie de Huntington | 14 |
| I – La maladie de Huntington | 14 |
| A. Histoire de la maladie..... | 14 |
| B. Description de la maladie | 14 |
| C. Age d’apparition de la maladie | 15 |
| II – Origine génétique | 16 |
| A. Le gène | 16 |
| B. La protéine Huntingtine | 17 |
| III – Neuropathologie de la MH | 17 |
| A. Description anatomique des ganglions de la base..... | 17 |
| <i>Le striatum</i> | 18 |
| <i>Modèles d’organisation anatomo-fonctionnelle des GB</i> | 19 |
| B. Dégénérescence neuronale | 21 |
| IV – Modèles animaux de la MH | 24 |
| A. Les modèles génétiques murins de la MH | 24 |
| <i>Modèle souris R6/2</i> | 24 |
| <i>Modèle souris YAC128</i> | 26 |
| <i>Modèle souris Knock-in</i> | 27 |
| <i>Modèles souris HdhQ94 et Hdh Q140</i> | 27 |
| <i>Modèle souris Hdh (CAG) 150</i> | 28 |

| | |
|--|----|
| <i>Modèle rat tgHD</i> | 29 |
| <i>Modèle rat BACHD</i> | 29 |
| B. Comparaison des modèles | 29 |
| V – Neuropathologie des animaux tgHD et BACHD | 30 |
| A. Rats transgéniques tgHD | 30 |
| B. Rats transgéniques BACHD..... | 33 |

CHAPITRE I – Partie 2 – Processus cognitifs et comportementaux dans la MH chez l’homme et l’animal

| | |
|--|----|
| I – Aspects cognitifs et psychiatriques de la MH | 36 |
| A. Symptômes moteurs | 37 |
| B. Symptômes cognitifs | 37 |
| <i>Troubles des fonctions exécutives</i> | 38 |
| <i>Troubles mnésiques</i> | 39 |
| <i>Troubles du langage</i> | 40 |
| C. Symptômes psychiatriques et comportementaux | 40 |
| II – La cognition sociale dans la MH | 43 |
| A. La ToM (<i>Theory of Mind</i> ou Théorie de l’esprit)..... | 43 |
| La nature des représentations mentales | 43 |
| Le niveau cognitif des représentations mentales | 44 |
| B. L’empathie | 44 |
| C. Mesures expérimentales de la ToM | 45 |
| D. Organisation cérébrale de la ToM et de l’empathie..... | 48 |
| La ToM..... | 48 |
| L’empathie | 49 |
| E. Troubles de la ToM dans la MH | 53 |
| III – La prise de décision dans la MH | 58 |
| A. Définition du concept..... | 58 |
| B. Mesures expérimentales dans la prise de décision..... | 58 |

| | |
|--|-----|
| <i>Prise de décision en situation incertaine : la tâche de l'IGT</i> | 58 |
| <i>Prise de décision en situation risquée : la tâche du GDT</i> | 59 |
| C. Substrats neuronaux dans la prise de décision..... | 60 |
| D. Prise de décision et émotions..... | 62 |
| E. Prise de décision et impulsivité | 65 |
| F. Troubles de la prise de décision dans la MH | 66 |
| IV – Aspects cliniques des modèles animaux de la MH | 68 |
| A. Rats transgéniques tgHD | 68 |
| <i>Troubles moteurs</i> | 68 |
| <i>Troubles cognitifs</i> | 68 |
| <i>Troubles affectifs</i> | 69 |
| <i>Troubles émotionnels</i> | 70 |
| B. Rats transgéniques BACHD | 70 |
| <i>Troubles moteurs</i> | 70 |
| <i>Troubles cognitifs</i> | 71 |
| <i>Troubles affectifs</i> | 71 |
| <i>Troubles motivationnels</i> | 72 |
| V – Prise de décision chez les animaux avec MH | 73 |
| A. Mesures expérimentales dans la prise de décision | 74 |
| <i>Prise de décision en situation incertaine : la tâche du RGT</i> | 74 |
| B. Prise de décision et impulsivité..... | 75 |
| <i>Tâches d'impulsivité dans la prise de décision : les tâches du DRL et DD</i> | 76 |
| OBJECTIFS DE LA THESE | 80 |
| RESULTATS EXPERIMENTAUX | 84 |
| ARTICLE 1 | 86 |
| ARTICLE 2..... | 100 |
| ARTICLE 3 | 128 |
| ARTICLE 4..... | 154 |
| ARTICLE 5..... | 174 |

| | |
|----------------------------------|-----|
| DISCUSSION GENERALE | 204 |
| BIBLIOGRAPHIE | 222 |
| RESUMES | 270 |

Publications & Communications

- *Articles publiés* -

Adjeroud, N., Besnard, J., El Massioui, N., Verny, C., Prundean, A., Scherer, C., Gohier, B., Bonneau, D., & Allain, P. (2016). Theory of mind and empathy in preclinical and clinical Huntington's disease. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*, 1, 89-99.

Adjeroud, N., Yagüe, S., Yu-Taeger, L., Bozon, B., Leblanc-Veyrac, P., Riess, O., Allain, P., Nguyen, H.P, Doyère, V., & El Massioui, N. (2015). Reduced impact of emotion on choice behavior in presymptomatic BACHD transgenic rats, model for Huntington Disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, *125*, 249-257.

- *Articles soumis, en révision ou en préparation* -

Adjeroud, N., Besnard, J., El Massioui, N., Verny, C., Prundean, A., Scherer, C., Bonneau, D., Allain, P. Dissociation between decision-making under risk and decision-making between ambiguity in preclinical and clinical Huntington's disease (soumis).

El Massioui, N., Yagüe, S., **Adjeroud, N.**, Garces, D., Maillard, A., Lamirault, C., Tallot, L., Yu-Taeger, L., Samson, N., Riess, O., Allain, P., Phuc Nguyen, H., von Hörsten S., Doyère, V. Impaired decision-making and inhibitory control in symptomatic tgHD rats, model of Huntington's disease (en revision).

Adjeroud, N., El Massioui, N., Besnard, J., Verny, C., Prundean, A., Scherer, C., Bonneau, D., Allain, P. Effect of film induced mood on decision-making in Huntington's disease (en préparation).

- *Communication orale et affichée* -

Conférence:

Adjeroud, N. (2012). Interaction between decision-making and emotion in a transgenic rat model of Huntington's disease. Department of Medical Genetics, University of Tuebingen, Germany.

Communications affichées dans des congrès internationaux:

Yagüe, S., **Adjeroud, N.**, Nguyen, H.P., Riess, O., Doyère, V., El Massioui, N. (2013). Impact of emotion on executive functions in the BACHD rat model for Huntington's disease. 45th EBBS meeting, 6-9 September, München, Germany.

Adjeroud, N., Yagüe, S., Yu-Taeger, L., Samson, N., Nguyen, H.P., Riess, O., Verny, C., Allain, P., Doyère, V., El Massioui, N. (2013). Decision-making in humans and rats with Huntington's disease: Iowa Gambling Task (IGT) and Rat Gambling Task (RGT). Neural circuits for adaptive control of behavior, ICM, Paris.

El Massioui, N., Yagüe, S., **Adjeroud, N.**, Manfré, G., Bossi, S., Riess, O., Allain, P., Samson, N., Yu-Taeger, L., Nguyen, H.P., Doyère, V. (2014) Age-related alteration of decision making in the BACHD rat model for Huntington's disease. 44th Annual meeting of the Society for Neurosciences, Washington, USA.

Liste des abréviations

ACC: Cortex cingulaire Antérieur
 AI: Attribution d'Intentions à Autrui
 Amg: Amygdale
 AMS: Aire Motrice Supplémentaire
 ARNm: Acide Ribonucléique messenger
 ATV: Aire Tegmentale Ventrale
 BAC: Bacterial Artificial Chromosome
 BACHD: Bacterial Artificial Chromosome Huntington's Disease
 BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor
 BES : Basic Empathy Scale
 BIS : Basic Impulsivity Scale
 CAG: Cytosine/Adenine/Guanine
 CFil: Cortex inféro-latéral
 CFP: Cortex Préfrontal
 CFPdl: Cortex Préfrontal dorsolatéral
 CFT: Total Functional Capacity
 COF: Cortex Orbitofrontal
 CPFdm: Cortex Préfrontal dorsomédian
 CPFm: Cortex Préfrontal médian
 CPFvm: Cortex Préfrontal ventromédian
 Ctx: Cortex
 DA: Dopamine
 dACC: Cortex Cingulaire Antérieur dorsal
 DD: Delayed Discounting Task
 DFT: Démence Fronto-Temporale
 DLPFC: Cortex Préfrontal Dorsolatéral
 dmPFC: cortex préfrontal dorso-médian
 DRL: Differential Reinforcement of Low Rate of Responding
 dTP: Pole temporal dorsal
 ENK: Enkephaline
 EPM: Elevated Plus Maze
 GB: Ganglion de la Base
 GDT: Game of Time Task
 GFI: Gyrus Frontal Inférieur
 GluR: Récepteur de Glumate
 GPi: Globus Pallidus interne
 HD: Huntington's Disease
 Htt: Huntingtine

IA: Impulsivité d'Action
 IA: Insula Antérieur
 IC: Impulsivité de Choix
 IFG: Gyrus Frontal Inférieur
 IGT: Iowa Gambling Task
 ILFC: Cortex Frontal Inférolatéral
 IRI : Interpersonal Reactivity Index
 IRM: Imagerie à Résonance Magnétique
 IRT: Inter Response Time
 JTP: Jonction Temporo-Pariétale
 KI: Knock-in
 LGP: Globus Pallidus Latéral
 MH: Maladie de Huntington
mhtt: Huntingtine mutée
 MP: Maladie de Parkinson
 MSNs: Medium Spiny Neurons
 NA: Noyau Acumbens
 NLST: Noyau du Lit de la Série Terminale
 NST: Noyau Sous Thalamique
 OF: Open Field
 OFC: Cortex Orbitofrontal
 OLT: Tâche de l'Emplacement de l'Objet
 ORT: Tâche de Reconnaissance d'Objets
 PBA-HD: Problem of Behaviors Assessment for Huntington's Disease
 PCun/PCC: Précuneus/Complexe Cingulaire Postérieur
 polyQ: Polyglutamine
 PUT: Putamen
 QI: Quotient Intellectuel
 QMEE : Questionnaire Measure of Emotional Empathy
 RE: Réaction électrodermale
 RGT: Rat Gambling Task
 RME: Reading Mind in the Eyes
 SCR: Skin Conductance Response
 SGT: Simulated Gambling Task
 SN: Substance Noire
 SNc: Substance Noire Compacta
 SNM: Système des Neurones Miroirs
 SNr: Substance Noire reticula
 SORT : Spatial Operant Reversal Test
 SP: Substance P
 Str: Striatum
 STS: Sillon Temporal Supérieur
 TEPF: Tomographique par Emission de Positons Fluorodéoxyglucose

tgHD: transgenic Huntington's Disease
TH: Tyrosine Hydroxylase
TMT: Trail Making Test
TOL: Tour de Londres
ToM : Theory of Mind
UGT: Ultimatum Game of Task
UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale
VmPFC: Cortex Préfrontal ventromédian
VTP: Pole Temporal Ventral
WCST: Wisconsin Card Sorting Test
WT: Wild Type
YAC: Yeast Artificial Chromosome

INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE 1 – Partie 1- La maladie de Huntington

I. La maladie de Huntington

A. Histoire de la maladie

Cette maladie, longtemps connue sous le nom de «Chorée ou danse de Saint Guy» désignait, à l'époque du moyen âge, des « *danses sacrées* ». En Rhénanie germanique, ces danses étaient fortement associées à un cadre religieux plutôt que médical. Les personnes se mettaient à danser et à chanter de façon involontaire, leur état psychique semblait altéré par des hallucinations, des cris comme s'ils étaient possédés par des démons. Pour certains, seule la pratique de l'exorcisme et la lecture de passages de l'évangile apaisaient la souffrance de ces personnes, pendant que d'autres se faisaient arrêter et condamner comme « sorciers », possédés par des démons (Hecker, 1862; Schechter, 1975).

En 1872, un jeune médecin, connu sous le nom de Georges Huntington, en décrivit une forme particulière, « héréditaire ». Il lui donna le nom de « maladie de Huntington » (MH) suite à la présentation de sa thèse en médecine « *On Chorea* » qui portait essentiellement sur la chorée de Sydenham. En voici un extrait : « *La maladie existe autant que je sache presque exclusivement à l'extrême Est de Long Island... La chorée héréditaire, comme je l'appellerai, est limitée à certaines familles, heureusement rares, et leur a été transmise tel un héritage des générations remontant à un très lointain passé. Elle présente tous les symptômes de la chorée commune mais à un niveau de gravité supérieur, survenant rarement avant l'âge adulte ou le milieu de la vie, s'aggravant graduellement mais sûrement pendant des années... Il y a trois particularités dans cette affection : sa nature héréditaire, sa tendance à la folie et au suicide, et sa gravité lorsqu'elle survient chez un adulte...* ».

Le travail de Huntington (1872) a permis, d'une part de reconstituer l'histoire de la maladie et, d'autre part de redonner une forme de dignité à ces gens pris à l'époque pour des « possédés », alors qu'ils n'étaient en fait que des personnes malades (Huntington, 1872).

B. Description de la maladie

La MH est une maladie neurodégénérative héréditaire, transmise de façon autosomale dominante, qui affecte préférentiellement le striatum à son stade précoce. L'affection peut s'étendre progressivement à d'autres structures cérébrales. Il n'existe aucun traitement curatif de la MH, si bien qu'elle progresse inexorablement vers la mort (Roze et al., 2011). La MH est caractérisée par une triade de symptômes moteurs, cognitifs et psychiatriques. Le premier signe moteur est une hyperkinésie, c'est-à-dire un excès de mouvements involontaires spontanés et irréguliers. Avant les premiers symptômes, les individus atteints de MH ne présentent aucune anomalie clinique détectable. Néanmoins, de subtils changements dans la personnalité, la cognition et le contrôle moteur apparaissent durant la période présymptomatique. Le diagnostic est possible lorsque les patients développent des mouvements choréiques, de l'incoordination, de l'impersistence motrice et des saccades oculaires ralenties (Walker, 2007). Par ailleurs, l'atteinte des fonctions cognitives accompagne les troubles moteurs et suit la progression de la maladie (Folstein et al., 1983). Enfin, les symptômes psychiatriques et comportementaux des patients incluent des troubles de l'humeur, de l'irritabilité, de l'apathie et de la dépression. Nous développerons ces troubles plus loin dans ce manuscrit.

C. Age d'apparition de la maladie

La MH affecte majoritairement les jeunes adultes âgés de 30 à 40 ans. Son issue reste fatale en moyenne après 17 ans d'évolution (Kremer et al., 1992; Bates et al., 2002). La MH peut néanmoins survenir entre 1 et 80 ans (Martin, 1984; Walker, 2007). Dans les formes juvéniles et infantiles de MH, les symptômes apparaissent très tôt au cours de la vie. Ces formes représentent environ 5 à 10 % des cas de patients avec MH (Roos et al., 1991). Les formes dites infantiles surviennent avant 10 ans et sont caractérisées par une modification du comportement et du caractère, puis par une détérioration cognitive rapide. Les troubles moteurs sont souvent caractérisés par un ralentissement des mouvements volontaires (bradykinésie). L'évolution des formes infantiles est rapide, le décès du patient intervenant la plupart du temps avant l'âge adulte (Turpin, 1993). Les formes dites juvéniles surviennent entre 10 et 20 ans et sont plus fréquentes que les formes infantiles. Comme ces dernières, elles sont caractérisées par une prépondérance des troubles comportementaux et des symptômes psychiatriques. Cependant, les troubles moteurs sont souvent présents dès le début de la maladie, se traduisent par des mouvements anormaux où prévalent les dystonies et évoluent rapidement. Ces formes infantiles et juvéniles sont caractérisées par une transmission paternelle préférentielle (Roos et al., 1991; Turpin, 1993). La pénétrance est complète lorsque le nombre de répétitions du

trinuécléotide atteint 41 ou plus, engendrant la forme de MH la plus répandue. Dans les cas sévères de MH infantile et juvénile, les répétitions sont supérieures à 60 (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Au-delà d'une répétition de 40 trinuécléotides, débute l'apparition de symptômes cliniques (Huntington's Disease Collaborative Group, 1993 ; Perlis et al., 2010 ; Roos, 2010). Selon Squitieri et al. (2006), 8% des cas de patients MH présentent des symptômes atypiques sans prédominance de chorée, de signes neurologiques ou de rigidité, probablement associés à une atrophie cérébrale plus étendue. Les patients présentent des épisodes épileptiques fréquents de type généralisé.

La prévalence de la MH s'avère stable et est estimée entre 5 et 7 individus affectés par 100 000 dans la plupart des populations caucasiennes (Walker, 2007). La MH affecte autant les hommes que les femmes, mais sa prévalence varie considérablement selon les communautés ethniques.

II. Origine génétique

A. Le gène

Le gène IT-15, responsable de la MH, a été découvert en 1993 (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993), sur le bras court du chromosome 4. Sa séquence codante contient une répétition du trinuécléotide CAG (codant pour l'acide aminé glutamine). La mutation à l'origine de la maladie consiste en une répétition anormale de ce trinuécléotide (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). La découverte du gène a suscité un grand espoir pour la compréhension du mécanisme à l'origine de la neurodégénérescence dans la MH (Mac Donald et al., 1993).

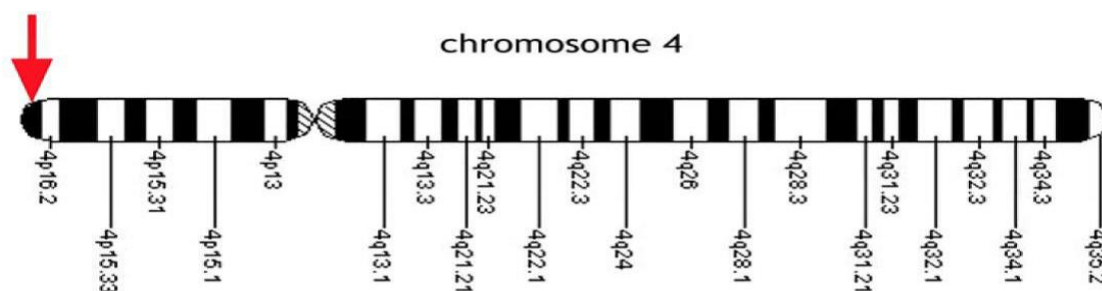


Figure 1. Localisation du Gène IT15, associé à la MH. La flèche indique la localisation du gène, sur le locus 4p16.3, à l'extrémité du bras court du chromosome 4.

B. La protéine Huntingtine (Htt)

La protéine Htt est exprimée de manière ubiquitaire et est localisée dans de nombreux compartiments cellulaires (Harjes et Wanker, 2003; Li et Li, 2004). La fonction de cette protéine Htt intervient à plusieurs niveaux cellulaires (Harjes et Wanker, 2003; Li et Li, 2004), ce qui complexifie sa fonction et ses effets pathologiques. Néanmoins, il semble qu'elle soit impliquée dans le transport axonal, nécessaire pour le développement embryonnaire, à la neurogenèse et la survie neuronale chez les mammifères (Parker et al., 2007; Charvin et al., 2005).

La mutation responsable de la MH résulte en une expansion polyglutaminique à l'extrémité N-terminale de la Htt (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Elle semble induire des changements dans la protéine, ce qui l'amène à former des agrégats intracellulaires qui, dans la plupart des cas, se manifestent sous forme d'inclusions nucléaires ou au niveau du corps de la cellule, des dendrites et des terminaisons nerveuses de neurones, ainsi que dans un certain nombre d'organites comme l'appareil de Golgi, le réticulum endoplasmique et les mitochondries. Les inclusions intranucléaires d'agrégats de huntingtine mutée conduisent à une dégénérescence cérébrale en premier lieu dans le striatum. Nous détaillerons ce point un peu plus loin dans le manuscrit.

III. Neuropathologie de la MH

A. Description anatomique des ganglions de la base

Les ganglions de la base (GB) sont constitués d'un groupe de noyaux sous-corticaux richement interconnectés comprenant le noyau caudé et le noyau lenticulaire, découpé en 2 structures d'origine embryologique différente : le putamen (PUT) et le pallidum (composé d'une partie interne et d'une partie externe). Le noyau caudé et le putamen forment le striatum dont la dégénérescence conduit à la MH et aux troubles hyperkinétiques. Les GB sont également constitués de formations sous-thalamiques et mésencéphaliques : le noyau sous thalamique (NST) qui constitue, avec le striatum, la deuxième voie d'entrées d'informations corticales des GB et le locus Niger (substance noire; SN). La SN comporte 2 parties dont la pars compacta (SNc, composée de neurones dopaminergiques) et la pars réticulata (SNr,

composée de neurones GABAergiques) qui est considérée comme la voie de sortie des GB (**Figure 2**).

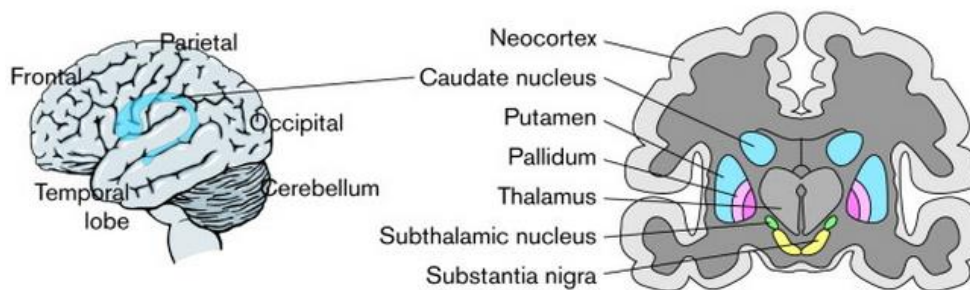


Figure 2. Anatomie de base du cerveau montrant les principales régions à l'intérieur des ganglions de la base : le striatum (bleu), qui est composé du noyau caudé et du putamen ; le pallidum (rose), qui se compose de segments externes et internes ; le noyau sous-thalamique (vert) ; et la substance noire (jaune) (Graybiel, 2000).

Le striatum

Le striatum représente la structure d'entrée des GB. Il est doté de fonctions sensimotrices et associatives. Il est divisé en 2 parties, dont le striatum dorsal (neostriatum), qui comprend la majeure partie du noyau caudé et du putamen et, le striatum ventral, qui comprend le noyau accumbens (NAc), la partie ventrale du putamen et la partie striatale du tubercule olfactif. Le striatum est composé de différents sous-types neuronaux qui sont des neurones épineux et des neurones non épineux. La vulnérabilité neuronale est précoce dans les régions dorsales et médiales, avec une perte progressive de neurones dans des régions ventrales et latérales au fur et à mesure que la maladie progresse. La perte la plus importante concerne les neurones GABAergiques épineux de taille moyenne (MSNs ; **Figure 3A**), constitués de nombreuses épines dendritiques et un axone long. Ils représentent de 90 à 95% de la population neuronale du striatum (Dawbarn et al., 1985). Ils contiennent des neuropeptides comme l'enképhaline (ENK) et la substance P (SP) et dégénèrent plus rapidement et plus sévèrement que les interneurones. Contrairement aux neurones épineux, les interneurones striataux ont un axone court et ne possèdent pas d'épine dendritique. Ils représentent 5 à 10% de la population neuronale du striatum. Les interneurones striataux sont essentiellement constitués des interneurones géants cholinergiques, qui sont généralement épargnés au cours de la MH (**Figure 3B**) et des interneurones GABAergiques (**Figure 3C**).

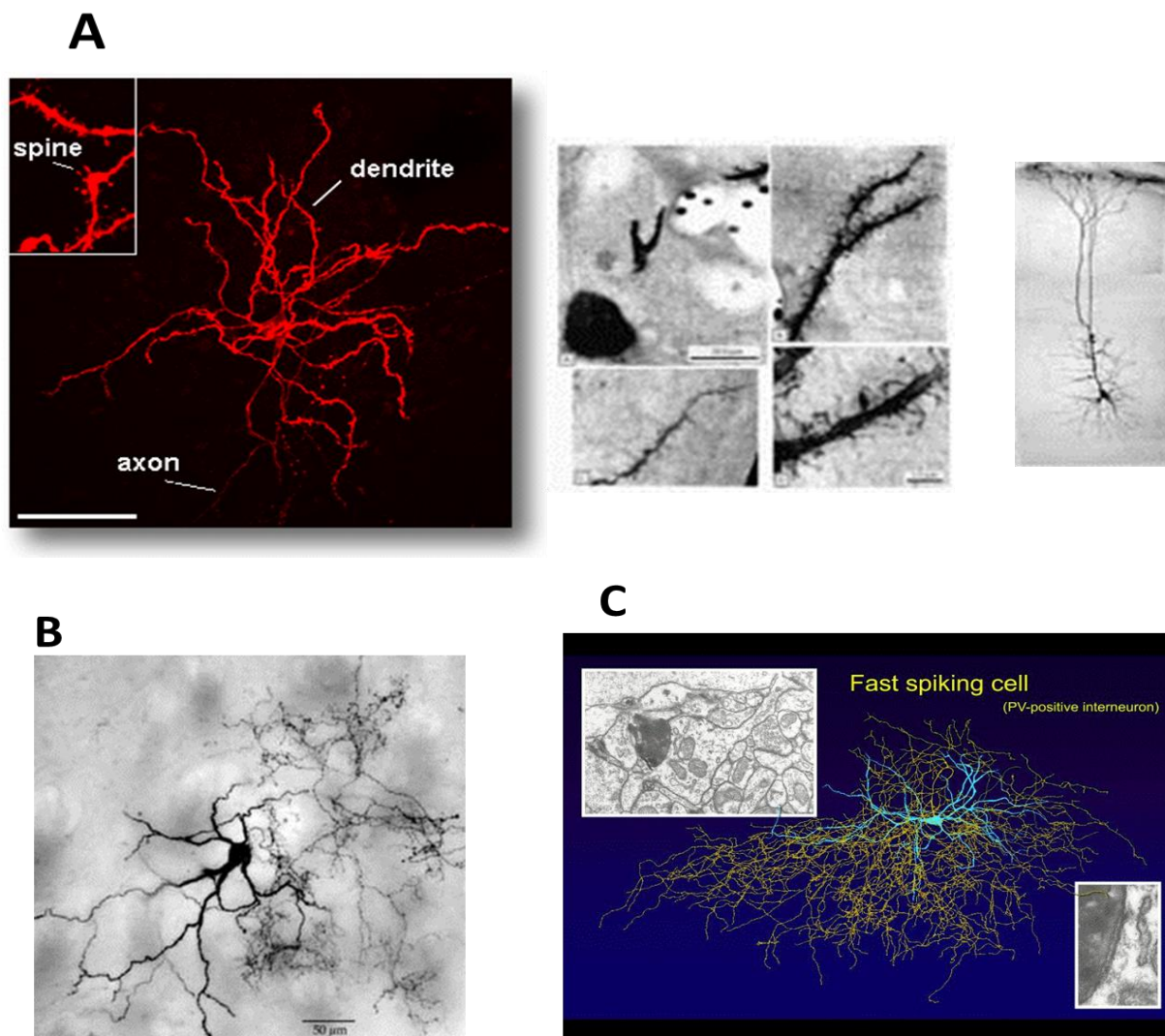


Figure 3. (A) Neurones épineux de taille moyenne dans le striatum, (B) Interneurones cholinergiques striataux, (C) Interneurones GABAergiques striataux.

Modèles d'organisation anatomo-fonctionnelle des GB

Les GB et le cortex sont étroitement interconnectés (pour une revue, voir Viallet, 2006). Le modèle simplifié ci-dessous indique, qu'à partir du cortex, l'information est traitée puis envoyée vers d'autres structures sous corticales qui projettent vers le striatum comme la substance noire, le thalamus, l'amygdale ou l'hippocampe). Ensuite, l'information est transmise au GPi, pour retourner vers le cortex via le thalamus (**Figure 4A**). Les GB sont organisés d'une manière topographique, divisés en 3 territoires fonctionnels : moteur, impliqué dans le contrôle et la préparation du mouvement ; associatif, impliqué dans la cognition ; limbique, impliqué dans le contrôle des émotions et la motivation. Le circuit associatif met en relation les régions

associatives du striatum (essentiellement le noyau caudé) avec le cortex préfrontal dorsolatéral (**Figure 4B**).

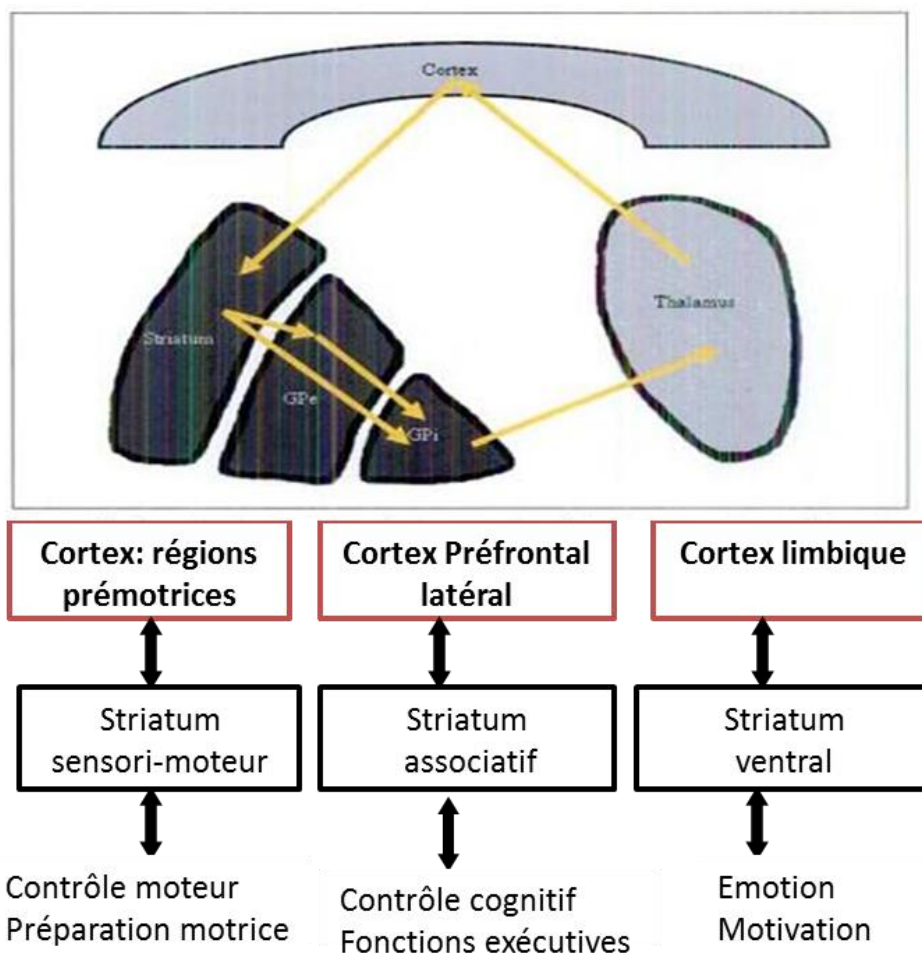


Figure 4A. La figure du haut représente l'organisation fonctionnelle des GB sous forme de boucles baso-thalamo-corticales. La figure du bas représente l'organisation fonctionnelle des GB avec ses spécialisations fonctionnelles (Dujardin Kathy, Neuropsychologie, 2008).

Différents modèles d'organisation fonctionnelle des GB ont été proposés, mais tous s'accordent à reconnaître 3 grands types de circuits : moteur, associatif et limbique. Celui de Joel et Weiner (2000) se compose de la sorte : l'aire motrice supplémentaire (AMS) projette vers le putamen postérieur et médian. Il reçoit des projections bilatérales des 2 cortex moteurs qui, à leur tour, projettent sur les structures efférentes du GPi ventral et de la SNr. Ces 2 noyaux projettent vers le thalamus. L'AMS fonctionne comme une aire associative qui reçoit des informations du cortex préfrontal dorsolatéral et orbitofrontal. Le circuit préfrontal dorsolatéral, indispensable au fonctionnement exécutif, projette sur la tête du noyau caudé qui, lui, projette sur le GPi/SNr (Owen, 2000 ; Koehlin et al., 2003). De ces noyaux, les projections gagnent les noyaux ventraux antérieurs et médio-dorsal du thalamus qui, en retour, projettent

sur le cortex préfrontal latéral. Le circuit ventral, territoire limbique impliqué dans l'état émotionnel, l'empathie et la cognition sociale, reçoit des afférences de l'amygdale et projette vers le cortex cingulaire antérieur (**Figure 4B**).

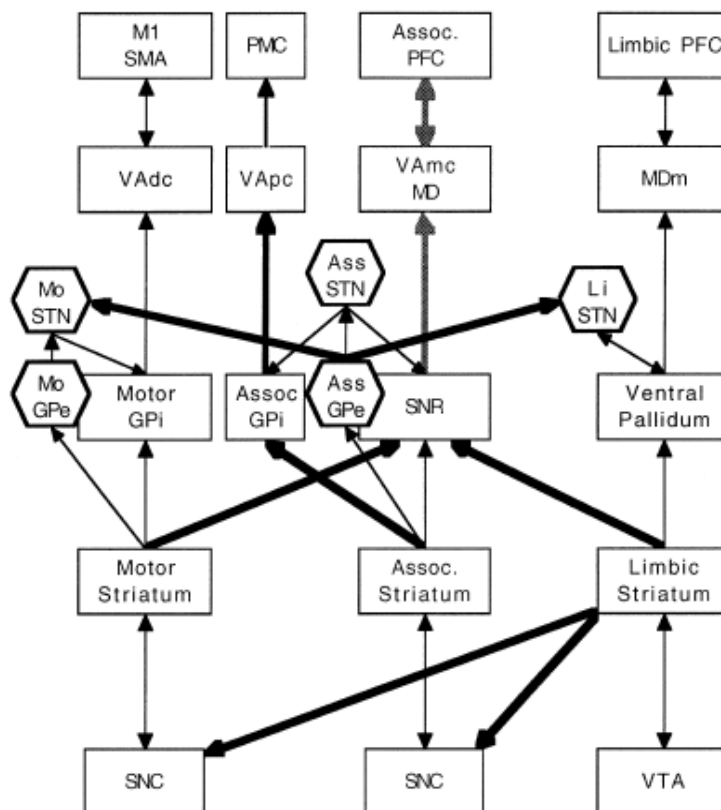


Figure 4B. Diagramme d'organisation structurelle des circuits moteurs, associatifs et limbiques (Joel et Weiner, 2000).

B. Dégénérescence neuronale

Sur le plan neuropathologique, la MH se caractérise essentiellement par une perte neuronale dans le striatum (Aylward et al., 2000) (**Figure 5**). Néanmoins, les données d'imagerie plus récentes montrent que si l'atrophie débute dans le striatum (Douaud et al., 2006; Bohanna et al., 2008), les régions corticales sont aussi touchées très précocement (Rosas et al., 2002; Kassubek et al., 2004; Henley et al., 2008). Dans cette logique, des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle au repos ont montré que les patients atteints d'une MH débutante présentent une réduction marquée de l'activité cérébrale dans le noyau caudé et le putamen, ainsi qu'un important hypométabolisme dans les régions préfrontales, cingulaires antérieures, pariétales inférieures, sensori-motrices et prémotrices (Allain et al., 2011a).

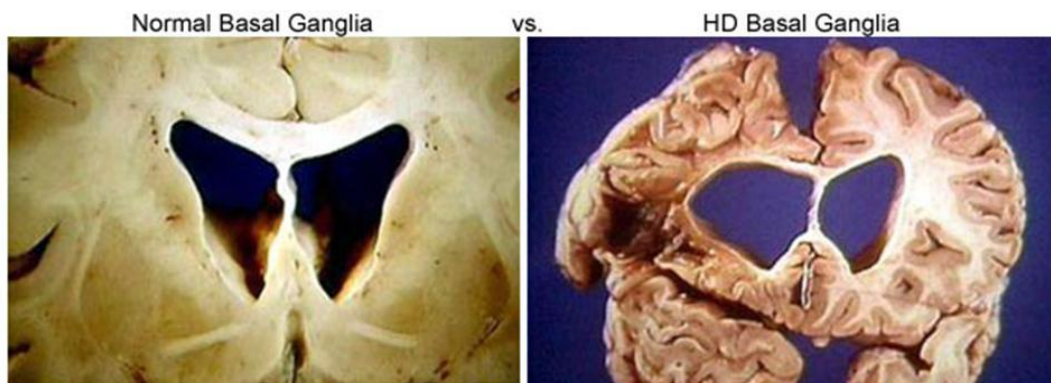


Figure 5. Atrophie cérébrale dans la MH. Cerveau d'un individu sain (à gauche) et d'un patient HD (à droite). On observe un très net élargissement des ventricules latéraux dû à l'atrophie du striatum et également une atrophie du cortex. On remarque également une diminution apparente de la substance blanche (Clichés P. Remy, URA-CEA-CNRS 2210, Orsay).

Selon Vonsattel et al. (1985), la neurodégénérescence a une orientation dorso-ventrale et médio-latérale dans le noyau caudé. La tête dorsale du noyau caudé (une composante du circuit de la boucle du Cortex Prefrontal Dorsolatéral ; DLPFC) serait affectée au début de la maladie. L'atteinte de la tête ventrale du noyau caudé (une composante du circuit du Cortex Orbitofrontal ; OFC) serait plus tardive dans la maladie (Hedreen et Folstein, 1995 ; Vonsattel et al., 1985). En effet, après avoir évalué l'atteinte striatale de 163 cerveaux post-mortem de patients avec MH, Vonsattel et al. (1985) ont fait une classification de la pathologie en 5 stades. **Au stade 0**, il y a une absence d'anomalie macroscopique en présence de signes cliniques de la maladie. **Au stade I**, il y a une perte neuronale de 50% dans la tête et la queue du noyau caudé, sans atteinte du corps du noyau caudé. **Au stade II**, les neurones épineux présentent une augmentation du nombre d'épines dendritiques, avec une croissance dendritique anormale. **Aux stades III et IV**, les épines dendritiques des neurones épineux sont réduites avec des irrégularités au niveau des dendrites. **Au stade V**, la perte neuronale dans le striatum atteint 95%. Le striatum ventral, constitué du noyau accumbens, est moins sévèrement et plus tardivement touché (Bots and Bruyn, 1981 ; de la Monte et al., 1988) (**Tableau 1**). Deux études récentes, appelées TRACK-HD, ont observé le cerveau de sujets porteurs de la mutation sans signe clinique de la maladie (présymptomatiques) et des patients symptomatiques précoces. L'observation a montré une dégénérescence plus rapide du noyau caudé et du putamen chez les porteurs de la mutation ainsi que des pertes précoces de la matière blanche cérébrale (Tabrizi et al., 2009, 2011).

Tableau 1. Anomalies macroscopiques et microscopiques des différents stades de la MH (Vonsattel et al., 1985)

| stades | Noyau Caudé | | | | | | Putamen | | |
|--------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------|-----------------------------|
| | <i>Partie médiane</i> | | | <i>Partie latérale</i> | | | Atro- phie | Perte neuro- nale | Gliose astrocy- taire |
| | atrophie | Perte neuro- nale | Gliose astro- cytaire | Atro- phie | Perte neuro- nale | Gliose astro- cytaire | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I | 0 | +/++ | +/++ | 0 | 0/+ | 0/+ | 0 | 0 | 0/+ |
| II | + | ++ | ++/+++ | + | + | +/++ | + | +/++ | +/++ |
| III | ++/+++ | +++ | +++ | ++/++ + | ++ | ++ | ++ | +++ (sup) ++ (inf) | |
| IV | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | +++ | ++++ | ++++ |

Bien que le striatum soit plus endommagé, une atteinte apparaît dans diverses régions neurales comme l'amygdale, le thalamus et l'hypothalamus. Des études d'IRM au repos ont montré une réduction du débit sanguin au niveau du cortex préfrontal et du cortex fronto-temporal. Cette réduction serait fortement associée aux troubles mnésiques et à certains troubles psychiatriques (Cabeza et Nyberg, 2000).

Le cortex préfrontal est une région impliquée dans l'activité motrice et les comportements cognitifs requérant un haut niveau d'intégration (Parent et Hazrati, 1995a, 1995b). Il reçoit des afférences limbiques (cortex cingulaire, amygdale, hypothalamus) et des afférences sensorielles, indispensables au maintien d'un équilibre interne (émotion, motivation) (Nauta, 1971) et aux processus mnésiques. Par ses convergences avec l'ensemble des messages sensoriels du cortex associatif et du striatum, il joue un rôle modulateur et participe à un réseau neuronal striato-thalamo-cortical très important. Cette anatomie explique qu'une lésion ou un dysfonctionnement de ces circuits entraîne des troubles des fonctions exécutives, des déficits comportementaux similaires à ceux observés en cas de lésion du cortex préfrontal dorsolatéral (Owen et al., 1992; Lewis et al., 2003) et ceux communs aux affections neurodégénératives sous-corticales (Albert, 1974).

Après avoir décrit la neuropathologie de la MH, nous allons nous intéresser aux modèles animaux de la MH.

IV. Modèles animaux de la MH



L'utilisation de modèles animaux de la MH est bénéfique, car elle permet aux scientifiques de tester des hypothèses spécifiques dans des conditions expérimentales très contrôlées, en employant des méthodes impossibles à utiliser chez l'homme pour des raisons techniques, pratiques ou éthiques. Afin d'évaluer la pertinence d'un modèle animal, il est nécessaire de garder en vue le but initial qui a motivé le développement de ce modèle. Ainsi, il a été convenu qu'un modèle animal pertinent doit reposer sur des critères fiables et valides (Willner, 1984; Hitzemann, 2000; Belzung et Lemoine, 2011).

Depuis l'identification du gène de la huntingtine et de la répétition du codon CAG, de nombreux modèles ont été mis au point pour l'étude de la MH. Leur évolution a suivi les progrès scientifiques dans le domaine de la génétique et de la biologie moléculaire. Historiquement, les premiers modèles animaux de maladies neurodégénératives ont été obtenus par l'administration de molécules provoquant des lésions dans des régions spécifiques du cerveau telles que la 6-hydroxydopamine, le kaïnate ou encore le quinolinate qui sont utiles pour modéliser la maladie de Parkinson (Young et al., 2009) et qui peuvent servir à produire des dégénérescences intrinsèques du striatum et donc reproduire la MH, en particulier le quinolinate qui cible davantage les neurones épineux. Ces molécules permettent de détruire des zones spécifiques du cerveau, et donc de créer un phénotype proche de celui de certaines pathologies. Elles ont permis de mieux comprendre les relations entre la neuroanatomie et les fonctions altérées. L'injection de substances neurotoxiques mitochondriales dans le striatum, comme l'acide 3-nitropropionique (3NP), provoque ainsi une mort cellulaire striatale. Elle a été proposée comme modèle phénotypique de la MH chez les rats et les primates non humains (Beal et al., 1993). L'administration continue de 3NP chez le rat produit une action inhibitrice

directe sur le complexe II de la chaîne respiratoire (ou succinate déshydrogénase). Cette action a été observée dans le striatum de patients atteints de MH (Brouillet et al., 1998). La neurotoxine produit préférentiellement des anomalies morphologiques et la mort cellulaire des neurones épineux de taille moyenne du striatum, avec une préservation des grands interneurons cholinergiques et des interneurons épineux à l'intérieur de la zone lésionnelle striatale (Beal et al., 1993; Brouillet et al., 1995). La mort cellulaire produite par la neurotoxine 3NP, *in vitro* et *in vivo*, implique l'apoptose (Alexi et al., 1998; Kim et al., 2000). Des données ont montré des déficits moteurs et cognitifs chez un modèle de rat 3NP associés à un processus neurodégénératif affectant principalement le striatum (El Massioui et al., 2001). Les rats ont développé des problèmes moteurs pendant les 5 jours de perfusion sous-cutanée de 3NP. Ils se sont aggravés 3 semaines plus tard, entraînant ainsi une bradykinésie, une anomalie de la démarche et une dystonie des membres postérieurs. Par ailleurs, les rats ont montré des déficits dans l'inhibition de réponses, avec une tendance marquée à la persévération les conduisant ainsi à un retard évident dans l'apprentissage d'une tâche d'alternance renforcée. Néanmoins, ils ne présentaient pas de déficit mnésique suite à l'introduction d'un délai. Six mois plus tard, des analyses histologiques ont montré une neurodégénérescence sévère dans le striatum latéral, accompagnée de pertes de cellules dans le pallidum. Les auteurs ont suggéré que le modèle de rat 3NP peut fournir un modèle utile pour l'étude de certains aspects fondamentaux de la physiopathologie de la MH et l'évaluation de l'efficacité fonctionnelle de nouvelles stratégies thérapeutiques (El Massioui et al., 2001).

A. Les modèles génétiques murins de la MH

Modèle souris R6/2

Les modèles transgéniques, qui expriment des formes tronquées de l'allèle mutant MH humain, présentent tous des dysfonctionnements moteurs graves dès les premiers mois de vie (4-5 semaines pour les R6/2, 18-22 semaines pour les R6/1 et 11-13 semaines pour les N171-82Q) (Nguyen et al., 2006; Heng et al., 2008). Nous allons essentiellement nous intéresser à la lignée R6/2 qui est la plus largement utilisée et qui fournit des paramètres expérimentaux clairs. Le modèle R6/2 exprime l'exon 1 du fragment de *htt* avec une répétition du codon CAG compris entre 148-153 répétitions, exprimées à partir d'un lieu inconnu dans le génome de la souris. Les souris atteignent la maturité sexuelle à 6 semaines et vivent au-delà de 2 ans. Elles affichent un phénotype agressif et semblent être hyperactives dans un premier temps, puis

hypoactives dans un second. L'évaluation cognitive par des tâches d'apprentissage et de mémoire montrent des anomalies dès l'âge de 3,5 semaines. Les tâches motrices simples, comme le Rotorod, révèlent des déficits à l'âge de 5 semaines (Carter et al., 1999; Lione et al., 1999; Stack et al., 2005). L'étude neuroanatomique montre une réduction progressive du volume du striatum, avec essentiellement une réduction du nombre de neurones du striatum à 12 semaines et une mort neuronale à 12-15 semaines (Hickey et al., 2005; Mangiarini et al., 1996 ; Stack et al., 2005). Au stade terminal de la maladie, le cerveau des souris R6/2 révèle de nombreuses inclusions nucléaires et des agrégats huntingtin-positifs au niveau du neuropile (Morton et al., 2000 ; Stack et al., 2005). En 12 semaines, il y a une réduction de 26% du nombre des neurones du striatum et de 41% du volume striatal. Toutefois, le volume total du cerveau est également réduit de 44% (Stack et al., 2005). L'expression de nombreux récepteurs est altérée au niveau du striatum (diminution des récepteurs de type 1 metabotropiques GluR (mGluR1, mGluR2, mGluR3) et importante réduction des récepteurs D1 et D2. Cette réduction précède les symptômes cliniques chez ces souris R6/2 (Cha et al., 1998). Le phénotype agressif de la lignée R6/2 est très utile pour la pharmacologie préclinique et est un analogue neuropathologique exact de la MH chez l'adulte. Le modèle R6/2 reste potentiellement un bon modèle compte tenu de l'apparition précoce des symptômes et de la pathologie diffuse.

Modèle souris YAC128

Le YAC128 est un chromosome artificiel de levure (Yeast artificial chromosome, YAC) ou un chromosome artificiel de bactérie (Bacterial artificial chromosome, BAC) exprimant la HTT humaine totale. Ce modèle, très utilisé, est produit et caractérisé par le laboratoire Hayden (Slow et al., 2003; Van Raamsdonk et al., 2005a). Les modèles YAC expriment une huntingtine contenant respectivement 72 ou 128 glutamines (YAC 72 et YAC 128, Hodgson et al., 1999). Les auteurs ont montré une atrophie striatale modeste à 9 mois et une atrophie corticale et striatale à 12 mois (diminution de volume de 10-15% et 7-8% respectivement). Contrairement aux souris R6/2, chez qui il y a probablement une perte cérébrale diffuse, d'autres régions cérébrales telles que le cervelet et l'hippocampe présentent un volume normal (Van Raamsdonk et al., 2005b). Un degré modeste de perte de neurones du striatum, environ 15%, est présent à 12 mois. L'augmentation de la Huntingtine mutée (*mhtt*) est particulièrement élevée jusqu'à 18 mois. La *mhtt* apparaît au niveau nucléaire, dans le striatum, à partir de 2 mois et coïncide avec l'apparition des désordres comportementaux. A 3 mois, elle devient abondante dans les neurones du striatum, les aires corticales, l'hippocampe et les

neurones du cervelet. A 6 mois, l'immunoréactivité pour la huntingtine mutée est visible dans de nombreux neurones (Van Raamsdonk et al., 2005b). Les Souris YAC128 présentent des anomalies motrices au test du Rotorod dès 3 mois, alors que les déficits comportementaux sont progressifs dès 12 mois. Dans ce test, l'animal est placé sur un tambour à voies multiples qui tourne. Lorsque l'animal tombe, en toute sécurité dans son propre couloir, le temps de chute (en minutes et secondes) et la vitesse de rotation sont automatiquement enregistrés. Les souris YAC 128 présentent des anomalies cognitives précédant des déficits moteurs (Van Raamsdonk et al., 2005b). Les souris YAC128 ont une caractéristique surprenante car, à l'âge de 12 mois, malgré la présence d'anomalies comportementales et la perte de neurones du striatum, elles ne présentent pas de diminution de sites de liaison des récepteurs de neurotransmetteurs du striatum (Benn et al., 2007).

Modèle souris Knock-in

Ces modèles sont construits en remplaçant l'exon 1 de la protéine murine par une séquence chimérique humain/souris incluant un tronçon de polyQ de longueur variable et sont donc appelés modèles «knock-in» (KI). Ils expriment le gène muté sous le contrôle du promoteur murin endogène. Ainsi, la *mhtt* est exprimée à un niveau endogène et non pas surexprimée, comme c'est le cas dans les autres modèles transgéniques. Cela pourrait expliquer le phénotype modéré des souris KI par rapport au phénotype plus agressif observé dans les modèles transgéniques. A l'exception faite des souris HdhQ140, chez qui la survenue de déficits moteurs est relativement précoce, les autres souches présentent très peu ou pas de dysfonctionnement moteur observable et aucune réduction de la durée de vie. Ces modèles KI reproduisent fidèlement la MH à un stade tardif, mais ne répliquent pas les altérations de la fonction motrice. Par ailleurs, la perte de cellules striatales est inexistante ou très limitée dans ces modèles (Lin et al., 2001; Shelbourne et al., 1999; Wheeler et al., 2002; Yu et al., 2003), exception faite des souris HdhQ140 qui présentent une neurodégénérescence tardive dans le striatum (Hickey et al., 2008). Par conséquent, les modèles knock-in peuvent être particulièrement utiles pour étudier les premiers symptômes de la maladie parmi lesquels les troubles anxio-dépressifs, et ce, indépendamment des déficiences motrices. Les souris KI sont les seuls modèles qui n'expriment pas la forme sauvage de la *htt*, permettant ainsi une observation des effets de la perte de fonction potentielle de la protéine normale.

Modèles souris HdhQ94 et Hdh Q140

Les lignées HdhQ94 HdhQ140 sont basées sur un remplacement du gène cible de l'exon 1 de la huntingtine Hdh par celui de la HTT humaine. Ce modèle présente une répétition de 94 ou 140 CAG. Chez les souris HdhQ94, les troubles moteurs apparaissent à 2 mois, avec une diminution locomotrice à 4 et 6 mois (Menalled et al., 2002). Par ailleurs, une diminution striatale de l'expression de l'ARNm enképhaline s'observe à 4 mois. Les souris âgées de 18 à 26 mois présentent une diminution du volume du striatum d'environ 15% mais le nombre de neurones du striatum reste normal. Des agrégats nucléaires sont observés dans de nombreux neurones du striatum. Ils sont rares dans le cortex et absents dans la formation hippocampique à l'âge de 6 mois. Il n'y a aucune marque d'agrégats cytoplasmiques dans d'autres régions. Les souris HdhQ140 présentent des caractéristiques similaires mais plus prononcées, avec des troubles moteurs à 1 mois suivis d'une diminution de l'activité motrice à 4 mois (Menalled et al., 2003). L'évaluation à 12 mois montre des changements significatifs dans la démarche de la souris mutante. L'immunoréactivité nucléaire révèle des micros agrégats à 2 mois, qui deviennent plus intenses à 4 mois. D'autres régions du cerveau, y compris le bulbe olfactif, le noyau olfactif antérieur et le cortex piriforme, présentent une forte immunoréactivité nucléaire à 6 mois. Par ailleurs, les agrégats dans le neuropile sont particulièrement importants dans la formation hippocampique, certaines lames corticales, le globus pallidus, le noyau entopédonculaire et la substance noire réticulée.

Modèles souris Hdh (CAG) 150

Le modèle Hdh^(CAG) 150 est un modèle purement murin, avec environ 150 répétitions de CAG inversés dans l'exon 1 de la huntingtine homologue (Heng et al., 2007; Lin et al., 2001; Tallaksen-Greene et al., 2005). Ce modèle présente un phénotype apparemment normal jusqu'à l'âge d'un an. Agés de 2 ans, les souris homozygotes Hdh^(CAG) 150 présentent une perte de poids, une diminution de l'activité locomotrice et des performances motrices anormales. Les deux modèles de souris Hdh^(CAG)150 homozygotes et hétérozygotes âgés de 2 ans affichent des performances anormales sur une tâche de poutre d'équilibre et d'analyse de l'empreinte. Des changements significatifs apparaissent dans la démarche sur la tâche de faisceau chez certains mutants homozygotes dès l'âge d'un an. L'évaluation de jeunes souris Hdh^(CAG) 150, âgées de moins d'un an, n'a montré aucune anomalie au test du labyrinthe de Morris et dans un test de conditionnement de la peur (Heng et al., 2007). Les analyses stéréologiques ont montré une perte neuronale d'environ 50 % chez les souris hétérozygotes et homozygotes Hdh^(CAG) 150

âgées de 2 ans, bien que seules les souris homozygotes Hdh^(CAG) 150 présentent une perte du volume du striatum (Heng et al., 2007). Ces faits suggèrent plutôt un dysfonctionnement neuronal qu'une mort neuronale chez les souris hétérozygotes Hdh^(CAG) 150.

Voici 2 autres modèles de la MH, les modèles rats transgéniques tgHD et BACHD, que nous avons utilisés pour notre étude. La description neuropathologique de ces animaux est décrite plus bas dans le manuscrit.

Modèle rat tgHD

Le modèle TgHD (appelé modèle « fragmentaire ») a été conçu par l'équipe de von Horstën en insérant un fragment de la séquence N-terminale d'un patient avec une répétition de 51 CAG. Ce phénotype est proche de la forme tardive de la MH et les premiers symptômes apparaissent vers l'âge de 6 mois, sauf les troubles émotionnels qui peuvent apparaître plus précocement (von Horstën et al., 2003). Les rats tgHD présentent une perte de poids et sont 20% plus légers que les contrôles à 24 mois (Wild-type).

Modèle rat BACHD

Le modèle BACHD (appelé modèle « full length ») porte une mutation du gène humain avec 97 répétitions CAA/CAG) et possède un phénotype proche de la forme précoce de la maladie, les premiers symptômes apparaissant vers l'âge de 1 mois. Les premières descriptions des symptômes développés par ce modèle ont été faites dans l'article de Yu-Taeger et al. (2012). Les auteurs ont comparés 2 lignées de rats transgéniques BACHD : les rats TG5 et TG9 qu'ils ont comparés à des rats contrôles WT.

B. Comparaison des modèles

Bien que la validité prédictive des modèles génétiques de rongeurs MH soit inconnue, les modèles transgéniques de pleine longueur et les modèles knock-in semblent posséder une bonne validité de construction comparés aux modèles transgéniques fragmentaires. Les lignées de souris R6/1 et R6/2 ou encore le modèle de rat tgHD expriment une forme tronquée de la *htt* qui serait plus toxique que la protéine pleine longueur dans des études in vitro et s'accumulerait dans différentes régions de la cellule pour induire toxicité et mort cellulaire. Ces modèles développent des phénotypes très agressifs et présentent tous des dysfonctionnement moteurs

graves dès les premiers mois de vie, à savoir après 4 à 5 semaines pour les souris R6/2, environ 6-10 mois pour le modèle rat (von Horsten et al., 2003 ; Nguyen et al., 2006 ; Hodges et al., 2008). Contrairement à ces modèles, les modèles transgéniques pleine longueur, comme le modèle YAC ou le modèle BAC offrent des paramètres comportementaux et pathologiques bien caractérisés. De manière intéressante, les modèles murins à YAC développent des déficits moteurs plus tardivement que les modèles transgéniques avec *htt* tronquée, ce qui laisse plus de temps pour étudier les comportements anxigènes. Cependant, cette altération motrice tardive ne semble pas être liée à la présence de la protéine pleine longueur puisque le modèle BAC développe un déficit moteur précoce comme les souris R6/2, ce qui indique que d'autres paramètres tels que le niveau d'expression de la protéine HTT sont également à prendre en compte. Dans les modèles pleine longueur YAC et BAC, la perte neuronale se produit tardivement (9 mois chez les BACHD et 12 mois chez les YAC 72 et 128) et reste essentiellement limitée au striatum (Hodgson et al., 1999; Slow et al., 2003; Van Raamsdonk et al., 2005a). Bien que les souris R6/2 présentent des symptômes et une mort très précoce vers l'âge de 3-6 mois, elles ne présentent pas, ou très tard, de dégénérescence neuronale majeure. Parmi tous ces modèles, le modèle BACHD, développé par Yu-Taeger et al. (2012), est le modèle qui caractérise au plus près la MH à travers les domaines moléculaires, comportementaux et anatomiques et à travers l'expression de la *mhtt* pleine longueur sous le contrôle du promoteur de HTT humaine. Ce n'est pas le cas du modèle TgHD à qui il manque cette pleine longueur et dont certains aspects de la maladie humaine restent imparfaitement répliqués (von Hörsten et al., 2003).

V. Neuropathologie des animaux tgHD et BACHD

A. Rats transgéniques tgHD

Dans la première publication sur les rats tgHD, von Horsten et al. (2003) ont montré un élargissement des ventricules cérébraux latéraux et des lésions focales dans le striatum des rats tgHD homozygotes âgés de 8 mois. Dans une étude ultérieure, la perte des neurones et la présence d'agrégats au niveau du striatum au cours de la maladie ont été documentées, ainsi que la réduction du volume du striatum dans le cerveau de rats tgHD âgés de 12 mois par rapport à la même portée de type sauvage (Nguyen et al., 2006). Cette réduction de volume, liée à l'âge, est plus prononcée dans la partie médiane du striatum, correspondant à des régions où les premiers changements neuropathologiques sont observés dans la MH chez l'homme (Vonsattel et al., 1985). Par ailleurs, l'examen neuropathologique chez les rats tgHD révèle des

agrégats au niveau du neuropile et des inclusions nucléaires, principalement exprimés dans le striatum, avec des agrégats occasionnels observés dans le cortex à 18 mois. Certaines études notent une réduction de la prolifération cellulaire chez des rats tgHD âgés de 12 mois (Kandasamy et al., 2010). La survie des cellules nouvellement formées, la différenciation neuronale et la maturation sont également touchées. La progression neuronale ne s'effectue pas normalement et les neurones restent « bloqués » et s'accumulent à un stade immature. Il apparaît également que moins de cellules nouvellement générées se différencient en neurones. Cela semble être dû à des cellules souches qui demeurent dans un stade quiescent. **La figure 6** montre la répartition d'agrégats chez des rats transgéniques tgHD principalement présents dans le striatum. Ce schéma de répartition est similaire à celui de la condition humaine (Gutkunst et al., 1999).

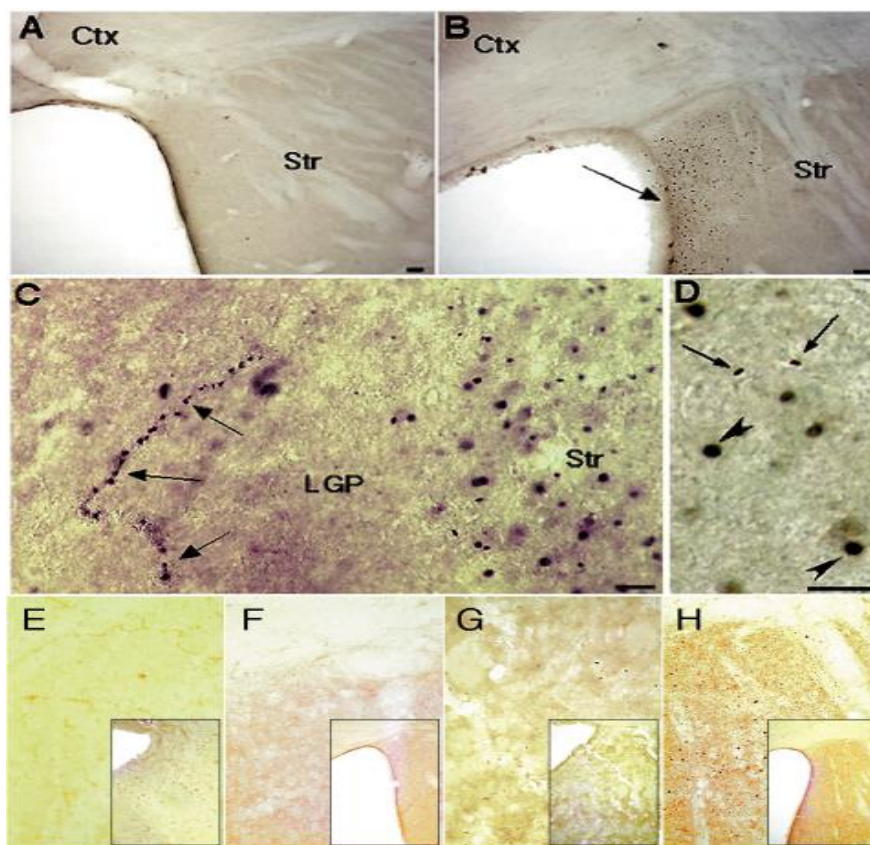


Figure 6. Immunocoloration EM48 de cerveau de type sauvage et de rats tgHD.

Faible grossissement de micrographies de cerveaux de rats de type sauvage (A) et transgéniques tgHD (B). Notez que le produit d'immunoréactivité EM48 est particulièrement riche dans la partie ventrale du striatum (Str) près du ventricule (flèche) dans le cerveau du rat tgHD. Ctx, cortex. La barre d'échelle, 50 μ m. (C) Dans la partie caudé du striatum des rats tgHD, on note de nombreux agrégats au niveau des noyaux et de petits agrégats dans le neuropile. Les agrégats dans le neuropile (flèches) sont également présents dans le globus pallidus latéral (LGP). La barre d'échelle, 25 μ m. (D) Fort grossissement montrant à la fois les inclusions marquées par EM48 au niveau du noyau (têtes de flèche) et du neuropile (flèches) présentes dans le striatum de cerveau de rat tgHD. (E-H) micrographies

correspondantes de coupes coronales au niveau du bregma de cerveaux de rats TgHD âgés de 1 mois **(E)**, 6 mois **(F)**, 12 mois **(G)** ou 24 mois. La barre d'échelle : 10 μ m (von Hörsten et al., 2003).

Une analyse stéréologique a montré une perte significative de neurones dans le striatum et dans la couche V du cortex frontal chez les rats tgHD âgés de 12 mois. De plus, l'examen microscopique approfondi a révélé une morphologie anormale des neurones striataux et aucun signe d'activation d'astroglie (Miller et al., 2010). Une autre étude, particulièrement importante, a montré d'abondantes cellules pyramidales sombres, pycnotiques (cellules dont le noyau a subi des transformations qui conduisent à sa mort) dans la couche V du cortex frontal des rats tgHD (Vlamings et al., 2012), déjà observées dans le cortex moteur des patients HD (MacDonald et Halliday, 2002). En outre, l'accumulation de matière renforcée auto-fluorescente, la lipofuscine, a été observée spécifiquement dans les cellules pyramidales de la couche V de rats tgHD, ressemblant à celles présentes dans la MH chez l'homme. Ces résultats indiquent des processus neurodégénératifs chroniques dans le cortex moteur de rats tgHD (Vlamings et al., 2012).

Dans une étude histopathologique, Jahanshahi et al. (2010) ont testé l'hypothèse selon laquelle des taux élevés de DA au niveau du striatum seraient consécutifs à des changements dans la substance noire (SN) et l'aire tegmentale ventrale (ATV), 2 régions représentant les principales sources de dopamine du striatum (Haber et Fudge, 1997; Joel et Weiner, 2000). Les résultats ont montré une expression accrue de TH dans le striatum et une augmentation du nombre de cellules contenant la TH dans les 2 structures neuronales (SNc et ATV) chez les rats tgHD comparés aux rats témoins. Ces résultats sont comparables aux observations post-mortems chez le patient MH (Bird et al., 1980; Spokes, 1980). De plus, une réduction de la densité des récepteurs D1 au niveau du striatum a été observée chez des rats TgHD de 14 mois (Bode et al., 2008), ainsi qu'une diminution des liaisons des récepteurs D1 et D2 striataux à l'âge de 24 mois (Bauer et al., 2005; von Horsten et al., 2003). Chez le patient, des études post-mortem ont montré un niveau significativement élevé de dopamine (DA) dans le striatum dorsal et ventral comparé aux sujets sains (Bird, 1980 ; Spokes, 1980), ainsi qu'une atrophie de la substance noire (Oyanagi et al., 1989; Gibb, 1991; Vonsattel et al., 2008). In vivo, l'inactivation du transporteur de la dopamine chez des souris exprimant la huntingtine mutée produit également une augmentation des agrégats cérébraux et augmente la symptomatologie motrice des animaux (Sotnikova et al., 2006). Parmi toutes les régions innervées par les afférences dopaminergiques, le striatum est la structure cérébrale qui reçoit la plus grande quantité de DA. De manière intéressante, d'une part la DA aggrave la mort neuronale induite

par la *mhtt* et, d'autre part, la DA accroît la formation d'agrégats cellulaires via l'activation du récepteur D2 connu pour être préférentiellement localisé à la surface des neurones enképhalinergiques qui sont les plus vulnérables dans la maladie (Charvin et al., 2005).

En dehors de la DA, une étude par Tomographie par Emission de Positons Fluorodéoxyglucose (TEFP) a relevé des réductions de glucose dans le striatum des rats tgHD âgés de 8 mois (von Hörsten et al., 2003).

B. Rats transgéniques BACHD

Comme le montre la **figure 7**, les agrégats de *mhtt* du modèle de rats BACHD TG5 et TG9 âgés de 12 mois sont largement distribués dans le néocortex et les zones limbiques comprenant le noyau accumbens, l'hippocampe (en particulier dans la région CA3) et l'amygdale, avec une faible distribution dans l'hypothalamus et dans la plupart des noyaux thalamiques (Yu-Taeger et al., 2012). En comparaison, très peu d'agrégats ont été détectés dans le noyau caudé dorsolatéral, le globus pallidus latéral et la substance noire. Le cortex cérébelleux montre quelques petits agrégats. Par ailleurs, comme le montre la **figure 8**, la taille et le nombre d'agrégats augmentent en fonction de l'âge avec des agrégats plus grands et plus abondants dans l'amygdale, dans la région CA3 de l'hippocampe et du cortex cérébral. L'accumulation nucléaire de la huntingtine N-terminale n'a été observée que dans les couches extérieures du cortex cérébral, dans le striatum, et dans les cellules granulaires du gyrus denté chez les rats âgés (après 9 mois) (**figures 7 et 8**). Les agrégats de la *mhtt* sont plus importants chez les rats TG5 que chez les rats TG9 aux différents âges. Aucune immunoréactivité n'a été observée chez les rats WT.

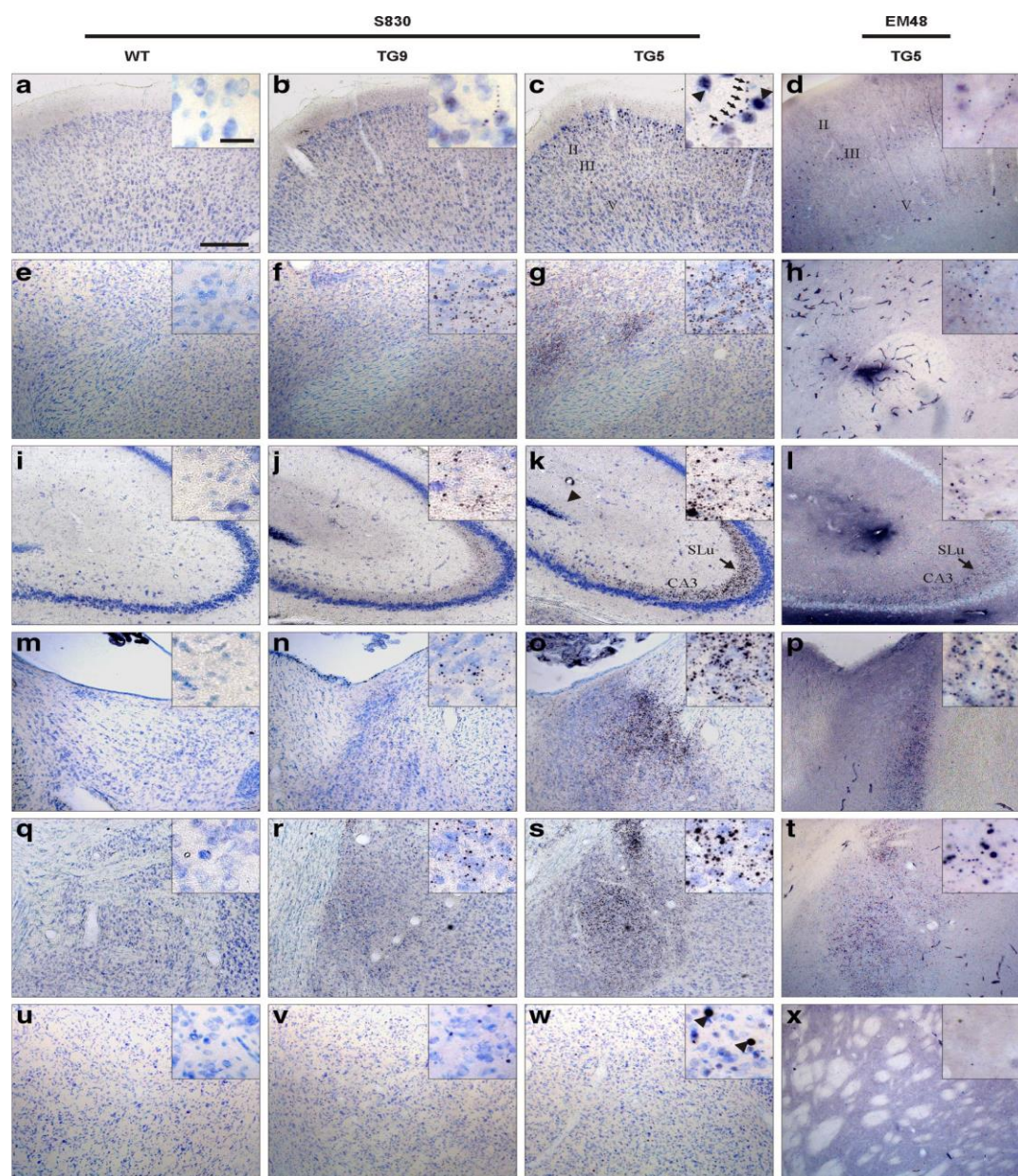


Figure 7. Agrégats de *mhtt* observés dans un modèle de rats BACHD TG9 et TG5 (Yu-Taeger et al., 2012). La taille et la formation d'agrégats sont plus abondantes dans le cortex (**a-d**), le noyau accumbens (**e-h**), et l'hippocampe (**i-l**) et fortement exprimée dans la région de l'hippocampe (**flèches K et L**), noyau du lit de la strie terminale (NLST) (**m-p**), et de l'amygdale (**q-t**). Peu d'agrégats ont été trouvés dans le putamen (**u-x**).

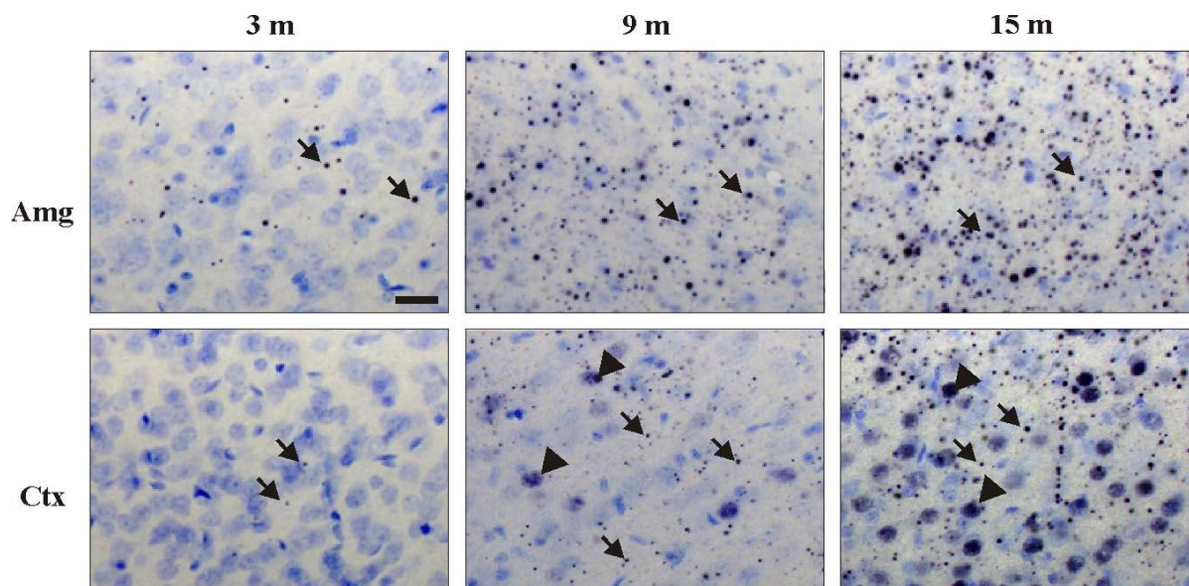


Figure 8. Accumulation spatio-temporelle de *mhtt* dans l'amygdale (Amg) et le cortex (CTX) des cerveaux de rats TG5. Une augmentation du nombre et de la taille des agrégats dans le neuropile (petites flèches) a été observée dans les deux régions au cours du vieillissement; des accumulations nucléaires de *mhtt* (grosses flèches) sont apparues seulement dans le cortex à 9 mois et de plus en plus abondantes à 15 mois.

La neurodégénérescence et la localisation subcellulaire des agrégats de la *mhtt* des rats TG5 à un stade avancé de la maladie ont montré une forte localisation d'agrégats dans les neuropiles. Les dépôts de la *mhtt* ont été principalement détectés dans les axones et les terminaisons synaptiques. Les neurones dégénérés sombres ont été observés dans le noyau accumbens (NA), le noyau du lit de la strie terminale (NLST) et le cortex (CTX).

Après avoir décrit la neuropathologie de la MH chez l'homme et l'animal, nous allons développer les troubles moteurs, cognitifs, psychiatriques et/ou comportementaux dans la MH, chez l'homme et les animaux TgHD et BACHD.

CHAPITRE 1 – Partie 2 – Processus cognitifs et comportementaux dans la MH chez l'homme et l'animal

I. Aspects cognitifs et psychiatriques de la MH

Cliniquement, la MH est caractérisée par une triade de symptômes moteurs, cognitifs et neuropsychiatriques (Lawrence et al., 1998 ; Snowden et al., 2002). On peut cependant distinguer selon l'évolution clinique, 3 formes de MH :

- La forme commune comportant une phase présymptomatique longue,
- La forme précoce, marquée par des symptômes de type moteurs et cognitifs,
- La forme tardive, c'est-à-dire la phase symptomatique progressive marquée par des signes moteurs, cognitifs et psychiatriques.

Il existe une forte corrélation entre le nombre de répétitions CAG dans le gène *IT15* et l'apparition des symptômes : plus la répétition est longue, plus les symptômes apparaissent précocement (**Figure 9**).

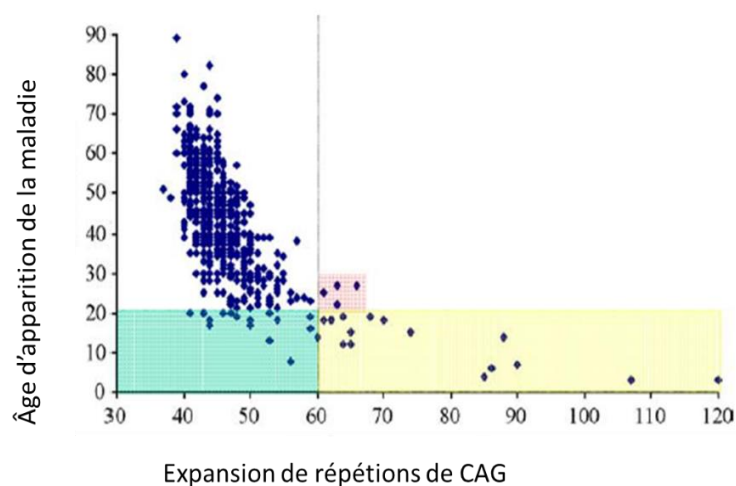


Figure 9. Corrélation entre l'âge d'apparition des symptômes et le nombre de répétitions de CAG (Charvin et al., 2005).

A. Symptôme moteurs

Parmi les troubles moteurs, la chorée est au premier plan des cas adultes. Selon la *World Federation of Neurology*, la chorée se traduit par une «*succession de mouvements spontanés excessifs, abrupts, imprévisibles et irréguliers* ». Au début de la maladie, la chorée se présente de manière assez discrète, caractérisée par des mouvements gestuels (haussements de sourcils, de clignements, de pianotage des doigts, de gestes stéréotypés). Ces mouvements choréiques sont très souvent majorés par la fatigue, l'émotion ou le stress. Au début de la maladie, les patients ne sont pas conscients de leurs mouvements involontaires (Snowden et al., 1998). Plus tardivement, d'autres troubles apparaissent comme une hypotonie caractérisée par des mouvements de plus en plus amples, incontrôlables et fréquents, des troubles oculomoteurs se traduisant par un ralentissement et une difficulté d'initiation des saccades et de mouvements de poursuite oculaire saccadés (Leigh et al., 1983), une bradykinésie caractérisée par des mouvements répétés, par exemple d'ouverture et fermeture de la main. Un peu plus tardivement, se présentent des mouvements dystoniques des membres, c'est-à-dire une baisse du tonus musculaire du tronc et de la face (Louis et al., 2000) et une dysarthrie causée par des mouvements involontaires respiratoires et pharyngés qui rend parfois la parole incompréhensible, avec une parole saccadée et un débit irrégulier. Les signes moteurs s'aggravent progressivement provoquant des difficultés de la marche, des chutes fréquentes et une perte d'autonomie. Les patients présentent des troubles de la déglutition, des troubles dysautonomiques (troubles sphinctériens : fuites, mictions impérieuses), une hypersudation majorée par l'émotion, des troubles sexuels ainsi que des anomalies métaboliques, notamment un hypercatabolisme qui provoque une perte de poids quasi constante (Petersen et Bjorkqvist, 2006).

B. Symptômes cognitifs

Les changements cognitifs, caractéristiques de la MH, sont discrets, voire inexistant chez certains patients au début de la maladie. La détérioration cognitive progresse peu à peu et peut précéder les troubles moteurs de quelques années (Lawrence et al. 1998; Lemiere et al. 2002; Brandt et al., 2002). La progression de la MH ne perturbe pas les fonctions intellectuelles de façon uniforme mais semble, d'abord, se focaliser préférentiellement sur certaines fonctions. Selon Bachoud-Lévi et al. (2001), un ralentissement de la pensée, des troubles de la mémoire (troubles de l'apprentissage, troubles du rappel amélioré par l'indication), des troubles de

l'attention et du fonctionnement exécutif (Craufurd et Snowden, 2002; Watkins et al., 2000) sans atteinte des fonctions instrumentales apparaissent au premier plan. Les troubles du langage, des gestes et les troubles visuo-spatiaux apparaissent aux stades plus sévères, après 5 à 10 ans d'évolution. Néanmoins, les troubles du langage peuvent survenir à un stade précoce.

Troubles des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont un ensemble de processus cognitifs dynamiques permettant l'adaptation du comportement à un contexte particulier. Elles regroupent des capacités de flexibilité mentale, d'inhibition, de mise à jour, de planification, de résolution de problèmes, de raisonnement logique, permettant ainsi la réalisation de tâches complexes au quotidien (Duval, 2011b, p.150).

Les patients avec MH présentent des difficultés de flexibilité cognitive, avec une tendance à la persévération. Lawrence et al. (1998) ont montré un déficit de flexibilité mentale à l'aide du Wisconsin Card Sorting Test (WCST ; Nelson, 1976). Les patients complètent moins de catégories et commettent plus d'erreurs persévératives au moment où il faut alterner entre les catégories. Dans une même tâche, les patients ont montré des difficultés de stratégies de déplacement associées à des erreurs persévératives à un stade précoce de la maladie (Josiassen et al., 1983). Les études d'imagerie ont montré que les déficits liés à cette tâche ne résultaient pas nécessairement d'une altération frontale, mais d'importants changements dans le fonctionnement du striatum. L'étude de Rosenberg et al. (1995) corrobore ces résultats avec le Trail Making Test (TMT; Reitan, 1958). Les patients MH, à un stade avancé de la maladie, mettent plus de temps à réaliser la partie B du TMT et commettent plus d'erreurs dans l'alternance entre les nombres et les lettres comparés à des sujets sains. Ces données sont similaires chez des patients à un stade précoce de la maladie (Bachoud-Levi et al., 2001). Dans une étude plus récente, Ho et al. (2003) ont observé, auprès d'une cohorte de 61 patients atteints de MH, une atteinte progressive des capacités attentionnelles, des fonctions exécutives et de la mémoire à court terme chez des patients avec MH. Toutefois, les épreuves neuropsychologiques n'évoluent pas de la même façon au cours du suivi, ce qui suggère une hétérogénéité du contrôle cognitif. La pente du déclin la plus forte est observée avec le TMT B, puis sur les tests faisant appel aux capacités psychomotrices comme le TMT A et le stroop. Les auteurs ont ainsi conclu que le profil cognitif des patients dont la maladie est moyennement avancée correspond davantage à une perturbation sélective et progressive des fonctions attentionnelles et exécutives en lien avec l'atteinte fronto-striatale à ce stade de la maladie.

Troubles mnésiques

A un stade précoce de la maladie, les patients avec MH présentent des troubles de la mémoire épisodique (souvenirs conscients des événements personnels) qui se traduisent par des oublis de faits récents. Récemment, Duff et al. (2010) ont rapporté une déficience de mémoire épisodique légère chez les patients avec MH dont les signes moteurs n'ont pas été diagnostiqués (Duff et al., 2010). Ainsi, la baisse de mémoire épisodique pourrait précéder l'apparition des symptômes moteurs (Stout et al., 2011), ce qui souligne l'importance de comprendre les mécanismes neuropsychologiques sous-jacents à la détérioration de la mémoire épisodique dans la MH (voir revue El Haj et al., 2013).

Les patients sont conscients de leur trouble de mémoire et de la gêne qu'elle occasionne au quotidien. Les évaluations cognitives des patients MH objectivent généralement une atteinte du fonctionnement mnésique. Dans l'étude de Ho et al. (2003), une atteinte progressive de la mémoire à court terme a été observée. Ils ont également montré que les capacités cognitives plus générales, la mémoire sémantique et le rappel mnésique différé restent globalement mieux préservés. Les auteurs ont ainsi conclu que le profil cognitif des patients dont la maladie est moyennement avancée correspond davantage à une perturbation sélective et progressive des fonctions attentionnelles et exécutives en lien avec l'atteinte fronto-striatale à ce stade de la maladie. Cependant, les patients avec MH présentent des déficits de mémoire de travail dans les tâches visuelles nécessitant le maintien de l'information (Lawrence et al., 1996). Au test d'empan, les déficits apparaissent tardivement, le test d'empan verbal envers dans lequel on demande au patient de rapporter une série de chiffres entendus en ordre inverse est plus déficitaire que l'empan endroit (Brandt et al., 1996).

Lang et al. (2000) ont utilisé des tests de mémoire évaluant le rappel libre et la reconnaissance verbale et visuelle auprès de 19 patients avec MH à un stade modérément avancé de la maladie. Les résultats indiquent une importante dépréciation des performances pour le rappel et la reconnaissance. Une méta-analyse portant sur 544 patients avec MH symptomatique confirme ces résultats (Montaya et al., 2006). Par ailleurs, les troubles de la mémoire antérograde touchent tout ce qui a trait à l'acquisition de nouvelles informations incluant les trois étapes du processus mnésique : encodage, stockage et récupération (Caine, 1978). Par contre, la mémoire rétrograde est préservée pour le rappel des faits du passé et des connaissances sur le monde (mémoire sémantique ; Bachoud-Lévi et al., 2001).

Troubles du langage

Les patients avec MH ne sont pas aphasiques. Ils comprennent les mots et les phrases sont grammaticalement correctes. Lors d'une conversation, ils montrent parfois des difficultés à trouver les mots, mais ne font pas d'erreurs de nature phonétique. Ces caractéristiques les distinguent des patients Alzheimer pour qui les déficits linguistiques sont au premier plan. Même à un stade avancé de MH, les patients produisent des phrases syntaxiquement correctes, avec une structure grammaticale simplifiée (Podoll et al., 1988). Selon Bachoud-Levi et al. (2001), une réduction progressive de la fluence spontanée et verbale est observée chez ces patients. Les troubles de l'accès lexical semblent en effet au premier plan. La baisse des performances est présente lors des tests de fluence qui demandent la génération d'exemplaires d'une certaine catégorie (fluence catégorielle), ou qui commencent avec une certaine lettre (P, R ou V par exemple en fluence littérale) (Bachoud-Levi et al., 2001; Ho et al., 2003; Snowden et al., 2001; Hodges et al., 1990). Selon ces auteurs, les difficultés ont souvent été attribuées à des facteurs dysexécutifs non-linguistiques, à savoir, des difficultés d'initiation, de recherche ou de stratégies de rappel des mots, ou encore des difficultés à changer de stratégie de récupération (Rich et al., 1999). Par ailleurs, il est aussi possible que le déclin en fluence soit simplement le reflet du déclin cognitif général (Henry et al., 2005). Néanmoins, les travaux de Peran et al. (2004) semblent s'inscrire contre cette hypothèse, puisque les patients auraient plus de difficultés à produire des verbes que des noms dans une tâche de génération de mots. Ceci semblerait plutôt indiquer un déficit d'accès ou d'organisation lexicale. Tous ces troubles s'ajoutent aux altérations comportementales et psychiatriques, comme l'irritabilité, la dépression ou l'apathie, qui rend difficile l'insertion sociale des patients.

C. Symptômes psychiatriques et comportementaux

Les troubles comportementaux fluctuent au cours de l'évolution de la MH. Les plus fréquents et les plus précoces sont la dépression, l'irritabilité et l'apathie, qui précèdent parfois les symptômes moteurs. Paulsen et al. (2001) ont montré que 98% des patients MH manifestent au moins un symptôme psychiatrique dès les premiers mois de la maladie. Selon ces auteurs, l'irritabilité touche environ 50% des patients. Elle apparaît souvent avant les signes moteurs. Et est probablement liée à la perte de flexibilité mentale. L'irritabilité entraîne chez le patient, une agressivité dirigée fréquemment contre la famille ou lui-même, rendant parfois la situation au domicile difficile (Craufurd et al., 2001). L'apathie touche plus de 50 % des patients. Elle est caractérisée par une perte d'intérêt pour les activités habituelles, un manque d'initiative, une

indifférence à soi et aux autres. Elle se différencie de la dépression par l'absence de tristesse, de dévalorisation, de pessimisme, de perte de l'élan vital. Elle est présente aux stades précoces de la maladie et s'aggrave progressivement. Elle est souvent mal vécue par la famille qui a du mal à accepter qu'il s'agisse d'un symptôme de la maladie (Craufurd et al., 2001). La dépression touche environ 40 % des patients. Elle est parfois difficile à différencier de l'apathie. Les idées suicidaires sont fréquentes, le taux de suicide est 5 à 10 fois plus élevé que dans la population générale. Le suicide peut survenir à n'importe quel moment de la maladie, y compris chez des sujets asymptomatiques. Il n'est pas forcément annoncé par un état dépressif sévère mais peut être lié à une impulsivité caractéristique de la maladie. (Folstein et al., 1983 ; Caine et Shoulson, 1983). Les données de Paulsen et al. (2001) sont corroborées dans la littérature de van Duijn et al. (2007) qui ont montré une prévalence (déclarée) des troubles dépressifs, de l'anxiété, de l'irritabilité et de l'apathie dans la MH. Plus tard, l'étude de van Duijn et al. (2014) relative à 1993 individus porteurs de la mutation génétique de la MH a rapporté une dépression de forme modérée chez environ 12,7% des individus, une apathie chez 28,1% et une irritabilité/agressivité chez 13,9% des individus.

D'autres anomalies comportementales ont été décrites dans la MH, dont des troubles des conduites sexuelles (25%) (De Diego Balaguer et Bachoud-Levi, 2006), des troubles des conduites alimentaires ou encore des troubles des conduites sociales chez les patients avec MH, sous forme de manque de sympathie et d'empathie avec rigidité mentale (Snowden et al., 2003). Le manque d'empathie et de compassion des patients MH semble relever d'une exacerbation du biais égocentrique décrit par Greenberg (1983) chez les sujets sains. En effet, les patients éprouvent des difficultés à ressentir et à réagir aux émotions d'autrui (Paulsen et al., 2001; Rosenblatt, 2007). De même, leur inflexibilité mentale semble elle aussi relever d'une forme de biais égocentrique. En effet, à l'origine de cette inflexibilité mentale résident les difficultés des patients MH à prendre en compte le point de vue d'autrui dans leur raisonnement.

Ces différents troubles ont été recensés dans une étude longitudinale dans laquelle un groupe de 111 patients avec MH a été soumis à l'échelle comportementale de la PBA-HD (Thompson et al., 2012). Les manifestations les plus fréquemment rapportées étaient l'apathie (84%), l'irritabilité (49%) et la dépression (18%). Les auteurs ont montré leur prévalence à différents stades de la maladie. L'échelle de Capacité Fonctionnelle Totale (CFT), variant de 0 à 13 permet de classer les patients dans l'un des 5 stades de la maladie. Le stade I (TFC ; entre 11 et 13), le stade II (TFC ; TFC entre 7 et 10), le stade III (TFC ; entre 3 et 6), le stade IV (TFC ; entre 1 et 2) et enfin, le stade V (TFC ; 0). L'analyse longitudinale a révélé une augmentation globale de l'irritabilité avec le temps. Cependant, cette augmentation n'a pas eu lieu à tous les

stades de la maladie. Les auteurs ont noté une importante augmentation dans la phase I avec une tendance linéaire significative à l'étape II, atteignant ainsi un pic dans la phase III, ce qui suggère que l'irritabilité se développe à un stade précoce de la maladie. Selon Thompson et al. (2012), 99 % des patients auraient au moins un symptôme psychiatrique ou un trouble de la personnalité, ce qui dépasse largement la fréquence rapportée dans les autres études.

Tous ces troubles psychiatriques et comportementaux peuvent être une importante source d'inquiétude, voire d'angoisse, pour les patients et leurs familles (Craufurd et Snowden, 2002). Ils sont connus pour avoir un impact plus négatif que les symptômes moteurs et cognitifs sur les habiletés fonctionnelles (Hamilton et al., 2003) et sur la qualité de la vie des patients (Ho et al., 2009). Pour De Diego Balaguer et Bachoud-Levi (2006), ils sont responsables de la désinsertion professionnelle et familiale des patients, restreignant de façon très importante leur participation à la vie en société.

Toutefois, pour le moment il est très difficile d'identifier très précisément l'importance des anomalies comportementales des patients avec MH. Selon certaines études, les troubles du comportement relevés chez les patients avec MH seraient la conséquence de difficultés cognitives (comme l'apathie), alors que d'autres seraient plus liées à des modifications de l'humeur (comme l'irritabilité) (Craufurd et al., 2001; Thompson et al., 2002). Néanmoins, dans l'étude de Paulsen et al. (2001), peu de liens ont été trouvés entre les mesures comportementales (symptômes psychiatriques), les mesures cognitives et les mesures motrices. Alors, pour mieux comprendre ces difficultés, certains auteurs ont exploité d'autres pistes comme celle d'un déficit de cognition sociale bien que la conduite sociale des patients avec MH soit fréquemment altérée, cette dimension reste encore très peu étudiée dans la MH. Selon Snowden et al. (2003), les difficultés interpersonnelles des patients atteints de MH pourraient être liées à une difficulté à faire des inférences sur les états mentaux ou les sentiments des autres. Dans la démence fronto-temporale, les symptômes comportementaux, particulièrement les changements de personnalités avec difficultés d'interactions sociales, étaient mieux détectées par des tâches évaluant l'inférence d'états mentaux (Kipps et al., 2009). Dans la même logique, des recherches ont montré que les déficits en cognition sociale étaient parmi les meilleurs prédicteurs des difficultés sociales des patients schizophrènes (Harvey et Penn, 2010). Ainsi, la variable ToM (*Theory of Mind*) doit être considérée au même titre que les variables cognitives pour expliquer les troubles comportementaux dans la MH.

II. La cognition sociale dans la MH

La notion de cognition sociale renvoie à l'ensemble des aptitudes et expériences émotionnelles et sociales régulant les relations entre les individus et permettant d'expliquer les comportements individuels ou en groupe (Allain et al., 2012). Godefroy et al. (2008) distinguent différentes habiletés en cognition sociale dont la ToM, l'empathie, la prise de décision.

A. La ToM (*Theory of Mind* ou *Théorie de l'Esprit*)

Le terme de ToM a été introduit pour la première fois par Premack et Woodruff (1978) suite à des études scientifiques réalisées chez le chimpanzé. Les auteurs se sont intéressés à une femelle chimpanzé, Sarah, et ont montré qu'elle était capable d'inférer des intentions à un agent humain. Selon ces auteurs, la ToM se définit comme la capacité d'un individu à attribuer des états mentaux (comme des pensées, des croyances, des sentiments et des désirs) aux autres et à soi-même. Elle constitue une étape fondamentale et nécessaire pour un développement normal des capacités sociales. Ainsi, un mode de communication adapté ne peut s'établir que si chaque individu est capable de concevoir que l'autre a des états mentaux qui sont éventuellement différents des siens (Premack et Woodruff, 1978; Baron-Cohen et al., 1985; Baron-Cohen, 1990). La ToM est nécessaire pour comprendre, expliquer, prédire, et même, manipuler le comportement des autres. Il est fondamental et nécessaire de développer une ToM afin de développer des habiletés sociales satisfaisantes. Ce concept a été proposé pour étudier les troubles du comportement social relevé dans l'autisme (Baron-Cohen et al., 1985) et dans la schizophrénie (Frith, 1994). Depuis, des déficits en ToM ont été décrits chez les patients porteurs de lésions cérébrales acquises frontales ou chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives, comme la démence fronto-temporale (DFT), la maladie d'Alzheimer ou encore la MH.

La nature des représentations mentales

Les contenus mentaux peuvent être soit des pensées, soit des émotions. Les chercheurs ont proposé différentes terminologies pour les distinguer. Ainsi, Brother et Rings (1992) ont utilisé les notions de ToM « froide » et de ToM « chaude » et Corricelli (2005) celles de ToM « cognitive » et de ToM « affective ». Selon Duval (2011), la ToM « cognitive » est définie comme la capacité à se représenter mentalement les connaissances sur le monde et la réalité des

autres individus. Elle permet de comprendre et déduire des états mentaux non émotionnels. Toujours selon le même auteur, la ToM « affective » est la capacité à se représenter les états affectifs des autres, permettant à l'individu de comprendre et d'inférer les émotions et les sentiments chez autrui.

Le niveau cognitif des représentations mentales

Une autre caractéristique de la ToM concerne le niveau cognitif des représentations mentales inférées. Perner et Wimmer (1985) ont introduit les notions d'attribution, de ToM ou encore de fausses croyances de premier et de second ordre. Les représentations de premier ordre correspondent à la représentation que se fait un sujet A de la réalité du monde (exemple : X pense que A pense que...). Ce premier niveau cognitif nous permet de comprendre qu'autrui dispose de représentations mentales et qu'il peut détenir plusieurs représentations de la réalité. Les représentations de second ordre nécessitent d'accéder à un niveau de représentation plus complexe, puisqu'il est nécessaire d'analyser la représentation qu'un sujet A peut avoir des états mentaux d'un sujet B (X pense que A pense que B pense que...). Les représentations de 2nd ordre renverraient à un phénomène conceptuel volontaire (contrôlé) basé sur l'empathie, l'intentionnalité et les hauts niveaux de raisonnement. Il suppose la capacité de pouvoir adopter le point de vue d'un autre quant à la compréhension et l'anticipation d'un comportement.

B. L'empathie

Le terme « empathie » de l'anglais *empathy*, traduit de l'allemand *einfihlung*, est traversé de nombreuses ambiguïtés et de différentes définitions. En 2004, Decety propose deux définitions de l'empathie. Dans la première, il désigne l'empathie comme un sentiment de partage et de compréhension affective qui témoigne de mécanismes intersubjectifs propres à l'espèce humaine. Dans la seconde, il désigne l'empathie comme une émotion particulière, une attitude qui conduit à des comportements prosociaux, altruistes. Selon Decety (2004), l'empathie est un phénomène complexe et non un module unique dans lequel différents processus perceptifs, cognitifs, motivationnels et mnésiques interagissent. Il n'existe donc pas de module de l'empathie, ni de région cérébrale spécifique qui la sous-tendrait (Decety, 2004). Selon Blair (2005), tout comme la ToM, l'empathie comporte deux dimensions : l'empathie « émotionnelle » et l'empathie « cognitive ». La première est caractérisée par la capacité à ressentir ce que ressent autrui, soit un partage émotionnel. La seconde désigne la capacité à savoir et comprendre ce que ressent autrui sans pour autant le ressentir soi-même. Hooker et al. (2010),

dans leur recherche, font eux aussi la distinction entre l'empathie affective et l'empathie cognitive. Ils définissent l'empathie affective comme étant l'état affectif produit en réponse à l'expérience émotionnelle d'un autre, cette part de l'empathie étant très proche de la définition d'une émotion. L'empathie cognitive serait la compréhension d'une situation extérieure du point de vue de la personne qui la vit en distinguant l'autre de soi (s'imaginer soi-même à la place de l'autre). Greimel et al. (2010) reprennent eux aussi la définition de Jean Decety pour expliquer l'empathie : celle-ci serait définie par la capacité de comprendre et partager les états émotionnels d'autrui avec une référence à soi-même. Cette dimension recoupe en partie le concept de ToM, plus précisément, le concept de ToM affective. Ainsi, l'empathie, qu'elle soit de nature cognitive ou émotionnelle, amène à réagir de manière adaptée au contexte mais également envers autrui. Elle facilite alors la communication et la cohérence sociale. De plus, en permettant de comprendre l'état affectif d'autrui et de s'identifier à lui, elle donne lieu à l'émergence du sentiment communautaire au sein du groupe social (Blair, 2005). Enfin, ces différents auteurs, à travers leurs recherches, se sont intéressés non seulement à la définition de l'empathie mais aussi à son origine permettant de la définir précisément ainsi qu'à ses composantes neurales (Baird et al., 2011) que nous décrirons plus bas dans le manuscrit.

C. Mesures expérimentales de la ToM

De nombreuses épreuves ont été élaborées afin d'évaluer les différentes dimensions de la ToM que nous avons décrites plus haut (affectif, cognitif, premier et second ordre). Nous ne les décrirons pas ici, étant entendu que nous ne les avons pas toutes utilisées. Nous nous contenterons de décrire la tâche développée par Shamay-Tsoory et Aharon Peretz (2007), tâche que nous avons utilisée pour notre étude (**voir Figure 10**). Il s'agit, pour le sujet, d'inférer l'état mental d'un personnage avec, pour indice, son expression faciale, la direction de son regard et une phrase à compléter. Cette tâche a la particularité de permettre une évaluation de la ToM cognitive et affective, de premier et de second ordre en prévoyant une condition contrôle, ce qui n'est pas le cas dans toutes les autres tâches. Dans la version que nous avons utilisée, 60 essais sont présentés sur un écran d'ordinateur. A chaque présentation, un personnage, nommé Yoni, apparaît au centre de l'écran représenté par son visage. Quatre stimuli colorés apparaissent dans chacun des coins de l'écran, montrant soit des items appartenant à différentes catégories sémantiques (des animaux, des fruits, etc.), soit des visages expressifs associés aux mêmes types d'items. Une phrase incomplète est présentée au sujet qui doit inférer ce à quoi Yoni pense ou ce que Yoni aime, en se basant sur les indices visuels fournis. Les essais sont

subdivisés en 3 catégories avec 20 items pour chaque catégorie : (1) ToM cognitive (cog), (2) ToM affective (aff), (3) condition contrôle physique (phy) avec 10 items de 1er ordre et 10 items de 2ème ordre pour chaque catégorie. Dans la condition physique, les réponses requièrent seulement une analyse du caractère physique des stimuli, alors que les réponses des essais cognitifs et affectifs requièrent des aptitudes à l'inférence mentale basées sur des informations verbales (contenues dans les phrases incomplètes proposées), sur la direction du regard et l'expression faciale. Cette tâche sollicite à la fois des processus de décodage et de raisonnement en 1^{er} et 2nd ordre.

Si le réseau cérébral de la ToM implique le cortex préfrontal médian (CPFm), la jonction temporo-pariétale (JTP) et le sulcus temporal supérieur (STS), des incertitudes apparaissent lorsque l'on considère le rôle du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) dans la ToM (Hynes et al., 2006). Les différents travaux menés par les auteurs avec cette tâche, tant en imagerie cérébrale avec des sujets sains qu'avec des patients avec des lésions cérébrales (études lésionnelles) ont montré que les essais affectifs de la tâche engageaient des régions cérébrales ventrales, les essais cognitifs engageant eux plutôt des régions cérébrales dorsales (Shamay-Tsoory et Aharon-Peretz, 2007 ; Kalbe et al., 2010). Dans leur étude, Shamay-Tsoory et al. (2007) ont soumis une cohorte de 50 patients cérébrolésés et 44 sujets sains à 2 tâches de ToM cognitives et affectives. Parmi les patients avec lésions préfrontales, ils ont distingué 19 patients avec lésions localisées dans un secteur frontal (9 avec lésion dorsolatérale et 10 avec lésion ventromédiane), 14 patients avec lésion mixtes (impliquant le cortex dorsolatéral et le cortex ventromédian) et 17 patients avec lésions postérieures. La première tâche de ToM est la tâche appelée « le Yoni » (Shamay-Tsoory et al., 2007), alors que la seconde est une tâche de fausse croyance et d'ironie (adaptée de Baron-Cohen et al., 1985). Les auteurs ont fait l'hypothèse d'une dissociation neuroanatomique entre les processus de ToM cognitive et affective. Pour la tâche du Yoni, les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les groupes de patients et les sujets sains en ToM cognitive et affective du premier ordre. En revanche, les 2 groupes de patients avec lésions ventromédianes et mixtes sont déficitaires en tâche de ToM affective du second ordre comparés aux sujets sains alors qu'aucune difficulté n'est relevée en ToM cognitive. Concernant la tâche de détection d'ironie, les sujets contrôles ont fait moins d'erreurs en ToM affective qu'en ToM cognitive. En revanche, les données ont mis en évidence un profil de performances singulier chez les patients avec lésions ventromédianes, ces derniers échouant davantage dans les versions avec ToM affective. A l'inverse, c'est la ToM cognitive qui est davantage altérée chez les patients avec lésions préfrontales plus étendues. A partir de ces résultats, Shamay-Tsoory et Aharon-Peretz (2007)

ont suggéré que les capacités de mentalisation cognitives et affectives sont distinctes. Ainsi, ces auteurs ont montré chez des patients porteurs d'une lésion au niveau du cortex préfrontal médian, que la ToM affective était plus déficitaire que celle renvoyant aux représentations cognitives. Par ailleurs, pour examiner la validité et la cohérence des 2 tâches de ToM (Yoni et fausses croyances/ironie), les auteurs ont effectué une analyse de corrélation qui a révélé une corrélation significative entre les 2 tâches pour les aspects cognitifs et affectifs du premier et du second ordre. Ces résultats indiquent que ces 2 tâches mesurent des composantes de ToM similaires. L'empathie affective a été évaluée chez tous les participants, à l'aide du «Questionnaire Measure of Emotional Empathy» (QMEE), questionnaire de mesure de l'empathie émotionnelle (Mehrabian et Epstein, 1972). Il a été créé pour tester la tendance individuelle à réagir fortement au ressenti des autres. Les résultats rapportent des scores significativement plus faibles chez les patients avec lésions ventromédianes comparés aux sujets sains. Cette différence n'apparaît pas chez les autres groupes de patients. De plus, l'analyse de corrélation a rapporté un lien entre l'empathie affective et les scores de ToM cognitive. D'autres données venant de l'imagerie fonctionnelle auprès de 28 sujets témoins sains montrent que le versant cognitif de la ToM serait plus spécifiquement associé au cortex préfrontal dorsolatéral, ce qui pourrait conduire à l'hypothèse d'une indépendance relative de ces deux versants (Kalbe et al., 2010).







| | 1st order | 2nd order |
|------------------|--|--|
| cognitive | cog1 Yoni is thinking of ____  | cog2 Yoni is thinking of the fruit that ____ wants  |
| affective | aff1 Yoni loves ____  | aff2 Yoni loves the fruit that ____ loves  |
| physical | phy1 Yoni is close to ____  | phy2 Yoni has the fruit that ____ has  |

Figure 10. Tâche du Yoni (Shamay-Tsoory et Aharon Peretz, 2007).

D. Organisation cérébrale de la ToM et de l'empathie

La ToM

Les nombreuses études portant sur les comportements, les lésions cérébrales et en IRMf, venant soutenir la distinction dimension cognitive versus dimension affective (Shamay-Tsoory et al., 2005 ; Hynes et al., 2006 ; Shamay-Tsoory et al., 2006, 2007), ont permis à Abu-Akel et Shamay-Tsoory (2011) de modéliser les circuits de ToM affective et de ToM cognitive. Ces auteurs ont proposé un modèle neuro-anatomique des ToM cognitives et affectives. Ils proposent que les deux aspects des ToM soient sous-tendus par des réseaux préfrontaux, certes dissociables mais interagissant l'un avec l'autre. Comme illustré en **figure 11**, les états mentaux seraient d'abord représentés dans les structures temporo-pariétales notamment dans la JTP qui aurait des projections vers le sillon supérieur temporal (STS) ou vers le précuneus/complex cingulaire postérieur (PCun/PCC). Des connexions vers des structures limbiques-paralimbiques seraient ensuite établies afin de déterminer si l'état mental a une valence affective ou cognitive. Les ToM affectives (en rouge) seraient sous-tendues par un

réseau impliquant le striatum ventral, l'amygdale, le pôle temporal ventral (vTP), le cortex cingulaire antérieur (cACC), le cortex orbitofrontal (OFC), le cortex préfrontal ventro-médian (vMPFC) et le cortex frontal inférolatéral (ILFC). Les ToM cognitives (en bleu) seraient elles sous-tendues par un réseau impliquant le striatum dorsal, le pôle temporal dorsal (dTP), le cortex cingulaire dorsal antérieur (dACC), le cortex préfrontal dorso-médian (DMPFC) et le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC). Le ILFC et le DLPFC représentent les structures d'application/exécution des réseaux respectifs. Les interactions entre les deux réseaux seraient modulées par le ACC.

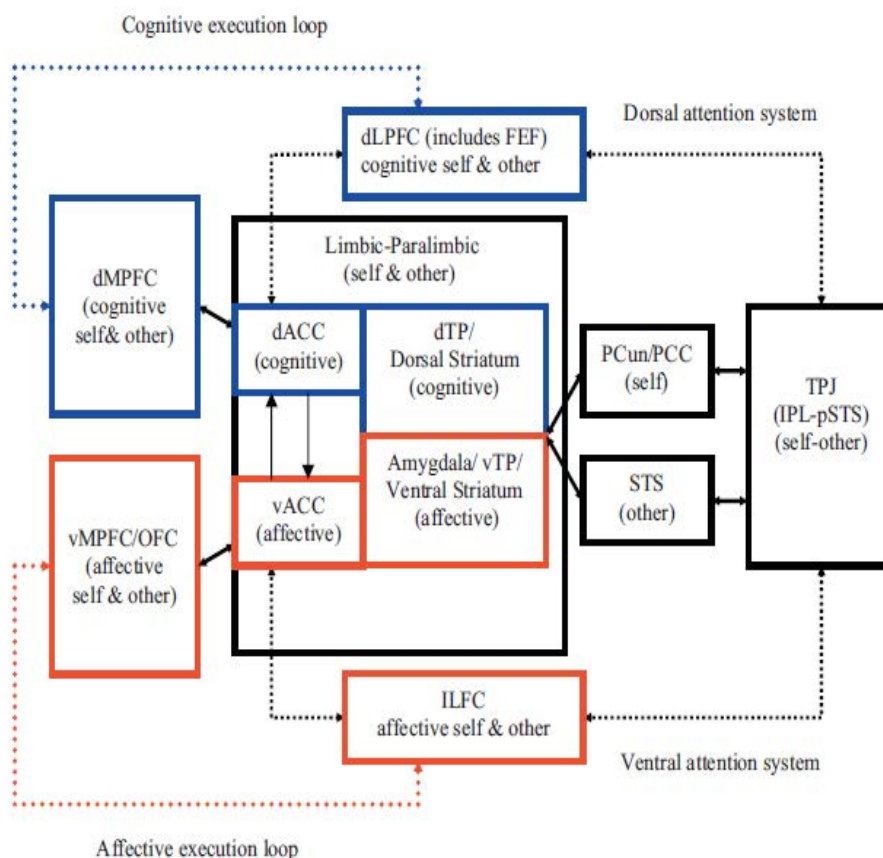


Figure 11. Réseaux neuronaux pour le traitement des états mentaux cognitifs (épistémiques) et affectifs d'après Abu-Akel et Shamay-Tsoory (2011). Les flèches sont bidirectionnelles.

L'empathie

Comme la ToM, de nombreuses études viennent soutenir la distinction dimension cognitive versus dimension affective/émotionnelle. Certains auteurs émettent l'hypothèse selon laquelle l'empathie émotionnelle est sous-tendue par le système des neurones miroirs (SNM ; Gallese, 2007). Initialement découvert chez le singe, le SNM s'active lors de l'observation et l'imitation

d'une action, permettant alors le décodage des intentions. Chez l'homme, un réseau pariéto-frontal bilatéral à prédominance droite, impliquant notamment le lobule pariétal inférieur et le gyrus frontal inférieur (GFI) a été mis en évidence dans des paradigmes d'observation, d'imagination ou d'imitation d'actions (Lesli et al., 2004). Récemment, à travers une revue de la littérature, Baird et al. (2011) confirment la participation du GFI et du cortex pariétal inférieur dans le mécanisme empathique. La **figure 12** issue d'un article de Decety (2005) explique ce mécanisme. Ces parties cérébrales seraient le siège des SNM chez l'homme. Ceux-ci rendraient possible l'empathie affective et cognitive. Ils auraient un rôle dans l'imitation et permettraient ainsi en partie l'expérience empathique (Baird et al., 2011).

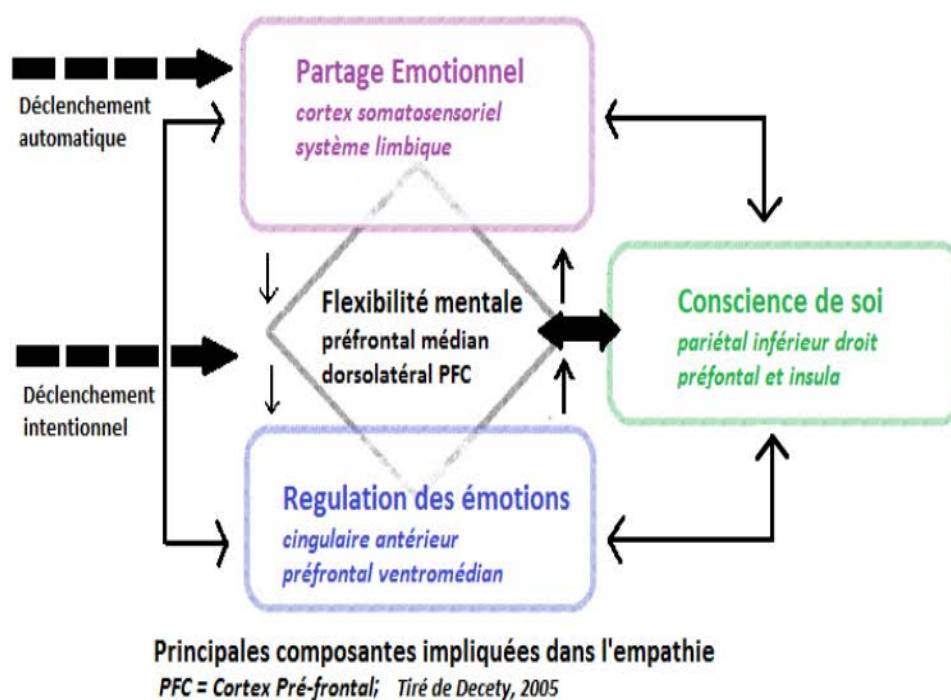


Figure 12. Représentation schématique des principales composantes impliquées dans l'empathie et leur substrat neuronal (Decety, 2005).

Chez le sujet sain, l'activation du gyrus frontal supérieur et inférieur, du précuneus et du gyrus temporal moyen a été montrée en tâche de jugement empathique sur matériel verbal (Farrow et al., 2001). Un peu plus tard, d'autres régions semblent être activées lors de l'observation et de l'imitation de différentes expressions faciales, comme le cortex prémoteur, le GFI, le sulcus temporal supérieur, l'insula et l'amygdale) (Carr et al., 2003). D'autres études sur l'empathie de la douleur ont montré l'activation de l'insula antérieure (IA) et la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur (CCA), en mesurant l'activité cérébrale d'un sujet lorsqu'un stimulus douloureux est appliqué sur sa propre main ou sur celle d'un proche (Singer

et al., 2004). Dans la même logique, des études de neuroimagerie sur la perception de la douleur des autres ont montré une activation du CCA fortement corrélée à l'évaluation de la douleur, plus particulièrement lorsque le sujet doit estimer le degré de douleur générée par une situation représentée sur une image (exemple un doigt coincé dans une porte) (Jackson et al., 2005a,b). Lorsque les sujets imaginent la douleur à la première personne, les activations au sein du réseau qui traite la douleur se déplacent vers les régions postérieures de l'insula et du cortex cingulaire antérieur qui sont impliquées dans la douleur réelle, ainsi que dans le cortex somatosensoriel (Decety, 2005). Ces régions sont représentées dans la **figure 13**. Ces observations sont rapportées par une étude d'IRMf sur les réactions empathiques lors de la perception de la douleur (Singer et al., 2006). Ces auteurs ont montré l'activation des aires cérébrales fronto-insulaire et cingulaire antérieure. L'empathie émotionnelle serait donc possible grâce à un mécanisme de représentations partagées, l'individu imiterait/simulerait de manière automatique l'émotion qu'il perçoit chez autrui, accédant ainsi à sa signification.

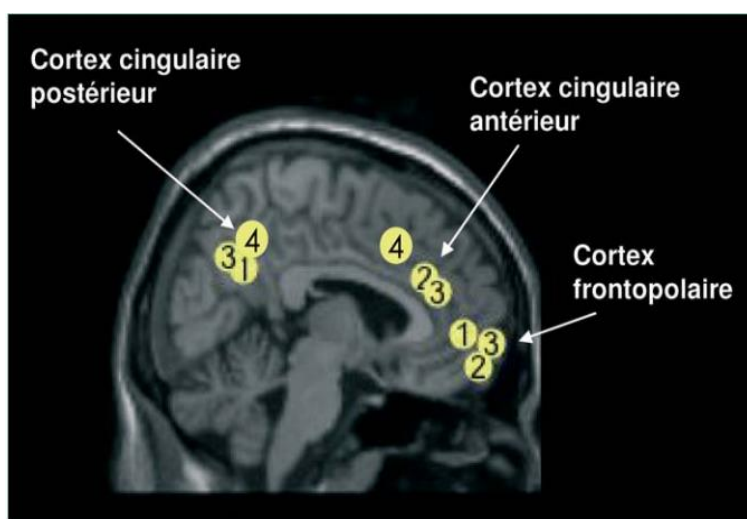


Figure 13. Superposition des foyers d'activation au sein du cortex préfrontal médian et cingulaire postérieur sur un plan sagittal d'une IRM lors de la simulation de la douleur pour autrui : 1) des actions (Ruby et Decety, 2001) ; 2) des croyances, (Ruby et Decety, 2003) ; 3) des émotions (Ruby et Decety, 2004) ; ou (4) la douleur (Jackson et al., 2005 a,b). Ces modifications prédominent au sein de l'hémisphère droit dans des régions qui sont aussi impliquées dans la mentalisation (i.e., attribuer à soi et à autrui des états mentaux) (Decety, 2005).

Néanmoins, l'importance des SNM dans l'empathie est remise en question par Greimel et al. (2010). Ces auteurs affirment que certaines parties du lobe frontal seraient activées lors de l'observation ou de l'imitation de processus émotionnels et fortement corrélées avec l'empathie. Selon ces auteurs, l'âge influe sur le développement de l'empathie, étant entendu

que le lobe frontal n'arrive à maturation qu'à l'âge adulte. Les résultats de leur étude montrent une corrélation entre l'âge des participants, la maturation du lobe frontal et le degré de capacité empathique. L'empathie évoluerait en fonction de l'âge et par conséquent, de la maturation du lobe frontal.

Dans la même logique, Hooker et al. (2010) se sont intéressés à l'empathie cognitive et affective, à travers un questionnaire d'auto-évaluation, l'Interpersonal Reactivity Index (IRI ; Davis, 1980). Les résultats à l'IRM ont montré que l'empathie affective serait activée dans le cortex prémoteur et le cortex préfrontal inférieur et l'empathie cognitive dans les pôles temporaux, la jonction temporo-pariétale, le sulcus temporal supérieur et le cortex préfrontal médial. L'étude de Gallagher (2008) confirme l'activation de régions similaires dans l'empathie cognitive, à savoir, le cortex préfrontal médian (CPFm), la jonction temporo-pariétale (JTP) et le sulcus temporal supérieur. Ces différentes études suggèrent que l'empathie cognitive implique des structures communes avec celles de la ToM.

Très récemment, Dvash et Shamay-Tsoory (2014), ont montré qu'il existait 2 systèmes possibles d'empathie : un système émotionnel (à savoir, l'empathie émotionnelle) et un système plus cognitif (à savoir, l'empathie cognitive ou la ToM affective). Ce modèle est illustré sur la **figure 14**. Ces systèmes sont dissociables et peuvent être activés dans des situations différentes. Dans ce modèle, la ToM affective est une forme émotionnelle plus avancée de la mentalisation, appelée « contagion émotionnelle » (Sebastian et al., 2012 ; Shamay-Tsoory, 2010, 2011). L'empathie affective dépend du gyrus frontal inférieur (IFG), le cortex cingulaire, l'amygdale et l'insula, via le vmPFC (Cortex préfrontal ventromédian). Les études lésionnelles ont montré que les sujets avec des dommages du vmPFC sont spécifiquement altérés dans la ToM cognitive et affective (empathie cognitive), tandis que les patients présentant des lésions du IFG, de l'insula, de l'amygdale ou du cortex cingulaire antérieur sont déficients en empathie affective et dans la reconnaissance des émotions.

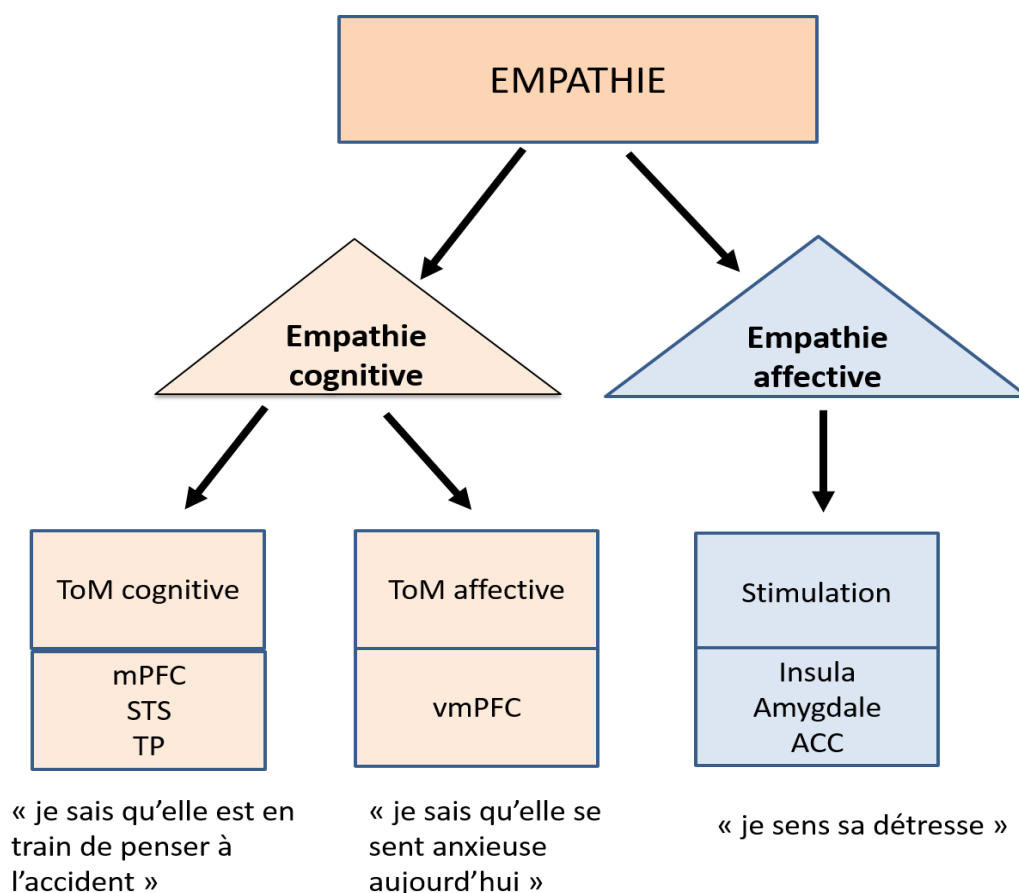


Figure 14. Une illustration des deux systèmes de l'empathie représentant la dissociation entre l'empathie cognitive et émotionnelle. Une autre distinction a été proposée entre deux types de processus de ToM : ToM cognitive (en prenant le point de vue cognitif de quelqu'un d'autre) et la ToM affective (construction d'une théorie sur ce que l'autre personne ressent). ACC = Cortex cingulaire antérieur ; CPFm = Cortex préfrontal médian ; STS = sillon temporal supérieur ; ToM = Théorie de l'esprit; TP = Cortex pariétal temporal; vmPFC = Cortex préfrontal.ventromédian (Dvash et Shamay-Tsoory, 2014).

E. Troubles de la ToM dans la MH

Comme souligné plus haut, les travaux en cognition sociale dans la MH ont été essentiellement consacrés à l'aptitude des patients à reconnaître des expressions faciales émotionnelles, les études sur leurs habilités en ToM restant plus rares. Les troubles de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles peuvent apparaître à un stade présymptomatique de la MH, avant même l'apparition de signes moteurs (Henley et al., 2012). Certains auteurs rapportent un déficit spécifique pour la reconnaissance de l'expression du dégoût (Snowden et al., 2008; Scharmuller et al., 2013; Gray et al., 1997; Hennenlotter et al., 2004; Sprengelmeyer et al., 1998), alors que d'autres relèvent une diminution générale des aptitudes à reconnaître les émotions négatives (Johnson et al., 2007; Labuschagne et al., 2013;

Rees et al., 2014 ; Philipps et al., 1998 ; Eddy et al., 2011). A un stade symptomatique, la littérature sur les déficits de ToM est controversée, puisque certains auteurs rapportent de bonnes performances (Novak et al., 2012; Van Asselen et al., 2012) quand d'autres rapportent des déficits (Henley et al., 2008 ; Hennenlotter et al., 2004; Kipps et al., 2007) pour la reconnaissance de quelques émotions négatives. Toutefois, la toute récente méta-analyse de Bora et al. (2016) portant sur 37 études (soit 2226 patients avec la mutation génétique de MH en phase symptomatique et présymptomatique et 998 sujets contrôles sains) vient enrichir ces données. Les auteurs ont montré une perturbation de la perception émotionnelle chez des patients avec MH, à un stade présymptomatique et symptomatique. Les patients avec MH symptomatique sont moins performants que les sujets contrôles pour reconnaître les émotions positives et négatives. Les perturbations sont plus marquées pour la perception des émotions négatives (colère, dégoût et peur) alors que la joie pose moins de problème. A un stade présymptomatique de MH, les patients sont aussi plus perturbés pour la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles négatives avec un effet modéré pour la colère, le dégoût et la peur et un effet faible pour la tristesse. La reconnaissance faciale de la joie ne pose pas de problème à la phase présymptomatique de la MH en regard des contrôles. En modalité vocale, les patients avec MH symptomatiques sont très déficitaires pour les expressions émotionnelles négatives, particulièrement pour la colère, le dégoût et la peur. Ils sont moins déficitaires pour la reconnaissance vocale de la joie.

L'objectif des premières recherches portant sur la ToM dans le champ des pathologies neurodégénératives était de mettre en évidence un lien entre un éventuel trouble de ToM et la genèse des troubles du comportement. La majorité des études s'est donc naturellement intéressée à la variante frontale de la démence fronto-temporale (DFT) du fait de la localisation des lésions et de la prédominance des troubles du comportement. Les patients DFT ont effectivement des performances déficitaires dans les tests de ToM, dès les stades précoces de la maladie (Gregory et al., 2002 ; Snowden et al., 2003 ; Lough et al., 2006) et des corrélations entre ces troubles et ceux du comportement ont été mises en évidence (Gregory et al., 2002). Snowden et al. (2003) ont évalué 13 patients avec MH, 13 patients DFT et 18 sujets sains à différentes tâches de ToM. Le fonctionnement exécutif de tous les participants a été mesuré à partir de plusieurs tests exécutifs classiques (le test des fluences verbales littérales et catégorielles et le test du Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Les comparaisons effectuées ont objectivé des différences significatives entre les 2 groupes de patients (MH et DFT) et les sujets sains pour les aspects exécutifs. En ToM, les patients avec MH ont montré des

difficultés, plus particulièrement pour l'interprétation de dessins humoristiques, avec une altération toutefois inférieure à celles de patients DFT (Snowden et al., 2003). L'analyse qualitative des erreurs a montré que, contrairement aux patients DFT qui ne comprenaient pas la situation humoristique faute de pouvoir inférer des intentions aux personnages, les patients MH comprenaient cette situation mais inféraient des sentiments et croyances déviant de l'interprétation conventionnelle (Snowden et al., 2003). Selon les auteurs, les capacités de ToM ne permettraient pas d'expliquer le manque d'empathie dans la MH. Cette altération pourrait se situer à un niveau plus émotionnel que cognitif. Par ailleurs, les résultats ont rapporté des corrélations entre les mesures des fonctions exécutives et les scores aux 3 tâches de ToM, et ce pour les 2 groupes de patients (MH et DFT). Toutefois, une limitation dans l'étude de Snowden et al. (2003) se réfère au fait que les capacités de mentalisation ont été principalement évaluées en utilisant des tâches de ToM cognitives, variant en degré de difficulté, sans prendre en compte la dimension affective de la ToM. Néanmoins, aucune étude publiée à ce jour n'a exploré directement les capacités d'empathie chez ces patients. Un peu plus tard, dans l'étude de Havet-Thomassin (2007), 10 patients avec MH symptomatique et 10 sujets sains ont été évalué à 2 tâches de ToM. La première est la tâche des photographies des regards élaborée par Baron-Cohen et al. (2001) et la tâche d'attribution d'intentions à autrui conçue par Brunet et al. (2000). Cette dernière était une version révisée de celle de Sarfati et al. (1997). Par ailleurs, le fonctionnement exécutif des participants (contrôles et patients MH) a été évalué à partir de plusieurs tests exécutifs classiques (le Trail Making Test, le test de Stroop, le Modified Card Sorting Test, le test de Brixton, le test des 6 éléments, un test de fluence verbale et la double tâche de Baddeley). Les comparaisons effectuées ont objectivé des différences significatives entre patients avec MH et sujets contrôle pour les aspects exécutifs ainsi qu'en tâches de ToM, les patients avec MH se montrant moins performants que les contrôles. Par ailleurs, les aptitudes exécutives n'apparaissent pas prédictives du niveau de performance en ToM, quelle que soit la tâche analysée. Ces résultats ont permis aux auteurs de s'interroger sur un éventuel dysfonctionnement des régions préfrontales médianes dans la MH. Dans la même logique, Allain et al. (2011b) ont évalué 18 patients avec MH, à un stade précoce de la maladie et 18 témoins sains à 2 tâches de ToM. La première tâche est une tâche d'attribution d'intentions à autrui (IA), évaluant la ToM cognitive et la compréhension de la causalité physique via 2 conditions logiques physiques appariées (Brunet et al., 2000), l'une avec des figures humaines et l'autre avec des objets. La seconde tâche est une version révisée de la tâche de « Reading the Mind in the Eyes » (RME ; Baron-Cohen et al., 2001) évaluant la ToM affective. Le sujet doit attribuer un état mental à une personne à partir de la photographie de son regard en choisissant

parmi 4 adjectifs celui qui correspond le mieux à ce que la personne pense, ressent à travers l'expression de son regard. Toutefois, il est important de préciser que ce test va bien au-delà de la simple reconnaissance des émotions dites de «base» qui sont des expressions affectives universelles, transculturelles et probablement sous-tendues par des mécanismes innés (Ekman, 1992). Cette tâche fait intervenir la reconnaissance d'émotions dites « complexes » qui se définit comme un état émotionnel composite. Adolphs et al. (2002) différencient au sein de cette entité, les émotions complexes à proprement dit qui renvoient à une expression cognitive (e.g. pensif, fatigué, interrogatif...) des émotions sociales qui surviennent dans les interactions sociales (e.g. charmeur, conspirateur, coupable, amical...). Ainsi, ce test requiert des capacités de raisonnement et de réflexion plus poussées que le simple mécanisme de reconnaissance émotionnelle. Il est défini comme étant un test complexe de théorie de l'esprit. Les patients avec MH ont échoué aux 2 tâches de ToM. A la tâche de l'IA, les patients avec MH ont commis beaucoup plus d'erreurs que les sujets sains dans la capacité à inférer des intentions à autrui. A la tâche de RME, les patients HD ont eu plus de difficultés à attribuer un état mental à une personne à partir du regard, ce qui suggère que leur compréhension des émotions complexes est altérée. Ainsi, au regard de ces résultats, l'hypothèse selon laquelle la maladie progresse selon un gradient dorso-ventral est partiellement validée puisque les patients avec MH ont échoué aux tâches cognitives et affectives. De plus, les performances en tâche de ToM cognitive étaient corrélées aux scores du test de Brixton alors que celles en tâche de ToM affective étaient corrélées aux deux mesures exécutives, à savoir la fluidité verbale et le Stroop. Une étude de Brüne et al. (2011) a montré un déficit de ToM chez 25 patients avec MH, 25 patients atteints de schizophrénie et 25 témoins sains. La ToM a été évaluée à l'aide d'une série de 6 images présentant des histoires en bandes dessinées. Il y avait 3 types d'histoires illustrant : (1) un scénario où 2 personnages coopèrent, (2) un scénario dans lequel un personnage trompe un autre personnage, (3) un scénario dans lequel 2 personnages coopèrent pour tromper un tiers. Chaque histoire imagée consistait en 4 cartes et chaque carte était présentée au sujet face vers le bas. Les sujets étaient invités à tourner les cartes et à les classer suivant une séquence logique adoptée par Langdon et al. (2006). Les patients ont présenté des difficultés à cette tâche. La performance à la tâche de ToM était significativement corrélée avec le QI, le nombre d'erreurs persévératives au WCST, au test de fluence verbale mais pas avec les scores aux sous-échelles de l'UHDRS. Aucun lien n'a été trouvé entre l'âge, la durée de la maladie, le nombre de répétitions de triplets de CAG et le déficit à la tâche de ToM dans la MH. Enfin, Eddy et Rickards (2012) ont évalué la cognition sociale à l'aide de 2 tâches de ToM auprès de 16 patients avec MH symptomatique et 16 sujets sains. La première appelée

tâche des faux pas (Stone et al., 1998) dont le but est de détecter, au cours de scénari sociaux «une maladresse sociale », autrement dit être capable de se représenter les états mentaux d'une personne qui a dit quelque chose qu'elle n'aurait pas dû dire à une autre personne. Il est important de concevoir que cette maladresse n'est pas intentionnelle. Ce test nécessite un raisonnement social de « haut niveau » car elle implique la représentation de 2 états mentaux : (1) que la personne ne sait pas qu'elle n'aurait pas dû dire cela et (2) que la personne qui entend la maladresse se sente insultée ou blessée (compréhension empathique). La seconde tâche est une version révisée de la tâche de « Reading the Mind in the Eyes » (Baron-Cohen et al., 2001), évaluant la ToM affective que nous avons décrite dans l'étude de Allain et al. (2011b). Le fonctionnement exécutif des participants (patients et sujets sains) a été mesuré à l'aide de tâches évaluant la fluence verbale, la mémoire de travail et l'inhibition. Le comportement a été évalué à l'aide de l'échelle de la Problem Behaviours Assessment (PBA). Les comparaisons effectuées ont objectivé des différences significatives entre les patients avec MH et les sujets sains pour les aspects exécutifs. En ToM, les patients avec MH ont présenté des difficultés à juger de la pertinence sociale des personnages de l'histoire et à inférer des états mentaux complexes à partir de photographies basées sur le regard. Les résultats ont également montré une corrélation entre les tâches en ToM et les mesures exécutives. De même, un lien étroit apparaît entre le déficit en tâches de ToM et les variables comportementales telles que la dépression, l'irritabilité, l'agressivité. Plus récemment, la méta-analyse de Bora et al. (2016) a montré une perturbation dans 2 tâches de ToM. La première est le Reading Mind in the Eyes (RME) et le test des faux pas. Les résultats ont montré que les patients avec MH symptomatique ont été moins performants que les sujets sains dans les 2 tâches de ToM. Bora Ces auteurs ont également pointé une tendance vers un déficit en ToM chez les patients avec une MH présymptomatique, comparés aux sujets sains. Là aussi, les patients avec MH symptomatique paraissaient significativement plus déficitaires en ToM que les patients avec MH de phase présymptomatique. Les résultats ont montré des corrélations entre les scores aux tâches de ToM et les mesures de fluence verbale ainsi que d'autres variables telles que l'âge des patients et la sévérité des symptômes moteurs. Enfin, la probabilité de développer la maladie dans les 5 ans pour les patients avec MH en phase présymptomatique est très liée aux déficits de ToM et de reconnaissance des émotions négatives.

III. La prise de décision dans la MH

A. Définition du concept

Selon Ernest et Paulus (2005), la prise de décision est un processus complexe qui dépend de 3 étapes fonctionnellement distinctes : 1) l'évaluation et la formation des préférences parmi les options possibles, 2) la sélection et l'exécution d'une action, et 3) l'expérience ou l'évaluation d'un résultat. L'analyse de ces étapes permet de distinguer quel aspect de la prise de décision peut être affectée de manière différentielle dans divers troubles neurologiques et/ou psychiatriques. Les processus cognitifs engagés sont spécifiques à chacune de ces étapes, mais néanmoins, certains d'entre eux peuvent être impliqués à des degrés divers tout au long de ces étapes, comme l'attention, la mémoire de travail, la motivation, l'anticipation (Ernest et Paulus, 2005). Dans certaines situations, où les probabilités sont exactement définies, nous pouvons développer une meilleure connaissance des conséquences associées à chaque choix par opposition à une situation ambiguë où les probabilités de résultats ne sont pas connues (Schultz et al., 2008). Au regard de ces différentes possibilités de choix, Lemaire (1999) distingue 3 types de situations de prise de décision : les situations de décision sous certitude, sous incertitude ou à risque. Les décisions sous certitude sont des décisions dont nous connaissons et sommes absolument certains des conséquences.

En neuropsychologie, les premières données sur les habilités en prise de décision après lésions cérébrales proviennent de patients atteints de lésions frontales bien définies (Bechara, 2004; Damasio et al., 1996). Les recherches ont permis de comprendre les mécanismes de prise de décision, en rendant compte des circuits neuronaux qui le sous-tendent et en permettant le développement d'hypothèses dans le cadre de la théorie des marqueurs somatiques (Damasio et al., 1996). Bechara et al. (1994) ont, dans ce cadre, développé une tâche, l'Iowa Gambling Task (IGT), permettant de tester l'hypothèse des marqueurs somatiques et la capacité des individus à prendre des décisions. Ce dispositif expérimental a comme particularité de placer l'individu dans un dispositif expérimental proche d'une situation de la vie quotidienne.

B. Mesures expérimentales dans la prise de décision

Prise de décision en situation incertaine : la tâche de l'IGT

Dans cette tâche, le sujet est placé face à 4 paquets de cartes (A, B, C, D) et reçoit une somme d'argent factice de 2000 \$. La consigne qui lui est donnée est d'essayer de gagner le plus d'argent possible, tout au moins d'éviter d'en perdre. Le sujet est invité à retourner les cartes une à une, selon ses propres choix et à se conformer aux conséquences de chaque retournement. Chaque carte tirée rapporte un gain (100 \$ pour les paquets A et B et 50 \$ pour les paquets C et D). Cependant, de façon inattendue, certaines cartes amènent également des pertes. Elles sont importantes dans les tas A et B pouvant aller jusqu'à 1250 \$. Elles sont moindres dans les tas C et D (au maximum 250 \$). En privilégiant les tas A et B, le sujet est perdant. En privilégiant les tas C et D, il est gagnant. Ces règles ne sont pas données au sujet. Elles sont donc implicites et il doit les découvrir au fur et à mesure du jeu. Les sujets ne peuvent prévoir ni le moment, ni le montant des pertes, ni la durée du jeu. L'absence d'informations quant au nombre de cartes à retourner et aux règles régissant les gains et les pertes place donc le sujet dans une situation d'incertitude, dite aussi situation d'ambiguïté (**Figure 15 de gauche**).

Prise de décision en situation risquée : la tâche du GDT

La prise de décision peut également se faire dans un contexte où la probabilité ou le risque de perdre, sont clairement donnés. Ce qui évite au sujet de se retrouver dans une incertitude, contrairement à la tâche de l'IGT. Pour évaluer cette prise de décision explicite, Brand et al. (2005) ont créé une nouvelle tâche : le « Game of Dice Task » (GDT) ou la tâche du jeu de dés pour estimer une éventuelle influence des fonctions exécutives sur la prise de décision en situation explicite. La consigne est d'augmenter son capital fictif de départ (1000 \$). Le participant bénéficie de 18 lancers de dés. Avant chaque lancer du dé, il doit choisir entre un chiffre seul (par exemple 1) ou une combinaison de 2, 3, ou 4 chiffres. Le participant gagne lorsque le chiffre qui a été choisi, ou fait parti de la combinaison choisie, sort. Il est explicitement informé des règles du jeu. De plus, les gains et les pertes associés à chaque alternative sont stables et affichés à l'écran pendant toute la durée du jeu. Le sujet doit donc se rendre compte que la probabilité de gagner dépend du pourcentage de chance que le chiffre choisi n'apparaisse. En effet, le risque associé à chaque choix est évident dans le sens où s'il choisit un chiffre seul, il aura une chance sur 6 de gagner 1000 \$, mais 5/6 de perdre la même somme. Par contre, s'il choisit une combinaison de 4 chiffres, il aura 4 chances sur 6 de gagner 100 \$. Comme pour l'Iowa Gambling Task, ce sont les choix qui offrent le moins de récompense dans l'immédiat qui sont les plus avantageux sur le long terme (**Figure 15 de droite**).

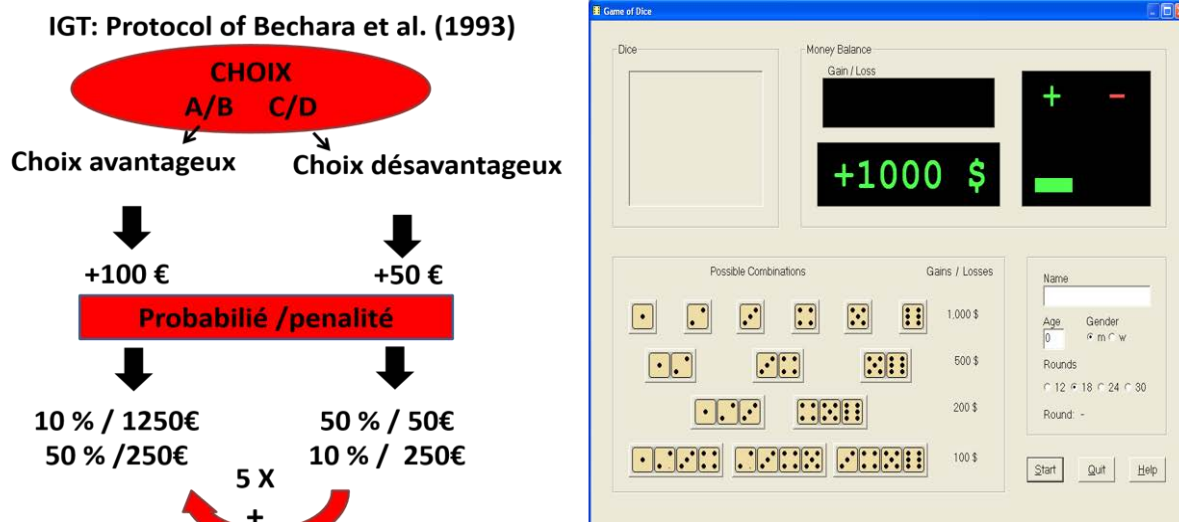


Figure 15. Captures d'écrans de l'Iowa Gambling Task (IGT) (planche de gauche) et du Game of Dice Task (GDT) (planche de droite).

En résumé, ces différents tests de prise de décision reproduisent des situations de choix de niveaux de complexité distincts. La variété de processus mis en jeu dans ces tests permet d'aborder différents aspects de la prise de décision.

C. Substrats neuronaux dans la prise de décision

Comme nous l'avons souligné plus haut, la prise de décision dépend de 3 étapes fonctionnellement distinctes. Certains auteurs ont montré différents processus neuroanatomiques cognitifs impliqués dans ces étapes (Ernst and Paulus, 2005 ; Allain et al., 2013).

La 1^{ère} étape engage à la fois les circuits du cerveau "cognitif" et "émotionnel". A ce moment précis, le sujet attribue une valeur subjective qui sous-tend de nombreux facteurs comme la valence (positive, négative), la saillance (intensité, ampleur), la probabilité (degré de certitude), le contexte externe et interne dans lequel les décisions sont prises (l'état social, affectif). Ces facteurs sont modulés par des circuits neuronaux distincts (Ernst et Paulus, 2005) : le cortex pariétal impliqué dans le traitement du calcul (Dehaene et al., 1999) et dans l'évaluation de la probabilité (Ernst et al., 2004; Platt et Glimcher, 1999). Le cortex cingulaire antérieur (ACC) présent dans les processus d'incertitude (Critchley et al., 2001) peut-être en intégrant les réussites et les erreurs au cours du temps (Carter et al., 1999). Les cortex frontaux

dorsolatéraux et orbitofrontaux impliqués pour simplifier les choix, comme ignorer des options moins attrayantes (Cummings, 1995; Dias et al., 1997), le cortex orbitofrontal, l'amygdale et le striatum ventral nécessaires pour le marquage somatique, le traitement émotionnel et motivationnel des stimuli. Enfin, le striatum ventral, en particulier le noyau accumbens impliqué dans la régulation de l'intensité émotionnelle (saillance) (Zink et al., 2004).

La 2nde étape consiste à initier, exécuter et valider les préférences établies au cours de la 1^{ère} étape. Elle engage des processus cognitifs car il faut, selon le choix établi, inhiber les autres choix, surveiller ses erreurs, mettre en place les séquences d'action et planifier ses choix. Les circuits neuronaux nécessaires pour cette étape sont le cortex préfrontal latéral qui, en interaction avec le cortex cingulaire antérieur, contribue au contrôle des erreurs (Mathalon et al., 2003) et à l'orientation vers des stratégies compensatoires (Gehring et Knight, 2000). Le noyau accumbens qui sert à moduler les aspects motivationnels d'une action (Ernst et al., 2002, 2004), l'amygdale et le cortex préfrontal peuvent aussi contribuer à ce processus (Taylor et al., 2004) et le cortex prémoteur présent pour l'excitation (Roesch et Olson, 2004). Cette étape 2, engagée dans la sélection de l'action, dans la motivation à agir, dans la précision de la performance peut présenter certaines anomalies comme, par exemple, dans le cas d'une action prématurément initiée (impulsivité) ou retardée (retard psychomoteur). Cet équilibre complexe est souvent perturbé chez des personnes atteintes de désordres psychiatriques (Ernest et Paulus, 2005).

La 3^{ème} étape est l'étape de sélection d'une option et action. Elle consiste à exprimer une préférence parmi toutes les options identifiées. Le but est la sélection de l'option, l'initiation et l'exécution de l'action la plus adaptée au contexte et à l'état interne de l'individu en fonction des préférences établies à l'étape précédente. Cognitivement cette phase nécessite l'inhibition et/ou le désengagement d'actions en cours, la mise en place et le maintien de la séquence d'action ainsi que la correction d'erreurs et la planification temporelle de l'action. Dans cette étape, le marquage émotionnel est également opérationnel. Cette étape engage le striatum ventral (Pagnoni et al., 2002) et le cortex orbitofrontal (O'Doherty et al., 2003) impliqués dans la détection de la différence entre un fait attendu et un fait observé, le cortex préfrontal médian, impliqué dans les processus de rétroaction (Knutson et al., 2003), le cortex préfrontal médian, incluant le cortex orbitofrontal recevant des informations sensorielles multimodales. Il fournit les principales sorties des structures corticales vers les structures viscéromotrices de l'hypothalamus et du tronc cérébral (Ongur et Price, 2000). L'hippocampe, essentiel à la mémoire et à l'apprentissage, code le degré d'incertitude lié à l'obtention ou non d'une récompense. Les travaux soulignent le rôle fondamental de l'hippocampe dans la prise de

décision rationnelle dans un contexte d'incertitude. Ces travaux apportent des éléments nouveaux pour mieux comprendre comment le cerveau extrait et traite les informations et interrelations observées dans de l'environnement (Vanni-Mercier et al., 2009). L'hippocampe est connu pour son rôle important dans la formation des nouveaux souvenirs des événements vécus (mémoire épisodique ou autobiographique ; Squire et Schacter, 2003). Ses liens de connectivités réciproques avec l'amygdale permettraient de faciliter l'encodage, et le stockage d'un épisode émotionnel en mémoire et son rappel. Ainsi, il participerait, avec l'amygdale, à l'évaluation de la signification émotionnelle d'un stimulus en permettant l'accès à des représentations épisodiques stockées en mémoire (pour revue, voir Phelps, 2004). De nombreuses études en IRMf notent une forte connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et l'hippocampe lors de tâche de mémorisation ou de rappel d'événements ou d'images émotionnels (St Jacques et al., 2009, 2010).

D. Prise de décision et émotions

Diverses approches théoriques ont montré que, contrairement à la pensée traditionnelle en psychologie et en économie (Neisser, 1967; Simon, 1991), les émotions jouent un rôle actif dans certaines formes de prise de décision (Slovic et al., 2007), indépendamment du fait qu'elles soient assimilées à des émotions positives ou négatives ou réduites à des marqueurs somatiques associés aux résultats comportementaux actuels ou passés (Bechara, Damasio, et Damasio, 2000). Schwarz et Clore (1983) démontrent notamment qu'un état émotionnel positif ou négatif influence la manière dont les individus prennent des décisions en situation complexe et la manière dont ils jugent le monde extérieur. Dans un contexte organisationnel, certaines études ont montré que les personnes se trouvant dans un état émotionnel positif sont plus réticentes aux risques que celles qui sont d'humeur négative ou neutre (Arkes et al, 1988; Isen et Patrick, 1983). Par ailleurs, ces auteurs soulignent le fait qu'un état positif facilite la prise de décision complexe, réduit la confusion et augmente la capacité d'assimilation de l'information. De plus, un état émotionnel positif permet d'obtenir de meilleurs résultats et permet également de prendre des décisions complexes plus rapidement (Isen et Means, 1983). Cet exemple est confirmé par les premiers travaux montrant qu'un état d'humeur positif facilite la prise de décision complexe, réduit la confusion et augmente la capacité d'assimilation de l'information, contrairement à un état d'humeur négatif ou neutre (Arkes et al., 1988). Des travaux plus récents ont corroboré ces résultats (Heilmann et al., 2010). Dans une autre étude, des sujets sains ont été confrontés à une tâche de prise de décision risquée dans laquelle on induit une

émotion négative (film dramatique) et neutre d'une durée de 3 à 5 minutes. Les auteurs ont montré que l'émotion négative diminue leurs performances de choix, contrairement à une émotion neutre (Harlé et Sanfey, 2007). L'anxiété augmente l'aversion au risque et nuit à la prise de décision dans la tâche de l'IGT (Maner et al., 2007; Miu et al., 2008; Preston et al., 2007). L'optimisation de la performance en IGT est influencée par des marqueurs somatiques tels que les augmentations sympathiques de la conductance cutanée qui anticipent les sélections désavantageuses (Bechara et al., 1999). Ce rôle des marqueurs somatiques est particulièrement important dans la période dite "*prehunch*", c'est-à-dire, lorsque les participants commencent à montrer une préférence pour les tas avantageux (Bechara et al., 1997). Les émotions négatives comme l'anxiété modifient les performances à l'IGT avec une tendance à remplacer l'influence adaptative des marqueurs somatiques par l'inquiétude (Miu, Heilman, et al., 2008; Preston et al., 2007). La peur est également associée à l'aversion au risque (Lerner et Keltner, 2001; Gasper et Clore, 1998; Miu et al., 2008; Stober, 1997). Ces résultats sont similaires à une étude récente indiquant une ampleur importante de l'aversion pour le risque induite par la peur et le dégoût (Heilman et al., 2010). Par ailleurs, les émotions de même valence n'exercent pas la même influence sur les processus cognitifs et sous-tendent des patterns d'évaluation différents comme la certitude, le contrôle ou encore la survenue d'un événement. Dans une situation de peur, les événements sont imprévisibles, incertains, désagréables et placent ainsi l'individu dans l'incapacité à faire face à la survenue d'un événement alors que la colère, accompagnée de certitude place le sujet dans une situation dans laquelle il peut faire face à la menace, contrôler et prévenir la survenue d'un événement (Lerner et Keltner, 2000). Ce type d'anticipation peut être adaptatif compte tenu du fait que les émotions telles que l'anxiété ou le dégoût altèrent la prise de décision (Lerner et al., 2004; Preston et al., 2007), même lorsque les réponses physiologiques signalent correctement des alternatives désavantageuses (Miu et al., 2008). Enfin, les états affectifs ont un double effet sur la cognition sociale et peuvent influencer (a) la valence et le contenu de l'information considérée et (b) le traitement des stratégies adoptées (Forgas et Eich, 2012). De nombreuses expériences montrent qu'une personne heureuse a tendance à accéder à des informations positives, en se comportant de manière plus optimiste, confiante et affirmée dans les situations sociales (Forgas, 1999a, 2002). Au contraire, l'humeur négative favorise le rappel sélectif et l'utilisation des informations négatives, produisant des décisions plus prudentes, pessimistes, et socialement mal adaptées (Forgas, 1998, 2002; Schwarz, 1990). Conformément à ces recherches, d'autres études ont montré que les personnes heureuses formulent des demandes et des négociations plus confiantes (Forgas, 1998, 1999a) et sont plus enclines à imposer leurs préférences sur le monde social (Bless et Fiedler, 2006).

L'humeur positive est également une ressource de motivation permettant aux personnes de mieux faire face à l'adversité. Aussi, les humeurs heureuses facilitent le rappel des souvenirs heureux alors que les humeurs tristes les inhibent (Isen, et al., 1978, 1984).

D'un point de vue neurobiologique, il semblerait que l'association observée entre la peur et l'amygdale soit cohérente avec les études lésionnelles et/ou électrophysiologiques menées chez l'homme et les animaux de laboratoire (Calder et al., 2001). L'amygdale est l'une des structures cérébrales supportant l'apprentissage émotionnel et modulant la mémorisation des émotions (LeDoux, 2000). Cependant, l'amygdale ne permet pas à elle seule d'expliquer l'ensemble des comportements émotionnels, ni l'impact des émotions sur le traitement cognitif en général comme la prise de décision. En utilisant une procédure de conditionnement de la réaction de peur chez le rat, LeDoux (2000) a montré une forte implication de l'amygdale au sein de deux voies distinctes impliquées dans le déclenchement des réponses de peur : la voie directe du thalamus à l'amygdale, dite voie basse, et la voie indirecte cortico-amygdalienne, dite voie haute. Dans ce modèle, la voie dite « haute » permet effectivement l'émergence d'un contenu émotionnel conscient au niveau du cortex préfrontal ventro-médian (une des aires supportant la mémoire de travail). En revanche, la voie dite « basse » produit un contenu inconscient, c'est-à-dire une émotion implicite. Cette dernière est alors susceptible d'influencer le contenu conscient de l'émotion mais surtout de moduler la prise de décision finale sans que le sujet ait conscience des déterminants de son jugement (LeDoux, 2000). Chez l'humain, les études en imagerie fonctionnelle ont montré une forte activation de l'amygdale durant l'exécution d'une tâche d'expression de reconnaissance émotionnelle faciale de peur et de colère (Adolphs, 2008) ou de joie (Breiter et al., 1996). De ce fait, l'amygdale reste bien la structure la plus activée à 80% pour les émotions négatives comme la peur et 20% pour le dégoût, la colère, le bonheur, ou la tristesse et participe à de multiples traitements au niveau de la production de la réponse émotionnelle (Adolphs et al., 1999). Outre l'amygdale, d'autres structures telles que le cortex cingulaire antérieur (ACC) ou le cortex orbitofrontal (OFC) ont été associées à l'activation des émotions négatives. Les techniques permettant de localiser de manière précise les noyaux spécifiques à cet égard ont connu un grand progrès (Bach et al., 2011). L'étude de Bechara et al. (1999) a montré que les patients avec des lésions du cortex frontal ventro-médian et de l'amygdale faisaient des choix désavantageux à l'IGT comparés aux patients avec des lésions de l'hypothalamus ou des sujets sains.

L'IGT (Bechara et al., 1994) a permis de rendre compte des difficultés de prise de décision des sujets présentant une lésion du cortex préfrontal ventro-médian et des joueurs pathologiques. Ces derniers obtiennent de moins bonnes performances à l'IGT que des sujets

contrôles, avec une préférence pour les tas risqués comparés aux sujets sains (Petry, 2001; Cavedini et al., 2002; Goudriaan et al., 2005, 2006; Linnet et al., 2006). Il convient toutefois de préciser que, d'une part, ces études ont été réalisées chez des patients abusant de substances et présentant des symptômes de jeu pathologique et, d'autre part, que cette étude a utilisé une version modifiée de l'IGT adaptée aux besoins de la neuroimagerie. Dans cette version, le choix des tas était prédéterminé (la personne devait simplement indiquer si elle acceptait ou non de tirer la carte proposée), ce qui était susceptible d'interférer avec une éventuelle tendance à persévérer sur les tas désavantageux.

E. Prise de décision et impulsivité

L'impulsivité est la tendance à agir prématurément (Dalley et al., 2011) ou l'incapacité à retenir ou arrêter une réponse ou une pensée malgré des conséquences négatives (Bari et Robbins, 2013). Afin d'étudier des modèles cognitifs et comportementaux de l'impulsivité, des outils ont été développés pour mesurer les performances en terme de nombre d'erreur et de temps de réponse. Le plus utilisé est le modèle cognitif de Barratt qui suppose que l'impulsivité est un facteur essentiel pour la compréhension des différences individuelles de performances cognitives et motrices (Patton, 1995). Ces auteurs ont conceptualisé l'impulsivité selon différentes facettes : l'impulsivité de planification, l'impulsivité cognitive et l'impulsivité motrice. Bechara et al. (2000a) établissent une distinction entre l'impulsivité cognitive et l'impulsivité motrice. Cette dernière correspondrait aux capacités d'inhibition comportementales, c'est-à-dire la capacité à réprimer ou extraire un comportement qui n'est pas ou plus adapté après un changement de règle. L'impulsivité cognitive correspondrait à une forme plus complexe comme la capacité à tolérer un délai d'attente avant l'obtention d'une récompense (Bechara et al., 2000a). L'impulsivité motrice serait l'expression du fonctionnement exécutif (capacité à inhiber un comportement) alors que l'impulsivité cognitive correspondrait plus à un trait de personnalité. Au regard de ces données, Bechara et al. (2000a) conclut que les mauvaises performances des patients cérébrolésés à l'IGT seraient liées à une impulsivité cognitive et non pas à une incapacité à inhiber un comportement. Toutefois, certains auteurs mettent en évidence un lien entre le manque de préméditation et la prise de décision. Le manque de préméditation est une absence de réflexion sur les conséquences d'un acte avant de s'engager dans cet acte (Davis, 2007; Zermatten et al., 2005). D'autres, encore, associent l'impulsivité à la dimension « recherche de sensations » (Zuckerman, 1993).

F.Troubles de la prise de décision dans la MH

Dans la MH, en contexte clinique, les patients avec MH symptomatique présentent des problèmes de jugement et de prise de décision. Stout et al. (2001) ont évalué les capacités de prise de décision, à l'aide de l'IGT chez 14 patients atteints de MH, 22 patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) et 33 sujets témoins. Le fonctionnement exécutif a été mesuré chez tous les participants. Comparés aux patients MP, les patients avec MH ont montré une diminution des performances à l'IGT, plus particulièrement dans la seconde partie de la tâche. Au début de la tâche, les patients ont montré une préférence pour les choix avantageux. Alors même que la tâche était comprise par les patients avec MH, ils ne parvenaient pas à maintenir cette stratégie afin d'optimiser leur gains, optant ainsi pour des choix désavantageux dans la seconde partie de la tâche. Ces données suggèrent que les patients avec MH sont moins sensibles aux punitions et qu'ils sont incapables de se détourner des mauvais choix, surtout dans la seconde partie de l'IGT qui nécessite d'inhiber les actions désavantageuses engageant des pertes tout en renforçant les actions rentables (de Visser et al., 2011; Van den Bos et al., 2013b, 2014). Par ailleurs, la seconde partie de l'IGT engage des processus cognitifs importants (Brand et al., 2005). De plus, des corrélations ont été reportées entre les performances à l'IGT et les mesures évaluant la mémoire et la conceptualisation, ce qui suggère, selon les auteurs, que les patients avec MH présentent des difficultés à apprendre et à mémoriser les conséquences à long terme de leurs choix. Les patients avec MH ont montré un déficit d'inhibition mais cette mesure n'était pas corrélée avec les performances à l'IGT. Pour compléter leur étude, Stout et al. (2001) ont montré que les performances des patients avec MH à l'IGT étaient mieux expliquées par des déficits de mémoire de travail et par l'augmentation de l'impulsivité (Busemeyer et Stout, 2002). Un autre travail proposé par Campbell et al. (2004) s'est intéressé au rôle des «marqueurs somatiques» (autonomic activity) dans la MH. Ils ont ainsi enregistré les variations de conductance cutanée (SCRs) de 15 patients MH qu'ils ont comparés à celles d'un groupe de 16 sujets contrôles au cours d'une tâche informatisée de prise de décision (SGT). Les résultats de cette étude ont mis en évidence un profil altéré de conductance cutanée chez les patients MH au cours des prises de décision risquées. A l'inverse, les sujets contrôles ont montré une augmentation de la conductance cutanée lors des prises de décision risquées. Plus récemment, Watkins et al. (2000) ont proposé 2 tâches supposées engager 2 niveaux exécutifs différents à 20 patients avec MH présymptomatique et 20 sujets contrôles : le test de la Tour de Londres (TOL ; Owen et al., 1995), supposé mobiliser le circuit frontal dorsal et une tâche de prise de décision (gambling task ; Owen et al., 1996), supposée

mobiliser les régions frontales ventrales (Rogers et al., 1999). Les patients avec MH ont présenté des performances déficitaires à la TOL, comparativement aux sujets contrôles. Néanmoins, d'un point de vue statistique, ils ne se distinguaient pas des contrôles à la tâche de prise de décision. A partir de ces résultats, Watkins et al. (2000) ont supposé, qu'au cours de la MH, l'atteinte des boucles sous-cortico-frontales suivraient une progression dorso-ventrale au niveau du noyau caudé avec une atteinte plus précoce du striatum dorsal (une composante des circuits sous-cortico-frontaux dorsaux impliqués dans la planification) que du striatum ventral (une composante des circuits sous-cortico-frontaux ventraux impliqués dans la prise de décision). Cette boucle serait préservée dans les phases précoces de la MH. Dans la même logique, Holl et al. (2013) ont évalué la prise de décision et les fonctions exécutives chez 18 patients avec MH. Les performances aux 2 mesures exécutives (inhibition et fluence verbale) sont significativement altérées chez les patients avec MH comparés aux sujets sains. Cependant, les performances à l'IGT sont identiques dans les 2 groupes. Ce modèle de dysfonctionnement exécutif au début de la MH reflète probablement 2 processus : (1) le traitement inhibiteur impliqué dans le test du stroop engage le noyau caudé dorsolatéral et ses connexions corticales, qui sont dysfonctionnels au début de la maladie et (2), la prise de décision risquée engage le noyau caudé ventromédian et ses connexions qui restent épargnées au début de la maladie. Les résultats actuels montrent que la détérioration du fonctionnement exécutif dans la MH est variable et que certains types de traitement exécutif pourraient déjà être compromis au début de de la maladie, tandis que d'autres restent intactes. Enfin, l'étude d'Eddy et Richards (2012) a évalué 18 patients avec MH, à un stade avancé de la maladie et 18 sujets sains sur une tâche de prise de décision, l'Ultimatum Game Task (UGT). Le fonctionnement exécutif de tous les participants a été également mesuré. Les résultats ont montré que les patients avec MH sont moins performants que les sujets sains en tâche de l'UGT. De plus, leurs scores exécutifs (mémoire de travail, inhibition et fluence verbale) sont moins performants que ceux des sujets sains. Néanmoins, les auteurs n'ont retrouvé aucune corrélation entre les scores exécutifs et les performances en tâche de l'UGT.

Après avoir décrit les troubles cognitifs et psychiatriques des patients avec MH, nous allons maintenant nous intéresser aux aspects cliniques et comportementaux des animaux tgHD et BACHD, modèles de la MH que nous avons utilisés dans notre travail de thèse.

IV. Aspects cognitifs et affectifs des modèles animaux de la MH

A. Rats transgéniques tgHD

Troubles moteurs

Sur le plan moteur, ce modèle développe des anomalies progressives. Au premier plan, apparaissent des tremblements, une ataxie et une dyskinésie. Les mouvements involontaires du cou et de la tête sont rapportés à 20 mois (Cao et al., 2006). Une étude a évalué la relation entre le comportement moteur et non moteur chez des rats tgHD à un stade débutant de la maladie (Zeef et al., 2012a). Les auteurs ont montré une hyperkinésie chez les rats tgHD par rapport à leurs congénères de type sauvage à différents âges (6, 7, 8 et 10 mois). Ces comportements confondus d'hyperkinésie et d'hypoactivité sont caractéristiques des rats tgHD et sont observés dans les premiers stades de la maladie.

Troubles cognitifs

Sur le plan cognitif, les animaux tgHD présentent des déficits d'apprentissage et de mémoire dans les paradigmes impliquant à la fois l'hippocampe et le striatum (Zeef et al., 2012a ; Kirch et al., 2013). Par ailleurs, ils présentent des difficultés de flexibilité (tâches d'inversion ; Fink et al., 2012), avec une tendance à la persévération et/ ou des réponses prématurées (Kantor et al., 2006). Tôt au cours de la maladie, les patients HD montrent souvent des déficiences de la mémoire de travail spatiale (Lawrence et al., 1996) que l'on retrouve chez les rats transgéniques tgHD (Zeef et al., 2012b). Ces données suggèrent un mécanisme neuropathologique commun dans la MH chez l'homme et chez les modèles animaux. Les capacités de mémoire visuo-spatiale ont été respectivement évaluées à l'aide de la tâche de reconnaissance d'objets (ORT) et la tâche de l'emplacement de l'objet (OLT) (Zeef et al., 2012b). Les troubles visuo-spatiaux sont précoces et pourraient être l'une des caractéristiques de la MH par rapport à d'autres démences. L'hippocampe est une structure fortement impliquée dans la mémoire visuo-spatiale qui, pour certaines au moins de ses caractéristiques, s'apparente à une mémoire épisodique (de type déclaratif). En effet, la mémoire épisodique comprend trois critères essentiels : le 'où', le 'quoi' et le 'quand' d'une expérience. La mémoire spatiale chez l'animal permet de tester deux de ces trois critères : le 'où' et le 'quoi'. De plus, elle nécessite de créer des liens entre les divers indices d'un environnement (Aggleton et Pearce, 2001),

processus similaire dans la mémoire épisodique. Etant donnée l'impossibilité de pouvoir tester, chez l'animal, l'aspect conscient de la mémoire épisodique, la mémoire spatiale est appelée mémoire de type épisodique ou « épisodic-like ». Le test de l'ORT engage la voie ventrale dont le cortex périrhinal chez le rat (Mumby et al., 2007). Elle traite des informations de formes et de couleurs dans un but ultime de reconnaissance d'objets (Desimone et al., 1985). Le test de l'OLT engage la voie dorsale, plus précisément le cortex para-hippocampal ou son équivalent chez les rongeurs, le cortex postrhinal (Eicheinbaum et al., 2007). Cette voie porte sur des informations de spatialité et de mouvement pour permettre la localisation et le guidage de l'action, en direction des objets (Goodale et al., 1991). L'ensemble de ces zones du cerveau reflètent le système de mémoire du lobe temporal médian qui a été considéré comme le système de mémoire déclarative (Abe et al., 2009). Par ailleurs, les auteurs ont testés les rats tgHD à des âges différents de 10 et 16 mois, correspondant au début et à la fin de l'évolution de la MH. Ils ont rapporté des déficits de mémoire visuo-spatiale, aux stades précoces et tardifs de la maladie. Ces données sont compatibles avec celles des études humaines rapportant un déficit dans les tâches de mémoire spatiale chez les patients avec MH (Brandt et al., 2005, Ho et al., 2003). Les déficits de mémoire chez les patients et les souris transgéniques avec MH (Giralt et al., 2009 ; Simmons et al., 2009) sont associés à différents déficits au niveau striatal et hippocampique. De plus, les rats tgHD homozygotes âgés de 15 mois ont montré une altération de leur comportement de discrimination temporelle à un stade présymptomatique, suivie d'une augmentation significative de ces déficits à 20 mois par rapport aux animaux de type sauvage de la même portée. Ce déficit est associé à une altération fonctionnelle de la voie préfronto-striatale (Höhn et al., 2011).

Troubles affectifs

Les troubles affectifs sont caractérisés par une réduction de l'anxiété semblable à des observations chez des souris transgéniques R6/2 (File et al., 1998). A l'âge de 1 mois, les rats tgHD montrent un comportement d'hypoanxiété au test de l'Open field (OF). A 3 mois, les animaux présentent également une hypoanxiété dans le test de l'interaction sociale et au test du labyrinthe en croix surélevé (EPM), alors qu'il n'y a aucun signe de dysfonctionnement moteur ou cognitif (Nguyen et al., 2006). L'EPM permet d'évaluer le niveau d'anxiété et l'activité locomotrice grâce à la distance totale parcourue. Il comporte 2 bras ouverts et 2 bras fermés. Les 2 bras ouverts sont placés à la lumière (environ 150 lux) et les deux bras fermés sont placés à l'obscurité (environ 10 lux). Plus un rat est anxieux, plus il a tendance à rester dans les bras

fermés (Pellow and File, 1986). L'OF permet également d'évaluer le niveau d'anxiété des rats et leur activité locomotrice grâce à la distance parcourue. Plus le rat est anxieux, plus il reste à la périphérie de l'OF (Hall, 1934, 1938). Cette hypo-anxiété est cohérente avec les données humaines, i.e. la présence de symptômes psychiatriques avant même l'apparition de symptômes moteurs dans les premiers stades de la maladie. Aucun changement majeur n'a été trouvé au test d'hédonie (consommation de saccharose) et au test de la motivation pour consommation alimentaire (apport alimentaire) (Vlamings et al., 2012).

Troubles émotionnels

Cependant, une hypersensibilité aux situations émotionnelles négatives a été observée à un stade plus tardif de la maladie, ainsi qu'un émoussement affectif de la perception hédonique (consommation de sucrose ; Faure et al., 2011). Bien que les rats tgHD montrent une réduction précoce de l'anxiété, les patients HD présentent souvent des niveaux d'anxiété élevés, non liés aux stades de la maladie. Ceci pourrait être expliqué en partie par le fait que l'augmentation de l'anxiété chez les patients se produit souvent en raison de l'incertitude sur le début et/ou de la fin de la maladie. Ce phénomène n'existe pas chez les animaux.

B. Rats transgéniques BACHD

Troubles moteurs

Les rats BACHD présentent des troubles moteurs, affectifs, cognitifs et motivationnels. La première caractérisation des rats BACHD montre une progression des déficits moteurs avec l'âge : signes précoces de troubles d'équilibre dans le rotarod en accélération à partir de 1 mois, activité locomotrice réduite à partir de 4 mois et perte de contrôle moteur avec démarche anormale. A partir de l'âge de 12 mois apparaît une augmentation de la largeur des pas, plus grande distance entre le placement des pattes avant et des pattes arrière et réduction de la longueur des pas (Yu-Taeger et al., 2012; Abada et al., 2013b). Alors que les déficits au rotarod apparaissent chez les rats BACHD dès l'âge de 1 mois, nous pensons que ce n'est pas un pur trouble moteur mais qu'il est sans doute « mélangé » à des troubles « émotionnels » ou « cognitifs », car de nombreux rats BACHD refusent de courir sur le rotarod ou semblent juste « laisser tomber » plus rapidement. Cette proposition est renforcée par les observations montrant que les rats BACHD n'ont pas de déficit moteur dans d'autres tâches comme le

« beam walking test » (données non publiées) au même âge. Le réflexe de sursaut et son inhibition par un “prepulse” sont normaux à 6 mois, avec seulement un déficit transitoire à 9 mois (Abada et al., 2013a). Ainsi, les rats BACHD peuvent montrer un tonus musculaire réduit à un âge assez jeune, mais les véritables altérations motrices et locomotrices n’apparaissent qu’à partir de l’âge de 4 mois. Ces animaux peuvent donc être considérés comme présymptomatiques jusqu’à l’âge de 4 mois, puis symptomatiques précoces de 4 à 9 mois.

Troubles cognitifs

Sur le plan cognitif, les rats BACHD, entre 4 et 12 mois, ne présentent pas de difficulté de mémoire de reconnaissance au test d’ORT (Abada et al., 2013a). Ces résultats contrastent avec les résultats du modèle des rats tgHD qui ont montré des déficits mnésiques aux tests d’ORT et d’OLT à l’âge de 16 mois (Zeef et al., 2012a) et des déficits cognitifs à 9 mois chez des rats tgHD femelles aux tâches évaluant l’apprentissage et le traitement de la mémoire visuo-spatiale (Brooks et al., 2009 ; Kirch., 2013). Dans une autre étude, Abada et al. (2013b) ont évalué les performances cognitives chez des rats BACHD âgés de 2 à 12 mois, telles que la flexibilité à l’aide du test du Cross Maze et la mémoire associative à l’aide de paradigmes de conditionnement de peur. Les rats âgés de 6 mois ont montré un léger déficit de flexibilité (tâche de *reversal*), semblable au déficit observé chez les patients HD (Lawrence et al., 1996, 1998), alors que les rats âgés de 4, 6 et 12 mois ont montré une réduction marquée de la réaction comportementale (*freezing*) dans le conditionnement de la peur.

Troubles affectifs

Sur le plan affectif, les rats TG5 BACHD passent plus de temps dans les bras ouverts de l’EPM comparés aux rats témoins à partir de 4 mois, indiquant ainsi une hypo-anxiété (Yu-Taeger et al., 2012a). Cette différence augmente à l’âge de 12 mois. Par ailleurs, la consommation totale d’alimentation a été étudiée auprès des 3 génotypes, TG9, TG5 et WT âgés de plus de 5 mois. Les 2 lignées de rats BACHD ont montré une réduction des apports alimentaires comparés aux rats WT (Yu-Taeger et al., 2012a). Abada et al. (2013a) ont montré une hyperactivité chez les rats BACHD âgés d’un mois comparés aux WT, suivie d’une hypoactivité à 4 mois qui persiste jusqu’à 12 mois.

Troubles motivationnels

Sur le plan motivationnel, Jansson et al. (2014) ont mené une étude, auprès de rats BACHD à différents âges, dans laquelle les rats sont soumis à des tests exigeant, dans un premier temps, la privation de nourriture, puis, dans un second temps l'apprentissage de tâches du type pousser un levier pour recevoir une récompense (nourriture) et maintenir des performances élevées. Les résultats ont montré des troubles métaboliques chez les rats BACHD avec une motivation moindre pour la nourriture comparés aux rats WT, malgré une privation de nourriture au préalable équivalente aux WT. Par ailleurs, ils ont mis plus de temps à manger les boulettes mais n'ont pas passé plus de temps à explorer l'arène comparativement aux rats WT. Ainsi, les anomalies métaboliques sont importantes à prendre en considération afin de ne pas les confondre comme des facteurs liés à un comportement apathique.

L'ensemble de ces résultats indiquent que les troubles moteurs, cognitifs, affectifs et motivationnels caractérisés chez les animaux tgHD et BACHD sont similaires à ceux observés dans la MH. Sur le plan moteur, les animaux tgHD présentent des tremblements, une ataxie, une dyskinésie, une hyperkinésie et des mouvements involontaires de la tête et du cou. Chez les animaux BACHD, une activité locomotrice réduite et une perte du contrôle moteur avec démarche anormale est observée. Sur le plan cognitif, les rats tgHD ont des déficits d'apprentissage et de mémoire, alors que les rats BACHD ont des difficultés de mémoire associative mais pas de mémoire de reconnaissance. En revanche, les 2 modèles présentent des troubles de la flexibilité avec une tendance à la persévération et/ou aux réponses prématurées avec en plus, des difficultés d'apprentissage de discrimination temporelle chez les rats tgHD. Sur le plan affectif, les rats tgHD montrent une réduction de l'anxiété, une hypersensibilité aux situations émotionnelles ainsi qu'un émoussement affectif de la perception hédonique. Les rats BACHD présentent une hyperactivité à 1 mois, suivie d'une hypoactivité à 4 mois qui persiste jusqu'à 12 mois. Sur le plan motivationnel, ils ont des troubles métaboliques avec une motivation moindre pour la nourriture.

Après avoir développé les aspects cognitifs des animaux tgHD et BACHD, nous allons nous intéresser aux capacités de prise de décision et d'impulsivité chez ces animaux parce qu'à ce jour, il n'y a aucune étude chez les modèles animaux de la MH. L'intérêt du développement de modèles rongeurs de la prise de décision est grandissant pour 3 raisons (voir aussi Potenza, 2009) : (1) ces modèles sont indispensables pour la dissection des mécanismes impliqués dans

la prise de décision, pour comprendre le rôle des régions spécifiques du cerveau et de circuits neuronaux spécifiques dans la prise de décision, pour comprendre la modulation par les systèmes mono-aminergiques et les événements du développement neurologique ; (2), les rongeurs sont particulièrement adaptés pour le dépistage et l'identification des risques ou des facteurs de protection pour les mauvaises prises de décision. Les études sur les rongeurs ne sont pas soumises aux mêmes contraintes de temps liées à des études longitudinales dans les populations humaines et permettent facilement l'étude des différences interindividuelles de leurs capacités cognitives et comportementales (Rivalan et al., 2009) ; et (3) les modèles animaux sont particulièrement utiles car les conditions environnementales ainsi que la variation génétique peuvent être soigneusement contrôlées.

V. Prise de décision chez les animaux MH

Plusieurs tâches évaluant la prise de décision chez le rat ont été développées (van den Bos et al., 2006; Pais-Vieira et al., 2007; Zeeb et al., 2009). Récemment, Rivalan et al. (2009) ont adapté une tâche de jeu chez le rat, basée sur le même principe que la tâche de l'IGT utilisée chez l'homme (RGT ; Rivalan et al., 2009). Dans cette tâche, l'animal doit déduire, par essais-erreurs, au cours d'une seule session de test, les réponses permettant d'obtenir le plus de nourriture. Dans l'étude de Rivalan (2009), une majorité de bons décideurs a pu résoudre le RGT, suite à une évaluation rapide, basée sur l'expérience et la déduction des meilleures options. En revanche, certains mauvais décideurs ont préféré les grandes récompenses immédiates malgré des pertes importantes. Une minorité de rats n'a opté pour aucune préférence. Le parallèle entre les comportements humains et les rongeurs suggère l'engagement de processus et de ressources cognitives similaires pour résoudre ces tâches.

Malgré des différences méthodologiques entre ces tests, l'IGT (Bechara et al., 1994) et le RGT (Rivalan et al., 2009) présentent des similitudes en termes de choix entre 4 options, dont les conséquences, en termes de gain et de pénalité, sont ignorés au début de la tâche. De plus, il y a une similitude en terme de durée de la tâche à réaliser par les sujets (une seule séance d'apprentissage), alors que les 2 autres tâches chez le rat, dont les conditions de test se rapprochent pourtant de celles de l'IGT, ne permettent pas ce niveau d'analyse en nécessitant plusieurs séances (van den Bos et al., 2006 ; Zeeb et al., 2009) (**tableau 2**).

| Références | Test | Nombre de choix | Bénéfice | Coût | Durée du test |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| Bechara et al., 1994 | Iowa Gambling task (IGT) | 4 options différentes | Argent | Perte d'argent | 1 session 100 essais |
| van den bos et al., 2006 | Rodent version of the IGT | 4 options mais identiques 2 à 2 | appétitive | Pastille de nourriture aversive (quinine) | 12 sessions journalières de 10 essais |
| Zeeb et al., 2009 | Rat Gambling task (RGT) | 4 options différentes | Pastille de nourriture appétitive | Temps mort | 25 sessions journalières de 30 minutes |
| Rivalan et al., 2009 | Rat Gambling Task (IGT) | 4 options différentes | Pastille de nourriture appétitive | Temps mort | 1 session de 1 heure |

Tableau 2. Récapitulatif des conditions expérimentales de l'IGT comparées à celles développées dans 2 tests chez le rat (Rivalan et al., 2009).

A. Mesures expérimentales dans la prise de décision

Pour évaluer la prise de décision chez les animaux, nous avons donc utilisé la tâche du RGT de Rivalan et al. (2009), modèle de l'IGT chez l'homme, dans le but d'extrapoler plus facilement le fonctionnement exécutif et neurobiologique du rat à l'homme. Parallèlement, nous avons utilisé 2 autres tâches de prise de décision permettant de mesurer l'impulsivité des animaux, à savoir le Differential Reinforcement of Low Rate of Responding ((DRL) et le Delayed Discounting task (DD). Ces tâches sont décrites ci-dessous.

Prise de décision en situation incertaine : la tâche de RGT

Le RGT, développé par Rivalan et al. (2009), est la tâche de prise de décision animale la plus proche de l'IGT (Bechara et al., 1997). Il s'agit d'une tâche cognitive évaluant l'impulsivité et la prise de décision, où le rat est placé dans une situation complexe de choix implicites (il ne sait pas au départ quelles seront les conséquences de ses choix), où chaque possibilité (A, B, C ou D) implique une certaine quantité et une certaine probabilité de gain et

de pénalité. Normalement, au terme de la séance, le rat tend à faire les choix les plus avantageux en termes de gain à long terme.

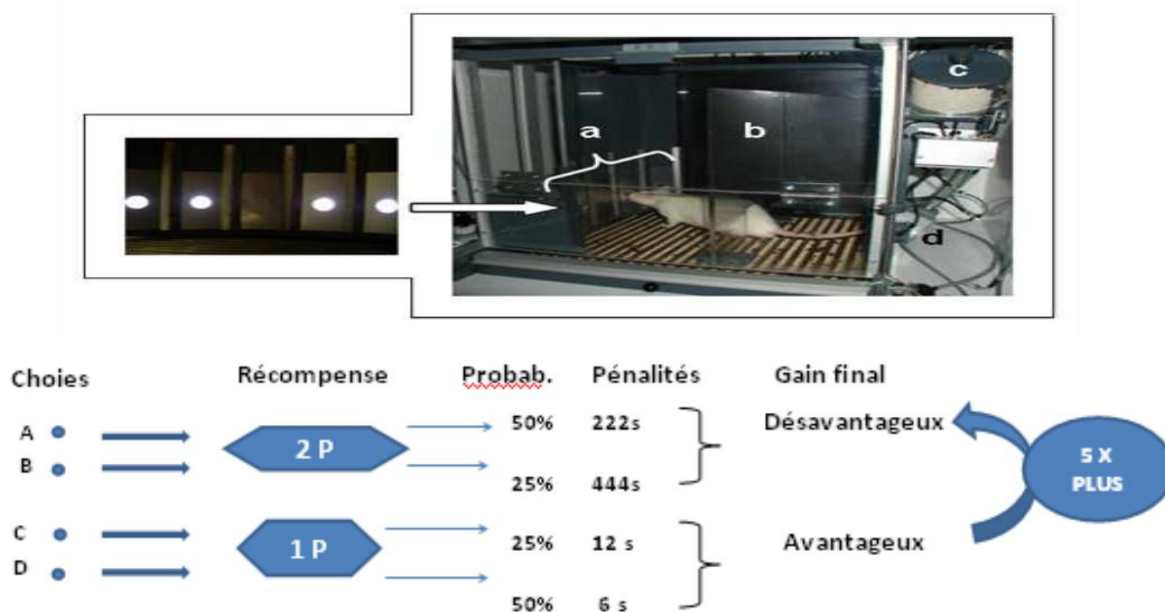


Figure 16. Haut de l'image : Photo de la cage opérante utilisée lors du test de prise de décision chez le rat. Cette cage opérante présente une façade en plexiglas à battant pour y introduire le rat. Cette cage présente 4 trous éclairés (a) sur la paroi opposée à la mangeoire (d), une paroi centrale en plexiglas transparent (b) et un distributeur de pastilles de nourriture (c) à l'extérieur de la cage. Bas de l'image : Schéma du RGT (Rivalan et al., 2009).

L'étape d'apprentissage permet aux animaux de s'adapter et d'apprendre progressivement à faire les meilleurs choix, c'est-à-dire les plus favorables sur le long terme. Néanmoins, cette tâche est complexe car elle demande à l'animal d'utiliser l'expérience récente de la récompense pour guider la sélection en cours entre des options différentes, en termes de temps ou de probabilité.

B. Prise de décision et impulsivité

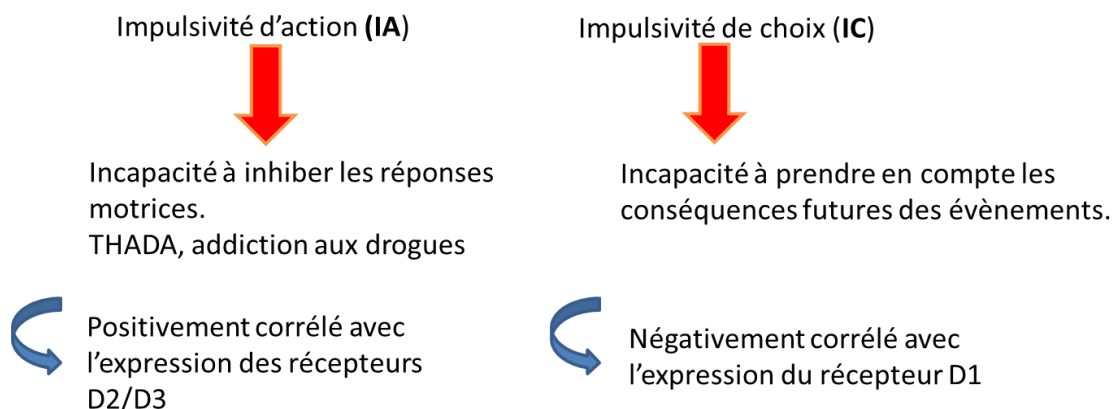
Bechara et al. (2000) ont montré, chez des patients cérébrolésés frontaux, que les mauvaises performances à l'IGT étaient liées à un dysfonctionnement cognitif et non pas à une difficulté à inhiber un comportement. Les auteurs distinguent une impulsivité de choix, ou cognitive, et une impulsivité motrice, ou d'action. La première correspond à la capacité à faire un choix entre, par exemple, une petite récompense immédiate ou une récompense importante, c'est-à-dire, à la capacité à tolérer un délai d'attente avant d'avoir une plus grande récompense et/ou à prendre en compte les conséquences de ses actions ou des événements du contexte. La seconde

correspond à une incapacité à inhiber un comportement moteur. Bechara et al. (2000) ont montré, par ailleurs, que l'impulsivité était associée à de mauvaises performances à l'IGT chez les patients cérébrolésés. Les actions impulsives, voire compulsives, sont l'un des symptômes de la MH chez les patients. La présence de ces symptômes impulsifs est hautement prédictive de l'apparition de comportements addictifs (Diergaarde et al., 2008; Perry et al., 2008; de Wit, 2009). Ces comportements impulsifs sont souvent diagnostiqués chez les patients HD au travers de manifestations de type jeu pathologique (voir Kalkhoven et al, 2014) désinhibition sexuelle (Janati, 1985; Jhanjee et al, 2011) ou perturbations du comportement alimentaire (Marconi et al, 2011). De ces études, on peut déduire que la prédisposition neurobiologique à développer un comportement de jeu pathologique implique des perturbations dans les circuits du contrôle cognitif/circuit limbique (van den Bos et al., 2013). Néanmoins, aucune étude n'a montré de lien particulier entre l'impulsivité chez les patients atteints de la MH et de mauvaises performances à l'IGT. De ce fait, nous nous sommes demandé si, chez un modèle de rats transgéniques de la MH, des déficits de prise de décision pouvaient résulter d'une perte de comportement inhibiteur, c'est-à-dire à un haut niveau d'impulsivité.

Pour tester l'impulsivité chez les animaux modèles de la MH, nous avons utilisé 2 tests évaluant 2 types d'impulsivité : l'impulsivité d'action, à l'aide du Differential Reinforcement of Low Rate responding task (DRL) et l'impulsivité de choix, à l'aide du Delay Discounting task (DD), puis nous avons fait des corrélations entre le RGT et ces 2 tâches. La **figure 17** ci-dessous représente les 2 types d'impulsivité.

Tâches d'impulsivité dans la prise de décision : le DRL et le DD

Deux types d'impulsivité



Deux types de paradigmes

DRL: Differential Reinforcement of Low Rates of responding task

DD: Delayed Discounting

Simon et al., 2013

Figure 17. Représentation des 2 types d'impulsivité (DD) et (DRL).

Le DRL est une tâche mesurant l'impulsivité motrice (impulsivité d'action) des rats, définie comme l'incapacité à inhiber des réponses motrices (manque de contrôle comportemental) dans des tâches où un renforcement n'est disponible qu'après un temps t minimum, après la réponse précédente (voir Kramer and Rilling, 1970). Le temps entre 2 réponses est appelé Inter Response Time (IRT). On a donc, pour un temps donné t :

$$IRT \geq t \Rightarrow \text{renforcement}$$

$$IRT < t \Rightarrow \text{pas de renforcement}$$

Chaque réponse trop précoce remet le compteur à zéro, de la même manière qu'après la délivrance d'une récompense. Cette tâche met en jeu 2 processus : d'une part la discrimination temporelle par l'animal (qui lui permet de savoir quand le temps t est écoulé) et, d'autre part, la capacité d'inhibition ou de self-control pour différer une réponse trop précoce.

La tâche du DD, modifiée du protocole de Simon et al. (2013), a été utilisée pour évaluer les choix impulsifs, définis comme la préférence pour des petites récompenses immédiates plutôt que la préférence de plus importantes récompenses après un délai plus long. Cette tâche permet

de mettre en jeu des fonctions mnésiques, des fonctions d'attention soutenue et de planification. Chez le rat, un déficit de ces fonctions empêche le traitement des informations à prendre en compte, l'évaluation du ratio perte-récompense et l'anticipation des conséquences des actions. Des résultats comparables ont été rapportés chez des patients symptomatiques avec MH (You et al., 2014; Stout et al., 2011). Par ailleurs, chez l'animal, il a été montré que le contrôle inhibiteur devait être préservé pour éviter qu'il ne choisisse les options qui sont immédiatement plus gratifiantes. En outre, le caractère impulsif peut altérer les performances de prise de décision dans la tâche de l'IGT chez l'homme et semble être lié à un manque de contrôle et/ou de préméditation (Zematten et al., 2005; Petry, 2001). Les patients agissent sur le moment, sans réfléchir, inconscients des risques associés à leurs actions. (Whiteside et Lynam, 2001). Ce déficit pourrait être lié à un dysfonctionnement exécutif en planification, en mémorisation des différentes éventualités permettant d'anticiper des conséquences et/ou d'inhiber un comportement.

OBJECTIFS DE LA THESE

La MH est une maladie neurodégénérative caractérisée par une triade de symptômes qui sont similaires chez l'homme et l'animal. De ce fait, nous avons souhaité conduire un travail de thèse s'inscrivant dans le cadre d'une collaboration expérimentale et clinique.

Notre objectif était de mieux comprendre : (1) certains dysfonctionnements cognitifs chez des patients avec MH (cognition sociale et prise de décision) et chez des rats transgéniques modèles de la MH (prise de décision); (2) l'impact des troubles émotionnels sur les fonctions cognitives chez des patients avec MH présymptomatique et symptomatique et chez des rats transgéniques, à différents âges, en utilisant des protocoles pertinents pouvant s'adapter chez l'homme et l'animal.

Nos résultats devraient permettre une meilleure compréhension des symptômes cognitifs et émotionnels relevés chez les patients avec MH et de mieux cerner le moment de leur apparition (phase présymptomatique versus phase symptomatique). Ils devraient également nous permettre d'éclaircir les symptômes relevés chez les rats transgéniques et ainsi ouvrir la voie à de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Le premier objectif de ce travail a consisté à évaluer les capacités de cognition sociale, à savoir la ToM et l'empathie chez des patients avec MH présymptomatique et symptomatique. Comme indiqué plus haut, la littérature dans ce domaine est pauvre et essentiellement basée sur la reconnaissance des expressions émotionnelles de base et de ToM. Dans ce même travail, nous avons évalué le fonctionnement exécutif des 2 groupes de patients avec MH et des sujets contrôles dans le but de montrer si un lien pouvait exister entre les performances de ToM et d'empathie et les scores exécutifs. Ces données ont donné lieu à l'écriture de **l'ARTICLE 1** de cette thèse, publié dans la revue *Social Cognitive and Affective Neuroscience*.

Le second objectif de ce travail est d'évaluer les capacités de prise de décision en situation implicite et explicite chez les patients avec MH présymptomatique et symptomatique, à l'aide de l'IGT et du GDT. Les capacités de prise de décision ont été mesurées chez un modèle de rat tgHD, modèle transgénique de la MH, à l'aide du RGT. L'impulsivité a été évaluée à l'aide du questionnaire BIS pour les 2 groupes de patients et du DD et du DRL pour les animaux tgHD symptomatiques. Nous faisons l'hypothèse que les difficultés de prise de décision pouvaient

être causées par un comportement impulsif. Ces études ont donné lieu à l'écriture de l'**ARTICLE 2** exposant les données chez l'homme (en préparation) et l'**ARTICLE 3** exposant les données chez le rat TgHD, actuellement en révision.

Le troisième objectif de thèse consistait à évaluer l'effet d'une modulation émotionnelle positive et négative sur les capacités décisionnelles chez des patients avec MH symptomatique et chez un modèle de rat BACHD à différents âges. L'effet de la modulation émotionnelle sur l'IGT a été évalué à l'aide de séquences de films (peur vs neutre) chez les patients avec MH et l'effet de la modulation appétitive et aversive sur le RGT a été mesuré à l'aide de boulettes de chocolat et de faibles chocs électriques sur les pattes des rats BACHD. Les données de ces articles ont donné lieu à l'écriture de l'**ARTICLE 4** chez l'homme (en préparation) et l'**ARTICLE 5** chez le rat, publié dans la revue *Neurobiology of Learning and Memory*.

-ARTICLE 1-

Adjeroud, N., Besnard, J., El Massioui, N., Verny, C., Prudean, A., Scherer, C., Bonneau, D., & Allain, P. (2016) Theory of mind and empathy in preclinical and clinical Huntington's disease. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2015, 11, 89-99.

-ARTICLE 2-

Adjeroud, N., Besnard, J., El Massioui, N., Verny, C., Prudean, A., Scherer, C., Gohier, B., Bonneau, D., & Allain, P. (en préparation) Dissociation between decision-making under risk and decision-making under ambiguity in preclinical and clinical patients with Huntington's disease.

-ARTICLE 3-

El Massioui, N., Yagüe, S., Adjeroud, N., Garces, D., Maillard, A., Lamirault, C., Tallot, L., Yu-Taeger, L., Samson, N., Riess, O., Allain, P. Nguen, H.P, von Hörsten, S., & Doyère, V. (en revision) Impaired decision making and loss of inhibitory-control in a rat model of Huntington disease.

-ARTICLE 4 -

Adjeroud, N., El Massioui, N., Besnard, J., Verny, C., Prudean, A., Scherer, C., Gohier, B., Bonneau, D., & Allain, P. (en preparation) Effect of film-induced mood on decision-making.

-ARTICLE 5-

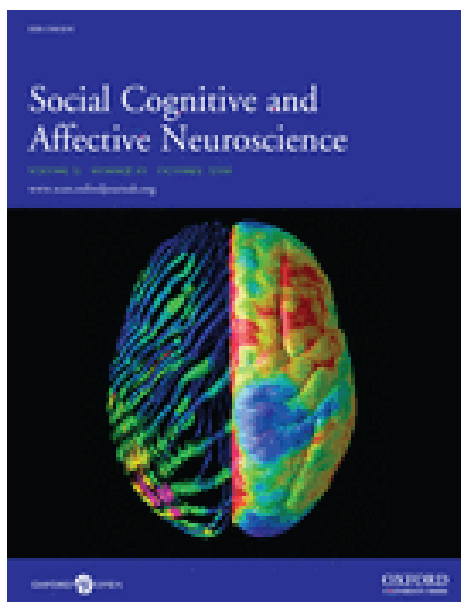
Adjeroud, N., Yagüe, S., Taeger, L.Y., Bozon, B., Leblanc-Veyrac, P., Riess, O., & Allain, P., Nguyen, P.H., Doyère, V., El Massioui, N. (2015) Reduced impact of emotion on choice behavior in presymptomatic BACHD rats, a transgenic rodent model of Huntington's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, 125, 249-257.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Article 1

Theory of mind and empathy in preclinical and clinical Huntington's disease

Social Cognitive and Affective Neuroscience, 2016, 11(1) :89-99



Synthèse de l'article 1

L'étude de la ToM auprès de populations sous-corticales n'a été jusqu'alors que très peu investie. Pourtant, la Maladie de Huntington (MH), caractérisée principalement par une atteinte sous cortico-frontale, renvoie assez systématiquement à un syndrome dysexécutif associant par ailleurs des difficultés dans la conduite des relations interpersonnelles.

Dans ce travail, nous avons étudié de manière plus spécifique la théorie de l'esprit (ToM) et l'empathie chez les patients avec MH présymptomatique et symptomatique. Le fonctionnement exécutif et l'impulsivité ont été mesurés chez tous les participants. Nous avons comparé les performances d'un groupe de 16 patients avec MH présymptomatique à celles de 16 sujets contrôles sains et 23 patients avec MH symptomatique à celles de 23 sujets sains. Les groupes de patients avec MH et de sujets sains étaient appariés en âge, sexe et niveau d'étude. Pour la première fois, la ToM a été évaluée à l'aide de la tâche de Yoni, développée par Shamay-Tsoory et al. (2007). Cette tâche, basée essentiellement sur l'orientation du regard et l'expression faciale, a la particularité d'évaluer les aspects cognitifs et affectifs de la ToM, pour le 1^{er} et le 2nd ordre, avec une condition contrôle. L'empathie a été évaluée à l'aide de 2 questionnaires d'auto-évaluation : l'Interpersonal Reactivity Index (IRI ; Davis, 1980) et la Basic Empathy Scale (BES ; Joliffe and Farrow, 2006). Par ailleurs, nous avons mesuré le fonctionnement exécutif de tous les participants à l'aide de l'échelle de l'Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS ; Huntington Study Group, 1996). Elle comprend une batterie neuropsychologique rapide mesurant la flexibilité spontanée avec le test de fluence verbale (Benton, 1989), l'inhibition avec le test de Stroop (Stroop, 1935), l'attention sélective et la mémoire de travail avec le symbol-digit modalities test (Smith, 1973). Quelques tests neuropsychologiques complémentaires ont également été proposés pour mesurer l'efficacité cognitive globale (MDRS), la fluence verbale catégorielle, la flexibilité réactive (Trail Making Test ; Reitan, 1958) et la mémoire épisodique (Hopkins Verbal Learning Test-Revised ; Benedict et al., 1998). La comparaison effectuée n'objective pas de différence significative

entre les patients avec MH présymptomatique et les sujets contrôles pour les aspects exécutifs ainsi qu'en tâche de ToM. En revanche, les patients avec MH symptomatique sont moins performants que les sujets sains pour les aspects exécutifs ainsi qu'en tâche de ToM. L'empathie est préservée chez les 2 groupes de patients avec MH et les sujets contrôles respectifs. Par ailleurs, les niveaux exécutifs n'apparaissent pas prédictifs du niveau de ToM, et ce, dans les 2 groupes de patients avec MH. Le déficit de ToM cognitive et affective n'est pas surprenant au regard du modèle proposé par Abu-Akel et Shamay-Tsoory (2011). Pour ces auteurs, la ToM cognitive implique le cortex préfrontal dorsomédian, la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur et le striatum dorsal alors que la ToM affective implique le cortex orbitofrontal et ventromédian, le cortex ventral antérieur cingulaire, l'amygdale et le striatum ventral. En revanche, les patients avec MH présymptomatique n'ont pas de difficulté de ToM affective alors que leurs capacités à reconnaître des émotions faciales sont altérées, ce qui laisse à penser l'existence d'une dissociation entre les aptitudes en ToM affective et les capacités de reconnaissance des expressions émotionnelles. Les capacités d'empathie sont préservées chez les 2 groupes de patients avec MH, ce qui suggère que les capacités empathiques sous-tendent un réseau neuroanatomique distinct des capacités en ToM. Par ailleurs, les troubles exécutifs chez les 2 groupes de patients ne sont pas prédictifs de la ToM, indiquant une indépendance de ces deux niveaux (ToM et fonctions exécutives), bien que relevant tous deux des régions frontales.

Ainsi, la ToM renvoie à un domaine spécifique reposant sur un substrat anatomique précis (Frith et al., 1991; Leslie et Roth, 1993; Baron-Cohen, 1995; Frith et Frith, 1999), ce qui corrobore l'hypothèse modulaire de la ToM soutenue par Happé et al. (2001).

OXFORD

Social Cognitive and Affective Neuroscience, 2015, 1–11

doi: 10.1093/scan/nsv093

Original article

Theory of mind and empathy in preclinical and clinical Huntington's disease

Najia Adjeroud,^{1,2} Jérémy Besnard,³ Nicole El Massioui,¹ Christophe Verny,² Adriana Prudean,² Clarisse Scherer,² Bénédicte Gohier,² Dominique Bonneau,² and Philippe Allain^{2,3}

¹Paris-Saclay Institute of Neuroscience, UMR 9197, Department cognition & Behavior, Université Paris-Sud, Orsay, F-91405, ²Centre National de Référence pour les Maladies Neurogénétiques de l'Adulte, Département de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers France, and ³LUNAM Université, Université d'Angers, Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (EA 4638), Angers, France

Correspondence should be addressed to Philippe Allain, Département de Neurologie, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey, 49100 Angers Cedex, France. E-mail: phallain@chu-angers.fr.

Abstract

We investigated cognitive and affective Theory of Mind (ToM) and empathy in patients with premanifest and manifest Huntington's disease (HD). The relationship between ToM performance and executive skills was also examined. Sixteen preclinical and 23 clinical HD patients, and 39 healthy subjects divided into 2 control groups were given a French adaptation of the Yoni test (Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*, 45(3), 3054–67) that examines first- and second-order cognitive and affective ToM processing in separate conditions with a physical control condition. Participants were also given questionnaires of empathy and cognitive tests which mainly assessed executive functions (inhibition and mental flexibility). Clinical HD patients made significantly more errors than their controls in the first- and second-order cognitive and affective ToM conditions of the Yoni task, but exhibited no empathy deficits. However, there was no evidence that ToM impairment was related to cognitive deficits in these patients. Preclinical HD patients were unimpaired in ToM tasks and empathy measures compared with their controls. Our results are consistent with the idea that impaired affective and cognitive mentalizing emerges with the clinical manifestation of HD, but is not necessarily part of the preclinical stage. Furthermore, these impairments appear independent of executive dysfunction and empathy.

Key words: social cognition; Huntington's disease; theory of mind; empathy

Introduction

Huntington's disease (HD) is an inherited autosomal dominant neurodegenerative disorder caused by an unstable expansion of the trinucleotide repeat cytosine-adenine-guanine (CAG) of the gene IT-15, on the short arm of chromosome 4 that codes for the protein huntingtin. Intranuclear inclusions of the aggregated mutant huntingtin lead to progressive cerebral degeneration starting in the striatum (Douaud *et al.*, 2006; Bohanna *et al.*, 2008). Until recently, it was thought that the striatum was selectively targeted in the early stages of the disease (Vonsattel

et al., 1985; Aylward *et al.*, 2000; Douaud *et al.*, 2009), but there is increasing evidence showing that cortical areas are also affected (Rosas *et al.*, 2002; Thieben *et al.*, 2002; Kassubek *et al.*, 2004; Douaud *et al.*, 2006; Henley *et al.*, 2008) suggesting that early HD patients have cortical and subcortical atrophy.

Clinically, HD is characterized by motor symptoms such as chorea, rigidity and abnormal posturing occurring in mid-adulthood. Although these symptoms are the most obvious manifestation of HD, there is often evidence for subtle cognitive and neuropsychiatric abnormalities ahead of the motor

Received: 25 August 2014; Revised: 10 July 2015; Accepted: 13 July 2015

© The Author (2015). Published by Oxford University Press. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

symptoms (Lawrence et al., 1998; Snowden et al., 2002). Cognitive difficulties encompass several domains, mainly including executive functions (Watkins et al., 2000), memory (Solomon et al., 2007), attention, language and social cognition (Stout et al., 2011).

The notion of social cognition embraces several subdomains and refers to all the socio-emotional abilities and experiences regulating the relationships between individuals, and allowing explaining individual human behaviours or behaviours in group (Allain et al., 2011). Some researchers showed that social cognition deficits are among the best predictors of impaired social functioning, both in neurological (Torralva et al., 2007) or psychiatric diseases (Couture et al., 2006). Social cognition includes the acquisition of social knowledge, emotion recognition from facial expressions, prosody or body posture, as well as an ability commonly called 'Theory of Mind' (ToM), which refers to the process of making inferences about the mental states of others in terms of knowledge, intentions, beliefs, desires or feelings. Recent social cognitive neuroscience has begun to define subcomponents of the complex concept of ToM. One important differentiation is that of 'affective' vs 'cognitive' ToM (overview in Dvash and Shamay-Tsoory, 2014). Although cognitive ToM involves thinking about thoughts, intentions or beliefs, affective ToM involves thinking about feelings (knowledge about emotions) and so may require an empathic appreciation of the listener's emotional state. This distinction between cognitive and affective components of ToM also raises the question of the relationship between ToM and empathy, which is another aspect of social abilities. Empathy is defined as the ability to infer and share emotional experiences of others (Spinella, 2005) or to share and understand another person's feelings (Decety and Jackson, 2004). Shamay-Tsoory et al. (2004) and Harari et al. (2010) recently suggested that empathy, like ToM, could be divided into cognitive and affective components. The definition of 'cognitive empathy' refers to the ability to engage in the cognitive process of adopting another's psychological point of view, whereas the definition of 'affective empathy' emphasizes its affective facets and refers to the capacity to experience affective reactions to the observed experiences of others. In other words, the concepts of "affective ToM" and cognitive empathy refer to the same ability and may be used interchangeably, as the authors acknowledge (Dvash and Shamay-Tsoory, 2014).

ToM and empathy have received very little attention in patients suffering from HD. Concerning ToM, few studies are available in the literature. Snowden et al. (2003) have explored different mentalizing abilities (humour, deception, bluff and double bluff) in patients with behavioural variant of frontotemporal dementia (bvFTD), clinical HD and healthy controls. HD patients were much less impaired in their ability to attribute mental states to others than bvFTD patients. Qualitative differences in the nature of patients' errors were observed between the studied groups: HD patients presented eccentric interpretations of situations, showing that they made wrong inferences about characters' mental states. However, the authors concluded that there was little convincing evidence of ToM deficits and a relatively weak correlation between performance on social cognition and standard executive tests in HD patients.

More recently, Brüne et al. (2011) administered a series of six cartoon picture stories and related questionnaires to HD patients, schizophrenic patients and healthy controls. Three types of stories depicted a scenario where two characters cooperated, a scenario where one character deceived a second character and a scenario showing two characters cooperating to deceive a third. Clinical groups performed similarly and worse than healthy controls. ToM performance of HD patients correlated with

intelligence quotient and two indices of executive tasks (perseverative errors in a card-sorting test and Zoo Map Test). Allain et al. (2011) administered a cognitive attribution of intentions ToM task taken from Brunet et al. (2000) and an affective ToM task (a revised version of 'Reading the Mind in the Eyes' taken from Baron-Cohen et al., 2001) to early HD patients and healthy controls. HD patients failed in both tasks compared with controls. In the cognitive ToM task, their performance correlated with one measure of executive functioning (Brixton test), whereas performance correlated with two executive measures (verbal fluency and Stroop) in the affective ToM task. Finally, Eddy and Rickards (2012) investigated whether individuals with manifest HD exhibit impairments in ToM compared with healthy controls. Two ToM tasks were given. One task involved recognizing socially inappropriate behaviour (faux pas task; Stone et al., 1998) and the other task required judgements of complex mental states from photographs of people's eyes alone (Reading the Mind in the Eyes). Patients with HD made significantly more errors in ToM tasks than controls, exhibiting difficulties in judging the social appropriateness of story character's behaviour and problems inferring complex mental states from photographs of people's eyes. Patients with HD also exhibited executive dysfunction. However, there was little evidence that executive impairments were related to ToM deficits (measures of verbal fluency, working memory and inhibition). No significant correlation was apparent between behavioural problems (The Problem Behaviors Assessment—short form) and ToM errors.

Overall, the study of ToM ability in HD patients was mainly conducted in manifest HD. To the best of our knowledge, only one study examined this ability in premanifest HD (Saft et al., 2013) using cartoon stories. No significant difference between premanifest HD subjects and controls was found. Concerning empathy assessment, studies are even rarer. In the only study available in the literature, Trinkler et al. (2013) assessed alexithymia and empathy with questionnaires in HD patients, and reported that alexithymia and empathy scores were very similar to controls.

To sum up the literature, notwithstanding the importance of these results, no definitive conclusions can be made concerning ToM and empathy in HD, due to rather small groups of patients [13, 16 and 18 patients respectively in the studies by Trinkler et al. 2013; Eddy and Rickards 2012; Allain et al. 2011] and to within-subjects heterogeneity (in regards to disease duration and/or neuropsychological performance) in some of the aforementioned studies. Taken together, the studies showed that only patients with manifest HD may present difficulties in ToM abilities. These deficits can affect their ability to judge other people's cognitive and affective mental states and recognize whether a behaviour is socially appropriate. In addition, there was not always adequate control condition in ToM tasks used, and the assessment of cognitive and affective ToM tasks may involve different demands. Ideally, both conditions should have been measured in one task with a control condition. Hence, further studies are needed on this topic to determine whether ToM difficulties may also occur in premanifest HD, and whether ToM difficulties could potentially serve as a neuropsychological marker of disease onset and progression.

Thus, the purpose of this study was to further examine ToM and empathy abilities in HD. In the same vein than in our previous work on ToM in HD (Allain et al., 2011), we were interested in assessing cognitive and affective components of ToM in clinical HD patients. In this study, preclinical HD patients were also included as well as empathy questionnaires. Another important difference between this work and the precedent is that we wish

to clearly assess first- and second-order cognitive and affective ToM with a task involving the same demands with adequate control conditions. In order to do so, we used a ToM task designed by Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz (2007) to examine patients with premanifest and manifest HD. We think this task is of considerable interest to assess ToM abilities in HD patients because it has cognitive, affective and physical conditions, each requiring a first- and a second-order inference.

Our main research questions were the following: (i) Can ToM and empathy impairments be identified in patients with premanifest and manifest HD?; (ii) If ToM and empathy deficits can indeed be observed in these patients, which subcomponents of ToM and empathy are impaired?; (iii) If ToM and empathy deficits can indeed be observed in these patients, are these deficits associated both together? and (iv) Are impairments in ToM and empathy performance associated with executive disorders?.

Methods

Participants

Twenty-three French speaking clinical HD patients with clinically diagnosed and genetically confirmed HD, 16 preclinical HD patients defined by a positive gene test with absence of specific HD symptom and 39 healthy control subjects took part in the study.

HD patients

The clinical HD group consisted of 11 men and 12 women with a mean age of 50.34 [standard deviation (SD) = 9.8, range 33–69] years at the time of assessment. Patients' mean age at onset of symptoms was 37 years (range 33–63, SD = 16.93), and the average duration of illness was 4 years (range 2–13, SD = 3.17). The level of education ranged from 7 to 23 years of schooling (mean = 11.9, SD = 3.21). The mean CAG length was 44.3 (range 41–53, SD = 3). According to the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), HD patients had a mean functional capacity of 10.2 (range 3–13, SD = 3.1) and a mean independence score of 89.1 (range 60–100, SD = 12.5). The UHDRS mean motor score was 33.7 (range 1–57, SD = 15.2). In regards with the norms issued from Henley et al. (2008), clinical HD patients performed below the normal range on the functional and motor measures of the UHDRS. Their scores indicated that they were in the mild to moderate stages of the disease. The mean cognitive score from the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS; Mattis, 1976) was 134.43 (range 127–144, SD = 5.69), indicative of very mild general cognitive impairments. According to self-report, all clinical HD patients were right handed.

The preclinical HD group consisted of 6 men and 10 women. In this group, the mean age was 35.9 (range 24–54, SD = 9.6) years. The level of education ranged from 8 to 22 years of schooling (mean = 12, SD = 3.4). The mean CAG length was 44.3 (range 42–50, SD = 2.3). As per Tabrizi et al. (2009), inclusion in the preclinical HD group required a UHDRS total motor score of ≤ 5 (mean motor score = 2.81, range 0–5, SD = 3.52). According to the UHDRS, preclinical HD patients had a mean functional capacity of 13 (SD = 0) and a mean independence score of 100 (SD = 0). The mean cognitive score from the MDRS was 141.25 (range 132–144, SD = 3.27). Preclinical HD patients had normal scores on all these measures. According to self-report, two preclinical HD patients were left handed. Preclinical HD patients' estimated probability of neurological symptom onset within 5 years was determined from data previously proposed by Langbehn et al. (2004). A table is provided for each CAG repeat

between 36 and 56, and lists the probability of onset within certain time frames for current ages from 0 to 95 years, conditional on the individual being currently presymptomatic (Langbehn et al., 2004). Probability of onset within 5 years was determined for each gene carrier based on their CAG repeat and current age (in percentage: range 2–66, mean = 23.31, SD = 20).

HD patients were recruited from the Huntington's patient population receiving annual medical and neuropsychological monitoring in the Department of Neurology of the University Hospital of Angers. All patients underwent neurological and psychiatric examination by experienced clinicians (neurological examination: Christophe Verny, Adriana Prudean and Clarisse Scherer; psychiatric examination: Bénédicte Gohier).

The statistical comparisons of the two groups revealed that clinical HD patients were significantly older than preclinical HD patients ($t = -4.53$, $P < 0.0001$). The education level ($t = 0.09$, $P = 0.92$) and sex distribution ($\chi^2 = 0.40$, $P = 0.52$) were similar between clinical and preclinical HD patients. In addition, the mean number of CAG repeats did not significantly differ between the two groups of patients ($t = 0.22$, $P = 0.82$). Logically, clinical HD patients performed worse than preclinical HD patients on the motor ($t = 7.49$, $P < 0.0001$), functional ($t = 2.72$, $P = 0.009$) and independence ($t = -3.44$, $P = 0.001$) scales of the UHDRS.

Control groups

The clinical HD patients being older than the preclinical HD patients, healthy controls were divided into 2 subgroups on the basis of their age at testing: (i) a healthy control group for clinical HD patients that comprised 23 individuals (10 men and 13 women) with a mean age of 50.8 (range 30–67, SD = 9.8) years, a mean level of education of 8–16 years of schooling (mean = 11.6, SD = 2.5) and a mean cognitive score from the MDRS of 140.2 (range 130–144, SD = 3.5); (ii) a healthy control group (4 men and 12 women) for preclinical HD patients that comprised 16 individuals with a mean age of 35.2 (range 21–52, SD = 10.6) years, a mean level of education of 9–15 years of schooling (mean = 12.9, SD = 1.9) and a mean cognitive score from the MDRS of 140.1 (range 127–144, SD = 4.9). The healthy control subjects were right handed and had no brain damage or evidence of neurological or psychiatric antecedents.

There was no significant difference in age ($t = 0.15$, $P < 0.88$), educational level ($t = -0.36$, $P < 0.72$) and sex distribution ($\chi^2 = 0.08$, $P = 0.76$) between clinical HD patients and their controls, and between preclinical HD patients and their controls (t-test for age: $t = -0.21$, $P = 0.83$; t-test for educational level: $t = 0.82$, $P = 0.41$; χ^2 for sex = 0.58, $P = 0.44$). None of the patients and healthy controls showed signs of depression. The study was approved by the local research ethics committee and all participants gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

Materials and methods

Background neuropsychological assessment

As seen before, all HD patients were screened for symptoms of HD using the motor and functional subscales derived from the UHDRS. The cognitive part of the UHDRS was also administered to all participants. It comprises a neuropsychological battery that measures spontaneous flexibility with a letter fluency test (Benton, 1989), inhibition with a Stroop test (Stroop, 1935) and selective attention and working memory with the Symbol Digit Modalities Test (Smith, 1973). Additional neuropsychological

Table 1. Cognitive scores for HD patients and their healthy controls

| | Preclinical HD patients (n = 16) | Healthy controls for Pre-clinical HD (PHD) patients (n = 16) | P value comparisons between PHD and controls | Clinical HD patients (n = 23) | Healthy controls for HD patients (n = 23) | P value comparisons for HD and controls |
|--|----------------------------------|--|--|-------------------------------|---|---|
| MDRS (maximum score = 144) | 141.25 (3.27) | 140.1 (4.9) | 0.64 | 134.43 (5.7) | 140.2 (3.5) | 0.0002 |
| UHDRS cognitive scores/144 | | | | | | |
| Colour Stroop (total correct in 45 s) | 71.3 (13.4) | 76.9 (11.6) | 0.30 | 47.1 (13.1) | 79.6 (11.1) | <0.0001 |
| Reading Stroop (total correct in 45 s) | 91.5 (11.6) | 94.7 (8.5) | 0.87 | 60.6 (16.4) | 96.7 (4.4) | <0.0001 |
| Interference Stroop (total correct in 45 s) | 48. (11.9) | 43.8 (9.1) | 0.19 | 26.6(11.2) | 42.8(13.2) | <0.0001 |
| Lexical verbal fluency (Letters P, R and V total score in 2 min) | 69.9 (29.9) | 61.8 (18.1) | 0.79 | 39.6 (10.9) | 54.5 (20) | 0.002 |
| Symbol Digit Modalities Test (total correct in 90s) | 55.4 (15.8) | 56.1 (13.6) | 0.91 | 27.6 (11.7) | 54.2 (10.7) | <0.0001 |
| Additional neuropsychological tests | | | | | | |
| Semantic verbal fluency (animals total correct in 2 min) | 37.6 (8.8) | 34.4 (6.7) | 0.33 | 21.8 (6.4) | 34.3 (6.9) | 0.24 |
| Trail making test part A (time in seconds) | 44.7 (14) | 38.6 (14.2) | 0.20 | 68.4 (28.2) | 45.3 (16.2) | 0.003 |
| Trail making test part A (number of errors) | 0 (0) | 0 (0) | >0.99 | 0.1 (0.4) | 0 (0) | 0.80 |
| Trail making test part B (time in seconds) | 60.1 (37.5) | 61.5 (34.9) | 0.83 | 139.6 (66.9) | 64.2 (19.7) | <0.0001 |
| Trail making test part B (number of errors) | 0.5 (0.2) | 0.2 (0.7) | 0.67 | 0.2 (0.8) | 0.1 (0.3) | 0.78 |
| Hopkins verbal learning test | | | | | | |
| First recall (number of words) | 6.7 (2.0) | 6.2 (1.6) | 0.38 | 5.2 (2.4) | 5.3 (1.6) | 0.91 |
| Second recall (number of words) | 9.5 (1.8) | 9.3 (2.2) | 0.79 | 6.6 (2.0) | 7.9 (1.7) | 0.04 |
| Third recall (number of words) | 10.3 (2.1) | 10.7 (1.4) | 0.97 | 7.5 (2.0) | 9.3 (2.1) | 0.006 |
| Delayed recall (number of words) | 10 (1.8) | 9.8 (2.1) | 0.75 | 5.7 (2.8) | 7.9 (2.2) | 0.007 |
| Recognition (number of words) | 11.6 (0.5) | 11.8 (0.5) | 0.47 | 10.3 (2.0) | 11.7 (0.5) | 0.002 |

Note. Values in brackets are standard deviations.

tests were given to measure general cognitive function (MDRS), semantic fluency, reactive flexibility with a Trail Making Test (Reitan, 1958) and memory with a Hopkins Verbal Learning Test-Revised (Benedict et al., 1998). Our aim was to gather cognitive background information about the patients, and to complete executive processes assessment. Neuropsychological scores are shown in Table 1.

ToM tasks

HD patients and control subjects were given a modified French-language version of the Yoni task. This task was developed by Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz (2007) on the basis of a test previously described by Baron-Cohen et al. (1985). The Yoni task assesses the ability to judge mental states based on verbal cues, eye gaze and facial expression. Our modified French-language version of the Yoni task included 60 trials, that is, 6 more than in the version by Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz (2007). In

fact, our French-language version also included some item modifications in order to propose the same numbers of ToM items (10 first-order affective items, 10 first-order cognitive items, 10 second-order affective items and 10 second-order cognitive items) and the same numbers of control items (10 first-order control items and 10 second-order control items). In each trial (Figure 1), a face named Yoni was shown in the middle of the screen with four coloured pictures of objects belonging to a single category (e.g. fruits) or faces, one in each corner of the computer screen. Subject were asked to point to the correct answer (the image to which Yoni is referring), based on an incomplete sentence that appears at the top of the screen and available cues, such as Yoni's eye gaze, Yoni's facial expression or the eye gaze and facial expression of the face to which Yoni is referring (Figure 1). As mentioned before, 3 categories of items were presented with 20 items each: control items, cognitive items and affective items. Although answers in the control condition only required analysis of physical attributes of the






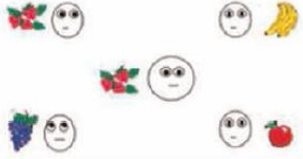
| | 1st order | 2nd order |
|------------------|--|--|
| cognitive | cog1 Yoni is thinking of ____  | cog2 Yoni is thinking of the fruit that ____ wants  |
| affective | aff1 Yoni loves ____  | aff2 Yoni loves the fruit that ____ loves  |
| physical | phy1 Yoni is close to ____  | phy2 Yoni has the fruit that ____ has  |

Fig. 1. Item examples of the Yoni ToM task modified from Shamay-Tsoory et al. (2007).

character, choices in the cognitive and affective ToM conditions required mental inferences based on verbal cues (contained in the incomplete sentences), eye gaze and/or facial expression. The control, cognitive and affective conditions required either a first-order (10 items each) or a second-order (10 trials each) inference. More specifically, in the first-order ToM stimuli, Yoni's mental state about one of the four images in the corners has to be inferred: 'Yoni is thinking of ...' (cognitive first order) or 'Yoni loves ...' (affective first order). In the more complex second-order ToM stimuli, the four stimuli in the corners consisted of face images, and an inference regarding the interaction between Yoni's and the other stimuli's mental state was necessary for the choice of the correct answer ['Yoni is thinking of the ... that ... wants' (cognitive second order) vs 'Yoni loves the ... that ... loves' (affective second order). Following Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz (2007), in the first- and second-order cognitive items, both the verbal and Yoni's facial cues were emotionally neutral, whereas in the first- and second-order affective items both cues provided positive ('Yoni loves ...') and negative ('Yoni does not love ...') affective information. The item sets of all subcategories were comparable with regard to sentence complexity and visual complexity. All items were presented on a computer screen in a randomized order for a maximum of 10 s during which the subjects had to answer by pressing a touch of the numeric keypad of the

keyboard. The position of the answer buttons (Thieben et al., 2002; Kassubek et al., 2004; Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz, 2007; Bohanna et al., 2008) corresponded to the positions of the four stimuli in the corners of the screen. As soon as subjects answered, a plain white screen was shown until the end of the 10-s time interval. In this task, we measure the total number of errors for each condition.

Empathy questionnaires

Two measures of empathy were used: the Interpersonal Reactivity Index (IRI) (Davis, 1980) and the Basic Empathy Scale (BES) (Jolliffe and Farrington, 2006). The IRI was chosen for four main reasons: (i) it is the most developed scale psychometrically with scales rating both the cognitive and emotional components of empathy (Spinella, 2005); (ii) the IRI has demonstrated good intra-scale and test-retest reliability, and convergent validity is indicated by correlations with other established empathy scales; (iii) there a validated French version of the IRI (Gilet et al., 2013) and (iv) the IRI has just been used once to assess empathy in HD patients (Trinkler et al., 2013). The BES was chosen because it is one of the first empathy scales with good psychometric qualities (internal, test-retest and discriminant validity) to be made available in French (D'Ambrosio et al., 2009). The BES measures both cognitive and affective

empathy. The confirmatory factorial analysis showed that the French scale has the same factorial structure as in the original version with 2 factors (cognitive and affective empathy).

We decided to use two validated French version of empathy scales in order to better assess the various dimensions of empathy. In addition, the use of the IRI with HD patients appearing little convincing in the study by Trinkler *et al.* (2013), it seemed to us methodologically relevant to use another empathy scale.

Test 1: the interpersonal reactivity index. The IRI is a 28-item self-report scale designed to measure both cognitive and emotional components of empathy. It consists of four subscales that tap different aspects of empathy: (i) perspective taking items address one's tendency to spontaneously adopt the psychological point of view of others; (2) fantasy items address respondents' tendencies to transpose themselves imaginatively into the feelings and actions of fictitious characters in books, movies and plays; (iii) empathic concern items relate to 'other-oriented' feelings of sympathy and concern for unfortunate others and (4) personal distress items address the tendency to experience distress in stressful situations. The IRI subscales 1 and 2 assess cognitive components of empathy, whereas the IRI subscales 3 and 4 assess affective components of empathy. Each subscale comprises seven items. All the items are assessed on a 5-point Likert scale ranging from 0 ('Does not describe me well') to 4 ('Describe me very well'). The IRI yields scores for each subscale and an overall empathy.

Test 2: the basic empathy scale. The French version of the BES (Jolliffe and Farrington, 2006) is a 20-item self-report scale designed to measure cognitive (9 items: 3, 6, 9, 10, 12, 14, 16, 19, 20) and affective empathy (11 items: 1, 2, 4, 5, 7, 8, 11, 13, 15, 17, 18). Each item is assessed on a 5-point Likert scale ranging from 0 ('Not agree') to 5 ('Quite agree'). The BES yields scores for each subscale and an overall empathy score. The scores could range from 1 (deficit in empathy) to 100 (high level of empathy).

Data analyses

Intergroup comparisons (clinical HD patients vs controls for clinical HD patients, and preclinical HD patients vs controls for preclinical HD patients) were performed using t-tests (UHDRS scores, neuropsychological scores, empathy scores) or factorial ANOVAs (number of errors in the Yoni task). With significant factorial ANOVA results, post hoc Scheffé tests were performed. Correlation among (i) disease variables, ToM and empathy; (ii) neuropsychological background, ToM and empathy; (iii) executive function, ToM and empathy and (iv) ToM and empathy were assessed in each group separately using Spearman correlation coefficients. The significance threshold was set at $P < 0.01$ rather than $P < 0.05$, to reduce the possibility of type I errors. We also checked that statistical findings survived non-parametric analyses.

Results

Background clinical and neuropsychological assessment

Neuropsychological data are summarized in Table 1. The clinical HD patients differed significantly (all P 's < 0.005) from their controls in terms of global cognitive efficiency (as assessed by the MDRS), executive functions (flexibility as assessed by fluency tasks, inhibition as assessed by the Stroop, selective attention as assessed by the Symbol Digit Modalities Test) and episodic memory (as assessed by the Hopkins verbal learning

test). There was no significant difference between preclinical HD patients and their controls (all P 's < 0.10).

ToM task

As shown in Figure 2, all groups committed errors on the Yoni task. Data were analysed separately for clinical HD patients and their controls and for preclinical HD patients and their controls with $2 \times 2 \times 3$ ANOVAs with group (HD patients, healthy controls) as the between-subjects factor, and order (first, second) and condition (cognitive, affective, physical) as the within-subjects factors. Concerning the comparison between clinical HD patients and their controls, the main effect of group was highly significant [$F(1, 44) = 31.52, P < 0.0001$], indicating differences in Yoni error scores among the groups, with an overall number of errors significantly higher in the clinical HD group (mean = 8.7) than in the healthy control group (mean = 3.9). There was also a main effect of order [$F(1, 44) = 34.87, P < 0.0001$] due to higher errors for second-order inferences (mean = 8.8) than for first-order inferences (mean = 3.8). The main effect of condition was highly significant [$F(2, 88) = 36.04, P < 0.0001$], indicating that errors were significantly more frequent ($P < 0.0001$) for cognitive items (mean = 5.8) than for control items (mean = 0.8), and ($P < 0.0001$) for affective items (mean = 5.9) than for control items. On the other hand, the difference between cognitive and affective items did not reach significance ($P = 0.98$).

Additionally, the two-way interaction between group and order was highly significant [$F(1, 44) = 8.38, P = 0.004$], indicating that the mean difference for errors between first- and second-order inferences was greater for clinical HD patients (mean = 3.7) than for their controls (mean = 1.3), with significance for both groups (both $P < 0.001$ on paired t-tests). Additional comparisons using Student t-tests indicated that clinical HD patients made significantly more first- ($t_{136} = 2.70, P < 0.007$) and second-order ($t_{136} = 3.94, P < 0.0001$) errors of inferences than their controls.

The two-way interaction between group and condition was also highly significant [$F(2, 88) = 5.15, P < 0.006$]. This interaction reflected that the groups' patterns of errors varied across inference conditions (cognitive, affective and physical). Both groups committed more inference errors for cognitive and affective items than for physical items (all P 's < 0.0002). In the clinical HD group, the number of errors was higher for cognitive inferences in comparison with affective inferences with both statistically significant difference ($P = 0.73$). In contrast, in healthy controls the number of errors was higher for affective inferences in comparison with cognitive inferences. However, this difference was not significant ($P = 0.13$). Additional paired comparisons using Student t-tests indicated that clinical HD patients made significantly more errors for cognitive ($t_{90} = 3.78, P < 0.0003$) and affective ($t_{90} = 2.63, P < 0.01$) inferences than their controls. The difference for physical inference errors did not reach significance ($t_{90} = 1.81, P < 0.14$).

The three-way interaction among group, order and condition approached significance [$F(2, 88) = 2.47, P = 0.08$], confirming that the pattern of performance differed across the two groups.

Concerning the comparison between preclinical HD patients and their controls, the factorial ANOVA indicated that order [$F(1, 30) = 5.88, P = 0.01$], condition [$F(1, 30) = 21.59, P < 0.0001$] and order \times condition [$F(2, 60) = 10.12, P < 0.0001$] have significant effects on inference abilities. However, the difference between groups was not significant [$F(1, 30) = 0.46, P = 0.49$], indicating that preclinical HD patients were not impaired as compared with their control group.

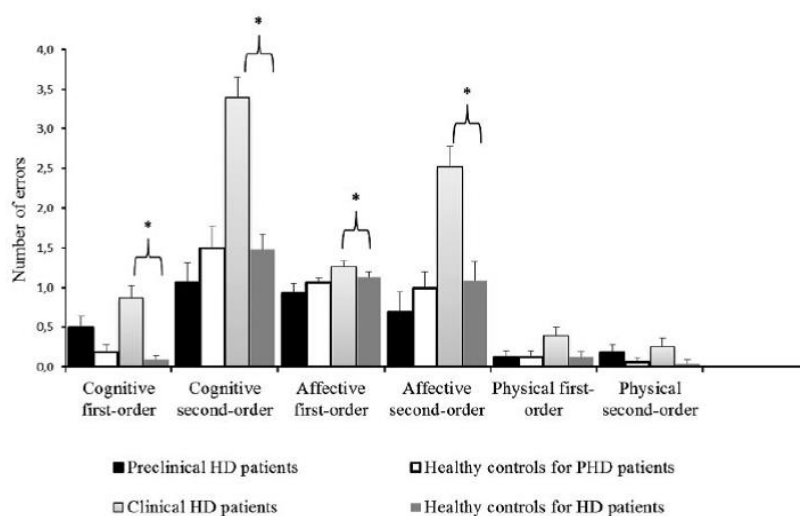


Fig. 2. Mean numbers of errors for physical, affective and cognitive ToM (first- and second-order conditions of the Yoni task; * $P < 0.01$).

In summary, statistical analysis of the Yoni data mainly indicated that clinical HD patients committed significantly more errors than their controls in the first- and second-order cognitive and affective ToM conditions. Preclinical HD patients were unimpaired in this ToM task.

The interpersonal reactivity index

As shown in Figure 3, clinical HD patients and their controls performed similarly on all empathy subscales of the IRI (all P 's > 0.21). Similar results were found for preclinical HD patients compared with their controls (all P 's > 0.42).

The basic empathy scale

The participant's results on the BES are represented in Figure 4. The comparison of the clinical and preclinical HD patients and their controls using Student t -tests revealed no significant difference for all empathy scores (all P 's > 0.26).

Correlations in the clinical and preclinical HD groups

We first calculated correlations among ToM performance, age and level of education and between ToM performance and disease variables such as the number of CAG sequences, disease duration and several scores from the UHDRS (total motor score, total functional capacity score). No significant correlations were found between these measures and ToM scores ($P > 0.14$), suggesting that these factors did not directly determine patients' ToM performance. Similar results were found ($P > 0.54$) with the measures of general cognitive function (MDRS). We repeated these analyses for empathy measures. No significant correlations were found (all P 's > 0.21).

In addition, no significant correlations (all P 's > 0.19) were found among doses of medications, ToM, empathy and cognitive scores. Consistent with this finding, no significant difference was found (all P 's > 0.31 in Student t -tests) between medicated and unmedicated conditions in the clinical HD group for the ToM, empathy and cognitive scores.

In the preclinical HD group, correlations were performed to investigate whether performance in the Yoni tasks varied as a function of their estimate probability of HD symptom onset within 5 years. Correlations were significant for second-order cognitive ToM condition ($\rho = 0.60$, $P = 0.01$) and approached significant level for first-order ($\rho = 0.49$, $P = 0.06$) and second-order ($\rho = 0.48$, $P = 0.06$) affective ToM. There was no correlation between estimate probability of HD symptom onset within 5 years and first-order cognitive ToM ($\rho = 0.34$, $P = 0.17$) or empathy measures (both P 's > 0.24).

Correlation among cognitive measures, Yoni task, and empathy scales in the clinical and preclinical HD groups

The correlations between performance on the Yoni task (error scores for first- and second-order cognitive and affective inferences), empathy measures (cognitive, affective and total scores of the IRI and the BES) and all cognitive scores (Table 1) were examined in each group of patients. There were no significant correlations between these different measures in the two groups (all ρ 's < 0.33 , all P 's > 0.17). In addition, in the preclinical HD group, no significant correlation between IRI and BES scores was observed (IRI cognitive score vs BES cognitive score: $\rho = 0.21$, $P = 0.41$; IRI affective score vs BES affective score: $\rho = 0.08$, $P = 0.76$; IRI total score vs BES total score: $\rho = -0.02$, $P = 0.89$). Similar findings were found in the clinical HD group (IRI cognitive score vs BES cognitive score: $\rho = 0.30$, $P = 0.16$; IRI affective score vs BES affective score: $\rho = -0.02$, $P = 0.88$; IRI total score vs BES total score: $\rho = 0.26$, $P = 0.21$).

Discussion

This study was aimed at examining the ability of preclinical and clinical HD patients in attributing cognitive and affective mental states to others. Another aim was to examine empathy using questionnaires. As far as we know, this is the first study which explores ToM and empathy in Huntington patients before and after disease onset with the same tasks.

Clinical HD patients displayed difficulties in detecting first- and second-order cognitive and affective mental states. The fact that they had similar scores as control subjects on the physical

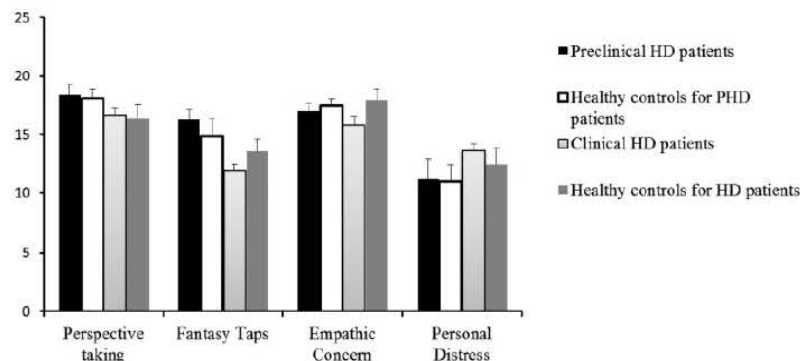


Fig. 3. Mean scores of healthy controls and HD patients in the different subscales of the Interpersonal Reactivity Index (Davis, 1980).

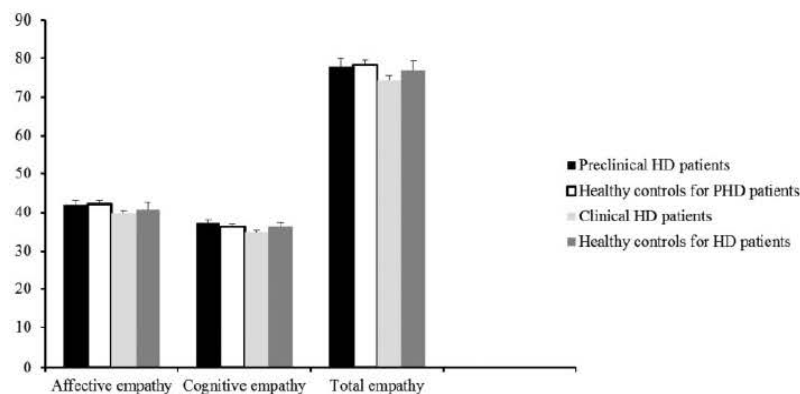


Fig. 4. Mean scores of healthy controls and HD patients in the different subscales of the French version of the Basic Empathy Scale (D'Ambrosio et al., 2009).

control conditions of the Yoni task confirm that their poorer performances in mentalizing were due to difficulties in inferring cognitive and affective mental states and not to mistakes due to misunderstanding (verbal cues, etc.). The observation that only the HD patients showed important differences between conditions in the Yoni task is also consistent with the idea that both cognitive and affective aspects of ToM could be impaired in clinical HD patients (Allain et al., 2011; Eddy and Rickards, 2012). In this study, these patients also showed difficulties in the cognitive and affective first-order ToM conditions, indicating that ToM impairments in the clinical HD group are important and could be observed in simple and complex levels of ToM tasks. This is inconsistent with the proposition of Snowden et al. (2003) who suggested that manifest HD patients' ability to attribute intentions to others is partially intact. The Yoni task may therefore be particularly sensitive to ToM impairment in HD, with the added advantage that a visual measure of mental states based on verbal cues, eye gaze and facial expression is likely to make fewer languages, attention or memory demands than a verbal task. Similar to previous findings, our results also include a lack of significant correlations between ToM performance and number of CAG, disease duration (Allain et al., 2011; Brune et al., 2011; Eddy and Rickards, 2012), or any other clinical measure such as scores from the UHDRS or medication doses (Allain et al., 2011), a finding that may be due to the limited sample size.

Although patients with clinical HD exhibited significant deficits in cognitive assessment, mainly including executive measures, there was no significant finding indicating a link between cognitive and ToM performance. In the same way, no

correlation was found between ToM and cognitive measures in preclinical HD patients and healthy controls. However, it is worth noting that the correlations between performance on ToM tasks and executive measures remain relatively weak in previous studies (Snowden et al., 2003; Allain et al., 2011; Eddy and Rickards, 2012). In short, all these studies indicate that only some executive processes could be implicated in different ToM tasks, suggesting that ToM abilities could partially be dissociated from executive control processes. This study is consistent with this proposal and could be interpreted as evidence for the independence of ToM and executive functions. An alternative explanation could be that only few correlations were found between performance on the ToM tasks and the tests selected to assess executive functions because these latter involved cognitive abilities that were less closely related to specific processes of ToM assessed by the Yoni task.

From a neuroanatomical perspective, the model proposed by Abu-Akel and Shamay-Tsoory (2011) was one of the first to delineate the neuroanatomical systems that would subtend the representation of cognitive and affective mental states. The dorsomedial prefrontal cortex, the dorsal anterior cingulate cortex and the dorsal striatum are engaged in the cognitive ToM network, whereas the ventromedial and orbitofrontal cortices, the ventral anterior cingulate cortex, the amygdala and the ventral striatum are supposed to subtend the affective ToM network. More precisely, it can be hypothesized that impairment of the fronto-striatal-limbic network may predominantly contribute to impairment in affective ToM, while dorsolateral-prefrontal-striatal circuitry dysfunctions may affect cognitive ToM abilities. As we mentioned

previously, the terms affective ToM and cognitive empathy may be used interchangeably because they refer to the same concept. Consequently, it may be argued that the cognitive empathy network is identical to that of affective ToM system (see also Shamay-Tsoory, 2011). Concerning affective empathy, evidence from lesion studies suggests that patients with lesions in the inferior frontal gyrus, insula, amygdala or anterior cingulate cortex are impaired in this ability (Dvash and Shamay-Tsoory, 2014). Recent publications also showed that damage to the right hemisphere is more likely to induce impairments in affective empathy (Hillis, 2014; Herbet et al., 2015). Pathologically, HD is characterized by neuronal loss and cerebral atrophy thought to progress in a dorsolateral to ventral direction (Hedreen and Folstein, 1995). The dorsomedial striatum (a component of the dorsolateral prefrontal cortex loop circuitry) would be affected earlier than the ventral striatum (a component of the orbitofrontal cortex loop circuitry). In sum, it may be hypothesized that early clinical HD patients would be more impaired in cognitive than in affective ToM (cognitive empathy) and that affective empathy would be spared. Our results support partially these assumptions, given the fact that both cognitive and affective empathy assessed by self-report questionnaires seems not impaired, whereas affective ToM evaluated by the Yoni tasks was deficient. We will discuss below this unexpected result.

Data from empathy questionnaires mainly show that HD patients consider that they can correctly infer feelings of others, suggesting that they demonstrate appropriate empathic understanding, even though they are impaired in first- and second-order affective and cognitive ToM abilities. These results in IRI questionnaire are consistent with those of Trinkler et al. (2013), but they may also seem surprising in view of the conceptual closeness between empathy and ToM, and more precisely between cognitive empathy and affective ToM. In addition, no significant association was observed between subscales of IRI and BES that tap different aspects of cognitive and affective empathy and the ToM measures of the Yoni including affective and cognitive ToM processes. Two hypotheses can be raised to try to explain these unexpected results. The first refers to a methodological point: although cognitive and affective ToM was assessed using objective measures, cognitive and affective empathy was evaluated with self-report questionnaires. However, several studies have shown that HD patients may have impaired self-awareness of cognitive or emotional abilities (Hoth et al., 2007; Duff et al., 2010). So this difference in data collection may explain in particular why clinical HD patients reported no deficit in cognitive empathy, whereas objective measure highlighted affective ToM impairment. This is a significant limitation of our study, which helps indirectly to confirm that HD patients may show anosognosia and corroborate the results of some publications which demonstrated recently some differences between objective and subjective measures of empathy (Devlin et al., 2014; Johnstone et al., 2015). The second explanation refers to the conceptual difference between the Yoni task and self-report questionnaires of empathy. A recent literature review of Achim et al. (2013) highlighted that the majority of ToM tasks failed to include participants in an 'online' social interaction, but rather consist in observing others interacting via a video film (or reading cartoons, or vignettes, etc.) without being engaged directly in the interaction, from a 'spectatorial' perspective (see also Hutto, 2004 for a similar point of view). This is the case of the Yoni task. In contrast, questionnaires of empathy refer to daily-life situations and might assess more adequately patient's perception of ecological social interaction. Interestingly, a recent publication of Pfeiffer et al. (2014) demonstrated an increased activity of the ventral striatum

during social interaction, so it may be argued that lesions associated with HD may impact the perception of social interaction and so the results in empathy questionnaires.

Since there is no other study to date in the literature, the other aim of this report was to assess cognitive and affective ToM abilities and empathy in patients with preclinical HD. Statistical analyses showed no significant differences between patients with preclinical HD and healthy controls. Our preclinical HD patients performed better than patients with clinical HD in the cognitive and affective second-order conditions of the Yoni task. To date, this study is the first to demonstrate unimpaired decoding of affective ToM in preclinical HD based on eye gaze and facial expression, because the task used in the other study with preclinical HD patients mainly focused on the cognitive aspects of mentalizing (Saft et al., 2013). However, it should be recalled that, in the group of gene carriers, second-order cognitive ToM score correlated with the probability of onset of HD within 5 years, and that the correlations between first- and second-order affective ToM scores and probability of onset of HD within 5 years approached significance. This suggest that ToM impairments appear very early in the course of the disease. This does not seem to be the case for empathy impairments, as the measures of the IRI and the BES do not correlate with probability of onset of HD within 5 years. The fact that we found no empathy impairment in clinical HD is in line with this proposition.

The unimpaired affective ToM in preclinical HD based on eye gaze and facial expression is not consistent with recent results showing that patients with preclinical HD are impaired in recognizing facial emotions (Novak et al., 2012). This could be due to the complexity of the stimuli used to test perception of facial expression. This also suggests that there may be no link between affective mentalizing and ability in processing facial emotions. This proposition is consistent with the literature suggesting that facial recognition of emotion and ToM ability may be dissociated (Phillips et al., 2002; Henry et al., 2006) but does not support the literature suggesting that ToM competence is related to the ability to identify facial emotions (Buitelaar et al., 1999; Henry et al., 2006). These contradictions should motivate further work in HD in order to clarify the nature of the relationship between perception of emotion and attribution of affective mental states.

Aside from these considerations, this study has several limitations. We have to mention first the relatively small sample size of the preclinical and clinical HD groups. Consequently, our study should be considered as exploratory and the assessment of ToM dimensions repeated with larger numbers of preclinical and clinical patients. Second, as mentioned previously, the fact that the IRI and the BES are self-questionnaires possibly limits our results on empathy, because HD patients may present anosognosia. We considered these questionnaires as appropriate given the aims of this study, but measures of empathy like skin conductance (Hein et al., 2011) could have shown different results and could be more suitable for an objective measure of empathy. Third, we used only one task which assesses some aspects of cognitive and affective ToM. In fact, previous authors have separated ToM reasoning in several component processes (Sabbagh et al., 2004; Tager-Flusberg et al., 2001) including detecting/decoding others' mental states based on immediately available observable information and reasoning about those mental states to explain or predict others actions. Based on this division, it could be speculated that the Yoni visual task mainly assess decoding mechanism. In this light, in order to complete our data, it would also be of real interest to assess ToM reasoning mechanisms in patients with preclinical HD because finally the preservation of ToM performance in these patients may be due to the fact that the Yoni

task may not be sufficiently sensitive since it assesses only decoding processes. Fourth, another methodological limitation from our study is the lack of measurement of the reaction time on the Yoni task. In fact, it is possible that subtle differences in this task could have been observed in the preclinical HD patients, which might have been slower to respond to the task in order to perform it accurately. Finally, we were unable to obtain measures of social functioning in the HD groups, an issue of potential relevance given the assertion of some authors (Snowden et al., 2003), who proposed that ToM impairment partly underlies the behavioural disturbances and breakdown in interpersonal relationships occurring after HD.

In conclusion, this study confirms that HD patients, early in the course of the disease, have impairments of simple and complex cognitive and affective ToM decoding abilities and that these functions are preserved in patients with preclinical HD. These impairments appear independent of executive functioning. From a clinical point of view, ToM tasks may be useful in determining the onset of cognitive involvement and in tracking disease progression in HD. A better understanding of the pattern of deficits might also have some implications for anticipating the everyday life difficulties encountered by HD patients.

Acknowledgements

We would like to thank Professor Simon Baron-Cohen and Professor Simone Shamay-Tsoory for their help with the material. The authors thank Audrey Olivier, Marie Bost and Julie Prouzet for help with clinical data, and Marie-Anne Guerid for many useful discussions about Huntington's disease.

Funding

Salary of the first author was supported by a grant from the "Centre National de La Recherche Scientifique".

Conflict of interest. None declared.

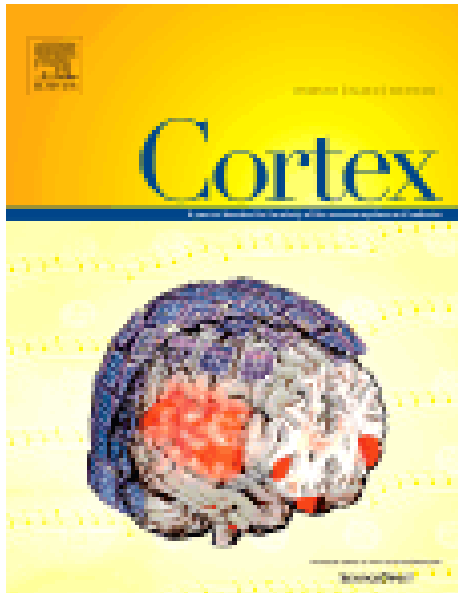
References

- Abu-Akel, A., Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, 49, 2971–84.
- Achim, A.M., Guitton, M., Jackson, P.L., Boutin, A., Monetta, L. (2013). On what ground do we mentalize? Characteristics of current tasks and sources of information that contribute to mentalizing judgments. *Psychological Assessment*, 25, 117–26.
- Allain, P., Havet-Thomassin, V., Vemy, C., et al. (2011). Evidence for deficits on different components of theory of mind in Huntington's disease. *Neuropsychology*, 25(6), 741–51.
- D'Ambrosio, F., Olivier, M., Didon, D., Besche, C. (2009). The basic empathy scale: a French validation of a measure of empathy in youth. *Personality and Individual Differences*, 46(2), 160–5.
- Aylward, E.H., Codori, A.M., Rosenblatt, A., et al. (2000). Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Movement Disorders*, 15, 552–60.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21, 37–46.
- Baron-Cohen, S., Ring, H., Moriarty, J., Schmitz, B., Costa, D., Ell, P. (1994). Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Sciences*, 165, 640–9.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I. (2001). The 'Reading the Mind in the Eyes' Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 241–51.
- Benedict, R.H.B., Schretlen, D., Groninger, L., Brand, J. (1998). Hopkins verbal learning test-revised: normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 43–55.
- Benton, B. (1989). Killing the habit. *The New Zealand Nursing Journal Kai Tiaki*, 81, 30–2.
- Bohanna, I., Georgiou-Karistianis, N., Hannan, A.J., Egan, G.F. (2008). Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington's disease. *Brain Research Reviews*, 58(1), 209–25.
- Brüne, M., Blank, K., Witthaus, H., Saft, C. (2011). Theory of mind is impaired in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 26, 671–8.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Decety, J. (2000). A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *NeuroImage*, 11, 157–66.
- Buitelaar, J.K., van der Wees, M., Swaab-Barneveld, H., der Gaag, J. (1999). Verbal memory and performance IQ predict theory of mind and emotion recognition ability in children with autism spectrum disorders and psychiatric control children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 869–81.
- Couture, S.M., Penn, D.L., Roberts, D.L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 32(Suppl. 1), S44–63.
- Davis, M.H. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 85.
- Decety, J., Jackson, P.L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3, 71–100.
- Devlin, H.C., Zaki, J., Ong, D.C., Gruber, J. (2014). Not as good as you think? Trait positive emotion is associated with increased self-reported empathy but decreased empathic performance. *PLoS One*, 9(10), e110470.
- Douaud, G., Behrens, T.E., Poupon, C., et al. (2009). In vivo evidence for the selective subcortical degeneration in Huntington's disease. *NeuroImage*, 46(4), 958–66.
- Douaud, G., Gaura, V., Ribeiro, M.J., et al. (2006). Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, 32(4), 1562–75.
- Duff, K., Paulsen, J.S., Beginger, L.J., et al. (2010). "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and its relationship to markers of disease progression: evidence of early lack of awareness. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(2), 196.
- Dvash, J., Shamay-Tsoory, S.G. (2014). Theory of mind and empathy as multidimensional constructs. *Topics in Language Disorders*, 34(4), 282–95.
- Eddy, C.M., Rickards, H.E. (2012). Moral judgment and decision-making in Huntington's disease. *Basal Ganglia*, 2, 139–42.
- Gilet, A.L., Mella, N., Studer, J., Grünh, D., Labouvie-Vief, G. (2013). Assessing dispositional empathy in adults: a French validation of the Interpersonal Reactivity Index (IRI). *Canadian Journal of Behavioural Science*, 45, 1, 42–8.
- Harari, H., Shamay-Tsoory, S.G., Ravid, M., Levkovitz, Y. (2010). Double dissociation between cognitive and affective empathy in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 175(3), 277–9.
- Hedreen, J.C., Folstein, S.E. (1995). Early loss of neostriatal striosome neurons in Huntington's disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 54(1), 105–20.

- Hein, G., Lamm, C., Brodbeck, C., Singer, T. (2011). Skin conductance response to the pain of others predicts later costly helping. *PLoS One*, 6(8), e22759.
- Henley, S.M., Wild, E.J., Hobbs, N.Z., et al. (2008). Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia*, 46(8), 2152–60.
- Henry, J.D., Phillips, L.H., Crawford, J.R., Iastwaart, M., Summers, F. (2006). Theory of mind following traumatic brain injury: the role of emotion recognition and executive dysfunction. *Neuropsychologia*, 44, 1623–8.
- Herbet, G., Lafargue, G., Moritz-Gasser, S., et al. (2015). A disconnection account of subjective empathy impairments in diffuse low-grade glioma patients. *Neuropsychologia*, 70, 165–76.
- Hillis, A.E. (2014). Inability to empathize: brain lesions that disrupt sharing and understanding another's emotions. *Brain*, 137(Pt 4), 981–97.
- Hoth, K.F., Paulsen, J.S., Moser, D.J., Tranel, D., Clark, L.A., Bechara, A. (2007). Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional, and functional abilities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(4), 365–76.
- Hutto, D. (2004). The limits of spectatorial folk psychology. *Mind and Language*, 19, 548–73.
- Johnstone, B., Cohen, D., Bryant, K.R., Glass, B., Christ, S.E. (2015). Functional and structural indices of empathy: evidence for self-orientation as a neuropsychological foundation of empathy. *Neuropsychology*, 29, 463–72.
- Jolliffe, D., Farrington, D.P. (2006). Development and validation of the basic empathy scale. *Journal of Adolescence*, 29, 589–611.
- Kassubek, J., Gaus, W., Landwehrmeyer, G.B. (2004). Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: a MRI-based morphometric analysis. *Neurology*, 62, 523–4.
- Langbehn, D.R., Brinkman, R.R., Falush, D., Paulsen, J.S., Hayden, M.R. (2004). A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease base on CAG length. *Clinical Genetics*, 65(4), 267–77.
- Lawrence, A.D., Hodges, J.R., Rosser, A.E., et al. (1998). Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain*, 119, 1633–45.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellak, L., Karasu, T.B., editors. *Geriatric Psychiatry*. New York: Grune & Stratton.
- Novak, M.J.U., Warren, J.D., Henley, S.M.D., Draganski, B., Frackowiak, R.S., Tabrizi, S.J. (2012). Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain*, 135, 1165–79.
- Pfeiffer, U.J., Schilbach, L., Timmermans, B., et al. (2014). Why we interact: on the functional role of the striatum in the subjective experience of social interaction. *NeuroImage*, 101, 124–37.
- Phillips, L.H., MacLean, R.D.J., Allen, R. (2002). Age and the understanding of emotions: neuropsychological and sociocognitive perspective. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 57, 526–30.
- Reitan, R.M. (1958). Validity of the trail making test as an indication of brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271–6.
- Rosas, H.D., Liu, A.K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R.J., Salat, D.H. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58, 695–701.
- Sabbagh, M.A. (2004). Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: implications for autism. *Brain and Cognition*, 55, 209–19.
- Saft, C., Lissek, S., Hoffmann, R., et al. (2013). Mentalising in preclinical Huntington's disease: an fMRI study using cartoon picture stories. *Brain Imaging and Behavior*, 7, 154–62.
- Shamay-Tsoory, S.G. (2011). Empathic processing: its cognitive and affective dimensions and neuroanatomical basis. In: Decety, J., Ickes, W., editors. *The Social Neuroscience of Empathy*. Cambridge, MA: The MIT Press, 215–32.
- Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*, 45(3), 3054–67.
- Shamay-Tsoory, S.G., Tibi-Elhanany, Y., Aharon-Peretz, J. (2006). The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Social Neuroscience*, 1, 149–66.
- Shamay-Tsoory, S.G., Tomer, R., Goldsher, D., Berger, B.D., Aharon-Peretz, J. (2004). Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: anatomical and cognitive correlates. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(8), 1113–27.
- Smith, A. (1973). *Symbol Digit Modalities Test Manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Snowden, J.S., Craufurd, D., Thompson, J., Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2, 133–45.
- Snowden, J.S., Gibbons, Z.C., Blackshaw, A., et al. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 41(6), 688–701.
- Solomon, A.C., Stout, J.C., Paulsen, J.S. (2007). Verbal episodic memory declines prior to diagnostic Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 45(8), 1776–6.
- Spinella, M. (2005). Prefrontal substrates of empathy: psychometric evidence in a community sample. *Biological Psychology*, 70, 175–81.
- Stone, V.E., Baron-Cohen, S., Knight, R.T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 640–56.
- Stout, J.C., Paulsen, J.S., Queller, S., et al. (2011). Neurocognitive signs in prodromal Huntington's disease. *Neuropsychology*, 25, 1–14.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643–62.
- Tabrizi, S.J., Langbehn, D.R., Leavitt, B.R., et al. (2009). Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurology*, 8, 791–801.
- Tager-Flusberg, H., Joseph, R., Folstein, S. (2001). Current directions in research on autism. *Mental Retardation and Developmental Research Reviews*, 7, 21–9.
- Thieben, M.J., Duggins, A.J., Good, C.D., et al. (2002). The distribution of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease. *Brain*, 125(Pt 8), 1815–28.
- Torrvalva, T., Kipps, C.M., Hodges, J.R., et al. (2007). The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia*, 45, 342–9.
- Trinkler, I., Cleret de Langavant, L., Bachoud-Lévi, A.C. (2013). Joint recognition-expression impairment of facial emotions in Huntington's disease intact understanding of feelings. *Cortex*, 49(2), 549–58.
- Vonsattel, J.P., Myers, R.H., Stevens, T.J., Ferrante, R.J., Bird, E.D., Richardson, E.P., Jr. (1985). Neuropathological classification of Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 44(6), 559–77.
- Watkins, L.H.A., Rogers, R.D., Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Rosser, A.E., Robbins, T.W. (2000). Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implication for specific frontostriatal pathology. *Neuropsychologia*, 38, 1112–5.

Article 2

**Dissociation between decision-making under risk and
decision-making under ambiguity in preclinical and clinical
patients with Huntington's disease
(soumis)**



Synthèse de l'article 2

Dans cette étude, nous avons étudié les capacités de prise de décision en situation implicite et explicite chez des patients avec MH présymptomatique et symptomatique. Les quelques travaux réalisés jusqu'ici sur les capacités de prise de décision dans la MH portent essentiellement sur des patients symptomatiques. De plus, à ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à ces 2 formes de prise de décision chez les mêmes patients. Le fonctionnement exécutif et l'impulsivité ont été mesurés chez tous les participants. Nous avons comparé les performances d'un groupe de 16 patients avec MH présymptomatique à celles de 16 sujets contrôles sains et 23 patients avec MH symptomatique à celles de 23 sujets sains. Les groupes de patients avec MH et des sujets sains étaient appariés en âge, sexe et niveau d'étude. Pour évaluer la prise de décision en situation implicite et explicite, nous avons respectivement utilisé les tâches de l'IGT (Bechara et al., 1994) et du GDT (Brandt et al., 2006). Le fonctionnement exécutif de tous les participants a été évalué à l'aide de l'échelle de l'Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS ; Huntington Study Group, 1996). Elle comprend une batterie neuropsychologique rapide mesurant la flexibilité spontanée avec le test de fluence verbale (Benton, 1989), l'inhibition avec le test de stroop (Stroop, 1935), l'attention sélective et la mémoire de travail avec le symbol-digit modalities test (Smith, 1973). Quelques tests neuropsychologiques complémentaires ont également été proposés pour mesurer l'efficacité cognitive globale (MDRS), la fluence verbale catégorielle, la flexibilité réactive (Trail Making Test ; Reitan, 1958) et la mémoire épisodique (Hopkins Verbal Learning Test-Revised ; Benedict et al., 1998). L'impulsivité a été évaluée à l'aide du questionnaire d'auto-évaluation de la Basic Impulsivity Scale (BIS ; Patton et al., 1995). Cette tâche comporte 30 items. Elle fournit une évaluation de l'impulsivité comprise comme un trait de personnalité comprenant trois dimensions : l'impulsivité motrice, l'impulsivité cognitive et la difficulté de planification. La comparaison effectuée n'objective pas de différence significative entre les patients avec MH présymptomatique et les sujets contrôles pour les aspects exécutifs ainsi qu'en tâche de prise de décision à l'IGT et au GDT. En revanche, les patients avec MH symptomatique sont moins performants que les sujets sains pour les aspects exécutifs ainsi qu'en tâche de prise de décision. A l'IGT, ils font des choix désavantageux dans les derniers blocs alors qu'au GDT, les mauvais choix se situent en début de tâche, dans les premiers blocs. L'impulsivité est préservée chez les 2 groupes de patients avec MH et les sujets contrôles respectifs. Par ailleurs, les niveaux exécutifs et l'impulsivité n'apparaissent pas prédictifs du niveau de prise de décision à l'IGT et au GDT et ce, dans les 2 groupes de patients avec MH.

Ces résultats corroborent ceux des études précédentes qui ont montré des capacités de prise de décision déficitaires chez les patients avec MH à un stade avancé de la maladie (Stout et al., 2001 ; Campbell et al., 2004 ; Eddy et Rickards, 2012) alors qu'elles sont intactes, à un stade précoce (Watkins et al., Holl et al., 2013). Néanmoins, les résultats de notre étude sont différents de ceux obtenus dans l'étude Euteneuer et al. (2009). Ces auteurs ont évalué l'IGT et le GDT chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) à un stade précoce. Chez ces patients, la prise de décision en situation implicite (IGT) est préservée alors qu'en situation explicite (GDT) elle est altérée. Les patients MH de notre étude ont montré un profil inverse. La neuropathologie de la MH et de la MP est caractérisée par une altération des ganglions de base, dans les stades précoces de la maladie et des territoires corticaux à un stade plus avancé de la maladie. Ainsi, il est possible que la boucle limbique ne soit pas endommagée dans la MP à un degré suffisant pour affecter les performances de l'IGT comme c'est le cas chez les patients avec MH. Par ailleurs, les résultats aux tests exécutifs et aux scores d'impulsivité montrent une dissociation entre les performances en prise de décision et ces différentes mesures, et ce, dans les 2 groupes de patients.

Dissociation between decision-making under risk and decision-making under ambiguity in preclinical and clinical patients with Huntington's disease

Najia Adjeroud^{a,b}, Jeremy Besnard^c, Nicole El Massioui^a, Christophe Verny^b, Adriana Prudean^b, Clarisse Scherer^b, Bénédicte Gohier^b, Dominique Bonneau^b and Philippe Allain^{b,c*}

^aUniversité Paris-Sud, Centre de Neurosciences Paris-Sud, UMR CNRS 8195, Orsay, F 91405, France

^bCentre National de Référence pour les maladies Neurogénétiques de l'Adulte, Département de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France

^cLUNAM Université, Université d'Angers, Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (EA 4638), France

Corresponding author : Philippe ALLAIN Département de Neurologie, CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49100 Angers Cedex, France

*E-mail: phallain@chu-angers.fr (Ph. Allain)

Tel.: 033241355546; fax: 033241353594

Key words: Decision-making, IGT, GDT, impulsivity

Abstract

We conducted two experiments to investigate decision-making under risk and under ambiguity in clinical and preclinical Huntington Disease (HD) patients. Decision-making under ambiguity was assessed with the Iowa Gambling Task (IGT), whereas decision-making under risk was measured by a task that offers explicit rules for gains and losses and stable winning probabilities (the Game of Dice Task; GDT). We examined 20 preclinical, 23 clinical HD patients and 40 healthy controls. We divided two subgroups on the basis of their age and level of education: 20 preclinical HD patients and 16 matched healthy controls; 23 clinical HD patients and 23 matched healthy controls. All participants were assessed with both tasks and with a neuropsychological battery which focus on executive functions. To analyse possible abnormalities in behavioral processing, we tested impulsivity in all participants. We found that

preclinical patients were unimpaired in both IGT and GDT tasks. They performed similarly than healthy controls in all executive tasks. By contrast, clinical HD patients were impaired in the IGT but not in the GDT, and their performances were significantly reduced in all executive functions tasks compared to matched healthy controls. Behavioural data suggest no signs of impulsiveness in all participants. This dissociation of performance is discussed in terms of the usual path of progression of HD through the striatum and the resultant pattern of disruption of the functioning of the different cortico-striatal functional loops.

1. Introduction

Huntington's disease (HD) is an inherited autosomal dominant neurodegenerative disorder caused by an unstable expansion of the trinucleotide repeat cytosine-adenine-guanine (CAG) of the gene IT-15, on the short arm of chromosome 4 that codes for the protein. Intranuclear inclusions of the aggregated mutant huntingtin lead to progressive cerebral degeneration starting in the striatum (Douaud et al., 2006, Bohanna et al., 2008). Neuronal death in the caudate proceeds from dorsal to ventral and from medial to lateral, with the earliest changes observed in the medial paraventricular caudate, caudate tail and dorsal putamen (Vonsattel et al., 1985). Until recently, it was thought that the striatum was selectively targeted in the early stages of the disease (Vonsattel et al., 1985, Aylward et al., 2000, Douaud et al., 2009), but there is increasing evidence showing that cortical areas are also affected (Rosas et al., 2002, Thieben et al., 2002, Kassubek et al., 2004, Douaud et al., 2006, Henley et al., 2008) suggesting that early HD patients have cortical and sub-cortical atrophy.

Clinically, HD is characterized by motor, cognitive and psychiatric symptoms. Deterioration of executive functions is commonly observed before the onset of the motor or neurologic signs of HD, which are typically used to define the onset of disease (Ho et al., 2003; Kirkwood et al., 2000). Cognitive difficulties encompass several domains, including executive functions (Watkins et al., 2000) and also decision-making (DM; Campbell et al., 2004; Stout et al., 2001; Eddy et al., 2012). Moreover, it is commonly accepted that HD patients had difficulties to make decisions in their daily life. Decision-making situations in real life differ regarding their explicitness of positive and negative consequences as well as regarding the directness of probabilities for reward and punishment. Currently, the more used tasks to assess DM abilities are the Iowa Gambling Task (IGT; Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994) and the Game of Dice Task (GDT; Brand et al., 2006). The difference between the two tasks is that on the IGT, participants have to discover which decks are the most advantageous (DM under

ambiguity), while on the GDT all relevant information is presented to the participant during the experiment (DM under risk). To the best of our knowledge, no studies so far investigated both decision-making abilities in HD patients.

1.1. Decision under ambiguity in HD patients

The IGT was used to assess DM under ambiguity in numerous clinical populations as well as obsessive-compulsive disorder (Cavedini *et al.*, 2002a), pathological gambling (Cavedini *et al.*, 2002b), fronto-temporal dementia (FTD) (Torralva *et al.*, 2007; Manes *et al.*, 2010), Alzheimer disease (AD) (Torralva *et al.*, 2000; Sinz *et al.*, 2008), Parkinson's disease (PD) (Czernecki *et al.*, 2002; Thiel *et al.*, 2003; Euteneuer *et al.*, 2009; Perreta *et al.*, 2005; Minura *et al.*, 2007; Pagonabarraga *et al.*, 2007; Kobayakawa *et al.*, 2007; Ibarretxe-Bilbao *et al.*, 2009; Poletti *et al.*, 2010). HD patients have been also tested in this task. In a study with intermediate-stage patients, Stout *et al.* (2001) found reduced performance on the IGT compared to normal subjects. The difference became apparent in the second part of the task. Where subjects normally start to show a preference for the good decks, HD patients continued to make frequent selections from the bad decks. This suggests that HD patients either did not learn which decks were advantageous, or continued to choose cards from the bad decks despite this knowledge. Nevertheless, reduced performance was found to be associated with impaired memory and conceptualization, leading the authors to speculate that HD patients may have trouble learning or remembering the long-term consequences of choosing cards from a particular deck. HD patients also scored higher on disinhibition than healthy controls, but this measure was not correlated with task performance. In a follow-up of the same data, Stout and colleagues (2001), compared three cognitive decision models to explain the performance deficit of HD patients, and found that this was best explained by deficits in working memory and by increases in recklessness and impulsivity (Busemeyer and Stout, 2002). Impaired performance of HD patients on the IGT may also be related to a reduced impact of losses on these patients, which was found by measuring skin conductance responses during the IGT (Campbell *et al.*, 2004). This finding is consistent with impaired recognition of negative emotions in HD patients (Johnson *et al.*, 2007; Ille *et al.*, 2011), and suggests that they may be less sensitive to large punishments, and therefore less likely to turn away from the bad card decks. Especially the second part of the IGT requires the ability to suppress disadvantageous courses of action in response to punishments, while reinforcing profitable actions (de Visser *et al.*, 2011; van den Bos *et al.*, 2013b, 2014). More recently, Holl *et al.* (2013) found that

patients with early HD performed similarly than subjects controls in contrast to two previous studies of the IGT in HD (Campbell et al., 2004; Stout et al., 2001). This difference can be explained by the fact that only 58% of Stout's patients were in the normal range of the Mattis Dementia Rating Scale whereas in the 83.3% of Holl's patients were not demented. In HD, the deterioration of cognitive functions correlates with the progression of disease.

1.2. Decision under risk in HD patients

Deficits in this task have been reported in several diseases such as Alzheimer's disease (Delazer et al., 2007; Sinz et al., 2008), Parkinson's disease (Brand et al., 2004; Euteneuer et al., 2009), Korsakoff's syndrome (Brand et al., 2005a), pathological gamblers (Brand et al., 2005b). In early HD, the major role has been attributed to the limbic loop in IGT performance and the dorsolateral prefrontal loop (DLPFC) in GDT performance (Krain et al., 2006).L

A limited number of studies have tested risky DM in early HD, but did not find performance difficulties in these patients (Watkins et al., 2000; Eddy and Rickards, 2012). In their study, Watkins et al. (2000) tested the Cambridge of Game Task (CGT; Rogers et al., 1999) and the Tower of London Task (TOLT; Baker et al., 1996) in 20 early patients HD in early stage of HD and 25 age matched controls. The former task is a visuospatial planning task that is generally considered to rely on activity in the dorsolateral prefrontal cortex (Baker et al., 1996; Owen et al., 1995) which seems to be unnecessary for successful performance on the CGT. As expected, patients with early HD demonstrated impaired planning on the TOLT but had similar scores to controls on the CGT. For the authors, these dissociation of performance is discussed in terms of the usual path of progression of HD through the striatum and the resultant pattern of disruption of the functioning of the different cortico-striatal functional loops. More recently, 16 patients with HD and 16 controls completed risky DM task (Ultimatum Game Task; UGT; Sanfey et al., 2009). The results demonstrated that patients exhibited a tendency to rate the severity of immoral behaviors below that of controls, this difference did not reach significance. However, they made significantly more rejections of offers of money on the UGT (Eddy and Rickards, 2012). No significant correlations were found between measures. The authors concluded that Huntington's disease is associated with deficits in decision making, which could help explain evidence of dysfunctional behavior such as increased risk-taking.

1.3. Hypotheses

In Huntington's disease, frontostriatal dysfunction may impact cognitive and emotional processes critical for decision-making. Cognitive deficits associated with HD are generally dominated by executive function disorders including cognitive inflexibility and perseveration, difficulties in planning, (e.g. Craufurd & Snowden, 2002; Watkins et al., 2000; Allain et al., 2005, 2011), as well as deficits in episodic memory, in perceptual and psychomotor function, in attention and working memory (for review see Stout et al., 2011). In late stages of the disease, these cognitive impairments induce decision-making alterations (Campbell et al., 2004; Eddy and Rickards, 2012), and may often be associated with other behavioral traits such as disinhibition (often concomitantly with apathy) and impulsivity/compulsivity. Therefore, we hypothesized that clinical HD patients could show deficits in both DM tasks, whereas preclinical HD patients would be unimpaired in both DM tasks.

2. Method

2.1. *Participants*

Twenty three French speaking clinical HD patients with clinically diagnosed and genetically confirmed Huntington's disease (Cytosine-Adenine-Guanine (CAG) repeats >35), 20 preclinical HD patients defined by a positive gene test with absence of specific HD symptom and 39 matched healthy control subjects took part in the study.

HD patients

The clinical HD group consisted of 11 men and 12 women with a mean age of 50.34 (SD = 9.8; range: 33-69) at time of assessment. Patients' mean age at onset of symptoms was 37 years (33-63 years, SD = 16.93), the average duration of illness was 4 years (2-13, SD = 3.17). Level of education ranged from 7 to 23 years of schooling (M = 11.9; SD = 3.21). The mean CAG-length was 44.3 (SD = 3; range: 41-53). According to the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), HD patients had a mean functional capacity of 10.2 (3-13, SD = 3.1) and a mean independence score of 89.1 (60-100, SD = 12.5). The UHDRS mean motor score was 33.7 (1-57, SD = 15.2). In regards with the norms issued from Henley et al. (2008), clinical HD patients performed below the normal range on the functional and motor measures of the UHDRS. Their scores indicated that they were in the mild to moderate stages of the disease. The mean cognitive score from the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS; Mattis, 1976) was

134.43 (127-144, SD = 5.69), indicative of very mild general cognitive impairments. According to self-report all clinical HD patients were right-handed.

The preclinical HD group consisted of 10 men and 10 women. In this group, the mean age was 36 (SD = 9.6; range: 21-54). Level of education ranged from 5 to 20 years of schooling (M = 12.4; SD = 3.4). The mean CAG-length was 44.3 (SD = 2.3; range: 42-50). As per (Tabrizi et al., 2009), inclusion in the preclinical HD group required a UHDRS total motor score ≤ 5 (mean motor score = 2.81, 0-5, SD = 3.52). According to the UHDRS, preclinical HD patients had a mean functional capacity of 13 (SD = 0) and a mean independence score of 100 (SD = 0). The mean cognitive score from the MDRS was 141.25 (132-144, SD = 3.27). Preclinical HD patients had normal scores on all these measures. According to self-report two preclinical HD patients were right-handed. Preclinical HD patients' estimated probability of neurological symptom onset within 5 years was determined from tables accompanying the paper by (Langbehn et al., 2004). A table is provided for each CAG repeat between 36 and 56, and lists the probability of onset within certain time frames for current ages from 0 to 95 years, conditional on the individual being currently pre-symptomatic (Langbehn et al., 2004). Probability of onset within 5 years was determined for each gene carrier based on their CAG repeat and current age (range 2%-66%, mean = 23.31 %, SD = 20%).

HD patients were recruited from the Huntington's patient population receiving annual medical and neuropsychological monitoring in the Department of Neurology of the University Hospital of Angers. All patients underwent neurological and psychiatric examination by experienced clinicians (neurological examination: (CV, AP and CS; psychiatric examination: BG).

The statistical comparisons of the 2 groups revealed that clinical HD patients were significantly older than preclinical HD patients ($t_{37} = -4.53$; $p < .0001$). The education level ($t_{37} = 0.09$; $p = .92$) and sex distribution (Chi 2 = 0.40; $p = .52$) were similar between clinical and preclinical HD patients. In addition the mean number of CAG repeats did not significantly differed between the two groups of patients ($t_{37} = 0.22$; $p = .82$). Clinical HD patients performed worse than preclinical HD patients on the motor ($t_{37} = 7.49$; $p < .0001$), functional ($t_{37} = 2.72$; $p = .009$) and independence ($t_{37} = -3.44$; $p = .001$) scales of the UHDRS.

Control group

The clinical HD patients being older than the preclinical HD patients, healthy controls were divided into two subgroups on the basis of their age at testing: (1) a healthy control group for clinical HD patients that was composed of 23 individuals (10 men and 13 women) with a mean

age of 50.8 (SD = 9.8; range: 30-67), a mean level of education of 8 to 16 years of schooling (M = 11.6; SD = 2.5), and a mean cognitive score from the MDRS of 140.2 (130-144, SD = 3.5); (2) a healthy control group (4 men and 12 women) for preclinical HD patients that comprised 16 individuals with a mean age of 42 (SD = 10.6; range: 26-62), a mean level of education of 9 to 16 years of schooling (M = 13.4; SD = 0.5) and a mean cognitive score from the MDRS of 140.1 (127-144, SD = 4.9). The healthy control subjects were right-handed, had no brain damage or evidence of neurological or psychiatric antecedents. There was no significant difference in age ($t_{44} = 0.15$; $p < .88$), educational level ($t_{44} = -0.36$; $p < .72$) and sex distribution (Chi 2 = 0.08; $p = .76$) between clinical HD patients and their controls. Similarly, there was no difference between preclinical HD patients and their controls for sociodemographic variables (t test for age: $t_{30} = -0.21$; $p = .83$; t test for educational level: $t_{30} = 0.82$; $p = .41$; chi 2 for sex = 0.58; $p = .44$). The study was approved by the local research ethics committee and all participants gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Background neuropsychological assessment

As described before, all HD patients were screened for symptoms of HD using the motor and functional subscales derived from the UHDRS. The cognitive part of the UHDRS was also administered to all participants. It comprises a neuropsychological battery that measures spontaneous flexibility with a letter fluency test (Benton & Hamsher, 1989), inhibition with a Stroop test (Stroop, 1935), and selective attention and working memory with the symbol-digit modalities test (Smith, 1973). Additional neuropsychological tests were given to measure general cognitive function (Mattis Dementia Rating Scale; MDRS), semantic fluency, reactive flexibility (Trail Making Test; Reitan, 1958) and memory (Hopkins Verbal Learning Test-Revised; HVLT-R; Benedict et al., 1998). Our aim was to gather cognitive background information about the patients, and to complete executive processes assessment.

**Table 1– Cognitive Scores (means with standard deviations in brackets)
for HD patients and their Healthy controls.**

| | Preclinical HD Patients (n=20) | Healthy Controls for PHD patients (n=17) | PHD / Controls P (parametric tests) | Clinical HD Patients (n=23) | Healthy Controls for HD patients (n=23) | HD/Controls P (parametric tests) |
|---|--------------------------------------|---|---|-----------------------------------|---|---|
| <i>MDRS (maximum score = 144)</i> | 141 (0.8) | 140.5 (1.1) | .98 | 134.4 (1.2) | 140.2(0.7) | <.001 |
| <i>UHDRS cognitive scores</i> | | | | | | |
| Stroop C-A | -23.4 (1.7) | -32,4 (2.4) | .002 | -20.4 (2.9) | -36.8 (2.4) | <.001 |
| Lexical verbal fluency (Letters PRV total correct in 2 min.) | 70 (6.7) | 68.2 (4.5) | .81 | 39.6 (2.3) | 54.5 (4.2) | <.002 |
| Symbol-digit modalities test (Total correct in 90 sec.) | 55.4 (3.5) | 55.3 (3.9) | .91 | 27.7 (2.3) | 54.2 (2.2) | <.001 |
| <i>Additional neuropsychological tests</i> | | | | | | |
| Semantic verbal fluency (Animals total correct in 2 min.) | 37.7 (2) | 34.6 (2.2) | .33 | 21.2 (1.5) | 34.3 (1.4) | <.001 |
| Trail Making Test B-A | 15.5 (6.3) | 21.8 (6) | .26 | 71.2 (10.7) | 18.9 (3.2) | <.007 |
| <i>Hopkins Verbal Learning Test</i> | | | | | | |
| First recall (Number of words) | 6.8 (0.5) | 5.9 (0.4) | .38 | 5.3 (0.5) | 5.3 (0.3) | <.91 |
| Second recall (Number of words) | 9.5 (0.4) | 8.8 (0.7) | .81 | 6.7 (0.4) | 7.9 (0.4) | <.004 |
| Third recall (Number of words) | 10.4 (0.5) | 10.7 (1.4) | .98 | 7.5 (0.4) | 9.3 (0.4) | <.005 |
| Delayed recall (Number of words) | 10.1 (0.4) | 12 (2.4) | .76 | 5.7 (0.6) | 8 (0.5) | <.006 |
| Recognition (Number of words) | 11.7 (0.1) | 12.1 (0.4) | .47 | 10.3 (0.4) | 11.7 (0.1) | <.001 |

2.3. Iowa Gambling Task (IGT)

In the IGT, participants are presented with four decks of cards and have to select cards without knowing the consequences of their choices. Unknown to participants, two decks of cards offer large wins but long-term punishments (“bad decks”), while two decks offer small wins but smaller punishment, thus leading to a net win (“good decks”). In the original computerized version of the IGT (Bechara et al., 1994), participants make 100 cards selections underlying 5 blocks of 20 cards whereas in our study, we used a pencil paper version of the IGT and participants make 50 cards with 5 blocks of 10 cards. There is no reference corresponding overall 50 cards. We made this limited choice for two reasons, (1) HD population had a high tiredness and (2) IGT become DM under Risk in the later of the task (Brand et al., 2007). In the same order of the original version, participants are presented with four decks of cards and are instructed to select cards (overall 50 trials). The decks A and B results in large gains of money. However, at certain unpredictable times this gain is followed by a large penalty, so that these decks are considered to be the disadvantageous (or “bad”) decks in the long run. On the other side, selecting a card from decks C and D produces small immediate gains in money. The unpredictable losses are also small, so that these decks will reward more money in the long run and are thus considered to be the advantageous (or “good”) decks. Before starting the task, participants are told that the aim of the game is to win as much money as possible (the starting capital is 2000 dollars). They are instructed that they can choose cards from any deck and are allowed to switch decks at any time. It is also explained that some decks are better than others and that for winning participants have to avoid the bad decks and cling to the good decks (for exact and detailed instructions, see Bechara et al., 2000).

2.4. Game of Dice Task (GDT)

In contrast to the IGT, the GDT requires individuals to decide between different alternatives that are explicitly related to a specific amount of gains and losses. In the original computerized version of the GDT task (Brand et al., 2005), participants are asked to maximize a fictitious starting capital (1000 €) within 18 dice throws whereas in our study we used the pencil paper version with 50 dice throws to have the same number in both IGT and GDT tasks. The GDT task was used to investigate decision-making under risk (for a detailed task description see Brand et al., 2006). Before each throw, subjects have to guess which number or combination of

numbers will be thrown next. Therefore subjects have to choose one out of four different alternatives: a single number, or combinations of two, of three, or of four numbers. Each alternative is associated with specific fictive gains/ losses in accordance with the probability of occurrence of choice: 1000 € gain/loss for the choice of a single number (with a winning probability of 1/6), 500 € gain/loss for two numbers (winning probability of 2/6), 200 € gain to/loss for three numbers (winning probability 3/6), and 100 € gain/loss for four numbers (winning probability 4/6). The rules of winning and losing are explicitly described and stable during the whole procedure. After the dice have been thrown, it is indicated on the screen whether the subject chose correctly, and the amount of money won or lost is presented and added to/subtracted from the balance to analyze decision-making, choosing one single number or a combination of two numbers was evaluated as disadvantageous because winning probability is less than 50% and losses are high. Choosing combinations of three or four numbers was valued as advantageous because winning probabilities are 50% or higher.

2.5. The Barratt Impulsiveness Scale

The BIS was designed to assess the personality trait of impulsiveness. 30 items using 4 point ratings (Patton et al., 1995) (1= never/rarely, 2 = occasionally, 3 = often, 4) almost always/always) and 3 subscales: “*Attentional impulsiveness*” assesses task-focus, intrusive thoughts, and racing thoughts, “*Motor Impulsiveness*” assesses tendency to act on the spur of the moment and consistency of lifestyle and “*Non-planning Impulsiveness*” assesses careful thinking and planning and enjoyment of challenging mental task. Some examples of questions of each items: “I am restless at the theater or lectures” (*Attention Impulsiveness*), “I buy things on impulse” (*Motor Impulsiveness*) and “I plan tasks carefully” (*Non-planning Impulsiveness*).

2.6. Statistical analyses

Intergroup comparisons (clinical HD patients versus controls for clinical HD patients, and preclinical HD patients versus controls for preclinical HD patients) were performed using t tests or factorial ANOVAs. With significant factorial ANOVA results, post-hoc Scheffé tests were performed. Given the low number of subjects, the unequal variances, parametric tests were employed. Between groups comparisons were performed with the Mann-Whitney U-test. The significance threshold was set at $p < .01$ rather than $p < .05$, to reduce the possibility of type 1 error. Spearman rank-order correlations were used to study relationships between variables. Results were considered significant at an α -level of $p < .05$.

3. Results

3.1. Background clinical and neuropsychological assessment

Neuropsychological data are summarized in Table 1. The clinical HD patients differed significantly (all p 's < .005) from their controls in terms of global cognitive efficiency (as assessed by the MDRS), executive functions (flexibility as assessed by fluency tasks, inhibition as assessed by the Stroop, selective attention as assessed by the symbol-digit modalities test) and episodic memory (as assessed by the Hopkins verbal learning test). There was no significant difference between preclinical HD patients and their controls (all p 's < .10).

3.2. IGT Performances

First, we compared the group of clinical HD patients and control subjects on IGT performances. There was a significant difference in the overall **mean Net score of five blocks** ($z = -4.99$; $p = .001$). Furthermore, there was a significant difference in the Net scores **in individual blocks** (Net score 1 : $z = -0.49$, $p = .62$; Net score 2 : $z = -1.46$, $p = .14$; Net score 3 : $z = -1.62$, $p = .10$; Net score 4 : $z = -5.21$, $p = .001$; Net score 5 : $z = -5.17$, $p = .001$).

The number of cards chosen from the four decks differ between HD patients and control groups (deck A : $z = 4.97$, $p = .001$; deck B : $z = 4$, $p = .001$; deck C : $z = 1.18$; $p = .23$; deck D : $z = -0.49$, $p = .62$).

Second, we compared the group of PHD patients and control subjects on IGT performances. There was no significant difference in the overall **mean Net score of five blocks** ($z = 0.28$; $p = .77$). Furthermore, there was no significant difference in the Net scores **in individual blocks** (Net score 1 : $z = -0.68$, $p = .49$; Net score 2 : $z = -0.25$, $p = .79$; Net score 3 : $z = -0.57$, $p = .56$; Net score 4 : $z = -0.65$, $p = .51$; Net score 5 : $z = -1.46$, $p = .14$).

The number of cards chosen from the four decks did not differ between PHD patients and control groups (deck A : $z = 0.01$, $p = .98$; deck B : $z = -0.45$, $p = .58$; deck C : $z = -1.18$; $p = .23$; deck D : $z = -0.89$, $p = .36$).

Third, we compared the two groups of patients on IGT performances. There was a significant difference in the overall **mean Net score of five blocks** ($z = -4.27$; $p = .001$). Furthermore, there was a significant difference in the Net scores **in individual blocks** (Net score 1 : $z = -0.49$, $p = .62$; Net score 2 : $z = -1.41$, $p = .15$; Net score 3 : $z = -1.70$, $p = .08$; Net score 4 : $z = -3.78$, $p = .001$; Net score 5 : $z = -4$, $p = .001$).

The number of cards chosen from the four decks differ between HD patients and control groups (deck A : $z = 4.49$, $p = .001$; deck B : $z = 3.36$ $p = .001$; deck C : $z = -2.32$; $p = .02$; deck D : $z = -4.10$, $p = .001$).

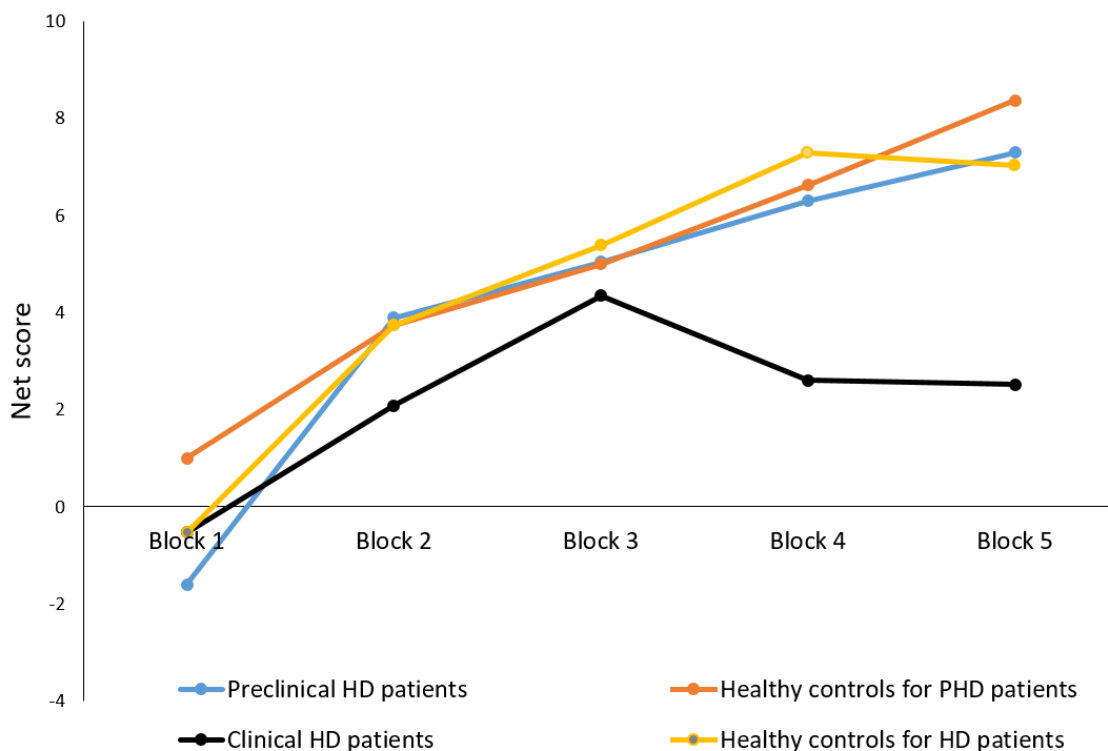


Figure 1. Mean raw difference scores (advantageous choices – disadvantageous choices on the Iowa Gambling Task (IGT) are plotted separately for patients with Huntington’s disease (HD) and controls and for every 10 trials of the task (50 trials total

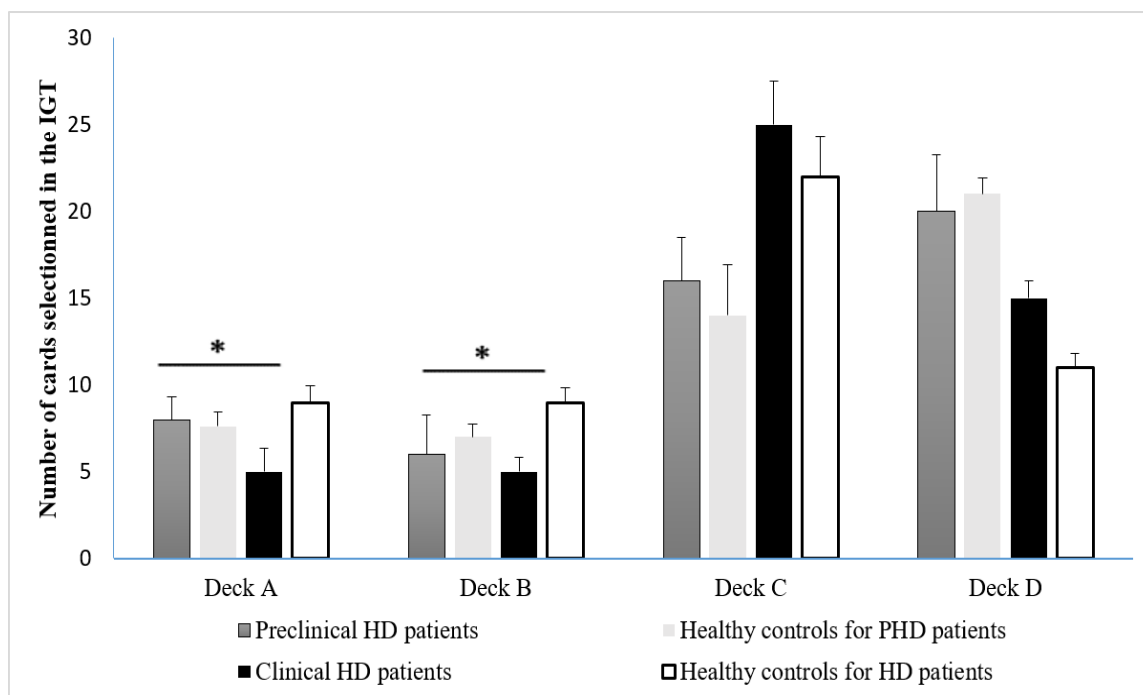


Figure 2. Mean raw difference scores (numbers of cards selected in each block on the Iowa Gambling Task (IGT) for patients with Huntington’s disease (HD) and controls and for every 10 trials (50 trials total).

3.3. GDT Performances

We analyzed the frequency of chosen alternatives by a 4 (chosen alternative: alternative 1, risky; alternative 2, risky; alternative 3, safe; alternative 4, safe) x 2 (group: controls, patients) analysis of variance (ANOVA) with the last factor as between-subjects factor. In contrast, for alternatives 3 and 4, the gain were much smaller; however, overall, (alternatives 3 and 4) were more advantageous than (alternatives 1 and 2).

The overall number of safe (alternatives 3 and 4) and risky (alternatives 1 and 2) choices did not differ between groups HD patients and controls (alls p 's = .79). There is no difference between the number of cards selected in all alternatives (decks 1-4; p = .90).

The overall number of safe (alternatives 3 and 4) and risky (alternatives 1 and 2) choices did not differ between PHD patients and controls (alls p 's = .84). There is no difference between the number of cards selected in all alternatives (decks 1-4; p = .37).

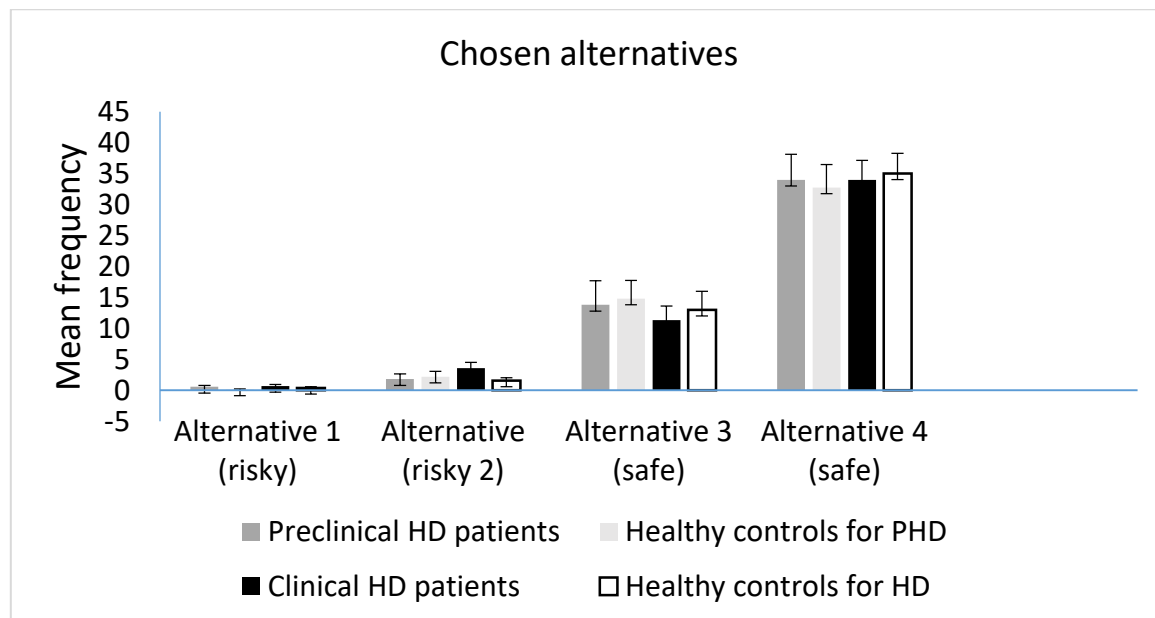


Figure 3. Game of Dice Task – mean frequency of chosen alternatives as a function of alternative (alternatives 1, 2, 3, and 4) and group (*patients vs. controls*). Alternatives 1 and 2 are risky, alternatives 3 and 4 are safe. Alternative 4 was chosen more often than the other alternatives (*all $p < 0.01$*). No difference was found between groups (bars indicate standard errors).

3.4. Basic Impulsivity Scale Performances

There was no significant difference between clinical HD patients and their controls for BIS cognitive ($p = .76$), BIS motor ($p = .50$) and BIS planification ($p = .21$). These results indicated that HD patients presented no signs of impulsiveness. In the same vein, there was no difference between PHD patients and their controls for BIS cognitive ($p = .21$), BIS motor ($p = .69$) and BIS planification ($p = .10$).

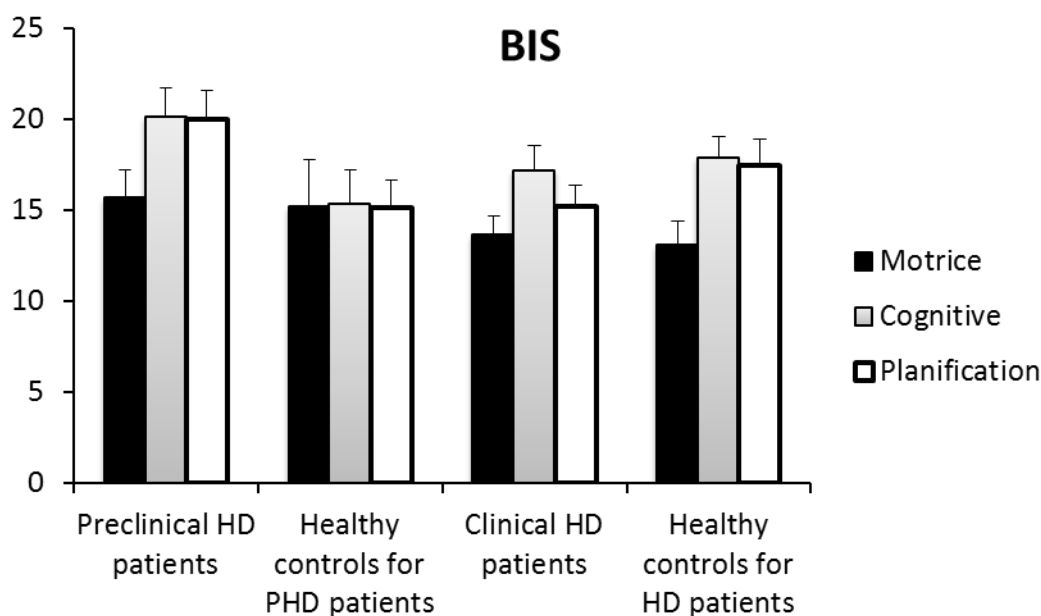


Figure 4. Mean raw difference scores on the Basic Impulsiveness Scale (BIS) for patients with Huntington's disease (HD) and controls. Errors bars represent standard errors.

3.5. Correlation between decision tasks, executive functions and impulsivity

We found a correlation between two blocks of the IGT performance and the MDRS scores in clinical HD patients. For the block 4 ($r = 0.83$; $p = .001$) and for the block 5 ($r = 0.71$; $p = .001$). No correlations were found between IGT performance and impulsivity scores (all p 's = .93). In the GDT task, no link appeared between these measure and executive measures (alls p 's = .97) and impulsivity scores (alls p 's = .90) in clinical HD patients.

In the PHD group, we found a correlation between the block 5 of the IGT and the MATTIS scores ($r = 0.62$; $p = .003$) but not with impulsivity scores (alls p 's = .93). By contrast, we reported dissociation between the GDT task, executive functions and impulsivity scores.

3.6. Correlations between DM tasks and disease variables (age, level of education, CAG sequences, disease duration, several scores from the UHDRS)

We found no relationship between IGT task and disease variables in HD patients (alls p 's = .65). We found the same results in GDT task (alls p 's = .71).

In PHD patients, we found no correlation between IGT task and disease variables (alls p 's = .67) but the Net score of the GDT correlated with UHDRS motor ($r = -0.45$; $p = .04$).

4. Discussion

The present study investigated two types of decision-making in preclinical (PHD) and clinical HD patients (HD): DM under ambiguity and DM under risk. Our main hypothesis was that clinical HD patients were impaired in both tasks whereas preclinical HD patients' performance in both IGT and GDT remains intact.

First, we compared the group of clinical HD patients and control subjects on IGT performances. There was a significant difference in the overall mean Net score of five blocks. Furthermore, there was a significant difference in the Net scores in individual blocks (Net scores 4 and 5). Moreover, the number of cards chosen from the four decks differ between two groups. HD patients choose significantly more cards from the disadvantageous decks (decks A and B). Some studies are in line with our findings, so far that significant difference in IGT net score or advantageous choice between HD patients and controls were found (Stout et al., 2001; Campbell et al., 2004) whereas other studies found no significant impairment (Holl et al., 2013). The first authors suggested that HD patients may be less sensitive to large punishments, and therefore less likely to turn away from the bad card decks. The IGT task requires the ability to suppress disadvantageous courses of action in response to punishments, while reinforcing profitable actions (de Visser et al., 2011; van den Bos et al., 2013b, 2014). For Holl et al. (2013), inconsistent results in DM under ambiguity in HD patients resulted from discrepancies between the involved patient groups. These authors assessed IGT task in patients with early stage of the disease whereas our patients were in advance course of HD. In regards to risky DM, our HD patients did not find performance difficulties as well as previous studies (Watkins et al., 2000). Interestingly, our study shows the opposite pattern of results from that another study for these aspects of DM in Parkinson's disease (PD; Euteneuer et al., 2009). It could be suggested that the differences between our results and those obtained by these authors may

reflect differences between the dysfunctions in the neural system. We propose that the limbic loop might not be principally affected in PD patients to a degree that is sufficient to affect the IGT performance substantially whereas abnormalities in the IGT decision-making process in HD patients could be explained by the fact that IGT involves many interactions between cortical-striatal circuits limbic and associative and cognitive control. The neuropathology in PD and HD involves basal ganglia in the early clinical stages, and the cortical territories are involved in more advanced stages of the disease (Braak *et al.*, 2003). Thus, the performance of PD in decision-making involves different neural mechanism than in HD pathology. It was possible that the limbic loop might not be principally affected in PD patients to a degree that is sufficient to affect the IGT performance substantially as well as in HD. However, contradictory results have been reported in HD patients. In respect of preclinical HD patients, we found the same pattern of performance between preclinical HD patients and their controls. They performed similarly than their controls on both, the IGT and the GDT.

Neuropsychological studies (Thiel *et al.*, 2003; Bolla *et al.*, 2005) and functional fMRI studies (Krain *et al.*, 2006; Brandt *et al.*, 2006) have suggested that the IGT involves the orbitofrontal circuit (OFC), including the ventromedial caudate to the OFC and the limbic circuit, whereas fMRI studies with the GDT have consistently documented activation in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPC). Neuroimaging investigations (Hsu *et al.*, 2005; Lawrence *et al.*, 2008; Thiel *et al.*, 2003) indicate that DM in the GDT is considered to depend to a high degree on the integrity of the dorsolateral prefrontal loop (Brand, Kalbe, *et al.*, 2004; Brand *et al.*, 2006). Additionally, the limbic loop was also suggested to play a role in GDT performance (Brand, Labudda, *et al.*, 2004). In this context, our findings are not in line with previous studies by Watkins *et al.* (2000) that early HD patients were unimpaired in DM task associated with DLPFC functions than in task associated with circuits that involve the anterior cingulated and the orbitofrontal cortex. Thus, this difference could be explained by the progression of the disease. In their study, Watkins *et al.* (2000) examined patients in early course of the disease whereas our clinical HD patients were in advance stage of the disease. Neuroimaging investigations (Hsu *et al.*, 2005; Thiel *et al.*, 2003) indicate that DM in the GDT is considered to depend to a high degree on the integrity of the dorsolateral prefrontal loop (Brand, Kalbe, *et al.*, 2004; Brand *et al.*, 2006). Additionally, the limbic loop was also suggested to play a role in GDT performance (Brand, Labudda, *et al.*, 2004).

Second, the clinical HD group of the present study showed a severe decline in executive functions as measured by several neuropsychological tests. Cognitive difficulties encompass several domains, mainly including executive functions (Watkins *et al.*, 2000; Lawrence *et al.*,

1996) may be detected since the early clinical stages (Aarsland et al., 2009) but a clear dementia usually appears after several years (Emre et al., 2007; Peavy et al., 2010). We found no correlation between performance DM tasks and executive functions. This is not in accordance with previous studies who found correlation between DM and executive functions (Stout et al., 2001; Busemeyer and Stout, 2002; Campbell and al., 2004). DM task in ambiguity require good executive capacity for action planning, the possibilities for storing anticipating the consequences, inhibiting behaviors previously rewarded when presented with the modified contingencies (perseveration/inflexible). Inhibitory control disorders are reported in various neurological disorders like hyperactivity disorder with attention deficit disorder (ADHD), Alzheimer's disease (Barkley et al., 1997; Rochat et al., 2008) and inhibition deficits are reported in clinical HD patients with Stroop test (Snowden et al., 2001, 2002). By contrast, presymptomatic HD patients performed similarly than their control subjects in all executive tasks and no correlation appeared between DM tasks and executive functions. This dissociation provides important information about the progression of cognitive decline in HD as well as further clues of the importance of the different areas of the striatum in the performance of tasks of executive functions.

Third, clinical HD patients revealed no sign of impulsivity, whether for cognitive or emotional impulsiveness and no correlation appeared between performance DM tasks and impulsivity. However, these results are to be taken with caution because impulsivity behavior was assessed with self-assessment scale whereas clinical HD patients may exhibit anosognosia. The self-control capacity is the ability we have to inhibit, control and choose desired behavior. It is extremely useful to the social quality of life. It is also useful to make good decisions. According Bechara (2005), self-control emerges from the dynamic interaction between two systems: (1) an impulsive system, in which the amygdala plays a critical role in triggering emotional and emotional cues induced immediate rewards, and (2) a reflexive system in which the prefrontal cortex and the orbitofrontal cortex are essential in triggering affective and emotional signals associated with long-term rewards. Thus, patients with selective lesions of the amygdala have lower scores in the ambiguous decisions tasks (Brand et al., 2007) and do not react to stimuli (punishment/reward) used as "somatic markers" to guide their decision (Gupta et al., 2011). In addition, patients with HD have a reduction in the volume of the amygdala (Thieben et al., 2002; Rosas et al., 2003; Depue et al., 2014. Dogan et al., 2014). By contrast, presymptomatic HD patients revealed no sign of impulsivity, whether for cognitive or emotional impulsiveness and no correlation appeared between performance DM tasks and impulsivity.

In sum, HD is associated with deficits in DM, which could help explain evidence of brain circuits dysfunction but not evidence of behavior such as impulsivity. Human studies showing unimpaired risky DM in early HD patients, even though these patients could show other executive dysfunctions such as altered reversal or shifts from one set of stimuli to another (Watkins *et al.*, 2000; Minati *et al.*, 2011; Holl *et al.*, 2013). However, symptomatic patients are impaired, having difficulties to maintain a pattern of advantageous choices across the task (Campbell *et al.*, 2004; Stout *et al.*, 2001) suggesting the possibility that poor performance may be linked to learning deficits rather than a propensity for risk taking behavior (Stout *et al.*, 2001). Moreover, this impaired decision-making in HD patients could be due to difficulties in learning or remembering about risky situation because of the failure of autonomous nervous system to mark negative outcomes (Campbell *et al.*, 2004) or to process correctly the cue/outcome contingencies through trial to trial feedback processing (Holl *et al.*, 2012). These difficulties to maintain a high rate of advantageous choices during the IGT task are currently associated with fronto-striatal brain circuits dysfunction (Weller *et al.*, 2007), regions impaired in HD patients (Watkins *et al.*, 2000).

Several limitations of this study have to be considered. The first concerns the relatively small sample size of our both HD group. Second, the assessment of DM dimensions conducted in the present study need to be repeated with larger numbers of participants, in order to strengthen our findings. Third, as mentioned earlier, our results with self-assessment questionnaire BIS to measure impulsivity behavior are to be taken with caution as patients with HD may exhibit anosognosia. It would be interesting to use more objective tasks. Fourth, future investigations using functional brain imaging techniques should examine underlying neural mechanisms during decision-making performance in preclinical HD.

In conclusion, our study demonstrates that clinical HD patients in the advance stages of the disease are impaired in IGT but not in GDT tasks. Also, there was no correlation between DM tasks, executive functions and impulsivity. It was suggested that in decision-making in ambiguous situations, as measured with the IGT, the limbic loop (Alexander and Crutcher, 1990) linking the mesial orbitofrontal Cortex (OFC) and the anterior cingulate gyrus (ACC) to the ventral striatum (nucleus accumbens) and especially the OFC or the ventromedian prefrontal cortex (VMPFC), plays a major role, whereas dorsolateral prefrontal regions may also be involved to a lesser degree (Brand *et al.*, 2006). However, results concerning DM under ambiguity in PD patients are contradictory (Euteneuer *et al.*, 2009). It has been discussed which neuronal dysfunctions may underlie possible decision-making impairments in the IGT in PD. As mentioned before, the integrity of the limbic loop and the amygdala, which is connected

with the limbic loop by the striatum, is necessary for advantageous decision-making in the IGT. Thus, one explanation for performance decrement in DM under ambiguity in clinical HD and PD (Kobayakawa et al., 2008. Pagonabarraga et al., 2007 ; Perretta et al., 2005) results probably from dopamine depletion in the striatum, or amygdala pathology, which was also shown in HD (Charvin et al., 2005) and PD (Braak et al., 1994). Despite the existence of many indirect arguments in favor of a role of dopamine in the specific vulnerability of striatal neurons in HD, the precise mechanisms by which dopamine could be mutated huntingtin toxicity remain unknown.

References

- Aarsland, D., Marsh, L., Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(15), 2175-2186.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences*, 13(7), 266-271.
- Allain, P., Verny, C., Aubin, G., Pinon, K., Bonneau, D., Dubas, F., Le Gall, D. (2005). Arithmetic word-problem-solving in Huntington's disease. *Brain & Cognition*, 57(1), 1-3.
- Allain, P., Havet-Thomassin, V., Verny, C., Gohier, B., Lancelot, C., Besnard, J. et al. (2011). Evidence for deficits on different components of theory of mind in Huntington's disease. *Neuropsychology* 25, 741-751.
- Aylward, E.H., Codori, A.M., Rosenblatt, A., Sherr RN, M., Brandt, J., Stine, O.C. et al. (2000). Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stage of Huntington's disease. *Movement Disorders*, 15(3), 552-560.
- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. J., & Robbins, T. W. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, 34(6), 515-526.
- Barkley, R. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychology Bulletin*, 121, 65-94.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123(11), 2189-2202.
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: A neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8, 1458-1463.

- Benedict, R.H.B., Schretlen, D., Groninger, L., & Brand, J. (1998). Hopkins Verbal Learning Test-Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability. *The Clinical Neuropsychologist*, *12*, 43-55.
- Benton, B. & Hamsher (1989). Killing the habit. *The New Zealand Nursing Journal Kai Tiaki*, *81*, 30-32. *Psychiatry*, *42*, 241–251.
- Bohanna, I., Georgiou-Karistianis, N., Hannan, A.J. & Egan, J.F. (2008). Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington's disease. *Brain Research Review*, *58*(1), 209–225.
- Bolla, K.I., Eldreth, D.A., London, E.D., Kiehl, K.A., Mouratidis, M., Contoreggi, C, et al. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*, *19*, 1085-1094.
- Bolla, K.I., Eldreth, D.A., Matochik, J.A., Cadet, J.L. (2005). Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *NeuroImage*, *26*, 480-492.
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., de Vos, R. A., Jansen, E. N., Bohl, J., & Jellinger, K. (1994). Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, *88*(6), 493-500.
- Brand, M., Labudda, K., Markowitsch, H.J. (2006). Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Network*, *19*, 1266-1276.
- Brand, M., Labudda, K., Kalbe, E., Hilker, R., Emmans, D., Fuchs, G., Kessler, J., Markowitsch, H.J. (2004). Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behavioral Neurology*, *15*, 77-85.
- Brand, M., Fujiwara, E., Borsutzky, S., Kalbe, E., Kessler, J., Markowitsch, H.J. (2005a). Decision-making deficits of korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive functions. *Neuropsychology* *19*, 67-277.
- Brand, M., Kalbe, E., Labudda, K., Fujiwara, E., Kessler, J., Markowitsch, H.J. (2005b). Decision-making impairments in patients with pathological gambling. *Psychiatry Research*, *133*, 91-99.
- Brand, M., Recknor, E.C., Grabenhorst, F., Bechara, A. (2007). Decisions under ambiguity and decisions under risk: correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, *29*, 86-99.
- Braak, H., Tredici, K.D. (2003). Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Experimental Neurology*, *212*, 226-229.
- Busemeyer, J.R., Stout, J. (2002). A contribution of cognitive decision models to clinical assessment: decomposing performance on the Bechara gambling task. *Psychological Assessment*, *14*, 253–262.

- Campbell, M.C., Stout, J.C., Finn, P.R. (2004). Reduced autonomic responsiveness to gambling task losses in Huntington's disease. *Journal of International Neuropsychology Society*, *10*, 239-245.
- Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annuncci, A., Belotti, P., Cisima, M., Bellodi, L. (2002a). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, *40*, 205-211.
- Cavedini, P., Riboldi, G., Keller, R., D'Annuncci, A., Bellodi, L. (2002b). Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biology Psychiatry*, *51*, 334-341.
- Charvin, D., Vanhoutte, P., Pages, C., Borrelli, E., Caboche, J. (2005). Unraveling a role for dopamine in Huntington's disease: the dual role of reactive oxygen species and D2 receptor stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*, 12218-12223.
- Craufurd, D., & Snowden, J. S. (2002). Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. In P. Harper, G. Bates & L. Jones (Eds.), *Huntington's disease* (pp. 62-94). New York: Oxford University Press.
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J.L., Pochon, J.B., Levy, R., Dubois, B. (2002). Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*, *40*, 2257-2262.
- Delazer, M., Sinz, H., Zamarian, L., & Benke, T. (2007). Decision-making with explicit and stable rules in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *45*(8), 1632-1641.
- Depue, B.E. (2014). Reduced amygdala volume is associated with deficits in inhibitory control: a voxel-and surface-based morphometric analysis of comorbid PTSD/mild TBI. *Biomedical Research International*, 1-11.
- De Visser, L., Homberg, J. R., Mitsogiannis, M., Zeeb, F. D., Rivalan, M., Fitoussi, A. et al. (2011). Rodent versions of the iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making. *Frontiers in Neuroscience*, *5*, 109.
- Dogan, I., Eickhoff, C.R., Fox, P.T., Laird, A.R., Schulz, J.B., Eickhoff, S.B. et al. (2014). Functional connectivity modeling of consistent cortico-striatal degeneration in Huntington's disease. *NeuroImage*, *7*, 640-652.
- Douaud, G., Gaura, V., Ribeiro, M.J., Lethimonnier, F., Maroy, R., Verny, C. et al. (2006). Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, *32*, 1562-1575.
- Douaud, G., Behrens, T.E., Poupon, C., Cointepas, Y., Jbabdi, S., Gaura, V. et al. (2009). In vivo evidence for the selective subcortical degeneration in Huntington's disease. *Neuroimage*, *46*(4), 958-966.
- Eddy, C.M., Rickards, H.E. (2012). Moral judgment and decision making in Huntington's disease. *Basal ganglia*, *2*, 139-142.

- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D.J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y. (2007). Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707.
- Euteneuer, F., Shaefer, F., Stuermer, R., Boucsein, W., Timmermann, L., Barbe, M.T. et al. (2009). Dissociation of decision-making under ambiguity and decision-making under risk in patients with Parkinson's disease: A neuropsychological and psychophysiological study. *Neuropsychologia*, 47, 2882-2890.
- Gupta, R., Kosciak, T.R., Bechara, A., Tranel, D. (2011). The amygdala and decision-making. *Neuropsychologia*, 49(4), 760-766.
- Henley, S.M., Wild, E.J., Hobbs, N.Z., Warren, J.D., Frost, C., Scahill, R.I, et al. (2008). Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia*, 46(8), 2152-2160.
- Ho, A.K., Sahakian, B.J., Brown, R.G et al. (2003). Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*, 61, 1702-1706.
- Holl, A.K., Wilkinson, L., Tabrizi, S.J., Painold, A., Jahanshahi, M. (2013). Selective executive dysfunctions but intact risky decision-making in early Huntington's disease. *Movement Disorders*, 28(8), 1104-1109.
- 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, 1680-1683.
- Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Tolosa, E., Marti, M.J., Valldeoriola, F., Bargallo, N., Zarei, M. (2009). Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *European Journal of Neurosciences*, 30(6), 1162-1171.
- Johnson, S.A., Stout, J.C., Solomon, A.C., Langbehn, D.R., Aylward, E.H., Cruce, C.B. et al. (2007). Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain* 130, 1732-1744.
- Kassubek, J., Juengling, F.D., Kioschies, T., Henkel, K., Karitzky, J., Kramer, B. et al. (2004). Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *Journal of Neurosurgery and Psychiatry*, 75, 213-220.
- Kobayakawa, M., Koyama, S., Mimura, M. & Kawamura, M. (2007). Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. *Movement Disorders*, 23, 547-552.
- Kirkwood, S.C., Siemers, E., Hodes, M.E., Conneally, P.M., Christian, J.C., Foroud, T. (2000). Subtle changes among presymptomatic carriers of the Huntington's disease gene. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 69, 773-779.
- Krain, A.L., Wilson, A.M., Arbuckle, R., Castellanos, F.X., Milhama, M.P. (2006). Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: A meta-analysis of decision making. *NeuroImage*, 32, 477-484.

- Langbehn, D.R., Brinkman, R.R., Falush, D., Paulsen, J.S., & Hayden, M.R. (2004). A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease base on CAG length. *Clinical Genetics*, 65(4), 267-277.
- Lawrence, N. S., Jollant, F., O'Daly, O., Zelaya, F., & Phillips, M. L. (2008). Distinct roles of prefrontal cortical subregions in the Iowa Gambling Task. *Cerebral Cortex*, 11 [Epub ahead of print: doi:10.1093/ cercor/bhn154].
- Manes, F. F., Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T. A., & Hodges, J. R. (2010). Frontotemporal dementia presenting as pathological gambling. *Nature Reviews Neurology*, 6(6), 347-352.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellak & T. B. Karasu (Eds.), *Geriatric psychiatry*. New York: Grune & Stratton.
- Mimura, M., Oeda, R., Kawamura, M. (2006). Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 12, 169-75.
- Minati, L., Piacentini, S., Ferre, F., Nanetti, L., Romito, L., Mariotti, C., ... & Albanese, A. (2011). Choice-option evaluation is preserved in early Huntington and Parkinson's disease. *Neuroreport*, 22(15), 753-757.
- Owen, A.M., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Summers, B.A., Polket, C.E., Robbins, T.W. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 9(1), 126-140.
- Pagonabarraga, J., Garcia-Sanchez, C., Llebaria, G., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., Kulisevsky, J. (2007). Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(10), 1430-1435.
- Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S. (1995). Structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical Psychology*, 51, 768-774.
- Peavy, G.M., Jacobson, M.W., Goldstein, J.L., Hamilton, J.M., Kane, A., Gamst, A.C. et al. (2010). *Movement Disorders*, 25(9), 1163-1169.
- Perretta, J. G., Pari, G., & Beninger, R. J. (2005). Effects of Parkinson disease on two putative nondeclarative learning tasks: Probabilistic classification and gambling. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18, 185-192.
- Poletti, M., Frosini, D., Lucetti, C., Del Motto, P., Ceravolo, R., Bonucelli, U. (2010). Decision-making in de novo Parkinson's disease. *Movement Disorder*, 25(10), 1432-1436.
- Reitan, R.M. (1958). Validity of the trail making test as an indication of brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.

- Rochat, L., Delbeuck, X., Billieux, J., d'Acremont, M., van der Linden, A.C.J., van der Linden, M. (2008). Assessing impulsivity changes in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease Association Disorder*, 22, 78–283.
- Rogers, R.D., Owen, A.M., Middleton, H.C., Williams, E.J., Pickard, J.D., Sahakian, B.J. et al. (1999). Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *Journal Neuroscience*, 19, 9029–38.
- Rosas, H.D., Liu, A.K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R.J., Salat, D.H. et al. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 58, 695-701.
- Sanfey, A.G. (2009). Expectations and social decision-making: biasing effects of prior knowledge on Ultimatum responses. *Mind & Society*, 8(1), 93-107.
- Sinz, H., Zamarian, L., Benke, T., Wenning, G.K., Delazer, M. (2008). Impact of ambiguity and risk on decisions making in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46, 2043-2055.
- Smith, A. (1973). Symbol digit modalities test manual. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Snowden, J., Craufurd, D., Griffiths, H., Thompson, J., Neary, D. (2001). Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 33-44.
- Snowden, J.S., Craufurd, D., Thompson, J., & Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2, 133-145.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643–662.
- Stout, J.C., Rodawalt, W.C., Siemers, E.R. (2001). Risky decision making in Huntington's disease. *Journal International of Neuropsychological Society*, 7, 92–101.
- Stout, J.C., Paulsen, J.S., Queller, S., Solomon, A.C., Whitlock, K.B., Campbell, J.C. et al. (2011). Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 25, 1-14.
- Tabrizi, S.J., Langbehn, D.R., Leavitt, B.R., Roos, R.A., Durr, A., Craufurd, D., et al. (2009). Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurology*, 8, 791-801.
- Thieben, M.J., Duggins, A.J., Good, C.D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, E., McCusker, E., Frackowiak, R.S.J. (2002). The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain*, 125, 1815-1828.

- Thiel, A., Hilker, R., Kessler, J., Habedank, B., Herholz, K., & Heiss, W. D. (2003). Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: A PET study. *Journal of Neural Transmission*, *110*, 1289–1301.
- Torralva, T., Dorrego, F., Sabe, L., Chemerinski, E. & Starkstein, S.E. (2000). Impairments of Social Cognition and Decision-making in Alzheimer's Disease. *International Psychogeriatrics*, *12*(3), 359-368.
- Van den Bos, R., Homberg, J., & de Visser, L. (2013). A critical review of sex differences in decision-making tasks: Focus on the Iowa Gambling Task. *Behavioural Brain Research*, *238*, 95-108.
- Van Den Bos, R., Koot, S., & de Visser, L. (2014). A rodent version of the Iowa Gambling Task: 7 years of progress. *Frontiers in psychology*, *5*, 203.
- Vonsattel, J.P., Myers, R.H., Stevens, T.J., Ferrante, R.J., Bird, E.D., & Richardson, Jr E.P. (1985). Neuropathological classification of Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *44*(6), 559-577.
- Watkins, L.H.A., Rogers, R.D., Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Rosser, A.E., & Robbins, T.W. (2000). Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: Implication for specific frontostriatal pathology. *Neuropsychologia*, *38*, 1112–1125.
- Wheeler, V.C., et al. (2002). Early phenotypes that presage late-onset neurodegenerative disease allow testing of modifiers in Hdh CAG knock-in mice. *Human Molecular Genetics*, *11*, 633–640.

Article 3

Impaired decision making and loss of inhibitory-control in a rat model of Huntington disease

(en révision)



Synthèse de l'article 3

Cette étude s'intéresse aux capacités de prise de décision et au comportement impulsif chez un modèle de rats transgéniques de la MH, à savoir le modèle TgHD qui porte une mutation du gène humain avec une répétition de 51 CAG et qui possède un phénotype proche de la forme tardive de la MH. La prise de décision n'a pas été évaluée chez des modèles rats de la MH, c'est pour cette raison que nous avons décidé d'étudier ce processus cognitif élaboré. L'utilisation de modèles animaux permet de tester des hypothèses spécifiques dans des conditions expérimentales très contrôlées, en employant des méthodes impossibles à utiliser chez l'homme pour des raisons techniques, pratiques ou éthiques. Ils sont indispensables : (1) pour la dissection des mécanismes impliqués dans la prise de décision, pour comprendre le rôle des régions spécifiques du cerveau et de circuits neuronaux spécifiques dans la prise de décision, (2) pour comprendre la modulation par les systèmes mono-aminergiques et les événements du développement neurologique.

Pour cette étude, nous avons comparés 10 rats tgHD femelles homozygotes âgées de 15 mois et 8 rats Wild Type (WT). Pour évaluer la prise de décision chez les animaux, nous avons utilisé la tâche du RGT de Rivalan et al. (2009), modèle de l'IGT chez l'homme, dans le but d'extrapoler plus facilement le fonctionnement exécutif et neurobiologique du rat à l'homme. L'impulsivité des animaux tgHD et WT a été mesurée à l'aide de 2 types de tâches : le Differential Reinforcement of Low Rate of responding task (DRL) qui mesure l'impulsivité d'action et le Delayed Discounting task (DD) qui mesure l'impulsivité de choix. Les performances des animaux tgHD au RGT montrent des similitudes avec celles des patients avec MH symptomatique à l'IGT. A la tâche du RGT, les rats tgHD et WT parviennent à maintenir une stratégie basée sur les conséquences de leur choix. Au cours de la session de RGT, les rats TgHD et WT ont augmenté leur pourcentage de choix avantageux au cours des périodes de 10 minutes. Néanmoins, bien qu'aucune différence significative n'apparaît entre les groupes, les rats WT ont montré une amélioration progressive de la performance pour atteindre 90% des choix avantageux au cours de la dernière période de 10 minutes. A contrario, les rats tgHD parviennent à atteindre seulement 64% de choix avantageux. Par ailleurs, les animaux ont acquis la discrimination entre les choix associés à une probabilité de pénalités de 25% (12 sec vs 444sec) pour les deux groupes de rats (tgHD et WT), même si les rats TgHD montrent plus de difficultés pour cet apprentissage que les rats WT. En revanche, les performances discriminatives entre les trous associés à une probabilité de 50% sont significativement différentes entre les deux groupes de rats. Les rats WT apprennent à ne pas faire le choix

associé à une pénalité longue (“222s”) mais n’ont pas montré d’amélioration de leur performance lorsque le délai de pénalité était plus court (6s). Cependant, la différence de performances entre les deux options est significative. Les rats tgHD n’ont fait preuve d’aucune discrimination entre les différentes pénalités (222s et 6s), montrant ainsi une plus grande difficulté à apprendre la tâche. Dans la tâche du DRL, l’étude de l’efficacité (réponses renforcées/total des réponses) dépend du contrôle de l’action (inhibition) et du traitement temporel. Les résultats au DRL5s montrent une différence de performances entre les rats WT et les rats tgHD : les rats WT augmentent leur performance au fil des séances au contraire des rats tgHD. La variation d’efficacité dans les deux groupes de rats résulte d’un maintien de réponses élevées de « bursts », couplées à l’augmentation des appuis prématurés (proches mais inférieurs à 5s) chez les rats tgHD. Toutefois, ces déficits ne sont pas liés à une difficulté d’apprentissage temporel.

Dans la tâche du DD, les rats tgHD montrent de faibles performances. Les animaux transgéniques modifient progressivement leurs choix de la grande récompense avec délai à la petite récompense immédiate, montrant une incapacité à supporter le délai quand celui-ci augmente. Les WT, au contraire, ont progressé durant l’ensemble des séances, ce qui explique des performances finales différentes malgré un niveau initial similaire. Cette différence de performance est plus accentuée pour les délais de 16s et de 32s. Ces résultats montrent un pourcentage d’impulsivité plus élevé chez les rats tgHD par rapport aux rats WT, plus particulièrement pour les délais de 16s et 32s.

Enfin, le test de régression linéaire n’a pas montré de corrélation entre les niveaux d’impulsivité et les capacités de prise de décision. Néanmoins, nos résultats montrent une corrélation entre les performances au DD et au DRL chez les rats tgHD, ce qui n’est pas le cas chez les rats WT et ce qui n’est pas classiquement observé chez les sujets humains.

Impaired decision making and loss of inhibitory-control in a rat model of Huntington disease

Nicole El Massioui¹, Sara Yagüe¹, Najia Adjeroud^{1,2}, Daniel Garces³, Alexis Maillard¹,
Charlotte Lamirault¹, Lucille Tallot¹, Libo Yu-Taeger^{4,5}, Nathalie Samson¹, Olaf Riess^{4,5},
Philippe Allain³, Huu Phuc Nguyen^{4,5}, Stephan von Hörsten⁶ & Valérie Doyère¹

¹ Institut des Neurosciences Paris-Saclay (Neuro-PSI), UMR 9197, Université Paris Sud, CNRS, Université Paris Saclay, Orsay, 91405, France ; ² Centre National de Référence pour les maladies Neurogénétiques de l'Adulte, Département de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France ; ³The Graduate Center, CUNY, NY, USA; ⁴Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; ⁵ Center for Rare Diseases, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; ⁶ Department for Experimental Therapy, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Germany.

Corresponding author: Nicole El Massioui, PhD

Cognition & Emotion
Department Cognition & Behavior
Paris-Saclay Institute of NeuroScience (NeuroPSI)
UMR 9197, Bât 446, Paris Sud University
91405 Orsay cedex, France
Email : Nicole.elmassioui@u-psud.fr
Tel: 33 169154978
Fax: 33 169157726

Abstract: 241 words

Article: 4215 words

Number of figures: 4

Abbreviated title: Decision-making and impulsivity in HD

Abstract

Cognitive deficits associated with Huntington disease (HD) are generally dominated by executive function disorders often associated with disinhibition and impulsivity/compulsivity. Few studies have directly examined symptoms and consequences of behavioral disinhibition in HD and its relation with decision-making. To assess the different forms of impulsivity in tgHD rats, a transgenic model of HD, two tasks assessing cognitive/choice impulsivity were used (risky decision-making with a Rat Gambling Task - RGT- and intertemporal choices with a delay discounting task - DD, often presented as a decision between “smaller, sooner” or “larger, later” rewards), and one task assessing motor/action impulsivity (differential reinforcement of low rate task, DRL). In contrast to WT rats, 15 months old tgHD rats exhibited a poor efficiency in the gambling task with difficulties to choose advantageous options, a steep delay discounting curve as delays increased in the DD task and a high rate of premature and bursts responses in the DRL task. Moreover, whereas both types of impulsivity are known to be multifaceted in nature and possibly rely on distinct neurobiological mechanisms, a significant correlation between these two forms of impulsivity was observed in tgHD animals, possibly accounting for impulse control disorders observed in HD patients. The tgHD rat model of HD demonstrates a simultaneous and correlated presence of both action/motor impulsivity and cognitive/choice impulsivity, and thus appears to be a good model for impulsivity disorder that could be used more widely to identify potential pharmacotherapies for impulse control disorders.

Key words: Impulsivity, decision-making, Huntington disease, gambling task, delay discounting, DRL.

Introduction

Impulsiveness is a prominent feature of many psychiatric syndromes that refers to the tendency to engage in inappropriate or maladaptive behaviors, without weighting consequences of actions. Impulse control disorders and impulsiveness are diagnostic criteria for several common neuropsychiatric disorders (Coles, 1997; Hucker, 1997; Johnson et al, 2000). Poor risk assessment and altered behavioral inhibition are also frequently encountered personality traits in some neurodegenerative diseases, such as Parkinson's (Weintraub et al, 2015; Bugalho & Oliveira-Maia, 2012; Antonini et al, 2011) or Huntington's disease (Beglinger et al, 2008; Kalkhoven et al, 2014).

Huntington disease (HD) is an autosomal dominantly inherited, progressive neurodegenerative disorder. Caused by an expanded CAG repeat of variable length in exon 1 of the gene encoding the protein huntingtin, HD causes degeneration of the medium spiny neurons of the striatum, but also neuronal death in the cerebral cortex and limbic structures. Clinically, motor symptoms such as chorea, rigidity, and abnormal posturing occurring in mid-adulthood are predominant (Hayden, 1981; Folstein, 1989; Harper, 1991). Non-motor deficits associated with HD are generally dominated by executive function disorders (Watkins et al, 2000; Minati et al, 2011; Holl et al, 2013), including difficulties in planning (e.g. Craufurd & Snowden, 2002; Watkins et al., 2000; Allain et al., 2005, 2011), deficits in episodic memory, perceptual and psychomotor function, attention and working memory, often leading to decision-making impairments (for review see Stout et al., 2011). This dysexecutive syndrome is often associated with other behavioral consequences such as disinhibition (often concomitantly with apathy) and impulsivity/compulsivity (Duff et al., 2007; Beglinger et al., 2008; Reedeker et al., 2011). However, few studies have directly examined symptoms and consequences of behavioral disinhibition in HD.

The present work aimed at assessing risky decision-making and impulsivity in tgHD rats, a transgenic rodent model of HD carrying 51 CAG repeats under the control of the endogenous rat huntingtin promoter (Holzmann et al, 1998). Similar to the late-onset form of the human disease, tgHD rats exhibit adult-onset, slowly progressive phenotypes with impairments in motor, cognitive and affective behavior, nuclear inclusions and neuropil aggregates, striatal atrophy and enlarged ventricles (von Horsten et al., 2003). Decision-making and impulsivity were assessed through two tasks measuring cognitive/choice impulsivity (risky decision-making with a Rat Gambling Task - RGT- and intertemporal choices with a delay discounting

task - DD, often presented as a decision between “smaller, sooner” or “larger, later” rewards) and one task measuring motor/action impulsivity (differential reinforcement of low rate task, DRL).

Methods and Materials

Animals

The study was performed on naïve female rats from our breeding colony, with 8 wild type (WT) and 10 homozygous transgenic for HD (tgHD) (Von Hörtsen et al., 2003). They were 15 months old at the beginning of the experiments and could be considered as early symptomatic (Cao et al, 2006). Animals were housed two or three per cage in a room with controlled temperature and humidity with a 12h-12h day-night cycle (lights on at 8 am). The experiments were performed during the "light" cycle 5-6 days per week. The animals had free access to water and were food restricted and maintained at 85 % of their *ad libitum* weight. Rats were successively submitted to a Rat Gambling Task (RGT), a Differential Reinforcement of Low Rates of Responding task (DRL) and a Delay Discounting task (DD). All experiments were performed in accordance with the recommendations of the EEC (86/609/EEC) and the French Ethics Committee (87/848) for compliance and use of laboratory animals.

Apparatus

Four operant boxes (31cm × 25cm × 31cm; Coulbourn Instruments, USA) in sound proof ventilated chambers (background noise 65dB) were controlled with a Graphic State program (Coulbourn Instruments, USA). For the RGT, the left curved wall was equipped with five circular holes (2 cm in diameter, 2 cm from the floor), with the center one inactive. Each of the four other holes could be dimly illuminated with a white light-emitting diode. A food magazine was positioned on the right wall for food pellets delivery (45 mg Purified Rodent Diet, Bio-Serv). For the DRL task, the operant boxes were equipped with a retractable lever (4-cm from the floor) positioned 3 cm on the right side of the magazine, and a red light (4 lux) as a house light. For the DD task, the same configuration as for DRL was used, except that there were two retractable levers, one on each side of the food magazine.

Rat Gambling Task (RGT)

In the RGT, adapted from Rivalan et al. (2009), rats have to face four options reinforced by an immediate reward. They have to learn that two options are associated with a greater reward, but are disadvantageous in the long run due to higher penalties. These contingencies were arranged

to create a conflicting situation between the reward size at each trial and the overall quantity of reward over the session.

Pretraining

After a 30-minute session of magazine training (VI30), rats learned first to associate one nose-poke in one illuminated hole, with the delivery of one food pellet. The hole remained illuminated until the rat collected the food reward. After one second of blackout, the next trial started with the illumination of a different hole chosen pseudo-randomly to ensure equal experience with all four options. This procedure continued daily until rats obtained 80 pellets in less than 60 minutes. The next day after reaching this criterion, rats learned to perform two consecutive nose-pokes in one illuminated hole to obtain one pellet, with the same learning criterion. Finally, the next phase consisted in associating two consecutive nose-pokes in one illuminated hole to obtain two pellets. The criterion was reached when rats obtain 160 pellets in 60 minutes.

Gambling task

Twenty-four hours after the last training session, rats could freely choose between the four simultaneously illuminated holes (A-D) during a one-hour test session, with each choice being associated with a particular outcome. Choices A and B allowed the immediate delivery of two food pellets but could be followed by long, unpredictable time-outs (222 s and 444 s respectively). The probability of time-outs was 50% for hole A and 25% for hole B. Choices C and D allowed the delivery of an immediate single food pellet but could be followed by shorter, unpredictable time-outs (12s and 6s respectively) with either 25% or 50% probability. The position of advantageous holes (A and B vs. C and D) was counterbalanced between animals within each group. The theoretical maximum gain was the same for choices C and D, and five times higher than for choices A or B. During the time-out period, the chosen hole remained illuminated (flashing light: 0.5s on, 0.5s off) to facilitate the association between each choice and its consequence. A 1-s termination of this light signaled the end of the trial. All four holes were then again illuminated, allowing the rat to make a new choice.

Analysis

The number of sessions to reach each criterion during pretraining was calculated. For the RGT session, the percentage of choices (two consecutive nose pokes) for each option and the percentage of advantageous choices were calculated per 10-min periods. Each animal was also categorized as low impulsive if performing >70% of advantageous choices and high impulsive if performing <25% of advantageous choices (Rivalan et al, 2009).

Differential Reinforcement of Low Rates of Responding (DRL) Task

The DRL task was used to assess impulsive action defined as the inability to withhold responses (lack of behavioral control). In this task, the reward was contingent upon responses which are spaced t seconds or more from the previous response. If the time between two responses was less than t seconds, no reward was delivered and the timing contingency was reset.

DRL-5s Training

Rats were first trained to press a lever to obtain food pellets under a continuous reinforcement schedule (CRF) until 70 reinforcements were earned in 30 min. Then, rats were trained in DRL 5s for 5 daily sessions. For each session, the house light was illuminated and the lever was inserted into the chamber. The first lever-press that occurred after a 5-s delay was reinforced by the delivery of one food pellet and the illumination of a cue light inside the food magazine during a 2-s period. No cue indicated that a premature response had been made other than the lack of reinforcement. Timing contingency was reset immediately after the pellet-delivery period. Sessions ended after 60 min or 200 reinforcements, whichever came first.

Analysis

For each DRL session, the ratio of reinforced to total responses (efficiency) was used as the performance index. Moreover, the frequency of lever pressing during each 1-s time bin (inter-response time) during the delay period allowed us to measure burst responses during the first second of delay, premature responses during seconds 1 to 4, and timing errors during the last second (4-5s) of the delay.

We also categorized the animals based on impulsivity for action criterion, with high impulsive rats having a DRL ratio < 0.1 , and low impulsive rats having a DRL ratio > 0.2 (Simon et al, 2013).

Delay Discounting (DD) Task

The DD task was used to assess impulsive choice, defined as preference for small, immediate rewards over larger, delayed rewards. The task design was modified from Simon et al. (2013).

Training

Rats were trained to press two levers to obtain food pellets under CRF until 50 reinforcements were earned in less than 30 min. On one session, responding upon the left lever was reinforced and on another session, responding on the right lever was reinforced.

Animals were first trained during 8 sessions to discriminate between a small (1 pellet) and a large (3 pellets) reward associated with the left or the right lever (counterbalanced between rats within each group). Five blocks of 12 trials (starting with 2 forced choices, and followed by 10 free choices) were run during each session. Across the forced choice trials, one trial was a forced choice of the smaller option and one was a forced choice of the larger option. Each 60-s trial began with a 10-s illumination of the food magazine. A nose-poke into the magazine during this time window extinguished the light and triggered extension of either a single lever (forced-choice trials) or both levers simultaneously (free-choice trials) for 10 s. Once a lever was pressed and food delivered, both levers were retracted for the remainder of the trial.

DD Testing

Rats were then tested for 12 sessions. Each session and trials structure were the same as during the previous stage except that increasing delays were introduced between lever pressing and the large reward. Each block consisted of two forced-choice trials used to expose the rats to the delays in effect for that block, followed by 10 free-choice trials. The delay duration increased between each block of trials (0, 4, 8, 16, 32 s), but remained constant within each block and were reset across sessions.

Analysis

The averaged percentage of choice for the large reward was calculated for each delay and averaged for the last three sessions. For each delay, the animals' choice was categorized as high impulsive for rats choosing <50% the delayed large reward, and low impulsive for rats choosing >75% the delayed large reward (Simon et al, 2013).

Statistical analyses

Contrast analyses of variance were performed using VAR3 statistical software (Rouanet et al., 1990) with a .05 threshold. Fisher Exact Test was used for comparing proportion of impulsive rats between groups.

Results

Rat Gambling Task (RGT)

During pretraining, all rats learnt to do two successive nose-pokes in the illuminated hole to get the reward. The number of sessions needed to reach the criterion decreased across the three

steps ($F(2,32)=67.36$; $p<.001$) with no genotype effect ($F(1,16)=2.81$, ns) and no genotype x step interaction ($F<1$).

During the RGT session, both groups increased their rate of advantageous choices over the six 10-min periods (Figure 1A; WT: $F(5,35)=6.57$, $p<.001$; TgHD: $F(5,45)=4.05$, $p<.01$), with poorer performances for the tgHD rats. In effect, although no significant between group difference ($F(1,16)=2.40$, ns) and genotype x period interaction ($F(5,80)=1.24$, ns) were found, WT rats showed a progressive improvement of performance reaching 90% of correct choices during the last 10-min period ($p=.001$ from random on this last period), whereas tgHD rats reached only 64 % of correct responses ($p=.13$ from random). Noticeably, the percentage of low impulsive rats was significantly lower for the TgHD group than for the WT group ($p=0.05$; figure 1B), which was however not reflected in different percentage of high impulsive rats (Figure 1B; $p=0.17$).

An analysis per option indicates a differential improvement over the RGT session depending on the probability/penalty combination and the genotype. When considering the 25% probability of penalty, both groups of rats showed increasing performance for the ‘12s timeout’ option (Figure 1C; WT: $F(5,35)=2.68$, $p<.05$; Figure 1D; TgHD: $F(5,45)=2.70$, $p<.05$) and decreasing choices of the ‘444s timeout’ option (WT: $F(5,35)=2.54$, $p=.05$; TgHD: $F(5,45)=3.01$, $p<.05$), resulting in a Choice (444s-25% vs. 12s-25%) x Period interaction for both groups (WT, $F(5,35)=2.82$, $p<.05$; TgHD, $F(5,45)=3.88$, $p<.01$). Overall, however, there was a significant discrimination over all 6 test periods between the two holes for WT ($F(1,7)=7.36$, $p<.05$) and not for tgHD rats ($F<1$). It is worth noting that tgHD rats responded more to the disadvantageous than to the advantageous option toward the beginning of the session (P2: $F(1,9)=5.34$, $p<.05$). Less robust changes in preference across training were observed for the 50% probability, especially for the tgHD rats. Although WT rats showed a significant choice x period interaction ($F(5,35)=3.94$, $p<.01$), they showed a decreasing preference of the ‘222s timeout’ (Figure 1E; $F(5,35)=3.58$, $p<.05$), but did not show an improvement of their preference for the hole associated with a 6s timeout ($F(5,35)=2.05$, ns). In contrast, tgHD rats did not increase their preference for the option associated with a “6s timeout” ($F(5,35)=2.05$, ns) nor decreased their preference for the option associated with “444s timeout” ($F<1$). They showed no discrimination between the two options (222s and 6s) and no choice x period interaction (Figure 1F; $F_s<1$). The results show that the percentage of occurrence of penalties is a key parameter in determining choice abilities, and that it influences particularly the transgenic animals.

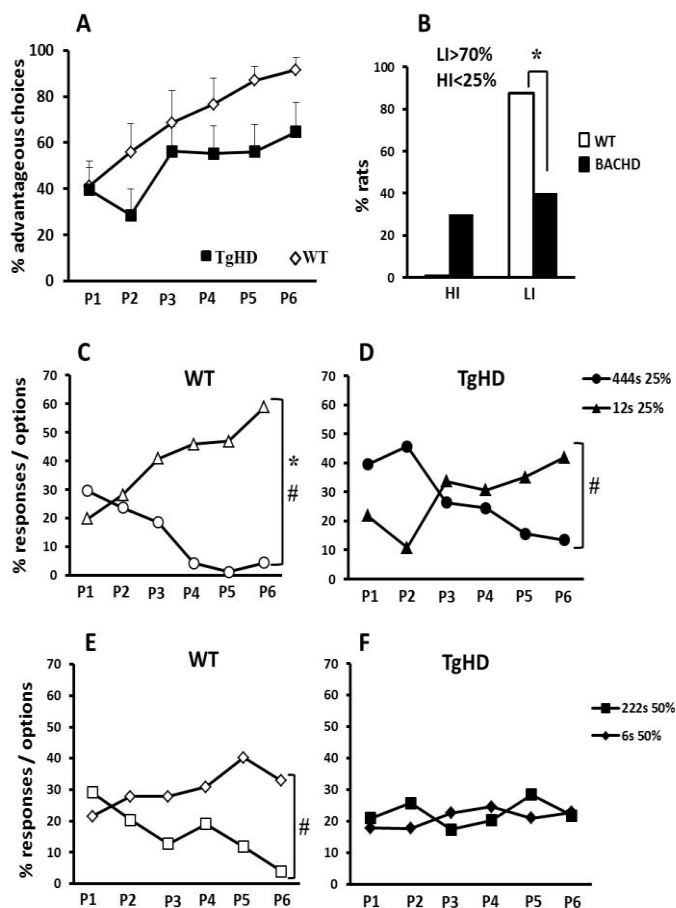


Figure 1: Rat gambling task: (A) Mean (+ SEM) percentage of advantageous choices by 10-min periods during the RGT session; (B) Percentage of rats with high (<25% choices of advantageous options) or low (>75% of advantageous choices) impulsivity; Mean percentage of responses per option for WT rats (C and E), for tgHD rats (D and F) and by probability of penalties (25%: C and D or 50%: E and F). * $p < .05$. # Significant interaction.

Differential Reinforcement of Low Rates of Responding (DRL)

Transgenic animals showed also poorer performance in the DRL task in which efficiency depends upon control of action (inhibition) and temporal processing. WT and tgHD rats diverged in efficiency with repeated training (Figure 2A, significant genotype \times session interaction $F(4,64)=6.41$, $p < 0.01$). In effect, whereas WT rats progressively increased their efficiency with repeated training ($F(4,36)=2.87$, $p < .05$), tgHD rats showed the opposite results, i.e. a progressive decrease in efficiency ($F(4,28)=3.47$, $p < .05$). Compared to WT rats, a lower percentage of tgHD rats were scored low impulsive (Figure 2A; $p = .0002$), with a tendency for a higher percentage of high impulsive rats ($p = .059$).

An analysis of the pattern of responses showed that tgHD rats did more bursts of responses than WT rats (Figure 2B; $F(1,16)=7.88$, $p < .05$) with a significant genotype \times session interaction ($F(4,64)=3.75$, $p < .01$). Moreover, WT reduced bursting with repeating sessions ($F(4,28)=4.12$, $p < .01$), but tgHD rats did not ($F(4,36)=1.46$, ns). TgHD rats also performed more premature responses than WT (Figure 2C; $F(1,16)=9.07$, $p < .01$) with a significant genotype \times session interaction ($F(4,64)=6.89$, $p < .001$). Only tgHD rats increased their number of premature

responses across sessions ($F(4,36)=7.97$, $p<.001$; WT: $F<1$). However, there was no genotype difference, nor genotype x session interaction for the number of timing errors (Figure 2D; $F_s<1$). Thus, the poorer efficiency of tgHD animals was due to their inability to inhibit their action after the reward delivery, rather than a poorer temporal processing.

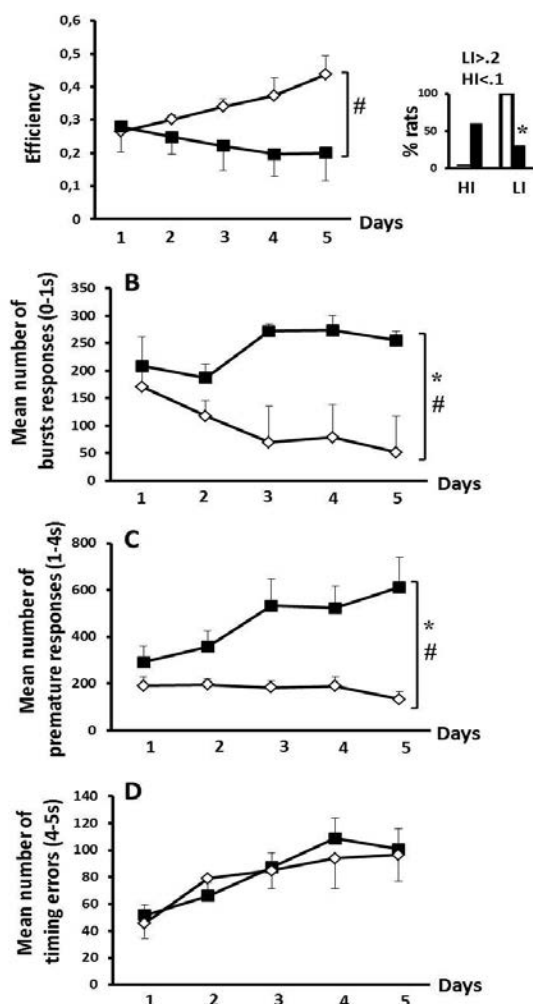


Figure 2: Differential Reinforcement of Low Rate: (A) Mean efficiency during the 5 sessions of DRL5s for WT (open diamonds) and tgHD rats (black squares); the right histograms represent the percentage of rats with low (>.2) or high impulsivity (<.1) (white column: WT; black columns: tgHD rats). (B) Mean number of burst responses (during the first second of the 5 sec interval); (C) Mean number of premature responses (between 1 and 4 sec of the 5 sec interval); (D) Mean number of timing errors (responses during the last second of the interval). Error bars (SEM); * $p<.05$. # Significant interaction.

Delay Discounting (DD)

Transgenic animals were also impaired in the DD task in which a delay was introduced between the action and reinforcement delivery. During training, two tgHD rats did not learn the initial discrimination between the two levers and were excluded. For the remaining rats, both groups similarly learnt to choose the large reward in more than 90% of free trials with no effect of session ($F(7,98)=1.87$, ns), no effect of genotype and no genotype x session interaction ($F_s<1$). As expected, WT animals decreased their preference for the lever associated with the large reward when increasing delays were inserted between lever press and reward delivery

(Figure 3A; $F(4,28)=3.72$, $p<.05$). This decrease was more pronounced in transgenic animals ($F(4,28)=14.98$, $p<.001$; significant genotype x delay interaction, $F(4,56)=2.89$, $p<.05$). As there was no omission of responses in all rats (except for one tgHD rat which showed 66.66% of responding to delays 8 and 16s), the results indicate that animals (especially tgHD rats) shifted to the response for the immediate small reward. This greater difficulty for maintaining their choice for a large, but delayed, reward was also reflected by a tendency for a greater percentage of tgHD rats with high impulsivity ratio as compared to WT rats, especially for the 16s and 32s delays (Figure 3B; 16s: $p=.06$; 32s: $p=.09$).

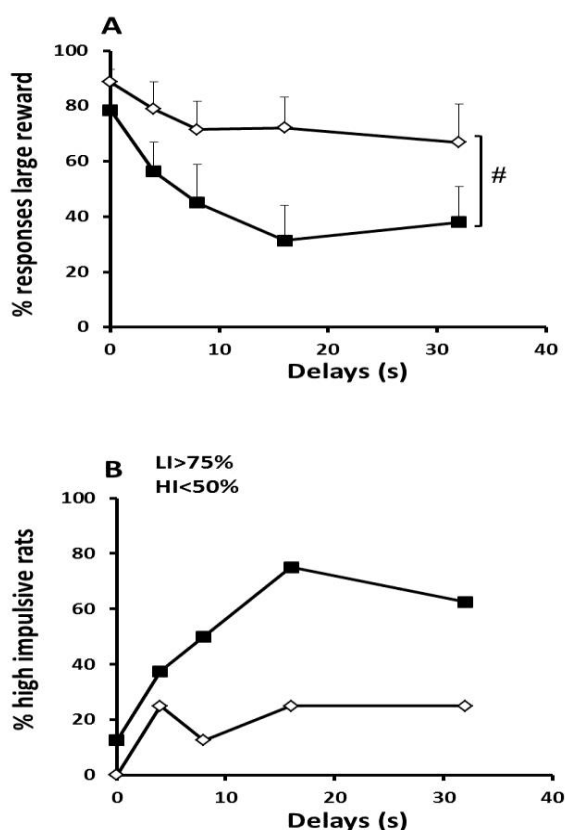


Figure 3: Delay Discounting: (A) Mean (+ SEM) percentage of responses to the large reward for the different delays (4, 8, 16 and 32 sec). (B) Percentage of high (< 50% choice of large reward) and low (>75 % choice of the large reward) impulsive rats. WT: open diamonds; tgHD: black squares. # significant interaction.

Relationships among behavioral variables

Pearson correlations were calculated to search for linear relationships between behavioral indices from the three tasks. Correlations measured for WT rats between RGT (mean percentage of advantageous choices for the entire session), DD (percentage of choice for the 32s delay) and DRL (efficiency on the last session) performances showed no correlation for any of each pair of comparisons (Figure 4; r ranging from -0.30 to 0.25; $ps>.05$). For the tgHD rats, however, a significant correlation was found between DRL and DD ($r=0.777$, $p<.05$),

while neither of these tasks correlated with impulsivity in RGT (DRL/RGT: -0.37 and DD/RGT: -0.03; $p > .05$).

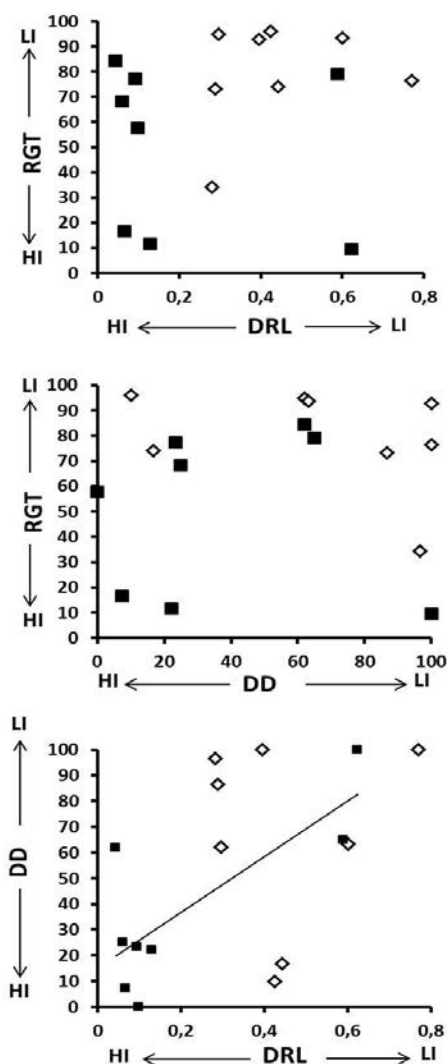


Figure 4: Correlations: this figure represents the diagram of correlation between RGT (mean percentage of advantageous choices) and efficiency on the last DRL session (upper diagram), RGT and percentage of choice for the 32s delay in DD (middle diagram) and DD and DRL (lower diagram). The line represents the significant correlation between DD and DRL.

Discussion

The present findings show that 15 months old wild type female rats were efficient decision makers, integrating outcomes of past decisions to determine expected reward values for each option, thus increasing progressively their performance to 90% of advantageous choices in the RGT. However, they were slightly less efficient when the probability of penalties was higher (50% compared to 25%). In contrast, 15 months old female tgHD rats appeared to be poor decision makers, showing difficulties to resist options that are immediately more rewarding, as indicated by their preference for the larger immediate reward option at the beginning of the RGT session, and thus failed to control their behavior in order to optimize their final gains. As

WT animals, they showed worse performances when the probability of penalties was 50%, up to an inability to learn in this condition. The tgHD rats showed also poorer efficiency in the DRL task, with higher rates of premature and burst responses, and shifted more rapidly to greater reward as the delay increases in the DD task, compared to WT rats. Interestingly, in contrast to WT animals, there was a positive correlation between cognitive (DD task) and motor (DRL task) impulsivities for the tgHD animals.

Cognitive impulsivity and decision-making in HD

In the RGT task, a risky decision-making task, WT rats were able to develop a strategy based on the consequences of their choices across trials, enabling them to earn a maximum total amount of reward at the end of the session. Similarly, in the DD task, WT rats were able to maintain their bias toward larger delayed gratification even though the delay between the instrumental response and the reward delivery increased, an index of high self-control (Isles et al. 2004). In contrast, the transgenic rats showed little efficiency during the whole RGT session (with a maximum of 64% of advantageous choices at the end of the session). At the beginning of the session, they chose the disadvantageous option with a large reward and long penalty suggesting a propensity for risk taking behavior. TgHD rats did not learn to choose between the holes associated with a penalty probability of 50%, showing a poorer efficiency in high risk conditions. In the DD task, tgHD animals showed a steep delay discounting curve, shifting rapidly to the smaller and sooner reward as delay increased. In both RGT and DD tasks, tgHD rats' performances indicate a higher level of cognitive/choice impulsivity.

Successful performance in the RGT and DD tasks requires flexibility in planning to account for various outcomes, memory to process incoming information and evaluate the risk–reward ratio, and inhibitory control to avoid options that are immediately more rewarding. Among the different facets of impulsivity that can have a major impact on decision-making performance in the Iowa Gambling Task or delay discounting task in humans, it seems that a lack of premeditation is the most critical (Zematten et al, 2005; Petry, 2001). Subjects with lack of premeditation do not think of, or consider the consequences of an act, and behave without regard of consequences before engaging in that act (Whiteside & Lynam, 2001). This deficit could be related to impaired executive abilities for planning actions, memorizing different contingencies allowing anticipation of consequences, and/or inhibiting previously rewarded behavior when presented with changed contingencies (perseveration/lack of flexibility). In tgHD animals, several cognitive impairments have been reported. First, they exhibit robust

learning and memory deficits in paradigms involving both hippocampal- and striatal-based memory systems (Zeef et al, 2012; Kirch et al, 2013). Second, tgHD rats show difficulties to change acquired behavior as the contingencies change (reversal tasks; Fink et al, 2012) with more perseverative and/or premature responses (Kantor et al, 2006). These deficits could account for the altered decision processing of early symptomatic tgHD animals.

Correlation between action and cognitive impulsivities in HD

In the DRL paradigm, impulsivity is characterized by the inability to withhold responses for a required amount of time. This task mostly involves two cognitive/behavioral abilities: first, behavioral inhibition or self-control (Barkley, 1997) indicated by bursts and premature responses. Burst responses, which follow immediately a rewarded lever-press, indicate perseverative responses induced by the failure to re-obtain an immediate feedback to their lever-presses; second, temporal discrimination ability, which allows to know when the time t has elapsed (Kramer and Rilling, 1970), indicated by timing errors. TgHD rats exhibited higher rates of bursts and premature responses, but normal rate of timing errors, indicating intact temporal estimation. Thus, tgHD rats showed an inability to withhold a response and perseveration of non-rewarded responses indicating a high rate of action impulsivity.

In the current study, correlation analyses between performances in the DRL, DD and RGT tasks indicate that these measures of different types of impulsivity were statistically independent in WT animals. In human subjects, decision-making under risk seems to reflect a distinct psychological trait from other forms of impulsivity (Winstantley, 2011). Moreover, rodent or human studies, using similar behavioral tasks in both species, report also no correlations between action impulsivity and choice impulsivity, indicating that both types of impulsivity are multifaceted in nature and could rely on distinct neurobiological mechanisms (Lejuez et al., 2003; Winstantley et al, 2004; Reynolds et al, 2006; Diergaarde et al, 2008; Broos et al, 2012; Simon et al, 2013). In tgHD animals, the significant positive correlation between choice impulsivity and action impulsivity, as measured in the DD and DRL tasks, may index a parallel deterioration of neurobiological substrates underlying both measures of impulsivity.

According to the model proposed by Bechara in 2005, self-control emerges from the dynamic interaction between an impulsive system, in which the amygdala is a critical neural structure involved in triggering the affective and emotional signals of immediate outcomes, and a reflective system, in which the prefrontal (PFC) and orbitofrontal cortex are crucial in

triggering the affective and emotional signals of long-term outcomes. In a delay discounting paradigm, rats with inactivation and disconnection of the medial PFC and basolateral amygdala become more impulsive (Churchwell et al, 2009). Similarly, patients with selective amygdala damage (Urbach-Wiethe syndrome) have lower scores both in decisions under ambiguity and under risk (Brand et al, 2007), and lack the autonomic responses to reward and punishment used as “somatic markers” to guide future decision (Gupta et al, 2011). In HD patients, beside cortico-striatal alterations, several studies found reduced amygdala volume (Thieben et al., 2002; Rosas et al., 2003; Depue et al, 2014; Dogan et al, 2014). Moreover, amygdala atrophy was recently shown to be associated with increased amygdala activity and disease burden (Dogan et al, 2014). Thus, it is possible that an impaired amygdala functioning, by altering simultaneously both prefrontal and orbitofrontal cortices and nucleus accumbens, could result in correlated increased impulsivities.

Conclusion

To date, no rodent studies have tested in a within-subject design risky decision-making, impulsive action and impulsive choice to assess the multidimensional construct of impulsivity in healthy rats or in transgenic rats, model of HD. Both impulsive choice and impulsive action are hallmarks of behavioral disorders such as addictions (Dalley et al., 2011; Belin et al., 2008; de Wit, 2009; Schultz, 2011). However and more interestingly in our context, it has also been shown that the presence of these impulsive symptoms is highly predictive of the apparition of addictive behaviors (Diergaarde et al., 2008; Perry et al., 2008; Economidou et al., 2009; de Wit, 2009) often diagnosed in HD patients, such as gambling (see Kalkhoven et al, 2014 for review), sexual behavior (Fedoroff et al, 1970; Janati, 1985; Jhanjee et al, 2011) and eating (Marconi et al, 2011). As a more severe course of the disease has been reported in male than female tgHD rats at the behavioral, physiological and neuropathological level (Bode et al, 2008; Urbach et al, 2014), one could wonder when impulsivity emerges in the course of the disease. In all, searching for concomitant choice and action impulsivity traits could allow a rapid diagnosis and treatment of potential invasive impulse control disorders in HD patients.

Acknowledgements: This work was supported by a PHC PROCOPE 2012, an ANR-TDE grant, by the FP7-PEOPLE-2012-IAPP project SWITCH-HD (grant no: 324495), and the Partner University Fund grant Emotion & Timing.

References

- Allain P, Verny C, Aubin G, Pinon K, Bonneau D, Dubas F, Le Gall D (2005) Arithmetic word-problem-solving in Huntington's disease. *Brain & Cognition* 57(1): 1-3.
- Allain P, Gaura V, Fasotti L, Chauviré V, Prundean A, Sherer-Gagou C et al. (2011) The neural substrates of script knowledge deficits as revealed by a PET study in Huntington's disease. *Neuropsychologia* 49(9) : 2673-84.
- Antonini A, Siri C, Santangelo G, Cilia R, Poletti M, Canesi M et al. (2011) Impulsivity and Compulsivity in Drug-Naive Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 26 (3): 464-468.
- Barkley R (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121: 65–94.
- Bechara A (2005) Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci* 8: 1458–1463.
- Beglinger LJ, Paulsen JS, Watson DB, Wang C, Duff K, Langbehn DR et al. (2008) Obsessive and Compulsive Symptoms in Prediagnosed Huntington's Disease. *Clin Psychiatry* 69(11): 1758–1765.
- Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ (2008) High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 320(5881):1352-5.
- Bode FJ, Stephan M, Suhling H, Pabst R, Straub RH, Raber KA, Bonin M, Nguyen HP, Riess O, Bauer A, Sjöberg C, Petersén A, von Hörsten S (2008) Sex differences in a transgenic rat model of Huntington's disease: decreased 17beta-estradiol levels correlate with reduced numbers of DARPP32+ neurons in males. *Hum Mol Genet* 17(17):2595-609.
- Brand M, Grabenhorst F, Starcke K, Vandekerckhove MMP, Markowitsch HJ (2007) Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: Evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia* 45 (2007) 1305–1317.

- Broos N, Schmaal L, Wiskerke J, Kostelijk L, Lam T, Stoop N, Weierink L, et al. (2012) The Relationship between Impulsive Choice and Impulsive Action: A Cross-Species Translational Study. *PlosOne* 7 (5): e36781.
- Bugalho P, Oliveira-Maia AJ (2012) Impulse control disorders in Parkinson's disease: crossroads between neurology, psychiatry and neuroscience. *Behav Neurol* 27(4): 547-57.
- Cao C, Temel Y, Blokland A, Ozen H, Steinbusch HWM, Vlamings R, Nguyen HP et al. (2006) Progressive deterioration of reaction time performance and choreiform symptoms in a new Huntington's disease transgenic rat model. *Behavioural Brain Research* 170 (2006) 257–261.
- Churchwell JC, Morris AM, Heurtelou NM, Kesner RP (2009) Interactions Between the Prefrontal Cortex and Amygdala During Delay Discounting and Reversal. *Behav Neurosci* 123(6): 1185–1196.
- Coles CD, Platzman KA, Raskind-Hood CL, Brown RT, Falek A, Smith IE (1997) A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactivity disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 21(1):150-61.
- Craufurd D, Snowden JS (2002) Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. In: Harper P, Bates G, Jones L Editors. *Huntington's disease* 3rd edition. Oxford: Oxford University Press, pp 62-94.
- Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2011) Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron* 69: 680-694.
- de Wit H (2009) Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict Biol* 14(1): 22–31.
- Depue BE, Olson-Madden JH, Smolker HR, Rajamani M, Brenner LA, Banich MT (2014) Reduced Amygdala Volume Is Associated with Deficits in Inhibitory Control: A Voxel- and Surface-Based Morphometric Analysis of Comorbid PTSD/Mild TBI. *BioMed Research International* 2014, ID 691505: 1-11.

- Diergaarde L, Pattij Y, Poortvliet I, Hogenboom F, de Vries W, Schoffelmeer ANM, De Vries TJ (2008) Impulsive Choice and Impulsive Action Predict Vulnerability to Distinct Stages of Nicotine Seeking in Rats. *Biol Psychiatry* 63:301–308.
- Dogan I, Saß C, Mirzazade S, Kleiman A, Werner CJ, Pohl A, Schiefer J et al. (2014) Neural correlates of impaired emotion processing in manifest Huntington's disease. *SCAN* 9: 671-680.
- Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ et al. (2007) Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol Psychiatry* 62(12): 1341-6.
- Economidou D, Pelloux Y, Robbins TW, Dalley JW, Everitt BJ (2009) High impulsivity predicts relapse to cocaine-seeking after punishment-induced abstinence. *Biol Psychiatry* 65(10):851-6.
- Fedoroff JP, Peyser C, Franz ML, Folstein SE (1994) Sexual disorders in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6:147-53.
- Fink KD, Rossignol J, Crane AT, Davis KK, Bavar AM, Dekorver NW, Lowrance SA et al. (2012) Early cognitive dysfunction in the HD 51 CAG transgenic rat model of Huntington's disease. *Behav Neurosci* 126(3):479-87.
- Folstein SE (1989) *Huntington's Disease: A Disorder of Families*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
- Gupta R, Kosciuk TR, Bechara A, Tranel D (2011) The amygdala and decision making. *Neuropsychologia* 49(4): 760-766.
- Harper P. *Huntington's disease* (1991) Philadelphia: W.B. Saunders Co.
- Hayden MR (1981) *Huntington's Chorea* (London: Springer-Verlag).
- Holl AK, Wilkinson L, Tabrizi SJ, Painold A, Jahanshahi M (2013) Selective Executive Dysfunction but Intact Risky Decision-Making in Early Huntington's disease. *Movement Disorders* 28(8): 1104-1109.
- Holzmann C, Maueler W, Petersohn D, Schmidt T, Thiel G, Epplen JT, Riess O (1998) Isolation and characterization of the rat huntingtin promoter. *Biochem. J* 336: 227–234.

- Hucker SJ (1997) Specific disorders of impulse control. In: *Impulsivity: Perspectives, Principles & Practice* by Webster, C.D. & Jackson, M. (eds.). New York: Guilford Press.
- Isles AR, Humby T, Walters E, Wilkinson LS (2004) Common genetic effects on variation in impulsivity and activity in mice. *J Neurosci* 24: 6733–40.
- Janati A (1985) Kluver-Bucy syndrome in Huntington's chorea. *J Nerv Ment Dis* 173(10):632-5.
- Jhanjee A, Anand K S, Bajaj B K (2011) Hypersexual features in Huntington's disease. *Singapore Med J* 2011; 52(6) : e131.
- Johnson JG, Smailes EM, Cohen P, Brown J, Bernstein DP (2000) Associations Between Four Types of Childhood Neglect and Personality Disorder Symptoms During Adolescence and Early Adulthood: Findings of a Community-Based Longitudinal Study. *Journal of Personality Disorders* 14(2): 171-187.
- Kalkhoven C, Sennef C, Peeters A, van den Bos R. 2014. Risk-taking and pathological gambling behavior in Huntington's disease. *Front Behav Neurosci* 8: 103.
- Kantor O, Temel Y, Holzmann C, Raber K, Nguyen HP, Cao C, Türkoglu HO et al. (2006) Selective striatal neuron loss and alterations in behavior correlate with impaired striatal function in Huntington's disease transgenic rats. *Neurobiology of Disease* 22: 538- 547.
- Kirch RD, Meyer PT, Geisler S, Braun F, Gehrig S, Langen KJ, von Hörsten S et al. (2013) Early deficits in declarative and procedural memory dependent behavioral function in a transgenic rat model of Huntington's disease. *Behavioural Brain Research* 239: 15– 26.
- Kramer TJ, Rilling M (1970) Differential Reinforcement Of Low Rates: A Selective Critique. *Psychological Bulletin* 74(4): 225-254.
- Lejuez CW, Aklin WM, Zvolensky MJ, Pedulla CM (2003) Early deficits in declarative and procedural memory dependent behavioral function in a transgenic rat model of Huntington's disease. *Behavioural Brain Research* 239: 15– 26

- Marconi S, Rizzo G, Capellari S, Scaglione C, Cortelli P, Martinelli P, Bonazza S (2011) Eating disorder as a psychiatric onset of juvenile Huntington's Disease. *Am J Psychiatry* 168:10.
- Minati L, Piacentini S, Ferre F, Nanetti L, Romito L, Mariotti C, Grisoli M et al. (2011) Choice-option evaluation is preserved in early Huntington and Parkinson's disease. *NeuroReport* 22(15): 753-757.
- Perry JL, Carroll ME (2008) The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl.)* 200: 1–26.
- Petry NM (2001) Pathological gamblers, with and without substance use disorders, discount delayed rewards at high rates. *Journal of Abnormal Psychology* 110:482–487.
- Reedeker N, Bouwens JA, van Duijn E, Giltay EJ, Roos RA, van der Mast RC (2011) Incidence, course, and predictors of apathy in Huntington's disease: a two-year prospective study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23(4):434-41.
- Reynolds B, Ortengren A, Richards JB, de Wit H (2006) Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. *Personality and Individual Differences* 40: 305–315.
- Rivalan M, Ahmed SH, Dells-Hagedorn F (2009) Risk-prone individuals prefer the wrong options on a rat version of the Iowa gambling task. *Biological Psychiatry* 66: 743-749.
- Rosas HD, Koroshetz WJ, Chen YI, Skeuse C, Vangel M, Cudkowicz ME, Caplan K et al. (2003) Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology* 60(10):1615-20.
- Rouanet H, Bernard JM, Le Roux B (1990) *Analyse inductive des données : Statistique en Sciences Humaines*. Dunod (Ed.), Paris.
- Schultz W (2011) Potential vulnerabilities of neuronal reward, risk, and decision mechanisms to addictive drugs. *Neuron* 69(4):603-17.

- Simon NW, Beas BS, Montgomery KS, Haberman RP, Bizon JL, Setlow B. 2013. Prefrontal cortical-striatal dopamine receptor mRNA expression predicts distinct forms of impulsivity. *Eur J Neurosci* 37: 1779–88.
- Stout JC, Paulsen JS, Queller S, Solomon AC, Whitlock KB, Campbell JC, Carlozzi N et al. (2011) Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology* 25(1): 1-14.
- Thieben MJ, AJ Duggins, CD Good, et al. (2002) The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* 125:1815-1828.
- Urbach Y K, Raber K A, Canneva F, Plank A-C, Andreasson T, Ponten H, Kullingsjö J, Nguyen H P, Riess O, von Hörsten S (2014) Automated phenotyping and advanced data mining exemplified in rats transgenic for Huntington's disease. *J Neurosci Meth* 234: 38–53.
- von Hörsten S, Schmitt I, Nguyen HP, Holzmann C, Schmidt T, Walther T, Bader M et al. (2003) Transgenic rat model of Huntington's disease. *Human Molecular Genetics* 12(6): 617–624.
- Watkins LHA, Rogers RD, Lawrence AD, Sahakian BJ, Rosser AE, Robbins TW (2000) Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implications for specific fronto-striatal Pathology. *Neuropsychologia* 38: 1112-1125.
- Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M (2015) Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(2):121-7.
- Whiteside SP, DR Lynam (2001) The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences* 30: 669-689.
- Winstanley CA, Theobald DE, Cardinal RN, Robbins TW (2004) Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *Journal of Neuroscience* 24(20):4718–4722.
- Winstanley CA (2011) The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. *Br J Pharmacol* 164: 1301–1321.

Zeef DH, Vlamings R, Lima LW, Tan S, Janssen MLF, Jahanshahi A, Hoogland G et al. (2012) Motor and non-motor behaviour in experimental Huntington's disease. *Behavioural Brain Research* 226: 435– 439.

Zermatten A, Van der Linden M, d'Acremont M, Jermann F, Bechara A (2005) Impulsivity and Decision Making. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 193(10): 647-650.

Article 4

Effect of film-induced mood on decision-making in HD
(en préparation)

Synthèse de l'article 4

Cette étude porte sur l'interaction entre cognition et émotion dans la MH. Le but de cette étude est d'évaluer l'impact d'une modulation émotionnelle neutre et négative sur les performances de prise de décision. Le fonctionnement exécutif a été évalué chez tous les participants. Nous avons composé 2 groupes de patients avec MH et 2 groupes de sujets sains. Le premier groupe était composé 15 patients avec MH présymptomatique et 29 sujets sains. Le second groupe était composé de 15 patients avec MH symptomatique et 29 sujets sains. Les groupes de patients avec MH et des sujets sains étaient appariés en âge, sexe et niveau d'étude. Nous avons mesuré le fonctionnement exécutif de tous les participants à l'aide de l'échelle de l'Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS ; Huntington Study Group, 1996). Elle comprend une batterie neuropsychologique rapide mesurant la flexibilité spontanée avec le test de fluence verbale (Benton, 1989), l'inhibition avec le test de stroop (Stroop, 1935), l'attention sélective et la mémoire de travail avec le symbol-digit modalities test (Smith, 1973). Quelques tests neuropsychologiques complémentaires ont également été proposés pour mesurer l'efficacité cognitive globale (MDRS), la fluence verbale catégorielle, la flexibilité réactive (Trail Making Test ; Reitan, 1958) et la mémoire épisodique (Hopkins Verbal Learning Test-Revised ; Benedict et al., 1998). Pour évaluer la prise de décision, nous avons utilisé la tâche de l'IGT. Des séquences de films neutre ou effrayant étaient présentées avant le test de l'IGT pour en évaluer l'impact sur la prise de décision. L'effet de la condition neutre a été testé en présentant des extraits de séquence de météo et de marchés boursiers (séquences filmiques de 9 minutes). Pour la condition négative, nous avons utilisé des extraits de séquences de films tirés de la banque élaborée et évaluée au niveau émotionnel par Schaefer et al. (2011). Ces films étaient : *The Blair Witch Project* (No.55, code 65) et *Scream 1* (No. 16, code 26). Pour chaque condition, 2 séquences d'extraits ou de films ont été créées pour former une séquence d'une durée de 9 minutes. L'expérience immédiate de l'humeur produite en visionnant ces films a été évaluée à l'aide de la version française de l'auto-questionnaire du Brief Mood Introspective Scale (BMIS; Mayer et Gaschke, 1988). Ce questionnaire comporte 18 adjectifs qualifiant l'humeur (par exemple : calme, nerveux, excité, excité, triste, heureux, joyeux, effrayé, apeuré) (Niedenthal et Dalle, 2001). Au questionnaire BMIS, les participants avaient pour consigne d'évaluer leur humeur sur une échelle à 4 points selon la consigne suivante : « Si vous ne ressentez pas du tout l'état mentionné, entourez (XX), si vous ressentez un peu cet état, entourez (X), si vous ressentez un peu plus cet état, entourez (V), si vous ressentez tout à fait

cet état, entourez (VV) ». Les participants ont rempli ce questionnaire avant et après avoir visionné les films.

La comparaison effectuée objective une différence significative entre les patients avec MH et les sujets contrôles pour les aspects exécutifs. La modulation émotionnelle neutre n'a pas d'impact sur les performances à l'IGT alors que la modulation négative diminue les performances des patients avec MH à l'IGT, contrairement aux sujets contrôles. Parallèlement, l'humeur mesurée à l'aide de la BMIS a montré des changements émotionnels après avoir visionné un film négatif.

Effect of film-induced emotion on decision-making in patients with Huntington's disease

Najia Adjeroud^{a,b}, Nicole El Massioui^a, Jeremy Besnard^c, Christophe Verny^b, Adriana Prudean^b, Clarisse Scherer^b, Bénédicte Gohier^b, Dominique Bonneau^b and Philippe Allain^{b,c*}

^a Institut des Neurosciences Paris-Saclay (Neuro-PSI), UMR 9197, Université Paris Sud, CNRS, Université Paris Saclay, Orsay, 91405, France

^b Centre National de Référence pour les maladies Neurogénétiques de l'Adulte, Département de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, France

^c LUNAM Université, Université d'Angers, Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (EA 4638), France

Corresponding author : Philippe ALLAIN Département de Neurologie, CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49100 Angers Cedex, France

*E-mail: phallain@chu-angers.fr (Ph. Allain)

Tel.: 033241355546; fax: 033241353594

Mots clé : prise de décision, IGT, émotion, film, humeur

Résumé

Cette étude vise à évaluer l'influence d'une émotion négative et neutre sur les capacités de prise de décision, à l'aide du test de l'Iowa Gambling Task (IGT ; Bechara et al., 1994) auprès de 30 patients avec MH et 58 sujets sains. Nous avons effectué 2 groupes de patients avec et sans MH et 2 groupes de sujets sains pour la condition négative et neutre. Pour tester l'interaction émotion/cognition des patients avec MH, nous avons induit un changement d'état émotionnel (par présentation de séquences de films neutre vs peur) d'une durée de 9 minutes. L'humeur des participants a été mesurée à l'aide du questionnaire d'auto-évaluation de la BMIS avant et après chaque condition. Le fonctionnement exécutif de tous les participants a été mesuré. Les résultats ont montré qu'en induisant une émotion de peur, les performances des patients avec MH symptomatique à l'IGT diminuent. En conclusion, ces données nouvelles nous amènent à penser que les performances des patients avec MH peuvent varier en fonction de leur état émotionnel, indiquant qu'ils restent capables de ressentir des émotions de base.

Keywords: mood induction, decision-making, Huntington's disease

Introduction

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative caractérisée par des troubles moteurs, cognitifs et comportementaux, ainsi que par des perturbations émotionnelles, dont en particulier des difficultés pour la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et de ToM. La littérature concernant la régulation émotionnelle dans la MH est très pauvre, voire inexistante. Pour la première fois, nous avons tenté de montrer l'influence d'une modulation émotionnelle négative ou neutre sur les performances cognitives des patients avec MH symptomatique. Cette étude, vise à nous donner un aperçu des compétences de régulation émotionnelle des patients avec MH symptomatique.

La reconnaissance des émotions est généralement étudiée en utilisant des images ou des vidéos émotionnelles. Chez les patients avec MH, les déficits dans la reconnaissance des émotions (pour revue, voir Henley et al., 2012) sont déjà présents à un stade présymptomatique, à savoir, avant l'apparition des signes moteurs. Alors que certaines études soulignent un déficit spécifique pour la reconnaissance faciale du dégoût (Snowden et al., 2008; Scharmuller et al., 2013 ; Gray et al., 1997; Hennenlotter et al., 2004), que ce soit en modalité visuelle ou auditive (Sprenghelmeyer et al., 1998), d'autres révèlent une dégradation générale de la reconnaissance des émotions négatives (Johnson et al, 2007; Labuschagne et al., 2013; Rees et al., 2014 ; Philipps et al., 1998 ; Eddy et al., 2011). Pour ce qui concerne les patients avec MH symptomatique, la littérature est plus contrastée. Alors que certains auteurs rapportent de bonnes performances (Novak et al., 2012; Van Asselen et al., 2012), d'autres rapportent un déficit dans ce sens (Henley et al., 2008 ; Hennenlotter et al., 2004; Kipps et al., 2007).

Concernant la ToM, les patients avec MH présentent des déficits importants (voir Caillaud et al., 2015 pour une revue; Adjeroud et al., 2015). Plus récemment, la méta-analyse de Bora et al. (2015), portant sur 37 études (soit 2226 patients avec la mutation génétique de MH en phase symptomatique et présymptomatique et 998 sujets contrôles sains), a montré une perturbation des perceptions émotionnelles et de ToM chez les patients avec MH présymptomatique et symptomatique. Pour ce qui concerne la perception des expressions faciales émotionnelles, les patients avec MH symptomatique étaient moins performants que les contrôles pour reconnaître les émotions positives et négatives. Les perturbations étaient plus marquées pour la perception des émotions négatives (colère, dégoût et peur), alors que la joie posait moins de problème. A un stade présymptomatique de la MH, les patients sont aussi plus perturbés pour la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles négatives, avec un effet modéré pour la

colère, le dégoût et la peur et un effet faible pour la tristesse. La reconnaissance faciale de la joie ne pose pas de problème à la phase présymptomatique de la MH en regard des contrôles. En modalité vocale, les patients avec MH symptomatiques sont très déficitaires pour les expressions vocales émotionnelles négatives, particulièrement pour la colère, le dégoût et la peur. Ils sont moins déficitaires pour la reconnaissance vocale de la joie. Pour ce qui concerne la ToM, Bora et al. (2016) ont montré que les patients avec MH symptomatique étaient moins performants que les contrôles, en particulier pour le Reading the Mind in the Eye Test et le Test des Faux Pas. Ces tâches de ToM sont celles qui ont été le plus utilisées dans la MH. Selon les auteurs, les patients avec MH présymptomatique montrent une tendance allant vers un déficit de ToM comparés aux sujets contrôle.

Concernant la régulation émotionnelle, seules deux études chez des sujets sains se sont intéressées à l'influence des émotions sur la prise de décision. Les auteurs ont utilisé une vidéo et un film comme matériel émotionnel (Harlé et Sanfey, 2007 ; Vries et al., 2008). L'étude de Harlé et Sanfey (2007) a évalué l'influence des émotions en situation explicite, à l'aide du jeu de l'ultimatum. Ce jeu repose sur le partage, entre deux joueurs, d'une somme d'argent. Le premier joueur propose une partie de cette somme au second. Si l'offre est acceptée par ce dernier, l'argent est partagé entre les joueurs en fonction de cette proposition. En revanche, si l'offre est rejetée, l'argent est perdu pour les deux participants (Harlé et Sanfey, 2007). Un gain, même faible, étant préférable à une absence de gain. Aussi le second joueur a tout intérêt à accepter l'offre du premier, quel qu'en soit le montant. Pourtant, les offres considérées comme injustes (inférieures à 30% du montant initial) sont rejetées dans la moitié des cas. Harlé et Sanfey (2007) ont induit la tristesse dans tâche de prise de décision à l'aide d'un extrait de film dramatique d'une durée de 3-5 minutes. La tristesse a conduit à une plus faible acceptation des offres monétaires, par rapport à une condition émotionnellement neutre. Les auteurs ont mis en évidence une interaction entre la valence de l'émotion et l'évaluation du risque. Une émotion à valence positive entraînait une évaluation optimiste du risque, alors qu'une émotion négative entraînait une évaluation pessimiste du risque (Harlé et Sanfey, 2007). Un an plus tard, Vries et al. (2008) ont testé le rôle de l'émotion, en situation ambiguë, à l'aide du test de l'IGT auprès de sujets sains. Les auteurs ont mené 3 expériences. Dans la première, les sujets devaient remplir un auto-questionnaire évaluant leur ressenti émotionnel sur une échelle en 9 points. Les résultats ont montré des corrélations entre l'humeur positive et les performances au bloc 2 de l'IGT (cartes 21-40). Dans la seconde expérience, les auteurs ont testé l'effet d'une émotion négative (la peur) et d'une émotion positive (la joie) à l'aide d'un clip vidéo d'une durée de 2,5 minutes. Les résultats ont montré que les sujets avaient de moins

bonnes performances au bloc 2 de l'IGT après avoir visionné un film négatif, contrairement à un film plaisant. La dernière expérience consistait à reproduire la même expérience que la seconde. Les résultats étaient similaires. En 2012, Cassotti et al. ont choisi d'évaluer l'impact d'une émotion positive et négative sur un biais décisionnel auprès de 2 groupes de sujets sains. L'effet du cadre. Voici l'exemple donné par les auteurs : « si par exemple, on vous prête 50 euros et que l'on vous propose de choisir entre garder de façon sûre 30 euros ou tourner une roue de la fortune qui présente 6 chances sur 10 de remporter les 50 euros et 4 chances sur 10 de tout perdre, il est probable que vous choisissiez l'option sûre de garder 30 euros ». Au préalable, les auteurs ont présenté aux sujets des images émotionnellement négatives et positives, issues de l'International Affective Picture System (IAPS : Lang et al., 2008), que la présentation d'images négatives a eu un impact sur le choix des sujets. Ils ont fait le choix de tourner la roue de la fortune, sachant même qu'ils avaient 4 chances sur 10 de tout perdre.

En l'absence de données sur la régulation émotionnelle des patients avec MH, nous nous sommes appuyés sur les études portant sur la reconnaissance des expressions émotionnelles. En effet, de nombreuses études rapportent un déficit pour les émotions négatives chez les patients avec MH. De ce fait, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle une émotion à valence négative pouvait altérer les performances des patients avec MH à l'IGT, contrairement à une émotion neutre.

Méthode

Participants

Dans cette étude, 2 groupes de patients avec MH et 2 groupes de sujets sains ont participé à cette étude. Le groupe de patients symptomatique avec MH comprenait 18 femmes et 12 hommes, âgés en moyenne de 48,3 ans (rang 22-66 ; SD = 11,7 ans). Le niveau d'éducation moyen était de 11,5 années d'étude après le certificat primaire (rang 9-15 ; SD = 1,8 ans). Le diagnostic de MH symptomatique reposait sur les critères suivants : (1) une UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale, Huntington Study Group, 1996) motrice > 5 ; (2) une expansion de CAG à 44,7 (rang 33-51 ; SD = 3,5) dans le gène de la huntingtin. Les scores moyens aux échelles ADL (Activity of Daily Living) et TFC (Total Functional Capacity) de l'UHDRS étaient respectivement de 21,1 (rang : SD = 3,9) et 9,3 (rang 4-13 ; SD = 2,6). Le score moyen à l'UHDRS motrice était de 36,3 (rang 7-100 ; SD = 23,2). Il était de 131,4 (rang 119-143 ; SD = 6,3) à l'échelle de démence de Mattis (Mattis, 1976), montrant des troubles cognitifs modérés. Le groupe de sujets contrôles comprenait 58 sujets dont 40 femmes et 18 hommes, âgés en moyenne de 48,2 ans (rang 24-67 ; SD=11,7 ans) et d'un niveau

d'éducation moyen de 12,3 années d'étude après le certificat primaire (rang 8-17 ; SD =2,6 ans). Il était de 140,1 (rang 127-144 ; SD = 3,9) à l'échelle de la Mattis (Mattis, 1976). Aucun sujet contrôle ne présentait d'antécédent neurologique ou psychiatrique. Les 2 groupes étaient appariés par l'âge et le niveau scolaire

Pour chaque condition, nous avons comparé les patients avec MH et les sujets sains. Pour la condition peur, le groupe de patients comprenait 15 sujets dont 9 femmes et 6 hommes, âgés en moyenne de 49,7 ans (rang 22-66 ; SD = 11,7 ans). Leur niveau d'éducation moyen était de 12,1 années d'étude après le certificat d'étude (rang 11-15 ; SD = 1,9 ans). Le groupe de sujets contrôle comportait 29 sujet dont 23 femmes et 6 hommes, âgés en moyenne de 48,9 ans (rang 25-65 ; SD = 10,7). Le niveau d'éducation moyen était de 12,9 années d'étude après le certificat d'étude (rang 9-17 ; SD = 2,6).

Pour la condition neutre, 15 patients avec MH et 29 sujets sains ont participé à cette étude. Le groupe de patients avec MH comportait 15 sujets dont 9 femmes et 6 hommes, âgés en moyenne de 46,9 ans (rang 31-65 ; SD = 12 ans). Le niveau scolaire moyen est de 10,9 années d'étude après le certificat primaire (rang 9-14 ; SD = 1,9). Le groupe de sujets sains comportait 29 sujets dont 17 femmes et 12 hommes, âgés en moyenne de 47,6 ans (rang 24-67 ; SD =12,9 ans). Le niveau d'éducation moyen était 11,8 années d'étude après le certificat primaire (rang 8-17 ; SD = 2,7).

Les deux groupes de patients MH symptomatique étaient appariés au niveau de l'âge ($t = 0,3$; $p = .76$), du niveau d'éducation ($t = -1,91$; $p = .06$) et du nombre de répétitions de CAG ($t = 3,5$; $p = .91$). Les scores moyens aux échelles de l'UHDRS ne montraient aucune différence significative entre les 2 groupes de patients, que ce soit pour l'ADL ($t = -1,06$; $p = .29$), le TFC ($t = -1,17$; $p = .24$) ou le score moteur ($t = 0,79$; $p = .84$). Les 2 groupes de sujets contrôles étaient appariés sur l'âge ($t = -0,3$; $p = .69$), le niveau scolaire ($t = -1,61$; $p = .11$) ou le score à la MATTIS ($t = -0,6$; $p = .53$).

Parmi les patients MH symptomatiques, 3 étaient gauchers. Ils ont tous été recrutés dans le département de neurologie du CHU d'Angers. Tous y bénéficient d'un suivi médical, psychiatrique et neuropsychologique annuel. Les patients avec MH symptomatique et les sujets contrôles ne présentaient pas de signe de dépression à l'examen psychiatrique. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche locale et tous les participants ont donné un consentement éclairé écrit conformément à la Déclaration d'Helsinki.

Procédure

Cette étude s'est déroulée en plusieurs étapes. Les sujets ont d'abord été évalués sur leur capacité cognitive à l'aide de l'échelle de l'UHDRS. Cette étape a duré environ 1 heure 30. Dans une seconde étape, les sujets avaient pour consigne de remplir le questionnaire de la BMIS avant de visionner un film d'une durée de 9 minutes, suivi immédiatement du test de prise de décision. Enfin, dans une dernière étape, les sujets devaient à nouveau remplir le questionnaire de la BMIS.

Matériel

Evaluation neuropsychologique

Les patients avec MH symptomatique ont été évalués à l'aide des sous-échelles motrices et fonctionnelles de l'UHDRS. La partie cognitive de l'UHDRS a été administrée à tous les participants. Elle comprend une batterie neuropsychologique rapide mesurant la flexibilité spontanée avec le test de fluence verbale (Benton, 1989), l'inhibition avec le test de stroop (Stroop, 1935), l'attention sélective et la mémoire de travail avec le symbol-digit modalities test (Smith, 1973). Quelques tests neuropsychologiques complémentaires ont également été proposés pour mesurer l'efficacité cognitive globale (MDRS), la fluence verbale catégorielle, la flexibilité réactive (Trail Making Test ; Reitan, 1958) et la mémoire épisodique (Hopkins Verbal Learning Test-Revised ; Benedict et al., 1998). Les scores neuropsychologiques des patients et des contrôles sont présentés dans le tableau 1.

The Iowa Gambling Task (IGT)

Dans notre version du test, le sujet est placé devant 4 paquets de cartes (A, B, C, D) et reçoit une somme d'argent factice de 2000 euros. La consigne lui est donnée d'essayer de gagner le plus d'argent possible, ou du moins d'éviter d'en perdre. Le sujet est invité à retourner les cartes des tas de son choix et de se conformer aux conséquences de chaque retournement. Chaque carte apporte un gain (100 \$ pour les cartes de paquets A et B, 50 \$ pour les cartes les tas C et D). Cependant, de façon inattendue, certaines cartes amènent à des pertes importantes dans les tas A et B (max 1250 \$) et à des pertes moindres dans les tas C et D (max 250 \$). En privilégiant ces derniers, le sujet est gagnant. Ces règles ne sont pas données au sujet. Elles sont donc implicites et découvertes au fur et à mesure du jeu. Les sujets ne peuvent prévoir ni le moment, ni le montant des pertes, ni la durée du jeu. L'absence d'informations quant au

nombre de cartes à retourner et aux règles régissant les gains et les pertes place donc le sujet dans une situation d'incertitude, dite aussi situation d'ambiguïté. Les scores de performance à l'IGT sont obtenus correspondent à la soustraction entre le nombre de tirage dans les tas avantageux (C+D) et les tas désavantageux (A+B) au cours des 5 blocs de 20 cartes.

Evaluation émotionnelle

Films

Les films ont été choisis pour induire une émotion neutre ou négative sur les performances de l'IGT. Pour la condition neutre, nous avons choisi des extraits de météo ou de marchés boursiers. Pour la condition négative, nous avons choisi des extraits de films suivants tirés de Schaefer et al. (2011): *The Blair Witch Project* (No.55, le code 65) et *Scream 1* (No. 16, code 26). Pour chaque condition, 2 séquences d'extraits ou de films ont été créées pour former une séquence d'une durée de 9 minutes. Ces films nous ont été prêtés par l'équipe de Droit-Volet et al. (2011) qui ont travaillé sur l'émotion et la perception du temps.

BMIS (Brief Mood Introspectif Scale)

La BMIS permet une auto-évaluation du ressenti émotionnel (Mayerand et Gaschke, 1988). Elle utilise 18 adjectifs émotionnels (calme, nerveux, excité, triste, heureux apeuré, etc.). Le sujet doit encercler, sur une échelle en 4 points (ne se sent définitivement pas, ne se sent pas, se sent un peu, se sent définitivement) la proposition qui décrit le mieux à quel point chaque adjectif qualifie son humeur présentement.

Analyse et traitement statistique

Les comparaisons intergroupes (patients avec MH vs contrôles) pour les scores de l'UHDRS, et les scores neuropsychologiques) ont été réalisées en utilisant des tests t de Student. Les performances à l'IGT et à la BMSI ont été comparés via des ANOVAs à 2 facteurs (groupe : (patients MH et sujets contrôles ; modulation : peur versus neutre).

Resultats

Evaluation neuropsychologique

Les données neuropsychologiques obtenues auprès des groupes de patients avec MH et des groupes contrôles sont rassemblées dans le tableau 1. Les groupes de patients avec MH

différents significativement (all p 's $<.005$) de leurs groupes de sujets contrôles respectifs dans toutes les tâches cognitives et pour la plupart des scores retenus. Les 2 sous-groupes de patients et de contrôles avaient par contre des performances neuropsychologiques similaires.

Table 1- Scores cognitifs (moyennes et écart-type entre parenthèses) pour les groupes de patients MH et de sujets contrôles

| | NEUTRE | | P | PEUR | | P |
|--|------------------|------------------|--------|------------------|------------------|--------|
| | Patients avec MH | Sujets contrôles | | Patients avec MH | Sujets contrôles | |
| MATTIS (maximum score = 144) | 132,1 (1,7) | 139,8 (0,8) | <.0001 | 131,2 (1,6) | 140,4 (0,7) | <.0001 |
| UHDRS cognitive scores | | | | | | |
| Color Stroop (Total correct in 45 sec.) | 41,8 (3,9) | 71,3 (2,2) | <.0001 | 48,1 (3,3) | 79,1 (2,6) | <.0001 |
| Reading Stroop (Total correct in 45 sec.) | 64,9 (4,5) | 95,1 (1,4) | <.0001 | 69,1 (5,4) | 96,4 (1,9) | <.0001 |
| Interference Stroop (Total correct in 45 sec.) | 31,3 (4,2) | 42,6 (2,5) | <.01 | 29,5 (2,5) | 45,4 (2) | <.0001 |
| Lexical verbal fluency | | | | | | |
| (Letters PRV total correct in 2 min.) | 31 (3,3) | 55,2 (3,6) | <.0001 | 36,2 (4,5) | 56,4 (3,3) | <.0009 |
| Symbol-digit modalities test (Total correct in 90 sec.) | 28 (2,5) | 53,5 (2,5) | <.0001 | 32,7(3,3) | 49,9 (2,1) | <.0001 |
| Additional neuropsychological tests | | | | | | |
| <i>Semantic verbal fluency</i> | | | | | | |
| (Animals total correct in 2 min.) | 18,3 (2,2) | 35,1 (1,3) | <.0001 | 22,5 (3,2) | 32,5 (1,3) | <.001 |
| Trail Making Test part A (Time in sec.) | 69,5 (5,5) | 40,1 (2,5) | <.0001 | 59,1 (10,6) | 47-9 (3,2) | .19 |
| Trail Making Test part A (Number of errors) | 0 (0) | 0 (0) | <0.99 | 0 (0) | 0 (0) | <0.99 |
| Trail Making Test part B (Time in sec.) | 130,6 (17,2) | 65,4 (8) | <.0003 | 111,1 (17,4) | 74,2 (6,3) | <.01 |
| Trail Making Test part B (Number of errors) | 0,3 (0,2) | 0,1 (0) | .30 | 0,3 (0,2) | 0,2 (0,1) | .89 |
| Hopkins Verbal Learning Test | | | | | | |
| First recall (Number of words) | 5 (0,4) | 5,6 (0,3) | .32 | 5 (0,5) | 5,9 (0,3) | <.07 |
| Second recall (Number of words) | 6,7 (0,5) | 8,3 (0,4) | <.01 | 6,8 (0,7) | 8,7 (0,3) | <.009 |
| Third recall (Number of words) | 7,6 (0,6) | 9,5 (0,4) | <.008 | 7,3 (0,6) | 10,1 (0,3) | <.0001 |
| Delayed recall (Number of words) | 6,2 (0,8) | 8,3 (0,5) | <.02 | 7 (0,9) | 9,5 (0,3) | <.003 |
| Recognition (Number of words) | 10,7 (0,3) | 116 (0,2) | <.008 | 11 (0,5) | 11,7 (0,1) | <.07 |

Modulation émotionnelle et IGT

La figure 1 montre les différences entre les scores moyens obtenus à la BMIS avant et après modulation. L'analyse statistique montre un effet groupe significatif pour l'émotion dynamique ($F = 7,09$; $p = .0003$), heureux ($F = 6,32$; $p = .0006$) ; fatigué ($F = 6,41$; $p = .0006$), bienveillant ($F = 7,12$; $p = .0003$), excité ($F = 3,26$; $p = .02$), épuisé ($F = 4,87$; $p = .003$), grincheux ($F = 3,53$; $p = .01$), énergique ($F = 5,78$; $p = .001$), nerveux ($F = 7,06$; $p = .0003$), calme ($F = 9,14$; $p < .0001$), agacé ($F = 5,03$; $p = .003$), vif ($F = 6,36$; $p = .0006$).

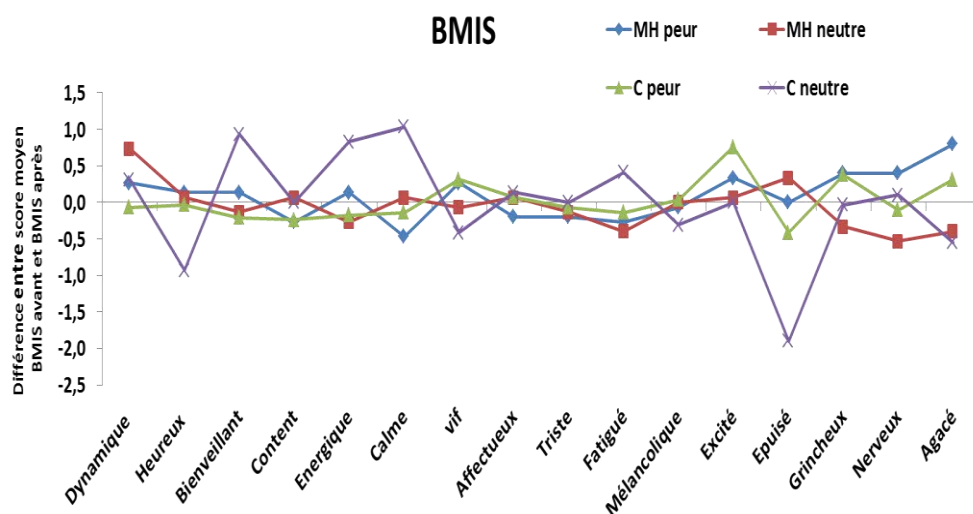


Figure 1 : Différence des scores moyens à la BMIS avant et après avoir induit une émotion de peur ou une émotion neutre chez les patients avec MH symptomatique et les sujets contrôles.

Les résultats au bloc 1 de l'IGT (0-20) montrent un effet principal du groupe ($F = 7,53$; $p = .007$), sans effet principal pour la modulation ($F = 1,50$; $p = .22$). On note une tendance à la significativité pour l'effet groupe*modulation ($F = 3,09$; $p = .08$). Pour le bloc 2 (21-40), il n'y a pas d'effet de groupe ($F = 2,14$; $p = .14$), pas d'effet de modulation ($F = 1,83$; $p = .17$) et pas d'effet de groupe*modulation ($F = 0,74$; $p = .38$). Pour le bloc 3 (41-60), les résultats ne révèlent pas d'effet de groupe ($F = 1,46$; $p = .23$), pas d'effet de modulation ($F = 0,21$; $p = .64$) et pas d'effet de groupe*modulation ($F = 0,61$; $p = .43$). Pour le bloc 4 (61-80), apparaît un effet de groupe ($F = 5,36$; $p = .02$), pas d'effet de modulation ($F = 2,65$; $p = .10$) et un effet du groupe*modulation ($F = 9,36$; $p = .003$). Dans le bloc 5 (81-100), les résultats rapportent un effet de groupe ($F = 3,81$; $p = .05$), aucun effet de modulation ($F = 0,76$; $p = .38$), ni d'effet de

groupe*modulation ($F = 1,05$; $p = .30$). Au score net total de l'IGT, apparait un effet de groupe ($F = 5,32$; $p = .02$), pas d'effet de modulation ($F = 0,29$; $p = .58$). Apparaît une tendance à la significativité pour l'effet de groupe*modulation ($F = 3,51$; $p = .06$). Les résultats sont détaillés dans la figure 2.

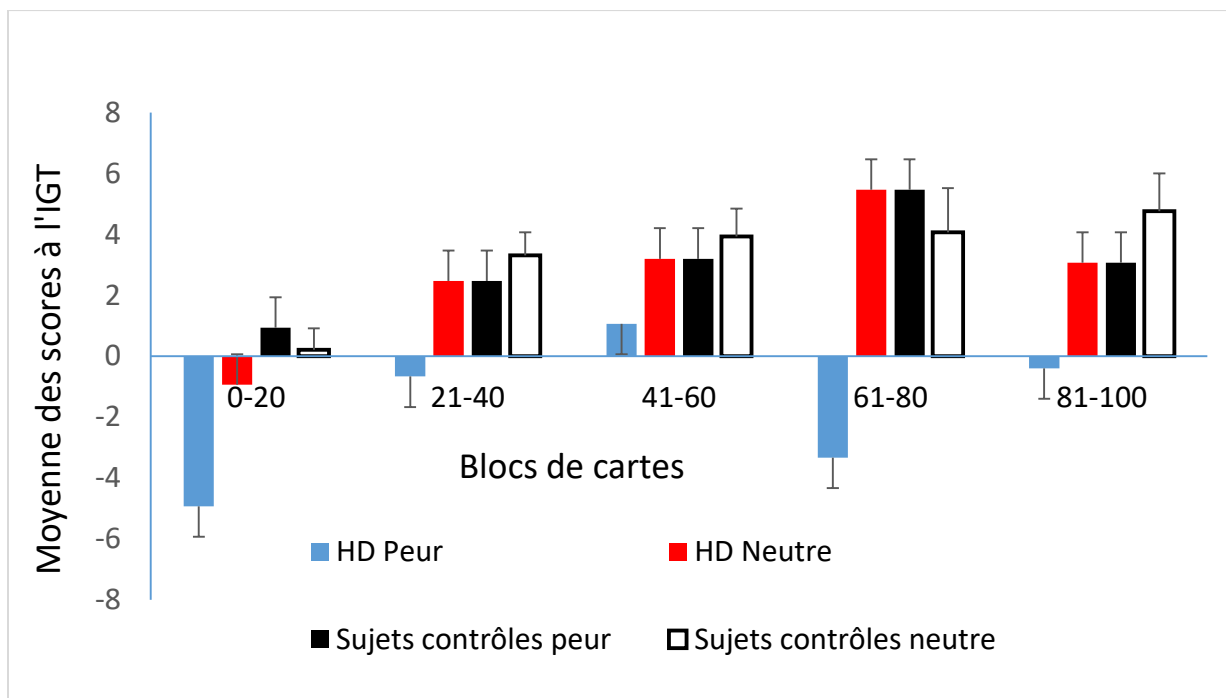


Figure 2 : Scores moyens à l'IGT après avoir induit une émotion de peur et une émotion neutre chez les patients avec MH symptomatique et les sujets contrôles.

Discussion

L'objectif de cette étude était de montrer l'impact d'une modulation émotionnelle neutre et négative sur la prise de décision chez des patients avec MH symptomatique et des sujets sains. Nos résultats montrent qu'après avoir visionné un film émotionnellement négatif, les patients avec MH symptomatique présentent de moins bonnes performances à l'IGT, contrairement à ce que l'on observe avec un film émotionnellement neutre. Ces résultats indiquent que les patients avec MH restent sensibles aux émotions négatives alors que de nombreuses études ont rapporté des déficits de perception des émotions pour le dégoût (Snowden et al., 2008; Scharmuller et al., 2013. Gray et al., 1997; Hennenlotter et al., 2004) ainsi que pour d'autres émotions négatives (Johnson et al., 2007; Labuschagne et al., 2013; Rees et al., 2014 ; Philipps et al., 1998 ; Eddy et al., 2011) dont en particulier la peur, dès la phase présymptomatique de la maladie (Novak et al., 2012; Van Asselen et al., 2012). Ces observations laissent à penser, que

chez les patients avec MH, lorsque les émotions négatives sont présentées en situation «dynamique», comme c'est le cas dans notre étude (séquences de films), elles sont mieux perçues et ressenties que lorsqu'elles sont présentées en situation «statique», (les émotions de base, Ekman, 1976). Selon Gil, (2003), une émotion induite par un film plonge le sujet dans une histoire qui possède une dynamique et une complexité, rendant ainsi le stimulus bien plus écologique au regard de la vie quotidienne». Pour preuve, en plus de paramètres physiologiques significatifs, une étude reporte un taux de 23,6% et 18,2% de sujets, respectivement dépressifs et non dépressifs, ayant pleuré pendant la visualisation d'un film triste pendant une procédure expérimentale d'induction (Rottenberg et al., 2002). Les émotions sont communément définies comme des processus dynamiques induits par l'évaluation de la situation par rapport à sa signification pour l'individu. Cette évaluation provoque un ensemble coordonné de réponses physiologiques, expressives et comportementales (Scherer, 2005 ; Niedenthal et al., 2008). Il semblerait que le cortex préfrontal ventromédian joue un rôle important dans ce processus, dans la mesure où il permettrait d'associer une régulation somatique liée à l'expérience antérieure (une mémorisation) négative ou positive à différents types de situations complexes. En se basant sur ces définitions, il est aisé de comprendre que la régulation des émotions peut intervenir à différents moments du processus émotionnel : soit au moment où l'individu est exposé à une situation potentiellement émotionnelle (l'antécédent), soit au moment où il réagit à cette situation par exemple avec un sentiment de colère, une augmentation de la tension sanguine, un froncement des sourcils (les réponses émotionnelles). Pour plus de détails concernant la régulation centrée sur les antécédents émotionnels et la régulation centrée sur les réponses émotionnelles (voir Groos, 1999, 2007). Ces processus impliquent des bases neurobiologiques tels que l'amygdale qui relie les stimuli perçus à l'état somatique et le cortex préfrontal ventromédian qui déterminerait la capacité à utiliser ces marqueurs somatiques afin d'adopter un comportement adéquat et de ressentir l'émotion adaptée à la situation (Bechara, 2011; Bechara et al., 1999). L'amygdale associe les caractéristiques de l'antécédent de l'état somatique, soit par le thalamus ou par les cortex sensoriels primaires et associatifs (Ledoux, 1996; Morris et al., 1999). L'état somatique primaire est mis en œuvre par des voies efférentes telles que l'hypothalamus ou les noyaux du tronc cérébral qui vont modifier l'état viscéral, l'expression ou la posture de l'individu. Cette boucle émotionnelle neuronale peut être réactivée par le Cortex Préfrontal Ventromédian (CPFVM) lors du souvenir de l'inducteur initial ou du déclenchement du souvenir, constituant ainsi progressivement une situation appétitive ou aversive sur le long terme.

Conclusions et perspectives

En conclusion, cette étude montre que l'induction d'une émotion négative altère de manière significative les performances des patients avec MH symptomatique au test de l'IGT. Ces données indiquent que les patients MH symptomatique resteraient capables de ressentir des émotions négatives, alors que de nombreuses études montrent qu'ils ne sont pas capables de les percevoir. Notre travail comporte néanmoins un certain nombre de limites. Tout d'abord, nous devons considérer notre étude comme exploratoire, compte tenu de la petite taille des groupes de patients avec MH. Il serait de plus intéressant de reprendre cette étude avec des patients avec MH symptomatique en induisant des émotions négatives et positives et comparer ainsi, les effets de ces dernières.

Références

- Adjeroud, N., Besnard, J., Massioui, N. E., Verny, C., Prudean, A., Scherer, C., Gohier, B., Bonneau, D., & Allain, P. (2016). Theory of mind and empathy in preclinical and clinical Huntington's disease. *Social Cognitive Affective Neuroscience, 11*, 89-99.
- Aldao, A., Nolen-Hoeksema, S., & Schweizer, S. (2010). Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical Psychological Review, 30*, 217-237.
- Allain, P., Gaura, V., Fasotti, L., Chauvire, V., Prudean A., Scherer-Gagou, C., Bonneau, D., Bachoud-Levi, A.C., Dubas, F., Remy, P, Le Gall, D., Verny, C. (2011). The neural substrates of script knowledge deficits as revealed by a PET study in Huntington's disease. *Neuropsychologia 49*, 2673-2684.
- Aylward, E.H., Codori, A.M., Rosenblatt, A., Sherr RN, M., Brandt, J., Stine, O.C. et al. (2000). Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stage of Huntington's disease. *Movement Disorders, 15*, 3, 552-560.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition, 50*, 7-15.

- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R., & Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal Neurosciences*, *19*, 5473-5481.
- Benton, A.L., & Hamsher, K. (1989). Multilingual aphasia examination. Iowa: AJA Associates.
- Benedict, R.H.B., Schretlen, D., Groninger, L., Brandt, J. (1998). Hopkins Verbal Learning Test Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *The Clinical Neuropsychologist*, *12*, *1*, 43-55.
- Buhle, J. T., Kober, H., Ochsner, K. N., Mende-Siedlecki, P., Weber, J., Hughes, B. L., Kross, E., Atlas, L. Y., McRae, K., & Wager, T. D. (2013). Common representation of pain and negative emotion in the midbrain periaqueductal gray. *Social Cognitive Affect Neurosciences*, *8*, 609-616.
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, *24*, 2981-2990.
- Bora, E., Velakoulis, D., Walterfang, M. (2016). Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, *297*, 131-140.
- Caillaud, M., Desgranges, B., Verny, C., Allain, P. (2015). Altération de la cognition sociale dans la maladie de Huntington : Neuropsychologie et neuro-imagerie, deux approches complémentaires. *Revue de neuropsychologie*, *7*, 109-116.
- Cassotti, M., Habib, M., Poirel, N., Aite, A., Houde, O., & Moutier, S. (2012). Positive emotional context eliminates the framing effect in decision-making. *Emotion*, *12*, 926-931.
- De Martino, B., Kumaran, D., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Frames, Biases, and Rational Decision-Making in the Human Brain. *Science*, *313*, 5787, 684-687.
- De Vries, M., Holland, R.W. (2008). In the winning mood: Affect in the Iowa Gambling Task. *Judgment and Decision Making*, *3*, *1*, 42-50.

- Diekhof, E. K., Geier, K., Falkai, P., & Gruber, O. (2011). Fear is only as deep as the mind allows: a coordinate-based meta-analysis of neuroimaging studies on the regulation of negative affect. *Neuroimage*, *58*, 275-285.
- Eddy, C. M., Mitchell, I. J., Beck, S. R., Cavanna, A. E., & Rickards, H. E. (2011). Altered subjective fear responses in Huntington's disease. *Parkinsonism Related Disorder*, *17*, 386-389.
- Frank, D. W., & Sabatinelli, D. (2014). Human thalamic and amygdala modulation in emotional scene perception. *Brain Research*, *1587*, 69-76.
- Gray, J. M., Young, A. W., Barker, W. A. & Curtis, A. (1997). Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain* *120*, 2029-2038.
- Harle, K. M., & Sanfey, A. G. (2007). Incidental sadness biases social economic decisions in the Ultimatum Game. *Emotion*, *7*, 876-881.
- Hedreen, J. C., & Folstein, S. E. (1995). Early loss of neostriatal striosome neurons in Huntington's disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *54*, *1*, 105-120.
- Henley, S.M., Wild, E.J., Hobbs, N.Z., Warren, J.D., Frost, C., Scahill, R.I. et al. (2008). Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia*, *46*, 2152-2160.
- Henley, S.M., Novak, M.J., Frost, C., King, J., Tabrizi, S.J., Warren, J.D. (2012). Emotion recognition in Huntington's disease: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*, *1*, 237-253.
- Hennenlotter, A., Schroeder, U., Erhard, P., Haslinger, B., Stahl, R., Weindl, A. et al. (2004). Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain*, *127*, 1446-1453.
- Huntington Study Group. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Movement Disorder*, *11*, 136-142.

- Johnson, S.A., Stout, J.C., Solomon, A.C., Langbehn, D.R., Aylward, E.H. Cruce, C.B. et al. (2007). Predict HD Investigators of the Huntington Study Group (2007). Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain* 130, 1732–1744.
- Kassubek, J., Bernhard Landwehrmeyer, G., Ecker, D., Juengling, F.D., Muehe, R., Schuller, S., Weindl, A., Peinemann, A. (2004). Global cerebral atrophy in early stages of Huntington's disease: quantitative MRI study. *NeuroReport*, 15, 363-365.
- Kipps, C.M., Duggins, A.J., McCusker, E.A., Calder, A.J. (2007). Disgust and Happiness Recognition Correlate with Anteroventral Insula and Amygdala Volume Respectively in Preclinical Huntington's Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 7, 1206-1217.
- Kohn, N., Eickhoff, S. B., Scheller, M., Laird, A. R., Fox, P. T., & Habel, U. (2014). Neural network of cognitive emotion regulation-an ALE meta-analysis and MACM analysis. *Neuroimage*, 87, 345-355.
- Labuschagne, I., Jones, R., Callaghan, J., Whitehead, D., Dumas, E. M., Say, M. J., Hart, E. P., Justo, D., Coleman, A., Dar Santos, R. C., Frost, C., Craufurd, D., Tabrizi, S. J., Stout, J. C., & Investigators, T.-H. (2013). Emotional face recognition deficits and medication effects in pre-manifest through stage-II Huntington's disease. *Psychiatry Research*, 207, 118-126.
- 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*, citeulike: 7208496.
- LeDoux, J. E. (1996). *The Emotional Brain*. New York, NY: Simon and Shuster.
- Loffler, L. A., Radke, S., Morawetz, C., & Derntl, B. (2015). Emotional dysfunctions in neurodegenerative diseases. *Journal Comparative Neurology*.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellak & T. B. Karasu (Eds.), *Geriatric psychiatry*. New York: Grune & Stratton.

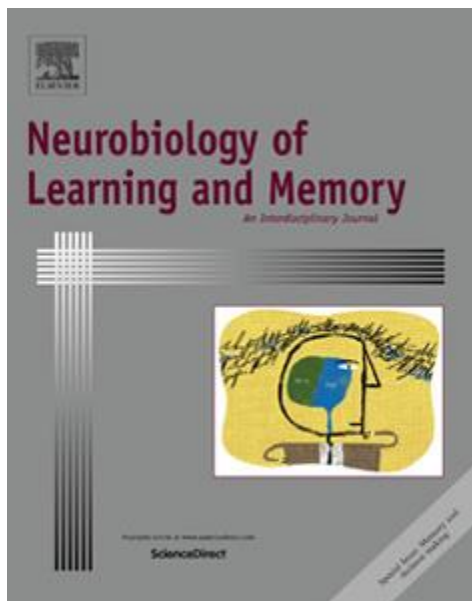
- Mayer, J.D., & Gaschke, Y.N. (1988). The experience and meta-experience of mood. *Journal of Personality and Social Psychology*, 55, 102-111.
- Morris, J.S., Ohman, A., Dolan, R.J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating «unseen» fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 4, 1680-1685.
- Niedenthal, P.M. (2008). *Emotion concepts*. Edition Guilford press: New York London
- Novak, M.J.U., Warren, J.D., Henley, S.M.D., Draganski, B., Frackowiak, R.S., & Tabrizi, S.J. (2012). Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain*, 135, 1165-1179.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cognitive Sciences*, 9, 242-249.
- Ochsner, K. N., Silvers, J. A., & Buhle, J. T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Annals New York Academy Sciences*, 1251, E1-24.
- Phillips, M. L., Bullmore, E. T., Howard, R., Woodruff, P. W., Wright, I. C., Williams, S. C., Simmons, A., Andrew, C., Brammer, M., & David, A. S. (1998). Investigation of facial recognition memory and happy and sad facial expression perception: An fMRI study. *Psychiatry Research*, 83, 127-138.
- Rees, E. M., Farmer, R., Cole, J. H., Henley, S. M., Sprengelmeyer, R., Frost, C., Scahill, R. I., Hobbs, N. Z., & Tabrizi, S. J. (2014). Inconsistent emotion recognition deficits across stimulus modalities in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 64C, 99-104.
- Reitan, R.M. (1958). Validity of the trail making test as an indication of brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Rottenberg, J., Kasch, K. L., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2002). Sadness and amusement reactivity differentially predict concurrent and prospective functioning in major depressive disorder. *Emotion*, 2, 135-146.

- Scharmuller, W., Ille, R., & Schienle, A. (2013). Cerebellar contribution to anger recognition deficits in Huntington's disease. *Cerebellum, 12*, 819-825.
- Scharmuller, W., Ille, R., & Schienle, A. (2013). Cerebellar contribution to anger recognition deficits in Huntington's disease. *Cerebellum, 12*, 819-825.
- Scherer, K.R. (2005). What are emotions? And how can they be measured? *Social Science Information, 44*, 695-729.
- Smith, A. (1973). Symbol digit modalities test manual. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Snowden, J.S., Austin, N.A., Sembi, S., Thompson, J.C., Craufurd, D., Neary, D. (2008). Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia, 46, 11*, 2638-2649.
- Snowden, J.S., Craufurd, D., Griffiths, H., & Neary, D. (1998). Awareness of involuntary movements in Huntington's disease. *Jama Neurology, 55, 6*, 801-805.
- Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U. T., & Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proceedings Biology Sciences, 265*, 1927-1931.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, 18*, 643-662.
- Van Asselen, M., Julio, F., Januario, C., Campos, E.B., Almeida, I., Cavaco, S., Castelo-Branco, M. (2012). Scanning patterns of faces do not explain impaired emotion recognition in Huntington's disease: Evidence for a high level mechanism. *Frontiers in Psychology, 3*, 31.
- Vonsattel, J.P., & DiFiglia, M. (1998). Huntington disease. *Journal Neuropathology Experimental Neurology, 57*, 369-384.

Article 5

Reduced impact of emotion on choice behavior in presymptomatic BACHD rats, a transgenic rodent model for Huntington Disease

Neurobiology of Learning and Memory, 2015, 125: 249-257.



Synthèse de l'article 5

Cette étude évalue l'effet de la modulation émotionnelle sur les capacités de prise de décision chez un modèle de rats transgéniques de la MH, à savoir le modèle BACHD, à différents âges (2 mois, 8 mois et 18 mois). Ces animaux transgéniques porte une mutation du gène humain avec 97 répétitions du codon CAG et possède un phénotype proche de la forme précoce de la maladie. Le groupe de rats âgés de 2 mois comprenait 8 rats BACHD et 12 rats Wild Type (WT). Celui de 8 mois comprenait 10 rats BACHD et 14 rats WT et le groupe de rats âgés de 18 mois comprenait 7 rats BACHD et 12 rats WT. Pour évaluer la prise de décision chez les animaux, nous avons utilisé la tâche du RGT de Rivalan et al. (2009), modèle de l'IGT chez l'homme, dans le but d'extrapoler plus facilement le fonctionnement exécutif et neurobiologique du rat à l'homme. L'effet de la modulation appétitive et aversive sur le RGT a été respectivement mesurée à l'aide de présentation de boulettes de chocolat et de présentation de chocs électriques chez tous les animaux. Les résultats montrent que les performances de prise de décision au RGT ne sont pas influencées par le facteur génotype. Les animaux BACHD et WT montrent des préférences similaires pour les options avantageuses. Cependant, au regard de l'effet de l'âge, les rats BACHD moyens (8 mois) et jeunes (2 mois) sont plus performants que les rats vieux (18 mois), indiquant que plus la maladie progresse, plus la capacité de discerner entre les options avantageuses et désavantageuses est diminuée contrairement aux rats WT pour lesquels aucune différence de performance n'est observée dans les 3 âges. Il est intéressant de préciser que les rats BACHD vieux (18 mois) montrent des difficultés d'apprentissage dès la première phase d'apprentissage instrumental que ne montrent pas les deux autres groupes d'âges, ni les animaux WT. Ces difficultés d'association de la réponse instrumentale avec l'obtention de la récompense se développent tardivement au cours de la maladie et sont classiquement associées au dysfonctionnement striatal. Par ailleurs, chez les animaux, la modulation émotionnelle positive n'a pas d'effet sur la qualité des choix des rats BACHD, alors qu'elle impacte la qualité des choix des animaux WT de 18 mois. A contrario, la qualité des choix réalisés par les rats BACHD et les rats WT, quel que soit leur âge, n'est pas impactée par la modulation négative induite par les chocs électriques. Dans notre étude, même si les chocs électriques peuvent être considérés comme un stress, il n'altère pas la prise de décision chez les rats BACHD. Ceci est à mettre en relation avec le fait que les rats BACHD vieux et jeunes ont été décrits comme hypo-anxieux, par exemple indiqué par le temps plus important passé dans les bras ouverts de l'EPM (Yu-Taeger et al, 2012).

**Reduced impact of emotion on choice behavior in presymptomatic
BACHD rats, a transgenic rodent model for Huntington Disease**

Najia Adjeroud^{1,2,3*}, Sara Yagüe^{1,2*}, Libo Yu-Taeger^{4,5}, Bruno Bozon^{1,2}, Pascale Leblanc-Veyrac², Olaf Riess^{4,5}, Philippe Allain³, Huu Phu Nguyen^{4,5}, Valérie Doyère^{1,2}
& Nicole El Massioui^{1,2}

¹ Paris-Saclay Institute of Neuroscience, UMR 9197, Université Paris-Sud, Orsay, F-91405; ²CNRS, Orsay, F-91405; ³CHU Angers, Neuropsychological Unit, Department of Neurology, Angers, France; ⁴Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany; ⁵ Center for Rare Diseases, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany.

* Equal contributors

Corresponding author:

Nicole El Massioui, PhD

Cognition & Emotion

Department Cognition & Behavior

Institute of NeuroScience Paris-Saclay (NeuroPSI)

UMR 9197, Bât 446, Paris Sud University

91405 Orsay cedex, France

nicole.elmassioui@u-psud.fr

Tel: 33 169154978

Fax: 33 169157726

Total number of words: 4572

Abbreviated title: Decision-making and emotion in HD

Acknowledgements: This work was supported by a PHC PROCOPE 2012, an ANR-TDE grant, and by the FP7-PEOPLE-2012-IAPP project SWITCH-HD (grant no: 324495).

Abstract

Executive dysfunction and psychiatric symptoms are hallmarks of Huntington disease (HD), a neurodegenerative disorder genetically characterized by expanded CAG repeats in the *HTT* gene. Using the BACHD rat model of HD (97 CAG-CAA repeats), the present research seeks to characterize the progressive emergence of decision-making impairments in a rat version of the Iowa Gambling Task (RGT) and the impact of emotional modulation, whether positive or negative, on choice behavior. The choice efficiency shown both by WT rats (independent of their age) and the youngest BACHD rats (2 and 8 months old) evidenced that they are able to integrate outcomes of past decisions to determine expected reward values for each option. However, 18 months old BACHD rats made fewer choices during the RGT session and were less efficient in choosing advantageous options than younger animals. Presenting either chocolate pellets or electrical footshocks half-way through a second RGT session reduced exploratory activity (inefficient nose-poking) and choices with a weaker effect on BACHD animals than on WT. Choice efficiency was left intact in transgenic rats. Our results bring new knowledge on executive impairments and impact of emotional state on decision-making at different stages of the disease, increasing the face-validity of the BACHD rat model.

Keywords: Huntington disease, BACHD transgenic rats, gambling task, emotional modulation.

Huntington disease (HD) is an autosomal dominantly inherited, progressive neurodegenerative disorder. Caused by an expanded CAG repeat of variable length in exon 1 of the gene encoding the protein huntingtin, HD impacts primarily the striatum, but also the cerebral cortex and limbic structures. Clinically, emotional and cognitive impairments, which are of high burden for HD patients and their family, can be observed before motor symptoms (chorea, rigidity, and abnormal posturing) with high prevalence. Cognitive deficits associated with HD are generally dominated by executive function disorders including cognitive inflexibility and perseveration, difficulties in planning, (e.g. Craufurd & Snowden, 2002; Watkins et al., 2000; Allain et al., 2005, 2011), as well as deficits in episodic memory, in perceptual and psychomotor function, in attention and working memory (for review see Stout et al., 2011). In late stages of the disease, these cognitive impairments induce decision-making alterations (Campbell et al., 2004; Holl et al., 2013), and may often be associated with other behavioral traits such as disinhibition (often concomitantly with apathy) and impulsivity/compulsivity. Moreover, emotional disorders, psychosis, and personality changes with behavioral and emotional dyscontrol have been commonly described in HD. Anger, disgust and fear were the most poorly recognized emotions in premanifest as well as manifest HD (Sprengelmeyer et al, 1996; Paradiso et al, 2008; Snowden et al, 2008; Eddy et al, 2011; Novak et al, 2012; Rees et al, 2014) even though positive emotions could also be impaired (Henley et al, 2012; Robotham et al, 2011).

Efficient decision-making has been postulated to require the contributions of multiple neurobiological systems including the amygdala for the computation of subjective value allocated to the biologically significant event or environment, the hippocampus for the creation of a choice-outcome representation flexibly across time and the prefrontal cortex (ventromedial) for triggering the memory representation of this emotional value to guide optimal decision-making (Bechara et al., 1999; Bechara et al., 2000; Weller et al., 2007;

Gupta et al, 2011). Alterations of brain circuits in HD patients, including the fronto-striatal pathway and other cortical lobes (Paradiso et al, 2008; Novak et al, 2012; Scahill et al, 2013) and the amygdala system (Thieben et al., 2002; Rosas et al., 2003; Depue et al, 2014; Dogan et al, 2014) could possibly underlie both executive and emotional disorders.

To assess the impact of emotion on decision-making in HD, we used the recently developed BACHD rat model (97 mixed CAG-CAA repeats; Yu-Taeger et al., 2012) expressing full length mutant human huntingtin (mHTT) in the same developmental and tissue- and cell-specific manner seen in patients with the disease. Primary characterization of BACHD rats demonstrated an early progressive HD-like phenotype with neuronal degeneration in striatum and cortices, numerous age-dependent mutant huntingtin aggregations in cortices and amygdala associated with motor dyscontrol and anxiety-related symptoms (Yu-Taeger et al., 2012). Progressive cognitive deficits have also been shown with difficulties in associative learning at 3 months of age and impairments in spatial memory at 6 months of age. Deficits in reversal learning at 9 months of age, where attention has to be shifted from one set of learning to another (Abada et al, 2013a & b), evidenced a lack of behavioral flexibility as already described in HD patients (Lawrence et al, 1996, 1998).

The present work aimed at assessing first decision-making in BACHD and WT rats at different stages of the disease through a rat version of the human Iowa Gambling Task and second at measuring the impact of experimentally modified emotional states on the achievement of this task. A rat version of the human Iowa Gambling Task, i.e. the rat gambling task (RGT) as developed by Rivalan et al. (2009), was thus used. The RGT measures rats' ability to make efficient long-term decisions that include expectations of future outcomes (for review, see De Visser et al, 2011a). We then assessed the impact of the rats' emotional/motivational state on choice efficiency by measuring the effect of either

positive (chocolate/sucrose pellets) or negative (electric footshocks) events on choice behavior during RGT sessions.

Methods and Materials

Animals

Male Sprague-Dawley wild type (WT) and transgenic rats BACHD of line TG5 (Yu-Taeger et al. 2012) were provided from an in-house BACHD colony. One month after birth, all animals received a microchip and were genotyped using a PCR technique. Genotyping is used first to select rats for the different experimental groups but also for the breeding needs of the colony. Animals were housed by 2 or 3 per cage, mixing WT and BACHD rats for the whole duration of the experiments. Three groups of ages were used: old rats (18mo: 18 months), with 12 WT and 7 BACHD; middle-aged rats (8mo: 8 months), with 14 WT and 10 BACHD; and young rats (2mo: 2 months) with 12 WT and 8 BACHD. The animals were housed in groups of two or three per cage in a room with controlled temperature and humidity and maintained in a light/dark cycle of 12h/12h (light on at 8:00 AM). The tests were conducted during the light phase of the cycle. The animals had free access to water and were moderately food deprived to 85% of their initial weight throughout the study (1 week before and 8/9 days during the experiment), except for the 2mo animals which were deprived only to 90% of their initial weight. All experiments were performed in accordance with the recommendations of the EEC (86/609/EEC) and the French Ethics Committee (87/848) for compliance and use of laboratory animals.

Material

Four identical operant boxes (31cm × 25cm × 31cm; Coulbourn Instruments, USA) in sound proof ventilated chambers (background noise 65dB) were controlled with a Graphic State program (Coulbourn Instruments, USA). The left curved wall was equipped with five circular holes. The central hole was not used and was inactive throughout the experiment. Each of the four other holes could be dimly illuminated with a white light-emitting diode

(LED). The back panel and front door were made of transparent Perspex. A food magazine on the right wall was connected to an external dispenser delivering food pellets (45 mg Purified Rodent Diet). The floor of the boxes was composed of 16 rods (0.47 cm in diameter made out of stainless steel and spaced 0.95 cm apart) through which electrical shocks could be delivered.

Procedure

The experiment comprised a training phase with three steps, and a test phase with four steps.

Training

The training phase was modified from the Rivalan et al. (2009) protocol to ensure a maximum number of animals that would succeed to learn the initial instrumental performance and that could then be assessed in the test phase.

Step#1. 1 nose-poke/1 food pellet: each trial started with the illumination of a single hole. The hole remained illuminated until the rat collected the food reward. After one second of blackout (ITI), the next trial started with the illumination of a different hole. All holes were illuminated during the session (random sequence). This procedure continued daily until rats obtained 80 pellets in less than 60 minutes.

Step#2. 2 nose-pokes/1 food pellet: The day after reaching the step#1 criterion, the rats learned to associate two consecutive nose-pokes in the only illuminated hole to obtain one food pellet in the magazine in the same conditions as in the first step. This procedure ensures the intentionality of the instrumental response. The same learning criterion was used as in step#1.

Step#3. 2 nose-pokes/2 food pellets: The day after reaching the step#2 criterion, the rats were trained to associate two consecutive nose-pokes in the only illuminated hole to obtain

two food pellets in the magazine. The criterion was reached when rats obtain 160 food pellets in 60 minutes.

This training ensured that all animals had equal experience with all four holes to prevent an *a priori* side bias. The number of sessions to reach the criteria was calculated at each step.

Rat Gambling Task (RGT)

In this task, the rats have to deduce the more advantageous options across successive trials and to adapt their choices to get the best final rate of reward. Although the rats obtain the reward immediately after the instrumental response whatever the type of trials, some options are associated with a high amount of reward, but are disadvantageous in the long run due to high unpredictable penalties, whereas other options associate a low immediate reward but with low unpredictable penalties and are thus advantageous over the entire session (Figure 1).

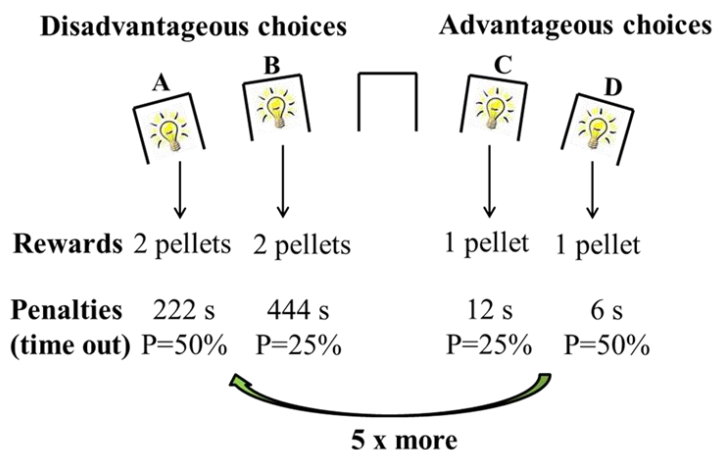


Figure 1: Schematic diagram showing the RGT paradigm. The task begins with illumination of the four holes and rats can freely choose between them (holes A-D). Animals are required to respond with two successive nose-pokes in one of these holes within 10 s to gain immediately two (holes A and B) or one food pellets (holes C and D). However, timeouts can then possibly follow the pellet delivery with either low (25%; holes B and C) or high (50%; holes A and D) probability. The theoretical maximum gain was the same for choices C and D, and five times higher than for choice A or B. A visit of the food magazine extinguishes the holes and initiates a new trial with a 1 s intertrial interval. The position of advantageous holes (A and B vs. C and D) was counterbalanced between animals within each group.

Twenty-four hours after the last training session, rats could freely choose between the four simultaneously illuminated holes (A-D) during a one-hour test session, with each choice being associated with a particular outcome. Choices A and B allowed the immediate delivery of two food pellets but could be followed by long, unpredictable time-outs (222 s and 444 s respectively). The probability of time-outs was 50% for hole A and 25% for hole B. Choices C and D allowed the delivery of an immediate single food pellets but could be followed by shorter time-outs (12s and 6s respectively) with either 25% or 50% probability. The position of advantageous holes (A and B vs. C and D) was counterbalanced between animals within each group. The theoretical maximum gain was the same for choices C and D, and five times higher than for choice A or B. These contingencies were arranged to create a conflicting situation between the reward size at each trial and the overall quantity of reward over the session. During the time-out period, the chosen hole remained illuminated (flashing light; 0.5s on and 0.5s off) to facilitate the association between each choice and its consequence. A brief extinction of this light (1 s) signalled the end of the trial. All four holes were then again illuminated, allowing the rat to make a new choice. The number of nose-pokes and choices (two consecutive nose-pokes in a hole), and the percentages of choices for each hole were recorded.

Emotional modulation of decision-making

-Positive modulation: Twenty-four hours after the RGT session, animals were tested for 30 minutes of RGT, followed immediately in the same context by 10 minutes of sporadic distribution of 30 chocolate flavoured 45-mg sucrose pellets (BioServ) independent of the rats' behaviour (rats were habituated to chocolate pellets in their home cages during the week preceding the experiment to avoid neophobia). Sucrose is considered a highly palatable food with sufficient hedonic properties to stimulate reward circuits, in particular amygdala (Yamamoto et al, 1997; Kareken et al, 2013; Kenny, 2011). Immediately after this

episode, rats were tested in another 30 minutes of RGT. This procedure allowed the assessment of the effect of a positive emotional modulation on decision making by comparing the first and the second 30 minutes RGT tests. The next day, a regular 60-min session of RGT was performed to restore the animals' performance.

-Negative modulation: 24 hours later, a 30-min RGT was performed, immediately followed in the same context by 10 minutes of sporadic distribution of 10 electric footshocks (0.5s, 0.25 mA), followed by 30 minutes of RGT. This procedure assessed the effect of an aversive emotional modulation on decision making.

Consumption test

A week after the last RGT session, while rats were fed ad libitum, a consumption test was carried out in another experimental room. Rats were given a 5 min choice between two small dishes containing 50 chocolate/sucrose or 50 food pellets. The number of eaten pellets was recorded.

Statistics

Contrast analyses of variance (ANOVAs) using VAR3 statistical software (Rouanet et al., 1990) with an alpha level of .05 were used for statistical assessments.

Results

Figure 2A shows the evolution of weight for WT and BACHD rats of different ages. There was no weight difference between WT and BACHD whatever their age ($F_s < 1$). During the consumption test, while rats were back to ad libitum regimen, WT rats ate more pellets than BACHD rats (Figure 2B; $F(1,58)=37.99$, $p < .001$), with no difference between the type of pellets eaten (regular pellets or chocolate pellets; $F < 1$) and no genotype x age x food interaction ($F(2,58)=3.07$, ns). This confirms Janson and colleagues' data (2014) and shows no differential preference between sucrose and regular pellets in BACHD rats.

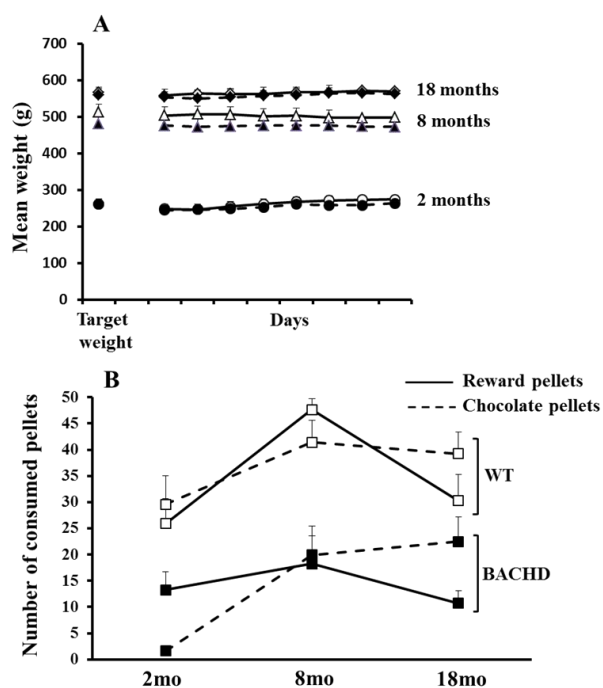


Figure 2: (A) Mean weights for WT (white symbols) and BACHD rats (black symbols) and for each age during the last 8 sessions of the experiments (training and RGT sessions). Target weight represents the mean group weight that animals had to reach before starting the experiment (85% for 8 and 18mo old rats or 90% for 2mo old rats). (B) Consumption test: curves represent the number of consumed pellets (regular pellets used as reward during the RGT task and chocolate flavored pellets used for positive motivational modulation) for WT and BACHD rats at 2, 8 or 18mo old. Data are expressed as means \pm S.E.M.

Training

Figure 3 shows the mean number of sessions to reach the learning criterion for the two genotypes, the three ages and the three learning steps. Analyses of variance demonstrated a general effect of genotype ($F(1,57)=13.23$, $p<.001$), a general effect of age ($F(2,57)=4.64$, $p<.05$), a general effect of step ($F(2,114)=123.01$, $p<.001$) and a genotype \times age \times step interaction ($F(4,114)=7.18$, $p<.001$). Post-hoc contrast analysis showed that there was no genotype effect for 2mo and 8mo rats ($F_s<1$). However, a genotype difference appeared in 18mo rats ($F(1,57)=25.33$, $p<.001$), mainly due to the higher number of sessions to reach the criterion in BACHD than WT animals during step 1 ($F(1,57)=31.28$, $p<.001$). These results indicate that old BACHD rats exhibit more difficulties to associate the instrumental response (nose-poke) with the reward than all other groups.

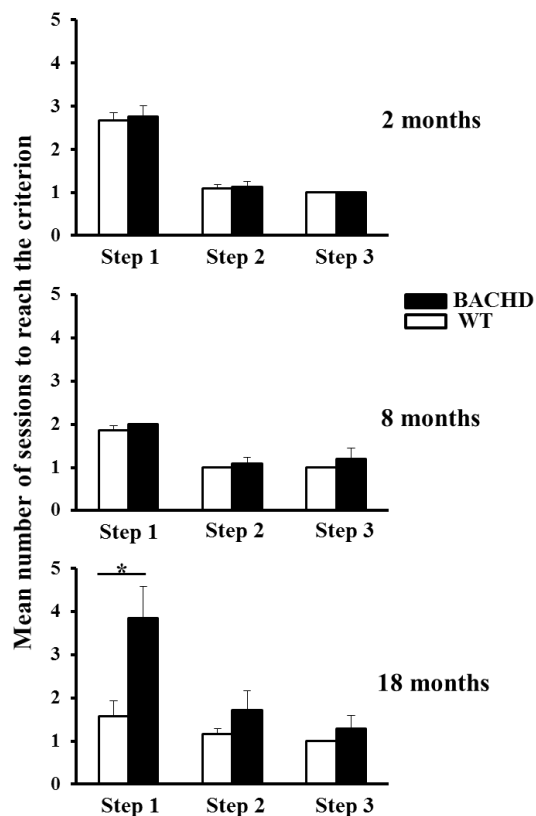


Figure 3: Nose-poke training. Histograms represent the mean number of sessions for the three different steps of training for WT (white histograms) and BACHD (black histograms) rats of different ages (2, 8 and 18 months). Data are expressed as means \pm S.E.M. * $p < .05$.

Decision making: Rat Gambling Task (RGT)

Total choices (2 consecutive nose-pokes in the same hole) and total responses (single nose-pokes): The lower black and white bars in Figure 4A show the mean number of choices (2 consecutive nose-pokes in a hole) during the one hour test session, while the higher grey and striped parts represent the mean number of single nose pokes during the session. The latter measure indicates the rats' general instrumental activity and exploratory behaviour. Concerning the choices, there was no significant difference between WT and BACHD rats (no genotype effect and no genotype x age interaction; $F_s < 1$). There was, however, a significant effect of age ($F(2,57) = 5.16$, $p < .01$). Contrast analyses (comparing old rats to both 2mo and 8 mo rats) showed that old animals made less choices than 8mo and 2mo rats ($F(1,57) = 10.31$, $p < .005$) with no difference between 2 and 8 months old animals ($F < 1$). Concerning the single nose-pokes, there was a significant effect of genotype ($F(1,57) = 9.81$,

$p < .01$), BACHD rats exploring less the different holes than WT rats, with no difference between ages ($F < 1$) and no genotype x age interaction ($F < 1$).

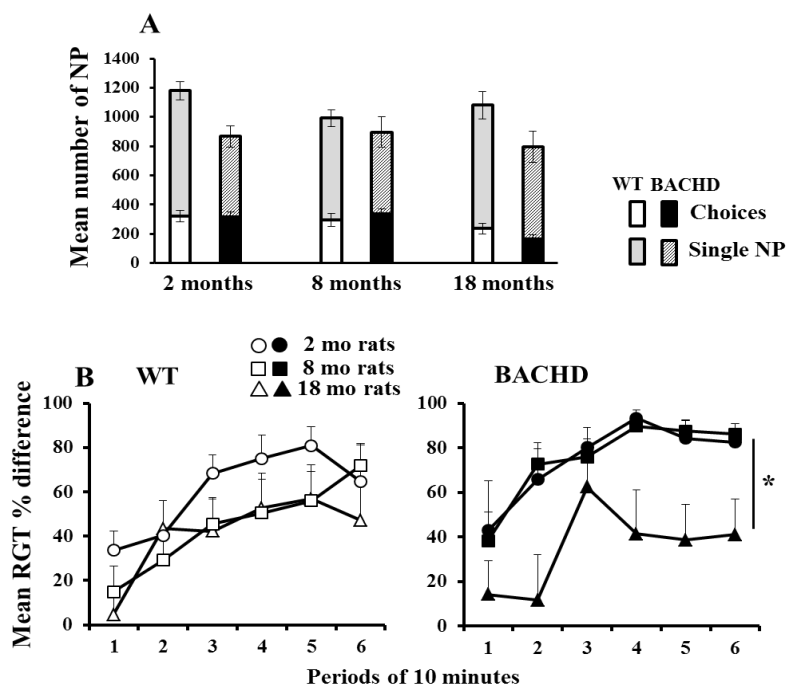


Figure 4: RGT session. A: the upper part of the histograms represents the mean number of single unreinforced nose-pokes (one nose-poke in a hole) for WT (grey histograms) or BACHD rats (hatched histograms). The lower parts of histograms represent the mean number of choices (2 consecutive nose-pokes in a hole) for WT (white histograms) and BACHD rats (black histograms). B: Evolution of the difference between advantageous and disadvantageous choices during the session by 10 minutes periods for WT (left curves) and BACHD rats (right curves). Circles: 2-months old rats; square: 8-months old rats; triangles: 18-months old rats. Data are expressed as means \pm S.E.M. * $p < .05$.

Evolution of performance during the RGT session: Figure 4B represents the evolution of the mean percentage difference between advantageous and disadvantageous choices during the test session, by 10 minutes periods. Contrast ANOVA analyses showed no difference between genotypes ($F(1,57)=2.01$, ns), a significant increase of performance during the session ($F(5,285)=23.93$, $p < .001$), a significant effect of age ($F(2,57)=3.60$, $p < .05$) and no significant interactions ($F_s < 1$). Further contrast analyses comparing old rats to both 2mo and 8mo rats show that old rats were less efficient than younger animals ($F(1,57)=6.84$, $p < .05$) and that 2mo and 8mo rats did not perform differently ($F < 1$). In fact, only 18mo BACHD

rats showed a deficit in efficient decision making, evidencing less advantageous choices compared to 8mo and 2mo ($F(1,57)=6.69$, $p<.05$) BACHD rats.

Positive modulation of decision making: Figure 5A shows performance of WT and BACHD rats before and after the positive modulation (presentation of chocolate pellets), during a RGT session, separating choices and general exploratory behaviour (mean number of single nose-pokes). Presentation of chocolate pellets reduced the number of choices ($F(1,57)=3.92$, $p=.05$). There was no interaction between phase (before vs. after) and any other factors ($F_s<1$). The effect was however weak as it did not reach significance when restricted to each genotype (WT: $F<1$; BACHD: $F(1,22)=3.49$, ns).

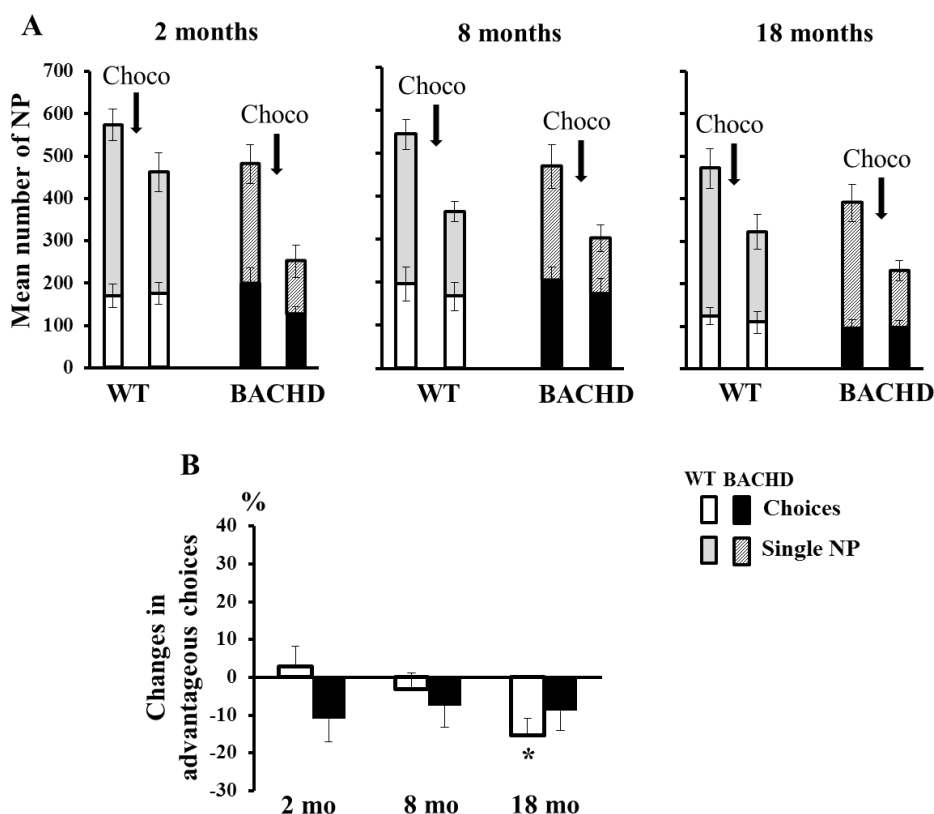


Figure 5: Effects of positive modulation (chocolate pellets) during a RGT session. A: the upper part of the histograms represents the mean number of single nose-pokes (one nose-poke in a hole) for WT (grey histograms) or BACHD rats (hatched histograms) during the 30min before (left histograms) and after (right histograms) the delivery of 30 chocolate pellets. The lower parts of histograms represent the mean number of choices (2 consecutive nose-pokes in a hole) for WT (white histograms) and BACHD rats (black histograms). B: Mean difference of advantageous choices between pre and post chocolate presentation. WT: white histograms; BACHD: black histograms. Data are expressed as means \pm S.E.M. * $p<.05$.

Presentation of chocolate pellets had a stronger effect on the number of visited holes (single unreinforced nose pokes) ($F(1,57)=82.39$, $p<.001$) and a significant effect for each genotype (WT: $F(1,35)=34.77$, $p<.001$; BACHD: $F(1,22)=69.17$, $p<.001$). There was no genotype x phase or age x phase interactions ($F_s<1$). Figure 5B represents the difference of advantageous choices before and after presentation of chocolate pellets. There was no effect of chocolate presentation on the percentage of advantageous choices for the different groups (t test from random; $p_s>.05$), except for old WT rats which made less advantageous choices after chocolate presentation ($p<.01$). However, there was no difference between WT and BACHD rats ($F<1$), no difference between the different groups of age ($F(2,57)=1.20$, ns) and no genotype x age interaction ($F(1,57)=1.67$, ns).

Thus, the main impact of presentation of chocolate pellets half way through the RGT session was a decrease of exploratory behaviour in all groups. With regard to choices, there was only a slight decrease in number of choices which was restricted to the old WT when considering only the advantageous choices.

Negative modulation of decision making: Figure 6A shows performance of WT and BACHD rats before and after the negative modulation (presentation of electric footshocks) during a RGT session, separating choices and general exploratory behaviour (mean number of single nose-pokes). Footshocks presentation had a deleterious effect, inducing a reduction of the number of choices ($F(1,57)=17.84$, $p<.001$) without significant interaction with any factors ($F_s<1$). When restricting to each genotype however, the deleterious effect was significant for WT rats ($F(1,35)=15.99$, $p<.001$) but not for BACHD rats ($F(1,22)=3.65$, ns). There was also a reduction of exploratory behaviour after footshocks presentation ($F(1,57)=100.42$, $p<.001$), with a significant phase x age x genotype interaction ($F(5,57)=2.79$, $p<.05$). Interestingly, parsing the triple interaction, the only significant

interaction was the genotype x phase ($F(1,57)=5.08$, $p<.01$), indicating a deeper effect of footshocks presentation on WT than on BACHD groups. Figure 6B represents the difference of advantageous choices before and after footshocks presentation. There was no statistical effect of footshocks on the percentage of advantageous choices for the different groups (t tests from random; $ps>.05$). Moreover, there was no difference between WT and BACHD rats ($F(1,57)=1.59$, ns), no significant difference between the different groups of age ($F(2,57)=2.54$, ns) and no genotype x age interaction ($F<1$).

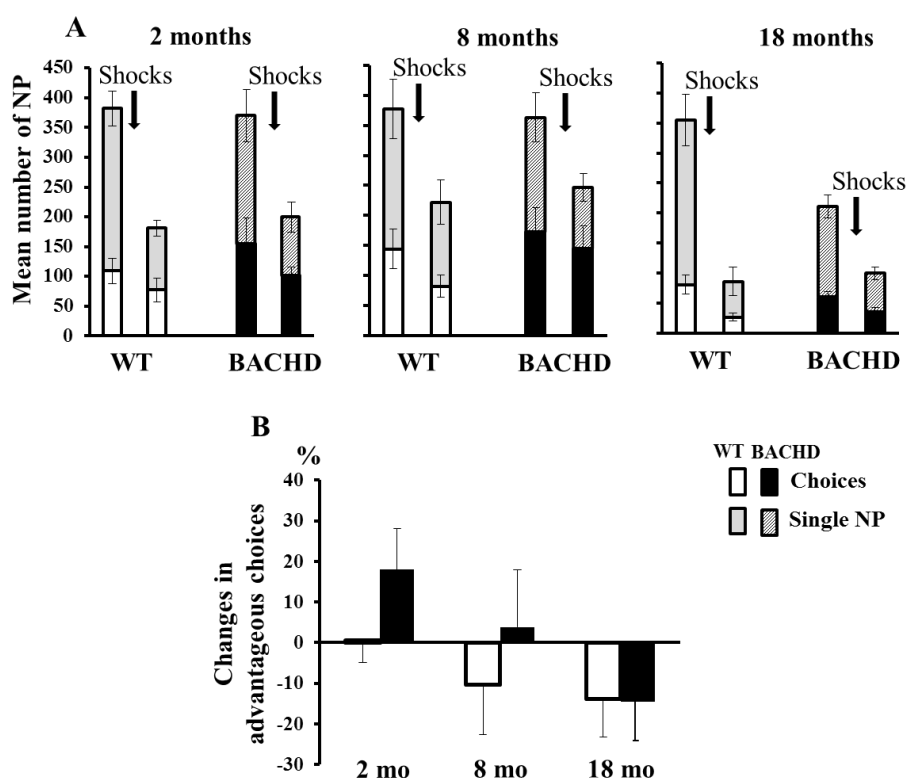


Figure 6: Effects of negative modulation (electric footshocks) during a RGT session. A: the upper part of the histograms represents the mean number of single nose-pokes (one nose-poke in a hole) for WT (grey histograms) or BACHD rats (hatched histograms) during the 30min before (left histograms) and after (right histograms) the delivery of 10 shocks. The lower parts of histograms represent the mean number of choices (2 consecutive nose-pokes in a hole) for WT (white histograms) and BACHD rats (black histograms). B: Mean difference of advantageous choices between pre and post shocks presentation. WT: white histograms; BACHD: black histograms. Data are expressed as means \pm S.E.M. * $p<.05$.

Thus, presentation of electrical footshocks half way through the RGT session induced a drastic effect on the number of choices and on single nose-pokes, which was

weaker for BACHD, as compared to WT rats. However, the footshocks did not disrupt the quality of the choices (i.e. number of advantageous choices) for any of the groups.

Discussion

The present experiment demonstrated that only the old (18 months) BACHD rats showed some difficulty to learn to associate the instrumental response (nose-poke) with the reward, and to master the discrimination between different rewards and probabilities of penalty in an RGT task. In effect, the old BACHD rats made fewer choices during the RGT session and were less efficient in choosing advantageous options than younger animals. The choice efficiency shown both by WT rats (whatever their age) and the youngest BACHD rats (2mo and 8mo) evidenced that these rats are able to select options with higher expected rewards and with greater probability than options with lower expected rewards. Thus, BACHD rats appeared to be as efficient decision makers as WT rats at least until 8 months of age, integrating outcomes of past decisions to determine expected reward values for each option. The results also indicate that the main impact of modulating the emotional state of the animals during an RGT session is a reduced exploratory activity (inefficient nose-poking and choices), with a weaker effect on BACHD animals than on WT.

Age-related disruption of decision making in BACHD rats

The Iowa gambling task (IGT) is a well-known decision-making task (Bechara et al, 1994) assessing self-control and ability to resist highly rewarding consequences of choices. This task associates the unpredictability of the consequences of choices, the need to estimate the long-term consequences of gains and losses, and the necessity to control behavior to optimize final gains. The rat version of IGT (RGT) that we choose allows a rapid assessment (in one session) of rat decision making performances (Rivalan et al, 2009). As in humans,

this task assesses several executive functions. Successful performance requires flexibility in planning to account for various outcomes, working memory to process incoming information and evaluate the risk–reward ratio and avoidance of choosing the options that are immediately more rewarding. The present findings show that normal rats up to 18 months old were able to integrate these different executive functions and increase progressively their performance to 80-90% of advantageous choices. Young BACHD rats (2mo and 8mo) were also able to master efficiently the task and reached a high percentage (90%) of advantageous choices, even though they showed lower exploratory behavior (single nose-pokes). So, BACHD rats (at least until 8 months) did not show deficits in the different executive processes required in the RGT task to obtain the best final amount of reward. However, old BACHD rats failed to exhibit a high rate of efficient choices. These old rats showed also initial difficulties to learn stimulus-response/reward association during training, a deficit classically described in subjects with striatal dysfunctions (Packard et al, 1989; McDonald & White, 1993). However, they performed as well as WT rats from the second step of training, indicating that BACHD rats had no motivational alterations. Our results also show that BACHD rats behave with a reduced exploratory behavior (i.e. number of single nose-pokes) when as young as 2 months old, but with a reduced number of choices only at old age (18 month old). These results are in agreement with the report from Abada and colleagues (2013a), who described a progressive and long-lasting hypoactivity in an open field environment in BACHD rats starting at 4 months, and motor coordination imbalance on a rotarod and subtle gait deficits in a Catwalk system in 12 months old BACHD rats. The hypoactivity in BACHD rats from the age of four months could have impacted nose-poke behavior in our RGT task. However, it did not impact goal-directed behavior (total choices and advantageous choices), as these behaviors were disrupted only at an old age.

These results on BACHD rats are consistent with human studies showing unimpaired risky decision making in early HD patients, even though these patients could show other executive dysfunctions such as altered reversal or shifts from one set of stimuli to another (Watkins et al, 2000; Minati et al, 2011; Holl et al, 2013). However, symptomatic patients are impaired, having difficulties to maintain a pattern of advantageous choices across the task (Campbell et al, 2004; Stout et al, 2001) suggesting the possibility that poor performance may be linked to learning deficits rather than a propensity for risk taking behavior (Stout et al, 2001). Moreover, this impaired decision making in HD patients could be due to difficulties in learning or remembering about risky situation because of the failure of autonomous nervous system to mark negative outcomes (Campbell et al, 2004) or to process correctly the cue/outcome contingencies through trial to trial feedback processing (Holl et al, 2012). These difficulties to maintain a high rate of advantageous choices during the IGT task are currently associated with fronto-striatal brain circuits' dysfunction (Weller et al, 2007), regions impaired in old BACHD animals (Yu-Taeger et al, 2012).

Impact of emotion on decision-making in WT and BACHD rats

Introducing chocolate (sucrose) pellets half way through the RGT session was intended to increase the motivation of the rats for the food reward and eventually induce an improvement of efficient decision making in the second half of the task, as positive mood states was already shown to increase tendency towards advantageous options (De Vries et al, 2008). In contrast, introducing electrical footshocks was supposed to increase the level of stress in all animals and potentially decrease efficient choices. As BACHD animals have been shown to develop more exploratory behavior in the open "unsecure" arms in the elevated plus maze (Yu et al, 2012) and to freeze less in a fear conditioning task (Abada et al, 2013b), we hypothesized that

BACHD rats could be less impacted by emotional modulation than WT, thus showing an emotional deficit.

Positive modulation (chocolate presentation) produced in all rats of both genotypes a decrease in exploratory behaviour (i.e. single nose-pokes), but had no effect on the number of choices, nor on the number of advantageous choices, except for a slight decrease in old WT rats. On the other hand, negative modulation (shocks presentation) had a deleterious effect on general exploratory behaviour and reduced the total number of choices in WT rats, without a significant impact on advantageous choices. BACHD rats, whatever their age, were less impacted than WT rats, in both the exploratory and choice behaviours. These results show first that the manipulation (positive or negative) of the rats' emotional state had a general impact on behaviour, and, second, that these emotional modulations had less impact on BACHD rats' choices or advantageous choices than on WT animals, suggesting less impact of emotion on BACHD rats.

In the literature, poor decision making was shown to be correlated with high level of stress or anxiety. In rats, high anxiety levels, as defined by the time spent on the open arms of an elevated-plus maze, were associated with poor RGT performance (de Visser et al, 2011b). Similarly, housing environment affects animals' ability to perform a decision-making task, isolated animals choosing the disadvantageous options more often (Zeeb et al, 2012). In humans, acute stress (Van den Bos et al, 2009) or anxiety (Miu et al, 2008; de Visser et al, 2011b) affects also choice efficiency, stressed or highly anxious human subjects performing poorly in the IGT task. In HD patients, the correlation between emotional state and performance in decision making tasks is less clear. Emotional alterations indicated by impaired recognition of both positive and negative emotions including pleasure, anger or fear have been shown in symptomatic patients (Sprengelmeyer et al, 1996; Snowden et al, 2008; Paradiso et al, 2008; Eddy et al, 2011; Robotham et al, 2011; Rees et al, 2014) in parallel with executive

dysfunctions, such as inefficient decision making in an IGT task. However, although emotional alterations could also be observed in presymptomatic patients (Henley et al, 2012; Novak et al, 2012; Scahill et al, 2013) risky decision making was unimpaired (Watkins et al, 2000; Minati et al, 2011; Holl et al, 2013). Previous results from our laboratory have shown that symptomatic transgenic tgHD animals (another rat model of HD carrying 57 CAG repeats) exhibited emotional blunting as well as motivational impairment (Faure et al, 2011). Moreover, these animals demonstrated an impaired impact of emotion on temporal processing, thus indicating that alteration of emotional processing might be present at an early symptomatic stage (Faure et al, 2013). However, even though the present results show an impact of emotion (positive and negative) on animals' behaviour, it had no effect on efficient advantageous choices in presymptomatic or symptomatic BACHD animals. As we tested a possible impact of emotion on behaviour during a second RGT task, while rats already mastered the discrimination between the different options, it would be interesting to replicate the experiment by testing emotional modulation during or before the first RGT session when rats have to extract the reward-penalty rule and thus initially experiment the consequences of their choices.

Conclusion: The present work is the first study assessing executive functions using an IGT task in a rat model of Huntington disease and measuring if affective states may bias risky behaviour in this model. An altered amygdala function (increased mhtt aggregates) and/or the reduced striatal dopamine D2 receptors in old BACHD rats (Yu-Taeger et al, 2012), which is in accordance with findings in HD patients, could possibly account for the altered affective state eliciting the observed reduced rate of advantageous choices without increasing the number of disadvantageous choices in the 18 months old BACHD rats. Our results further highlight a reduced emotional modulation of risky decision even at presymptomatic stage suggesting an altered regulation of positive and negative emotions.

Thus, the present results add arguments to BACHD rats as a valid model of Huntington disease allowing, in a near future, further neurobiological dissection of presymptomatic emotional symptoms.

References

- Abada, Y.K., Schreiber, R., Ellenbroek, B. (2013a) Reversal learning and associative memory impairments in a BACHD Rat model for Huntington Disease. *Plos One*, 8(10), 1-10.
- Abada, Y.K., Nguyen, H.P., Schreiber, R., Ellenbroek, B. (2013b) Assessment of motor function, sensory motor gating and recognition memory in a novel BACHD transgenic Rat model for Huntington Disease. *Plos One*, 8(7), 1-13.
- Allain, P., Verny, C., Aubin, G., Pinon, K., Bonneau, D., Dubas, F., Le Gall, D. (2005) Arithmetic word-problem-solving in Huntington's disease. *Brain & Cognition*, 57(1), 1-3.
- Allain, P., Gaura, V., Fasotti, L., Chauviré, V., Prundean, A., Sherer-Gagou, C., Bonneau, D., Bachoud-Levi, A.C., Dubas, F., Remy, P., Le Gall, D., Verny, C. (2011) The neural substrates of script knowledge deficits as revealed by a PET study in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 49(9), 2673-84.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W. (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., Lee, G.P. (1999) Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of Neuroscience*, 19(13), 5473-5481.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H. (2000) Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123(11), 2189-2202.

- Campbell, M.C., Stout, J.C., Finn, P.R. (2004) Reduced autonomic responsiveness to gambling task losses in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 10, 239-245.
- Craufurd, D., Snowden, J.S. (2002) Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. In: P. Harper, G. Bates & L. Jones (eds.) *Huntington's disease* 3rd edition. Oxford: Oxford University Press. p. 62-94.
- Depue, B.E., Olson-Madden, J.H., Smolker, H.R., Rajamani, M., Brenner, L.A., Banich, M.T. (2014) Reduced amygdala volume is associated with deficits in inhibitory control: a voxel- and surface-based morphometric analysis of comorbid PTSD/mild TBI. *Biomed Res Int*. Volume 2014, Article ID 691505, 11 pages.
- De Visser, L., Homberg, J.R., Mitsogiannis, M., Zeeb, F.D., Rivalan, M., Fitoussi, A., Galhardo, V., van den Bos, R., Winstanley, C.A., Dellu-Hagedorn, F. (2011a) Rodent versions of the Iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making. *Frontiers in Neuroscience*, 5, 1-21.
- De Visser, L., Baars, A.M., Lavrijsen, M., Van Der Weerda, C.M.M., Van Den Bosa, R. (2011b) Decision-making performance is related to levels of Anxiety and differential recruitment of frontostriatal areas in male rats. *Neuroscience*, 184,97-106.
- de Vries, M., Holland, R.W., Witteman, C.L.M. (2008) In the winning mood: Affect in the Iowa gambling task. *Judgment and Decision Making*, 3(1), 42-50.
- Dogan, I., Saß, C., Mirzazade, S., Kleiman, A., Werner, C.J., Pohl, A., Schiefer, J., Binkofski, F., Schulz, J.B., Shah, N.J., Reetz, K. (2014) Neural correlates of impaired emotion processing in manifest Huntington's disease. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 9(5), 671-80.
- Eddy, C.M., Mitchell, I.J., Beck, S.R., Cavanna, A.E., Rickards, H.E. (2011) Altered subjective fear responses in Huntington's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(5), 386-9.

- Faure, A., Höhn, S., von Hörsten, S., Delatour, B., Doyère, V., El Massioui, N. (2011) Altered emotional and motivational processing in the transgenic rat model for Huntington's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, 95(1), 92-101.
- Faure, A., Es-seddiqi, M., Brown, B.L., Nguyen, H., Riess, O., von Hörsten, S., Le Blanc, P., Desvignes, N., El Massioui, N., Doyère, V. (2013) Modified impact of emotion on temporal discrimination in a transgenic rat model of Huntington disease. *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 7, 130-138.
- Gupta, R., Kosciak, T.R., Bechara, A., Tranel, D. (2011) The amygdala and decision making. *Neuropsychologia*, 49(4), 760-766.
- Henley, S.M.D., Novak, M.J.U., Frost, C., King, J., Tabrizi, S.J., Warren, J.D. (2012) Emotion recognition in Huntington's disease: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 237-253.
- Holl, A.K., Wilkinson, L., Tabrizi, S.J., Painold, A., Jahanshahi, M. (2012) Probabilistic classification learning with corrective feedback is selectively impaired in early Huntington's disease - Evidence for the role of the striatum in learning with feedback. *Neuropsychologia*, 50, 2176-2186.
- Holl, A.K., Wilkinson, L., Tabrizi, S.J., Painold, A., Jahanshahi, M. (2013) Selective Executive Dysfunction but Intact Risky Decision-Making in Early Huntington's disease. *Movement Disorders*, 28(8), 1104-1109.
- Kareken, D.A., Dziedzic, M., Oberlin, B.G., Eiler, W.J. 2nd (2014) A preliminary study of the human brain response to oral sucrose and its association with recent drinking. *Alcohol Clin Exp Res*, 37(12), 2058-65.
- Kenny, P.J. (2011) Reward Mechanisms in Obesity: New Insights and Future Directions. *Neuron*, 69(4), 664-679.

- Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Rosser, A.E., Lange, K.W., Robbins, T.W. (1996) Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, 119,1633-1645.
- Lawrence, A.D., Hodges, J.R., Rosser, A.E., Kershaw, A., French-Constant, C., Rubinsztein, D.C., Robbins, T.W., Sahakian, B.J. (1998) Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain*, 121, 1329-1341.
- McDonald, R.J., White, N.M. (1993) A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience*, 107(1), 3-22.
- Minati, L., Piacentini, S., Ferre, F., Nanetti, L., Romito, L., Mariotti, C., Grisoli, M., Medford, N., Critchley, H.D., Albanese, A. (2011) Choice-option evaluation is preserved in early Huntington and Parkinson's disease. *NeuroReport*, 22(15), 753-757.
- Miu, A.C., Heilman, R.M., Houser, D. (2008) Anxiety impairs decision-making: psychophysiological evidence from an Iowa Gambling Task. *Biological Psychology*, 77, 353-358.
- Novak, M.J.U., Warren, J.D., Henley, S.M.D., Draganski, B., Frackowiak, R.S., Tabrizi, S.J. (2012) Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain*, 135, 1165-1179.
- Packard, M.G., Hirsh, R., White, N.M. (1989) Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radialmaze tasks: evidence for multiple memory systems. *Journal of Neuroscience*, 9, 1465-1472.
- Paradiso, S., Turner, B.M., Paulsen, J.S., Jorge, R., Ponto, L.L., Robinson, R.G. (2008) Neural bases of dysphoria in early Huntington's disease. *Psychiatry Research*, 162, 73-87.

- Rees, E.M., Farmer, R., Cole, J.H., Henley, S.M.D., Sprengelmeyer, R., Frost, C., Scahill, R.I., Hobbs, N.Z., Tabrizi, S.J. (2014) Inconsistent emotion recognition deficits across stimulus modalities in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 64, 99-104.
- Rivalan, M., Ahmed, S.H., Dellu-Hagedorn, F. (2009) Risk-prone individuals prefer the wrong options on a rat version of the Iowa gambling task. *Biological Psychiatry*, 66, 743-749.
- Robotham, L., Sauter, D.A., Bachoud-Levi, A.C., Trinkler, I. (2011) The impairment of emotion recognition in Huntington's disease extends to positive emotions. *Cortex*, 47, 880-884.
- Rosas, H.D., Goodman, J., Chen, Y.I., et al.(2003) Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology*, 57, 1025-1028.
- Rouanet, H., Bernard, J-M., Le Roux, B. (1990) *Analyse inductive des données : Statistique en Sciences Humaines*. Dunod (Ed.), Paris.
- Scahill, R.I., Hobbs, N.Z., Say, M.J., Bechtel, N., Henley, S.M.D., Hyare, H., Langbehn, D.R., Jones, R., Leavitt, B.R., Roos, R.A.C., Durr, A., Johnson, H., Lehericy, S., Craufurd, D., Kennard, C., Hicks, S.L., Stout, J.C., Reilmann, R., Tabrizi, S.J. and the TRACK-HD investigators. (2013) Clinical Impairment in Premanifest and Early Huntington's Disease is Associated with Regionally Specific Atrophy. *Human Brain Mapping*, 34, 519-529.
- Snowden, J.S., Austin, N.A., Semb, S., Thompson, J.C., Craufurd, D., Neary, D. (2008) Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 46(11), 2638-49.

- Sprengelmeyer, R., Young, A.W., Calder, A.J., Karnat, A., Lange, H., Homberg, V., Perrett, D.I., Rowland, D. (1996) Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, 119(Pt 5), 1647-1665.
- Stout, J.C., Rodawalt, W.C., Siemers, E.R. (2001) Risky decision making in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 92-101.
- Stout, J.C., Paulsen, J.S., Queller, S., Solomon, A.C., Whitlock, K.B., Campbell, J.C., Carlozzi, N., Duff, K., Beglinger, L.J., Langbehn, D.R., Johnson, S.A., Biglan, K.M., Aylward, E.H. (2011) Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 25(1), 1-14.
- Thieben, M.J., Duggins, A.J., Good, C.D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., McCusker, E., Frackowiak, R.D.J. (2002) The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain*, 125, 1815-1828.
- Van den Bos, R., Harteveld, M., Stoop, H. (2009) Watkins et al. Stress and decision-making in humans: performance is related to cortisol reactivity, albeit differently in men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1449-58.
- Watkins, L.H.A., Rogers, R.D., Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Rosser, A.E., Robbins, T.W. (2000) Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implications for specific fronto-striatal Pathology. *Neuropsychologia*, 38, 1112-1125.
- Weller, J.A., Levin, I.P., Shiv, B., Bechara, A. (2007) Neural Correlates of Adaptive Decision Making for Risky Gains and Losses. *Psychological Science*, 18(11), 958-964.
- Yamamoto, T., Sako, N., Sakai, N., Iwafune, A. (1997) Gustatory and visceral inputs to the amygdala of the rat: conditioned taste aversion and induction of c-fos-like immunoreactivity. *Neurosci Lett*, 226(2), 127-30.

- Yu-Taeger, L., Petrasch-Parwez, E., Osmand, A.P., Redensek, A., Metzger, S., Clemens, L.E., Park, L., Howland, D., Calaminus, C., Gu, X., Pichler, B., Yang, X.W., Riess, O., Nguyen, H.P. (2012) A Novel BACHD Transgenic Rat Exhibits Characteristic Neuropathological Features of Huntington Disease. *Journal of Neuroscience*, 32(44), 15426-15438.
- Zeeb, F.D., Wong, A.C., Winstanley, C.A. (2012) Differential effects of environmental enrichment, social-housing, and isolation-rearing on a rat gambling task: Dissociations between impulsive action and risky decision-making. *Psychopharmacology (Berl)*, 225(2), 381-95.

DISCUSSION GENERALE

La MH est une maladie neurodégénérative caractérisée par une triade de symptômes similaires chez l'homme et l'animal. De ce fait, nous avons mené un travail de thèse qui s'inscrit dans le cadre d'une collaboration expérimentale et clinique. Nous souhaitons mieux circonscrire : 1) certains déficits cognitifs chez les patients MH (cognition sociale et prise de décision) et chez les rats transgéniques, modèles de la MH (prise de décision) et 2) l'impact des modifications émotionnelles sur les fonctions cognitives, chez des patients avec MH présymptomatique et symptomatique et chez des rats MH transgéniques, à différents âges, en utilisant des protocoles expérimentaux pertinents, pouvant s'appliquer à l'homme et à l'animal.

Synthèse des résultats de ce travail

| | Présymptomatiques | | Symptomatiques | |
|---------------------------------------|-------------------|---------|----------------|---------|
| | Patients | Rats HD | Patients | Rats HD |
| ToM | = | NR | + | NR |
| Empathie | = | NR | = | NR |
| Prise de décision IGT/RGT | = | = | + | + |
| Prise de décision GDT | = | NR | = | NR |
| Impulsivité | + | + | + | + |
| Impact émotion positive/neutre | = | +/- | = | +/- |
| Impact émotion négative | NR | +/- | + | +/- |

Synthèse des résultats des différents travaux chez les patients et les animaux avec MH à un stade présymptomatique et symptomatique (= signifie pas de différences par rapport au sujets contrôles ; + signifie que les sujets MH ont des performances altérées par rapports aux sujets contrôles ; NR = Non Renseigné. +/- signifie un effet général sur le comportement).

Capacités de Cognition sociale dans la MH

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la cognition sociale dans la MH. Depuis quelques années, plusieurs études ont montré des difficultés de cognition dans cette pathologie, principalement dans les registres exécutifs, attentionnels et mnésiques. Il a été

montré que ces patients avec MH présentaient une diminution de leurs performances au Wisconsin Card Sorting Test (Josiassen et al., 1983 ; Jason et al., 1997), au test de Stroop (Snowden et al., 2001, 2002), aux tours de Hanoï (Saint-Cyr et al., 1988) ou de Londres (Lawrence et al., 1996) ainsi qu'au Trail Making Test (Bachoud-Levy et al., 2001). D'autres domaines cognitifs peuvent être affectés, dont la mémoire épisodique, les fonctions psychomotrices, l'attention et la mémoire de travail ou encore le langage (voir Stout et al., 2011). Dans la MH, la littérature sur les déficits de cognition sociale est très pauvre, essentiellement basée sur des travaux portant sur les troubles de la reconnaissance des émotions faciales. Cependant, il existe un certain nombre d'arguments plaidant en faveur d'une atteinte d'autres dimensions de la cognition sociale chez les patients MH dont la théorie de l'esprit (ToM) et l'empathie. Dans cette perspective, il nous a semblé important d'évaluer différentes dimensions de la ToM (aspects cognitifs et affectifs en premier et second ordre) et l'empathie chez des patients avec MH, à différents stades de la maladie, et ce, après une évaluation des fonctions exécutives.

Tout d'abord, en accord avec les données de la littérature, nous avons fait l'hypothèse d'un déficit exécutif chez les patients avec MH. Les analyses statistiques de notre étude objectivent des différences significatives entre les patients avec MH présymptomatique et symptomatique. Les patients avec MH présymptomatique n'ont fait preuve d'aucune difficulté dans les épreuves exécutives, montrant des performances similaires à celles des sujets témoins. Chez les patients avec MH symptomatique, les performances aux tests neuropsychologiques indiquent une atteinte majeure du fonctionnement cognitif global et du fonctionnement exécutif quand on les compare aux sujets sains et aux patients avec MH présymptomatique. Ces résultats corroborent ceux rapportés précédemment dans la littérature sur le fonctionnement exécutif chez les patients MH (Bachoud-Levi et al., 2001; Watkins et al., 2000; Snowden et al., 2001; Ho et al., 2003).

Ensuite, nous avons évalué la ToM et l'empathie des patients avec MH présymptomatique et symptomatique, en utilisant la tâche du Yoni. Cette tâche, essentiellement basée sur le regard et l'expression du visage, permet d'évaluer les dimensions cognitives et affectives de premier et de second ordre, avec une condition contrôle. L'empathie cognitive et affective a été mesurée à l'aide des questionnaires d'auto-évaluation de l'IRI et de la BES. Nos résultats ne pointent aucune difficulté de ToM cognitive et affective chez les patients avec MH présymptomatique. Etant entendu que certains auteurs rapportent une altération de la reconnaissance des émotions faciales chez les patients avec MH présymptomatique (Novak et al., 2012), on peut supposer l'existence d'une dissociation entre les aptitudes en ToM affective et les capacités de

reconnaissance des expressions émotionnelles. Néanmoins, la littérature dans ce domaine reste controversée. Certaines études rapportent une dissociation entre les aptitudes en ToM et les capacités de reconnaissance des expressions émotionnelles (Phillips et al., 2002; Henry et al., 2006) et d'autres pointent un lien étroit entre ces deux types d'habileté (Buitelaar et al., 1999; Henry et al., 2006). Nos résultats plaident plutôt en faveur d'une dissociation sans pour autant être en mesure d'enrichir la littérature puisque la perception des expressions faciales émotionnelles n'a pas été examinée dans ce travail. Un tout autre profil se dresse chez les patients avec MH symptomatique. Leur capacité de mentalisation est altérée pour les aspects cognitifs et affectifs, en premier et second ordre. Nos observations vont dans le sens de la toute récente méta-analyse de Bora et al. (2016) qui montre que les patients avec MH symptomatique sont moins performants que les sujets contrôles, en particulier pour le test du «Reading the Mind in the Eye» et le «Test des Faux Pas» qui sont les tâches de ToM les plus utilisées dans les travaux sur la cognition sociale dans la MH. Du côté de l'empathie, les performances des patients avec MH présymptomatique et symptomatique, mesurées à l'aide des questionnaires d'auto-évaluation de l'empathie IRI et BES, ne plaident pas en faveur d'un déficit d'empathie cognitive et affective.

Au niveau des réseaux neuroanatomiques sous-tendant ces fonctions, la ToM et l'empathie ont longtemps été considérés comme interchangeable, indiquant un réseau de l'empathie cognitive identique à celui de la ToM affective (Shamay-Tsoory, 2011). Cependant, selon le modèle proposé par Abu-Akel et Shamay-Tsoory (2011), le cortex préfrontal, la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur et le striatum dorsal seraient engagés dans le réseau de ToM cognitive, tandis que les cortex orbitofrontal et ventromédian, le cortex ventral antérieur cingulaire, l'amygdale et le striatum ventral sous-tendraient le réseau de la ToM affective. En ce qui concerne l'empathie affective, des études ont montré que les patients présentant des lésions dans le gyrus inférieur frontal, l'insula, l'amygdale ou le cortex cingulaire étaient déficitaires (Dvash et Shamay-Tsoory, 2014). De récentes publications ont également montré que des dommages à l'hémisphère droit étaient plus susceptibles d'induire des déficiences dans l'empathie affective (Hillis, 2014 ; Herbert et al., 2015). Pathologiquement, la MH se caractérise par une perte neuronale et une atrophie du cerveau progressant avec un gradient ventro-dorsal (Hedreen et Folstein, 1995). Nos résultats confirment l'hypothèse d'une dissociation entre la ToM et l'empathie étant donné que les patients avec MH ne présentent aucune difficulté d'empathie cognitive et affective alors que leur capacité de mentalisation en ToM cognitive et affective est altérée. De plus, aucune corrélation significative n'apparaît entre les mesures à la ToM et les mesures d'empathie à l'IRI et la BES et ce, dans les deux groupes

de patients avec MH. Deux hypothèses peuvent être soulevées pour tenter d'expliquer ces résultats inattendus. Le premier renvoie à un point méthodologique : la ToM cognitive et la ToM affective ont été évaluées à l'aide de mesures objectives alors que l'empathie cognitive et l'empathie affective ont été évaluées à l'aide de mesures subjectives (questionnaires d'auto-évaluation). Le second renvoie au fait que chez les patients avec MH, les facultés de conscience de soi des capacités cognitives ou émotionnelles sont affaiblies (Hoth et al., 2007; Duff et al., 2010) et qu'il existe certaines différences entre les mesures objectives et subjectives de l'empathie (Devlin et al., 2014; Johnstone et al., 2015).

Pour compléter notre étude, nous avons tenté de montrer l'existence d'un lien entre le fonctionnement exécutif et les mesures de la ToM et celles de l'empathie à l'IRI et la BES. Selon Carlson et Moses (2001), le fonctionnement exécutif se développerait de manière parallèle à la ToM, ce que l'on retrouve dans certaines études qui ont montré une corrélation entre les performances à la ToM et les fonctions exécutives chez les patients avec MH symptomatique (Brüne et al., 2011; Allain et al., 2011b; Brunet et al., 2000 ; Eddy et Rickards, 2012). Nos résultats ne vont pas dans ce sens car les niveaux exécutifs des patients avec MH présymptomatique et symptomatique ne sont pas prédictifs du niveau de ToM. Toutefois, il est possible d'observer une association de ces troubles (trouble des fonctions exécutives et troubles de la ToM) sans que ces deux types de dysfonctionnement ne soient liés statistiquement (Rowe et al., 2001; Havet-Thomassin et al., 2006). Nos résultats tendent à montrer une indépendance de ces deux niveaux (ToM et fonctions exécutives) bien que relevant tous deux des régions frontales. Ainsi, la ToM renvoie à un domaine spécifique reposant sur un substrat anatomique précis (Frith et al., 1991; Leslie et Roth, 1993; Baron-Cohen, 1995; Frith et Frith, 1999), ce qui corrobore l'hypothèse modulaire de la ToM soutenue par Happé et al. (2001).

Capacités de prise de décision dans la MH

Dans un second temps, il nous a semblé pertinent et contributif d'évaluer les capacités de prise de décision chez les patients et les animaux tgHD et BACHD avec MH, à un stade présymptomatique et symptomatique. La prise de décision en situation d'incertitude et risquée chez les patients avec MH a été respectivement mesurée à l'aide de l'IGT et du GDT, après avoir évalué le fonctionnement exécutif à l'aide de tests neuropsychologiques et l'impulsivité à l'aide de l'échelle de la BIS. Chez les animaux tgHD et BACHD, la prise de décision a été évaluée à l'aide du RGT et, chez les rats TgHD, l'impulsivité a été mesurée à l'aide des tests du DD et du DRL.

Tout d'abord, nous avons fait l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif chez les patients avec MH symptomatique étant donné que ces troubles sont probablement parmi les mieux documentés dans la MH. Ils perturbent la flexibilité, l'inhibition, la planification, la réalisation des activités cognitives complexes (voir par exemple Craufurd et Snowden, 2002; Watkins et al., 2000; Allain et al., 2004, 2005, 2011b). Les analyses statistiques de notre étude objectivent des différences significatives entre les patients avec MH présymptomatique et symptomatique. Les patients avec MH présymptomatique n'ont fait preuve d'aucune difficulté dans les épreuves exécutives, réalisant des performances similaires à celles des sujets témoins. Toutefois, chez les patients avec MH symptomatique, les performances indiquent une atteinte majeure du fonctionnement cognitif global et du fonctionnement exécutif en regard de ceux des sujets sains.

Concernant la prise de décision, les résultats à l'IGT et au GDT indiquent que les patients avec MH présymptomatique ne présentent aucune difficulté à faire des choix avantageux comparés aux sujets sains. Cela suggère, qu'ils sont capables de prendre des décisions selon 2 modalités : (1) lorsque la déduction des options les plus favorables à long terme est rendue difficile par la variabilité des gains et des pertes d'argent ; (2) lorsqu'il s'agit de faire un choix entre 2 options dont la probabilité de gain est explicitement indiquée. A contrario, les patients avec MH symptomatique présentent un profil inverse. Ils ne parviennent pas à faire des choix avantageux à l'IGT et ce, plus particulièrement dans les derniers blocs. En revanche, au GDT, en situation risquée, lorsque le contexte est explicite, ils sont capables d'adopter les bonnes stratégies en maintenant leurs choix vers les options les moins risquées et ainsi, optimiser leurs gains. De manière plus précise, les résultats de cette étude montrent que les patients avec MH présymptomatique ont tiré plus de cartes dans les tas avantageux (C-D) alors qu'à un stade symptomatique, les patients se sont davantage tournés vers les tas désavantageux (A-B). Ces observations vont dans le sens de certaines études qui ont montré qu'à un stade précoce de la maladie, la capacité de prise de décision des patients avec MH était intacte (Watkins et al., 2000 ; Holl et al., 2013), alors qu'à un stade avancé elle était altérée (Stout et al., 2001 ; Campbell et al., 2004 ; Eddy et Richards, 2012), ce qui montre qu'au fur et à mesure que la maladie progresse, la capacité à discerner entre des choix avantageux et désavantageux devient difficile. Chez les animaux tgHD et BACHD symptomatiques, les performances au RGT montrent des similitudes avec celles des patients avec MH symptomatique. Les rats tgHD femelles, âgées de 15 mois ne parviennent pas à maintenir une stratégie optimale, montrant des difficultés à résister à des options qui sont immédiatement plus gratifiantes, et donc, de contrôler leur comportement afin d'optimiser leurs gains en fin de session. Les animaux

BACHD et WT montrent des préférences similaires pour les options avantageuses. Cependant, au regard de l'effet de l'âge, les rats BACHD moyens (8 mois) et jeunes (2 mois) sont plus performants que les rats vieux (18 mois), indiquant que plus la maladie progresse, plus la capacité de discerner entre les options avantageuses et désavantageuses est diminuée contrairement aux rats WT pour lesquels aucune différence de performance n'est observée dans les 3 âges.

Par ailleurs, nous avons cherché à montrer s'il pouvait exister un lien entre les fonctions exécutives, l'impulsivité et la prise de décision chez les patients avec MH présymptomatique et symptomatique. Tout d'abord, les résultats à l'échelle de la BIS n'indiquent aucun signe d'impulsivité chez les patients avec MH présymptomatique et symptomatique, que ce soit pour l'impulsivité cognitive ou affective. De plus, aucune corrélation n'apparaît entre les performances de prise de décision et l'impulsivité et ce, dans les 2 groupes de patients avec MH. En ce qui concerne la relation entre la prise de décision et l'impulsivité, Bechara et al. (2000a) ont établi une distinction entre impulsivité cognitive et impulsivité motrice. L'impulsivité motrice correspondrait aux capacités d'inhibition comportementales, c'est-à-dire la capacité à réprimer ou supprimer un comportement qui n'est pas ou plus adapté après un changement de règle. L'impulsivité cognitive serait une forme plus complexe de comportement, comme la capacité à tolérer un délai d'attente avant l'obtention d'une récompense (Bechara et al. 2000a). L'impulsivité motrice serait l'expression du fonctionnement exécutif (capacité à inhiber un comportement) alors que l'impulsivité cognitive correspondrait plus à un trait comportemental ou de personnalité). Les résultats obtenus chez nos patients avec MH symptomatique sont différents de ceux obtenus par Bechara et al. (2000) chez les patients cérébrolésés. Ces auteurs ont postulé que de mauvaises performances à l'IGT étaient probablement dues à des troubles associés à une impulsivité cognitive et non pas à une incapacité à inhiber un comportement. Dans notre étude, nous n'avons pas rapporté de signe d'impulsivité au questionnaire de la BIS chez les patients avec MH présymptomatique et symptomatique. Comme mentionné plus haut, la portée de ces données peut être considérée comme limitée étant donné que l'utilisation d'un questionnaire d'auto-évaluation ne tient pas compte de l'anosognosie des patients MH symptomatiques. Ainsi, il est possible que la mesure de l'impulsivité utilisée ici ne soit pas fiable.

Les tests d'impulsivité des animaux transgéniques TgHD et BACHD, mesurée à l'aide du RGT, du DD et du DRL, montrent des résultats intéressants. A la tâche du RGT, les rats tgHD symptomatiques (15 mois) sont moins efficaces que les WT pour réaliser leur choix avec un optimum d'efficacité. Les performances des rats BACHD restent équivalentes à celles des rats

WT jusqu'à l'âge de 18 mois, mais on peut supposer (bien que nous ne l'ayons pas testé) qu'ils pourraient être déficitaires dès 15 mois. Le modèle TgHD (51 répétitions CAG) est considéré comme un modèle tardif de la maladie, c'est-à-dire que les symptômes apparaissent à un âge avancé. Le modèle BACHD (91 répétitions CAG) est considéré comme un modèle précoce avec un âge symptomatique autour de 4 à 5 mois. Il est donc surprenant que les animaux BACHD ne soient pas moins performants au test du RGT que les animaux TgHD comme tenu de la complexité de la tâche et des différentes opérations cognitives nécessaires pour l'évaluation optimale des choix à réaliser. Je voudrais juste mentionner que les animaux TgHD utilisés dans les expériences sont des animaux homozygotes car dans nos expériences précédentes il était difficile de montrer des altérations chez des animaux hétérozygotes, alors que les BACHD testés sont des animaux hétérozygotes car il semble que les animaux homozygotes soient difficilement viables (communication personnelle de H.P. Nguyen).

Aux tâches de DD et DRL, l'impulsivité est très importante chez les animaux TgHD âgés de 15 mois, indiquant ainsi une impulsivité d'action et une impulsivité cognitive, non corrélées à la prise de décision (RGT). Il est à noter qu'une impulsivité dans les tests de DD et de dRL chez les rats BACHD jeunes, âgés de 4/5 mois a également été montrée par l'équipe (Manfré et al., 2006). L'ensemble de ces résultats indiquent que chez les animaux avec MH, l'impulsivité d'action et l'impulsivité de choix, peuvent être présentes aux stades présymptomatique et symptomatique de la maladie. Il est dommage qu'à ce jour, ces formes d'impulsivité n'aient jamais été évaluées chez les patients avec MH.

En conclusion, les déficits cognitifs observés dans la MH sont similaires à ceux observés après des lésions dans les régions du cortex préfrontal (PFC) ou dans d'autres conditions neurologiques ou psychiatriques qui perturbent le fonctionnement dans les lobes frontaux ou les ganglions de la base (Watkins et al., 2000). Ainsi, les patients MH montrent des déficits cognitifs de type fronto-striataux avec des difficultés particulières dans les fonctions exécutives. Néanmoins, une étude réalisée par Watkins et al. (2000) chez des patients MH à un stade précoce de la maladie a montré que contrairement aux sujets atteints de lésions préfrontales, la qualité de la prise de décision de ces patients restait intacte par rapport aux sujets contrôles. Nos données chez les rats MH sont concordantes avec nos résultats chez les patients avec MH. Les rats MH jeunes n'ont montré aucune différence quant à la qualité de la prise de décision par rapport aux rats WT. Toutefois, cette performance de choix s'est montrée aggravée avec l'âge chez les rats MH contrairement aux rats WT, de la même manière que les patients avec MH symptomatique se sont montrés moins performants que les sujets sains et que les patients avec MH présymptomatique. Ces difficultés de choix observés chez l'homme et

l'animal avec MH sont probablement liées à un déficit de mémoire de travail et de flexibilité comportementale. Chez l'homme, des études lésionnelles et d'imagerie indiquent que les régions dorsales du cortex préfrontal (CPFdl), associées au fonctionnement de la mémoire de travail, sont nécessaires à la réussite de l'IGT (Bechara et al., 1998; Bechara et Martin, 2004; Fellows, 2004; Manes et al. 2002). Ces déficits de mémoire de travail sont retrouvés chez les animaux tgHD dans les paradigmes sollicitant à la fois l'hippocampe et le striatum (Zeef et al., 2012a; Zeef et al., 2012b; Kirch et al., 2013). La flexibilité comportementale est essentielle pour prendre de bonnes décisions. Elle a été testée chez des patients atteints du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm) (Fellows et Farah, 2005). Dans une version modifiée de l'IGT, où les pertes interviennent beaucoup plus tôt que dans la version classique de l'IGT, les participants, dès les premiers choix de ces options, n'ont plus besoin d'inverser leur préférence, car la dimension défavorable de ces options peut être rapidement évaluée. Dans cette nouvelle condition, les sujets CPFvm sont aussi performants que les individus « contrôles ». Ce résultat suggère que le trouble de prise de décision des sujets CPFvm serait dû à un problème de flexibilité comportementale et une incapacité à inverser une préférence suite à un nouvel apprentissage (« reversal learning »). De même, chez des rats tgHD âgés de 9 mois, des troubles de la flexibilité ont été rapportés dans les tâches d'inversion (Fink et al., 2012), des persévérations et/ou des réponses prématurées (Kantor et al., 2006). Ces déficits ont été mesurés à l'aide du SORT test (« Spatial Operant Reversal Test »), similaire au WCST chez les patients avec MH. Comme chez l'humain, l'animal doit s'adapter en faisant preuve de flexibilité. Cette tâche met en jeu des formes complexes de flexibilité où un organisme doit cesser de répondre à un stimulus auparavant important et concentrer ses réponses sur un stimulus précédemment redondant. Ce type de tâche est bien souvent utilisé lors d'associations stimulus-récompense où l'animal est entraîné à discriminer cette association. Lorsqu'il y parvient, la règle change et le stimulus n'est dorénavant plus lié à la récompense. De plus, l'animal commet beaucoup de réponses persévératives tandis que les patients avec MH commettent plus d'erreurs persévératives que les sujets sains.

Outre les troubles exécutifs, notre étude rapporte des troubles de la prise de décision en situation ambiguë dans des tâches similaires chez les patients et les animaux avec MH. Ces tâches exigent de bonnes capacités exécutives pour la planification des actions, la mémorisation d'éventualités permettant l'anticipation des conséquences, l'inhibition des comportements précédemment récompensés lorsqu'ils sont présentés avec les éventualités modifiées (persévération/manque de flexibilité). Les rats tgHD et BACHD présentent des difficultés de self-control et d'inhibition. Les troubles du contrôle inhibiteur sont rapportés dans différentes

pathologies neurologiques comme le trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) ou la maladie d'Alzheimer (Barkley et al., 1997; Rochat et al., 2008) et les déficits d'inhibition sont rapportés chez les patients avec MH au test du Stroop (Snowden et al., 2001, 2002). La capacité de self-control représente la faculté que nous possédons d'inhiber, de contrôler et de sélectionner nos comportements. Elle est une qualité extrêmement utile à la vie sociale. Elle est également utile pour prendre de bonnes décisions. Cao et al. (2006) ont montré une augmentation croissante, avec l'âge, des actions prématurées/impulsives chez des rats TgHD par rapport aux WT sur une tâche de « Choice Reaction Time ». Nos résultats ont montré une corrélation entre les performances au DD et au DRL chez les rats tgHD, qui n'existe pas chez les rats WT, indiquant ainsi une corrélation positive entre impulsivité d'action et impulsivité de choix. D'autres études, chez le rongeur et l'humain, ont montré une absence de corrélation entre l'impulsivité d'action et l'impulsivité de choix, indiquant que les 2 types d'impulsivité reposent sur des mécanismes neurobiologiques distincts (Lejuez et al., 2003; Winstanley et al., 2004; Reynolds et al., 2006; Diergaarde et al., 2008; Broos et al., 2012; Simon et al., 2013). Selon Bechara (2005), la maîtrise de soi ou « self-control » émerge de l'interaction dynamique entre 2 systèmes : (1) un système impulsif, dans lequel l'amygdale joue un rôle crucial dans le déclenchement des signaux affectifs et émotionnels induits par les récompenses immédiates, et (2) un système réflexif dans lequel le cortex préfrontal et le cortex orbitofrontal sont indispensables dans le déclenchement des signaux affectifs et émotionnels associés aux récompenses à long terme. Ainsi, les patients atteints de lésions sélectives de l'amygdale ont des scores plus faibles dans les tâches de décisions ambiguës (Brand et al., 2007) et ne réagissent pas aux stimuli (punition/récompense) utilisés comme « marqueurs somatiques » pour guider leur décision (Gupta et al., 2011). En outre, les patients avec MH présentent une réduction du volume de l'amygdale (Thieben et al., 2002; Rosas et al., 2003; Depue et al., 2014; Dogan et al., 2014), ce qui a également été montré chez les rats TgHD (Faure et al., 2011). L'hypothèse de 2 circuits neurobiologiques distincts peut signifier qu'une altération de l'amygdale pourrait jouer un rôle clé dans l'impulsivité motrice, alors qu'un dysfonctionnement des cortex préfrontal et orbitofrontal serait responsable de l'impulsivité cognitive. Chez les patients et les rats MH, les deux circuits semblent être simultanément atteints.

Interaction entre prise de décision et émotion

Dans un troisième temps, nous nous sommes intéressés à la modulation émotionnelle chez les patients avec MH symptomatique et les animaux BACHD, modèle de la MH, à différents âges. Le but était de tester l'effet d'une modulation émotionnelle positive/neutre et négative sur les capacités à prendre des décisions.

Pour tester l'interaction émotion/cognition, nous avons induit un changement d'état émotionnel (chez des patients avec MH par présentation de séquences de films neutre vs peur) et chez des rats BACHD à différents âges (2 mois, 8 mois et 18 mois) par présentation de boulettes de chocolat ou de chocs électriques indépendamment de la tâche. Il est important de rappeler que les conditions d'expérimentation n'ont pas été identiques chez les patients et les animaux. Pour ces derniers, 24 heures après le test du RGT, les animaux BACHD ont été soumis à une seconde séance de RGT pendant 30 minutes, suivie immédiatement, dans le même contexte, par 10 minutes de distribution sporadique de boulettes de sucrose aromatisées au chocolat ou de chocs électriques indépendants du comportement du rat, puis de 30 minutes de RGT, servant à mesurer les performances des animaux. Les résultats ont montré que l'induction d'une émotion négative induite par un film de peur tend à diminuer les choix avantageux des patients avec MH. Chez les animaux, la modulation émotionnelle positive n'a pas d'effet sur la qualité des choix des rats BACHD, alors qu'elle impacte la qualité des choix des animaux WT de 18 mois. La qualité des choix réalisés par les rats BACHD et les rats WT, quel que soit leur âge, n'est pas impactée par la modulation négative induite par les chocs électriques. Cependant, la modulation (positive ou négative) impacte quand même le comportement en réduisant le comportement exploratoire des animaux au cours de la tâche (30 minutes de RGT post boulettes de chocolat ou post chocs électriques).

En conclusion, ces études indiquent que les patients avec MH présentent une sensibilité pour les émotions négatives, susceptible de modifier leur comportement face à une situation décisionnelle. Ces résultats ne vont pas dans le sens des études montrant une altération de la reconnaissance des émotions positives et négatives chez des patients avec MH symptomatique (Sprenkelmeyer et al., 1996; Snowden et al., 2008; Paradiso et al., 2008; Eddy et al., 2011; Robotham et al., 2011; Rees et al., 2014) et présymptomatique (Henley et al., 2012; Novak et al., 2012; Scahill et al., 2013). La sensibilité des patients avec MH pour les émotions négatives va dans le sens des résultats de notre première étude, montrant qu'à un stade présymptomatique et symptomatique de la MH, les patients ne rapportent pas de difficultés d'empathie. Leurs capacités à produire des expressions faciales, à inférer des états mentaux à autrui sont altérées,

tandis que leur compréhension des émotions et leur capacité à les ressentir sont préservées (Trinkler et al., 2011). Ces observations laissent à penser, que chez les patients avec MH, lorsque les émotions négatives sont présentées en situation «dynamique», comme c'est le cas dans notre étude (séquences de films), elles sont mieux perçues et ressenties que lorsqu'elles sont présentées en situation «statique» (reconnaitances des émotions de base, Ekman, 1976), de même qu'une émotion d'intensité faible ou forte ne produira pas les mêmes comportements. En d'autres termes, lorsque les émotions sont mimées, verbalisées, gestualisées, et que toutes ces modalités perceptives entraînent des modifications physiologiques, alors l'émotion est vécue et ressentie par les patients avec MH. Certains ont proposé la définition suivante : « *les émotions sont le résultat de l'interaction de facteurs subjectifs et objectifs* » (Goutte, 2011). D'ailleurs, il a été démontré que les stimuli émotionnels sont mieux reconnus dans les tâches dynamiques par rapport aux stimuli statiques chez des patients atteints du syndrome d'Asperger (Kätsyri, 2006). L'exploration visuelle de stimuli faciaux est beaucoup plus efficace avec des stimuli dynamiques par rapport à des stimuli statiques chez des sujets sains (Horstmann et al., 2009). Certaines structures du lobe temporal semblent être dédiées au traitement de ces mouvements faciaux (Krolak-Salmon et al., 2006) et leur activation doit probablement faciliter la reconnaissance des visages dynamiques. De ce fait, il serait intéressant de reproduire cette étude chez les patients avec MH, en mesurant l'activité cérébrale durant l'exécution d'une tâche dynamique et d'une tâche statique afin de mieux se rendre compte des circuits neuronaux impliqués dans ces 2 processus. Par ailleurs, Paradiso et al. (2008) ont décrit, chez des patients Huntington, une perte de contrôle émotionnel, une plus grande anxiété, une dépression mais une réponse avec une plus grande excitation, colère ou peur (dysphorie) lors de changements dans l'environnement des patients que chez les contrôles sains. Des analyses d'imagerie (PET) ont confirmé une activité relativement faible dans les parties dorsales et ventrales du lobe préfrontal, en plus d'une activité relativement faible dans le lobe pariétal, le thalamus, le cervelet droit et le noyau caudé chez les patients atteints de la maladie de Huntington par rapport aux sujets sains. De même, certaines études ont montré un lien entre les difficultés de prise de décision et le niveau de stress ou d'anxiété élevé des rongeurs (de Visser et al., 2011) et qu'un environnement isolé affecte la capacité des animaux à effectuer une tâche de prise de décision, en optant pour des choix désavantageux (Zeeb et al., 2012). Chez les humains, le stress aigu (Van den Bos et al., 2009) ou l'anxiété (Miu et al., 2008; de Visser et al., 2011) affectent également l'efficacité de leurs choix à l'IGT, montrant qu'un stress provoqué par l'anticipation d'une présentation orale en public altérerait les capacités de prise de décision (Preston et al., 2007). Dans notre étude, même si les chocs électriques peuvent être considérés

comme un stress, ils n'altèrent pas la qualité de la prise de décision chez les rats BACHD, ce qui peut être mis en relation avec l'hypo-anxiété observée par Yu-Taeger et collègues (2012) ou les moindres réactions comportementales aux stress (freezing) décrites par Abada et al. (2013) et que nous avons retrouvées au sein de notre équipe dans diverses tâches mesurant le stress et l'anxiété. Par ailleurs, il est difficile d'identifier un lien entre l'état émotionnel et les difficultés de prise de décision chez les patients avec MH.

Limites et perspectives

Notre première étude sur la ToM comporte plusieurs limites méthodologiques. Tout d'abord, compte tenu de la petite taille de l'échantillon des deux groupes de patients avec MH, notre étude doit être considérée comme exploratoire. Deuxièmement, comme mentionné précédemment, nos résultats aux questionnaires d'auto-évaluation de l'IRI et de la BES sont à prendre avec beaucoup de précaution étant donné que les patients avec MH peuvent présenter une anosognosie. L'utilisation d'un matériel différent telle que la conductance cutanée (Hein et al., 2011) aurait probablement donné lieu à des résultats plus complets et aurait été plus appropriée pour une mesure objective de l'empathie. Troisièmement, les performances des patients avec MH présymptomatique à la ToM est également à prendre avec précaution. Un récent travail de Sabbagh (2004) a examiné les bases neuro-anatomiques de la ToM à partir de travaux réalisés chez le sujet autiste. Plusieurs auteurs s'accordent aujourd'hui pour dire que le raisonnement de ToM pourrait regrouper deux processus séparés (voir Tager-Flusberg, 2001): la capacité à décoder les états mentaux d'autrui à partir de détails directement observables (comme les expressions faciales qui reposeraient sur le circuit orbito-frontal/médial temporal de l'hémisphère droit); d'autre part, il y aurait la capacité à raisonner à partir de l'état mental d'autrui (non visible, impalpable) qui reposerait davantage sur les régions frontales médianes gauches. De manière plus précise, ces auteurs soutiennent l'idée d'une dissociation dans la ToM entre le décodage des états mentaux et le raisonnement réalisé sur la base des états mentaux. Sur la base de cette division, il est possible que la tâche visuelle du Yoni évalue principalement le mécanisme de décodage. Dans cette optique, afin de compléter nos données, il serait intéressant d'évaluer le mécanisme de raisonnement chez les patients MH présymptomatiques qui ont montré une préservation de la ToM. Une quatrième limite méthodologique de notre étude est l'absence de mesure du temps de réaction dans la tâche du Yoni. Il est possible que les différences subtiles observées entre les patients avec MH présymptomatique et symptomatique puissent être liées à un temps plus lent à répondre à la tâche.

Notre second travail sur la prise de décision chez les patients avec MH présymptomatique et symptomatique et les animaux HD montrent des limites méthodologiques. Tout d'abord, cette étude ne nous permet pas d'établir une comparaison des performances en prise de décision entre les patients avec MH présymptomatique et des rats tgHD à un âge précoce, étant donné que les animaux de notre étude étaient des rats tgHD femelles âgés de 15 mois. Il serait donc intéressant de reproduire cette étude sur des animaux tgHD plus jeunes et chez rats tgHD mâles, car l'effet du genre sur les capacités de prise de décision en RGT est une vraie question. Cette question a été abordée chez l'homme (Bolla et al., 2004 ; van den Bos et al., 2013) et chez la souris (van den Bos et al., 2006). Dans le test de l'IGT, ces travaux indiquent des différences intéressantes qui pourront facilement être testées dans le RGT. Chez l'homme, Bolla et al. (2004) ont étudié les différences liées au sexe dans l'exécution de la tâche de l'IGT auprès de 20 sujets sains (10 femmes et 10 hommes). L'activité cérébrale a été mesurée pendant l'exécution de la tâche de l'IGT. Les résultats ont révélé que les hommes étaient plus performants (en moyenne) que les femmes lors de l'IGT : ils choisissent significativement plus de cartes favorables que les femmes. Par ailleurs, lors de l'exécution de l'IGT, l'étude d'imagerie, a révélé une activation différentielle des régions frontales entre les hommes et les femmes. Les hommes présentaient une activité dans de vastes régions neurales telles que le cortex orbitofrontal droit (COF), le cortex préfrontal dorsolatéral droit (CPFdl) ainsi que le cortex orbitofrontal latéral gauche (COF). A contrario, chez les femmes, seul le cortex orbitofrontal gauche médian était activé (COF) (Bolla et al., 2004). L'étude récente de van den Bos et al. (2013) vient étayer ces observations, en montrant que les femmes auraient besoin de 40 à 60 essais complémentaires pour atteindre le même niveau de performances que les hommes à la tâche de l'IGT (van den Bos et al., 2013). Chez la souris, van den Bos et al. (2006) ont étudié les différences liées au sexe dans l'exécution d'une tâche de prise de décision auprès de 10 souris (5 mâles et 5 femelles). Les auteurs ont développé cette tâche dans le but futur d'explorer les bases neurobiologiques de la prise de décision chez la souris et le rat. Comme dans l'IGT, les rats déterminent progressivement quelles sont les options les plus favorables à long terme (faible gain immédiat associé à de faibles pénalités mais gain important de nourriture sur le long terme). Ils sont capables (comme chez l'homme) de déduire et de choisir les options les plus favorables mais au cours de nombreuses sessions journalières de test, alors qu'une seule session est nécessaire dans le cas de l'IGT. Les résultats ont montré un effet du genre sur les performances en test. Les souris mâles ont mieux choisi les options les plus favorables à long terme comparés aux souris femelles. Par ailleurs, les performances des

animaux étaient sensibles à la modulation du niveau de 5HT et de DA. La modulation de ces deux systèmes largement impliqués dans la réalisation de l'IGT et l'évaluation de la récompense au cours du cycle pourrait expliquer les différences de capacités de prise de décision selon le sexe (van den Bos et al., 2006). La DA est un neuromodulateur qui joue un rôle important dans les comportements dirigés vers un but. Il est impliqué dans le système de récompense et l'apprentissage associatif. Le système sérotoninergique (5HT) est impliqué dans le contrôle de nombreux comportements et processus physiologiques tels que l'humeur, le rythme circadien et certains types de comportements affectifs (Bear et al. 2001). Des dysfonctionnements sérotoninergiques (5HT) induisent différents troubles comportementaux comme des troubles de type impulsif ou encore de l'anxiété (Hollander et Rosen, 2000). Ces deux processus sont essentiels pour la prise de décision et joue un rôle important en ce qui concerne les troubles de l'humeur comme la dépression (Hollander et Rosen, 2000). De même, des dysfonctionnements sérotoninergiques (5HT) induisent différents troubles comportementaux comme des troubles de type impulsif ou encore de l'anxiété. Ces résultats comportent des implications cliniques importantes et fournissent des preuves évidentes à l'appui du dimorphisme sexuel du cerveau. De plus, les performances au questionnaire d'auto-évaluation de la BIS n'ont montré aucun déficit d'impulsivité chez les patients avec MH présymptomatique et symptomatique. Là encore, ces données sont à reconsidérer étant donné que certains patients avec MH présentent une anosognosie. Il serait intéressant d'utiliser des tâches plus objectives comme celles utilisées pour évaluer l'impulsivité des animaux HD, à savoir le DD et le DRL. Ainsi, il sera possible (1) de tester s'il existe un lien entre l'impulsivité et les performances en prise de décision et (2) de montrer la présence ou l'absence de corrélation entre l'impulsivité d'action et l'impulsivité de choix (Lejuez et al., 2003; Winstanley et al., 2004; Reynolds et al., 2006; Diergaarde et al., 2008; Broos et al., 2012; Simon et al., 2013). Chez l'homme, Bechara et al. (2000a) ont postulé que de mauvaises performances n'étaient pas forcément dues à une incapacité à inhiber un comportement, mais pourraient être dus à des troubles associés à une impulsivité cognitive (Bechara, 2005). Des résultats obtenus chez des sujets sains vont dans le sens de cette hypothèse (Crone, 2003). Ils montrent que de mauvaises capacités de prise de décision sont associées à de l'impulsivité cognitive mais non à des troubles d'inhibition comportementale. Plus récemment, l'étude de Franken et al. (2008) chez les sujets sains, montrent que les sujets présentant un degré d'impulsivité élevé ont de moins bonnes performances à l'IGT que celles présentant un degré d'impulsivité plus faible. Plus précisément, les sujets avec une grande impulsivité présentent des faiblesses dans l'apprentissage des associations gains/pertes afin de prendre des décisions

appropriées. Par ailleurs, ils montrent des difficultés à adapter leur comportement en fonction des changements dans les contingences. Ces résultats viennent appuyer l'idée d'une association entre l'impulsivité et la prise de décision. De plus, comme cela a été fait dans notre étude et dans d'autres études chez le rongeur et l'humain, il nous aurait été possible de montrer la présence ou l'absence de corrélation entre l'impulsivité d'action et l'impulsivité de choix (Lejuez et al., 2003; Winstanley et al., 2004; Reynolds et al., 2006; Diergaarde et al., 2008; Broos et al., 2012; Simon et al., 2013).

Enfin, l'étude sur la modulation émotionnelle chez les patients avec MH et les rats BACHD de différents âges doit être considérée comme exploratoire compte tenu de l'absence de littérature sur le contrôle émotionnel des patients avec MH et des animaux BACHD. Une manière d'aborder le contrôle émotionnel de ces deux espèces serait de l'examiner sous l'angle du postulat des marqueurs somatiques comme l'ont fait Bechara et al. (1997). Ces auteurs ont montré qu'au cours de l'IGT, les sujets contrôles présentaient une amplification progressive de leur réponse électrodermale, avant la sélection des options dont les conséquences sont très négatives ou risquées, en comparaison des options favorables. Cette réaction électrodermale (RE) signifierait, de façon inconsciente, les options défavorables et guiderait le choix de l'individu vers les options les plus favorables à long terme et avant même que le sujet n'ait conscience de l'intérêt à long terme de ces options (Bechara et al., 1997; Bechara et al., 1996). Ainsi, en mesurant le rythme cardiaque, la pression sanguine ou encore la température des patients avec MH et des animaux BACHD, nous serions en mesure de vérifier (1) si les patients avec MH et les animaux BACHD présentent des variations de leurs réponses somatiques en anticipation d'un choix favorable *vs.* défavorable lors de l'IGT et du RGT, (2) s'il y a un lien entre l'expression de ce signal biologique et les performances comportementales des patients avec MH et des animaux, ce qui serait dans la lignée de la théorie des marqueurs somatiques et (3) si une hypersensibilité aux récompenses des animaux non performants est associée à une augmentation de l'amplitude de ces signaux somatiques, comme cela a été observé chez l'homme. Chez les animaux, l'enregistrement de mesures du rythme cardiaque, de la pression sanguine ou de la température à distance est possible grâce à des techniques de télémétrie. Cette technique non invasive est utilisée pour enregistrer en continu des paramètres physiologiques tels que les données et tracés de pression artérielle, d'électro-cardiographie, d'électro-encéphalographie ou d'activité électrique musculaire (électro-myogramme du diaphragme, de l'intestin...), de température, d'activité. En pratique, l'implant contenant à la fois un ou plusieurs «capteurs» (par exemple des électrodes ou des capteurs de pression) est un

«émetteur» implanté chirurgicalement. Il en existe des modèles miniaturisés destinés aux rongeurs. Selon le cas, le «récepteur» est placé sous la cage (pour les rongeurs) ou dans l'enclos (pour les gros animaux).

L'ensemble de nos résultats montre qu'il est possible d'identifier des opérations fondamentales et des substrats neurobiologiques communs entre les espèces et dans des conditions similaires de test chez l'homme à l'animal. Cette équivalence des fonctions exécutives permet alors d'extrapoler les processus cognitifs et neurobiologiques d'une espèce à l'autre (Blaisdell et al., 2006). Cela permet également de pointer la validité des modèles animaux tgHD et BACHD dans la MH, et d'envisager des essais d'actions thérapeutiques plus ciblées en fonction des opérations cognitives atteintes.

BIBLIOGRAPHIE

A

-
- Abada, Y.S.K., Nguyen, H.P., Ellenbroek, B., Schreiber, R. (2013a). Reversal learning and associative memory impairments in a BACHD rat model of Huntington's disease. *Plos One*, 8(10), e71633.
- Abada, Y.S.K., Nguyen, H.P., Schreiber, R., Ellenbroek, B. (2013b). Assessment of motor function, sensory motor Gating and recognition memory in a novel BACH transgenic rat model for Huntington's disease. *Plos One*, 8(7), e68584.
- Abe, H., Ishida, Y., Novaka, H., Iwasaki, T. (2009). Functional difference between rat perirhinal cortex and hippocampus in object and place discrimination tasks. *Behavioural Brain Research*, 197(2), 388–397.
- Abu-Akel, A., Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, 49, 2971–84.
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 169-177.
- Adolphs, R. (2008). Fear, faces and the human amygdala. *Current Opinion Neurobiology*, 18(2), 166–172.
- Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A.W., Calder, A.J., Phelps, E.A., Anderson, A. (1999). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, 37, 1111-1117.
- Aggleton, J.P., Pearce, J.M. (2001). Neural systems underlying episodic memory: insights from animal research. *The Royal Society*, 356, 425-489.
- Albert, M.L., Feldman, R.G., Willis, A.L. (1974). The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 37, 121-130.

- Alexi, T., Hughes, P.E., Faull, R.L., & Williams, C. E. (1998). 3-Nitropropionic acid's lethal triplet: cooperative pathways of neurodegeneration. *Neuroreport*, *9*, 57-64.
- Allain, P., Gaura, V., Fasotti, L., Chauvire, V., Prundean, A., Sherer-Gagou, C. et al. (2011a). The neural substrates of script knowledge deficits as revealed by a PET study in Huntington's disease. *Neuropsychologia* *49*, 2673-2684.
- Allain, P., Havet-Thomassin, V., Verny, C., Gohier, B., Lancelot, C., Besnard, J. et al. (2011b). Evidence for deficits on different components of theory of mind in Huntington's disease. *Neuropsychology* *25*, 741-751.
- Allain, P., Aubin, G., Le Gall, D. Cognition sociale et neuropsychologie. Solal: Marseille, 2012.
- Allain, P. (2013). Neuropsychologie et prise de décision. *Revue de Neuropsychologie*, *5*, 1-84.
- Allain, P., Verny, C., Aubin, G., Bonneau, D., Dubas, F., & Le Gall, D. (2004). Arrangements de scripts dans la maladie de Huntington. *Revue Neurologique*, *160*, 434-440.
- Allain, P., Verny, C., Aubin, G., Pinon, K., Bonneau, D., Dubas, F., Le Gall, D. (2005). Arithmetic word-problem-solving in Huntington's disease. *Brain & Cognition*, *57(1)*, 1-3.
- Arkes, H.R., Herren, L.T., Isen, A.M. (1988). The role of potential loss in the influence of affect on risk-taking behavior. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, *42*, 181,193.
- Aylward, E.H., Codori, A.M., Rosenblatt, A., Sherr, R.N., M., Brandt, J., Stine, O.C. et al. (2000). Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stage of Huntington's disease. *Movement Disorders*, *15(3)*, 552-560.

B

- Bach, D.R., Weiskopf, N., Dolan, R.J. (2011). A stable sparse fear memory trace in human amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 31(25), 9383-9389.
- Bari, A., Robbins, T.W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44-79.
- Barkley, R. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychology Bulletin*, 121, 65–94.
- Bachoud-Levi, A.C., Maison, P., Bartolomeo, P., Boisse, M. F., Dalla Barba, G., Ergis, A. M. et al. (2001). Retest effects and cognitive decline in longitudinal follow-up of patients with early HD. *Neurology*, 56, 1052-1058.
- Baird, A.D., Scheffer, I.E., Wilson, S.J. (2011). Mirror neuron system involvement in empathy: A critical look at the evidence. *Social Neuroscience*, 6(4), 327-335.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21, 37-46.
- Baron-Cohen, S. (1990). Autism: A specific cognitive disorder of & Isquo; Mind-blindness. *International Review of Psychiatry*, 2(1), 81-90.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I. (2001). The “Reading the Mind in the Eyes” Test Revised Version: A study with normal adults, and adults with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 241–252.
- Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness. An essay on autism and theory of mind*. Cambridge: MIT Press, traduction française par J. Nadel et F. Lefebvre (1998). *La cécité mentale: un essai sur l'autisme et la théorie de l'esprit*. Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble.

- Bates, G.P., Harper, P.S., Jones, L. (2002). Huntington's disease. Oxford: Oxford University Press.
- Bauer, A., Zilles, K., Matusch, A., Holzmann, C., Riess, O., von Hörsten, S. (2005). Regional Jand stubtype density in a rat transgenic for the Huntington's disease mutation. *Journal of Neurochemistry*, *94*, 639-650.
- Beal, M.F., Brouillet, E., Jenkins, B. G., Ferrante, R. J., Kowall, N. W., Miller, J.M. et al. (1993). Neurochemical and histologic characterization of striatal excitotoxic lesions produced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *Journal of Neuroscience*, *13*, 4181-4192.
- Bear, M.F., Connors, B.W., & Paradiso, M.A. (2001). Neurotransmitter system. Neuroscience exploring the brain, 3rd edn. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 131-162.
- Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain & Cognition*, *55*, 30–40.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., & Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*, 7-15.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H. (2000). Characterization of the decision- making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* *123*, 2189–2202.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., Lee, G.P. (1999) Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of Neuroscience*, *19*(13), 5473-5481.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R. (2000a). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, *10*, 295-307.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Damasio, A.R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageously strategy. *Science* *275*, 1293-1295.

- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Anderson, S.W. (1998). Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 18, 428-437.
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8, 1458-1463.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Damasio, A. R. (1996). Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 6, 215–225.
- Belzung, C., Lemoine, M. (2011). Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*. 1(9), 1-14.
- Benedict, R.H.B., Schretlen, D., Groninger, L., Brand, J. (1998). Hopkins verbal learning test-revised: normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 43–55.
- Benn, C.L., Slow, E. J., Farrell, L.A., Graham, R., Deng, Y., Hayden, M.R. et al. (2007). Glutamate receptor abnormalities in the YAC128 transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neuroscience*, 147, 354-372.
- Benton, B. (1989). Killing the habit. *The New Zealand Nursing Journal Kai Tiaki*, 81, 30–2.
- Bird, E.D., Spokes, E.G., Iversen, L.L. (1980). Dopamine and noradrenaline in post-mortem brain in Huntington's disease and schizophrenic illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 280, 63–73.
- Blair, R.J. (2005). Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Conscious Cognitive*, 14, 698-718.

- Blaisdell, A.P., Sawa, K., Leising, K.J., Waldmann, M.R. (2006). Causal reasoning in rats. *Science*, *311*, 1020-1022.
- Bless, H. & Fiedler, K. (2006). Mood and the regulation of information processing and behavior. In: *Affect in Social Thinking and Behavior*. Psychology press. Part 1, pp, 65.
- Bode, F., Stephan, M., Suhling, H., Pabst, R., Straub, R.H., Raber, K.A. et al. (2008). Sex difference in a transgenic rat model of Huntington's disease : decreased b-estradiol levels correlate with reduced numbers of DARPP321 neurons in males. *Human Molecular Genetics*, *17*(17), 2595-2609.
- Bolla, K.I., Eldreth, D.A., Matochik, J.A., Cadet, J.L. (2004). Sex-related differences in a gambling task and its neurological correlates. *Cerebral Cortex*, *14*(11), 127-132.
- Bora, E., Velakoulis, D., Walterfang, M. (2016). Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, *297*, 131-140.
- Bots, G.T. & Bruyn, G.W. (1981). Neuropsychological changes of the nucleus and accumbens in Huntington's chorea. *Acta Neuropathologica*, *55*(1), 21-22.
- Brandt, J., Shpritz, B., Codori, A.M., Margolis, R., Rosenblatt, A. (2002). Neuropsychological manifestations of the genetic mutation for Huntington's disease in presymptomatic individuals. *Journal of the International Neuropsychology and Society*, *8*, 918-924.
- Brandt, J., Bylsma, F.W., Gross, R., Stine, O.C., Ranen, N., Ross, C.A. (1996). Trinucleotide repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Neurology*, *46*, 527-531.
- Brand, M., Fujiwara, E., Borsutzky, S., Kalbe, E., Kessler, J., Markowitsch, H.J. (2005). Decision-making deficits of korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive functions. *Neuropsychology*, *19*, 267-277.
- Brand, M., Labudda, K., Markowitsch, H.J. (2006); Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Network*, *19*, 1266-1276.

- Brand, M., Grabenhorst, F., Starcke, K., Vandekerckhove, M.M.P., Markowitsch, H.J. (2007). Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: Evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia*, *45*(6), 1305-1317.
- Breiter, H. C., Etcoff, N. L., Whalen, P. J., Kennedy, W. A., Rauch, S. L., Buckner, R. L. et al. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* *17*, 875-887.
- Brooks, S., Fielding, S., Dobrossy, M., von Hosten, S., Dunnett, S. (2009). Subtle but progressive cognitive deficits in the female tgHD hemizygote rat as demonstrated by operant SILT performance. *Brain Research Bulletin*, *79*(5), 310-31.
- Broos, N., Schmaal, L., Wiskerde, J., Kosteljik, L., Lam, T. Stoop, N. et al. (2012). The relationship between impulsive choice and impulsive action: A cross-species translational study. *PlosOne*, *7*(5), e36781.
- Brothers, L. & Ring, B.A. (1992). Neuroethological framework for the representation of minds. *Journal Cognitive Neuroscience*, *4*, 107-18.
- Brouillet, E., Guyot, M.C., Mittoux, V., Altairac, S., Conde, F., Palfi, S. et al. (1998). Partial inhibition of brain succinate dehydrogenase by 3-nitropropionic acid is sufficient to initiate striatal degeneration in rat. *Journal of Neurochemistry*, *70*, 794-805.
- Brouillet, E., & Hantraye, P. (1995). Effects of chronic MPTP and 3-nitropropionic acid in nonhuman primates. *Current Opinion Neurology*, *8*, 469-473.
- Brüne, M., Blank, K., Witthaus, H., Saft, C. (2011). Theory of mind is impaired in Huntington's disease. *Movement Disorders*, *26*, 671-678.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Decety, J. (2000). A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *Neuroimage*, *11*, 157-166.
- Buitelaar, J.K., van der Wees, M., Swaab-Barneveld, H., der Gaag, J. (1999). Verbal memory and performance IQ predict theory of mind and emotion recognition ability in children

with autism spectrum disorders and psychiatric control children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 869–81.

Busemeyer, J.R. & Stout, J.C. (2002). A contribution of cognitive decision models to clinical assessment: decomposing performance on the Bechara gambling task. *Psychology Assessment*, 14, 253–262.

C

Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current Opinion Neurology*, 13, 415-421.

Caine, E.D., Hunt, R.D., Weingarnter, H., Ebert, M.H. (1978). Huntington's dementia. Clinical and neuropsychological features. *Archives General Psychiatry*, 35, 378–384.

Caine, E.D. & Shoulson, I. (1983). Psychiatric syndromes in Huntington's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 140(6), 728-733.

Calder, A.J., Lawrence, A.D., Young, A.W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Review Neuroscience*, 2, 352-363

Campbell, M. C., Stout, J. C., Finn, P. R. (2004). Reduced autonomic responsiveness to gambling task losses in Huntington's disease. *Journal of International Neuropsychological Society*, 10, 239-245.

Cao, C., Temel, Y., Blokland, A. et al. (2006). Progressive deterioration of reaction time performance and choreiform symptoms in a new Huntington's disease transgenic ratmodel. *Behavioural Brain Research*, 170(2), 257–261.

Carlson, S.M. & Moses, L.J. (2001). Individual differences in inhibitory control and children theory of mind. *Child Development*, 72, 1032–1053

- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M.C., Mazziotta, J.C., Lenzi, G.L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*, 5497–502.
- Carter, R.J., Liono, L.A., Humby, T., Mangiarini, L., Mahal, A., Bates, G.P. et al. (1999). Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *Journal of Neuroscience*, *19*, 3248–3257.
- Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annunzi, A., Belotti, P., Cisima, M., Bellodi, L. (2002). Decision making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, *40*, 205-211.
- Cha, J. H., Kosinski, C. M., Kerner, J. A., Alsdorf, S. A., Mangiarini, L., Davies, S. W. et al. (1998). Altered brain neurotransmitter receptors in transgenic mice expressing a portion of an abnormal human huntington disease gene. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*, 6480-6485.
- Charvin, D., Vanhoutte, P., Pages, C., Borrelli, E., Caboche, J. (2005). Unraveling a role for dopamine in Huntington's disease: the dual role of reactive oxygen species and D2 receptor stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*, 12218-12223.
- Coricelli, G. (2005). Two-levels of mental states attribution: from automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia*, *43*, 294-300.
- Craufurd, D., & Snowden, J. S. (2002). Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. In P. Harper, G. Bates & L. Jones (Eds.), *Huntington's disease* (pp. 62–94). New York: Oxford University Press.
- Craufurd, D., Thompson, J.C., Snowden, J.S. (2001). Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*, *14*, 219-226.

Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., Dolan, R.J. (2004): Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7189–7195.

Crone, E.A., Vendel, I., Van der Molen, M.W., (2003). Decision-making in disinhibited adolescents and adults: insensitivity to future consequences or driven by immediate reward? *Personality and Individual Differences*, 34, 1-17.

Cummings, J.L. (1995). Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease. *Advances in Neurology*, 65, 179-186.

D

Dalley, J.W., Everitt, B.J., Robbins, T.W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*, 69, 680–694.

Damasio, A.R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions Royal Society London B Biological Science*, 35, 1413–1420.

Davis, K.P., Stacey, Tweed., Claire, Curtis. (2007). Personality traits associated with decision making deficits. *Personality and Individual Differences* 42, 279–290.

Davis, M.H. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog of Selected Document in Psychology*, 10, 85.

Dawbarn, D., De Quidt, M.E., Emson, P.C. (1985). Survival of basal ganglia neuropeptide Y somatostatin neurons in Huntington's disease. *Brain Research*, 340(2), 251-260.

Decety, J. (2004). L'empathie est-elle une simulation mentale de la subjectivité d'autrui ?, in Berthoz, A, Jorland, G. L'empathie (pp 53-88). Paris : Odile Jacob.

Decety, J. (2005). Une anatomie de l'empathie. *Psychologie et Neuropsychiatrie Cognitives*, 3(16), 1-9.

- De Diego Balaguer, R., & Bachoud-Levi, A.C. (2006). Aspects cliniques et neuropsychologiques de la maladie de Huntington. In Belin C, Ergis AM, et Moreaud O, éd. Actualités sur les démences: Aspects cliniques et neuropsychologiques. Marseille: Solal, 381-412.
- Dehaene, S., Spelke, E., Pinel, P., Stanescu, R., Tsivkin, S. (1999). Sources of mathematical thinking: Behavioral and brain-imaging evidence. *Science*, 284, 970–974.
- De la Monte, S.M., Vonsattel, J.P., Richardson, E.P., Jr. (1988). Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 47, 516-525.
- Depue, B.E. (2014). Reduced amygdala volume is associated with deficits in inhibitory control: a voxel-and surface-based morphometric analysis of comorbid PTSD/mild TBI. *Biomedical Research International*, 2014, ID 691505, 1-11.
- Desimone, R., Schein, S.J., Moran, J., Leslie, G. (1985). Contour, color and shape analysis beyond the striate. *Cortex*, 25(3), 441-452.
- De Visser, L., Homberg, J. R., Mitsogiannis, M., Zeeb, F. D., Rivalan, M., Fitoussi, A. et al. (2011). Rodent versions of the iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making. *Frontiers in Neuroscience*, 5, 109.
- Dvash, J., & Shamay-Tsoory, S.G. (2014). Theory of mind and empathy as multidimensional constructs. *Topics in Language Disorders*, 34(4), 282–95.
- Devlin, H.C., Zaki, J., Ong, D.C., Gruber, J. (2014). Not as good as you think? Trait positive emotion is associated with increased self-reported empathy but decreased empathic performance. *PLoS One*, 9(10), e110470.
- De Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addiction Biology*, 14, 22-31.

- Dias, R., Robbins, T.W., Roberts, A.C. (1997). Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with an analog of the Wisconsin Card Sort Test: Restriction to novel situations and independence from “on-line” processing. *Journal Neuroscience*, *17*, 9285–9297.
- Diergaarde, L., Pattij, T., Poortvliet, I., Hogenboom, F., de Vries, W., Schoffelmeer, A. N. et al. (2008). Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. *Biological Psychiatry*, *63*, 301-308.
- Dogan, I., Eickhoff, C.R., Fox, P.T., Laird, A.R., Schulz, J.B., Eickhoff, S.B. et al. (2014). Functional connectivity modeling of consistent cortico-striatal degeneration in Huntington’s disease. *NeuroImage*, *7*, 640-652.
- Duff, K., Paulsen, J.S., Beglinger, L.J., et al. (2010). “Frontal” behaviors before the diagnosis of Huntington’s disease and its relationship to markers of disease progression: evidence of early lack of awareness. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *22*(2), 196.
- Dujardin, K. Troubles des fonctions exécutives et pathologies dégénératives des ganglions de la base. In : O Godefroy et le GREFEX, éd. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Marseille : Solal, 2008.
- Duval, C. (2011a). Age effects on different components of theory of mind. *Consciousness and Cognition*, *20*, 627-642.
- Duval, C. (2011b). Neuropsychologie des représentations mentales de soi et des autres: effets de l’âge et explorations dans la démence sémantique. Thèse de l’Université de Caen.
- Dvash, J., & Shamay-Tsory, S.G. (2014). Theory of mind and empathy as multidimensional constructs. *Top Lang Disorders*, *34*(4), 282-295.

E

- Eddy, C. M., Mitchell, I. J., Beck, S. R., Cavanna, A. E., Rickards, H. E. (2011). Altered subjective fear responses in Huntington's disease. *Parkinsonism Related Disorder*, *17*, 386-389.
- Eddy, C.M. & Rickards, H.E. (2012). Moral judgment and decision making in Huntington's disease. *Basal Ganglia*, *2*, 139-142.
- Eichenbaum, A., Yonelinas, A.P., Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 123–152.
- Ekman, P. (1992). Are there basic emotions? *Psychology Review*, *99*, 550-553.
- Ekman, P. & Friesen, W. V. (1976). *Pictures of Facial Affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- El Haj, M., Caillaud, M., Fasotti, L., Verny, C., Allain, P. (2013). Episodic memory decline in Huntington's disease, a binding deficit? *Journal of Huntington's disease*, 305-313.
- El Massioui, N., Ouary, S., Cheruel, F., Hantraye, P., Brouillet, E. (2001). Perseverative behavior underlying attentional set-shifting deficits in rats chronically treated with the neurotoxin 3-nitropropionic acid. *Experimental Neurology*, *172*, 172-181.
- Ernst, M., & Paulus, M. P. (2005). Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biological Psychiatry*, *58*, 597-604.
- Ernst, M., Nelson, E.E., McClure, E.B., Monk, C.S., Munson, S., Eshel, N, et al. (2004). Choice selection and reward anticipation: An fMRI study. *Neuropsychologia*, *42*, 1585–1597.
- Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J.A., Kurian, V. et al. (2002). Decision-making in a risktaking task: a PET study. *Neuropsychopharmacology*, *26*, 682–691.

Euteneuer, F., Shaefer, F., Stuermer, R., Boucsein, W., Timmermann, L., Barbe, M.T. et al. (2009). Dissociation of decision-making under ambiguity and decision-making under risk in patients with Parkinson's disease: A neuropsychological and psychophysiological study. *Neuropsychologia*, 47, 2882-2890.

F

Farrow, T.F.D., Zheng, Y., Wilkinson, L.D., Spence, S.A., Deakin, J.F.W., Tarrrier, N. et al. (2001). Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness, *NeuroReport*, 12, 2433-2438.

Faure, A., Hohn, S., Von Horsten, S., Delatour, B., Raber, K., Le Blanc, P. et al. (2011). Altered emotional and motivational processing in the transgenic rat model for Huntington's disease. *Neurobiology Learning Memory*, 95, 92-101.

Fellows, L.K., & Farah, M.J. (2005). Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cerebral Cortex*, 15, 58-63.

Fellows, L.K. (2004). The cognitive neuroscience of human decision-making: A review and conceptual framework. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Review*, 3, 159-172.

File, S.E., Mangiarini, L., Bates, G.P. (1998). Striking changes in anxiety in Huntington's disease transgenic mice. *Brain Research*, 805(1-2), 234-240.

Fink, K. D., Rossignol, J., Crane, A. T., Davis, K. K., Bavar, A. M., Dekorver, N. W. et al. (2012). Early cognitive dysfunction in the HD 51 CAG transgenic rat model of Huntington's disease. *Behavioral Neuroscience*, 126, 479-487.

Folstein, S.E., Jensen, B., Leigh, J.R., Folstein, M.F. (1983). The measurement of abnormal movement: methods developed of Huntington's disease. *Neurobehavioral Toxicology Teratology*, 5, 605-9.

- Forgas, J.P. & Eich, E.E. (2012). Affective influence on cognition: Mood congruence, mood dependence, and mood effects on processing strategies. *Experimental Psychology*, 4, 61-82.
- Forgas, J.P. (1999a). Feeling and speaking: Mood effects on verbal communication strategies. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 25(7), 850-863.
- Forgas, J.P. (1999b). On feeling good and being rude: Affective influences on language use and request formulations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 76(6), 928-939.
- Forgas, J.P. (2002). Feeling and doing: Affective influences on interpersonal behavior. *Psychological Inquiry*, 13(1), 1-28.
- Forgas, J.P. (1998). Affective influences on judgments and behavior in organizations: An information processing perspective. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 86(1), 3-34.
- Franken, I.H.A., van Strien, J.W., Njts, I., Muris, P. (2008). Impulsivity is associated with behavioral decision-making deficits. *Psychiatry Research*, 158(2), 155-163.
- Frith, U., & Happe, F. (1994). Autism: beyond "theory of mind". *Cognition*, 50, 115-132.
- Frith, C.D., Leary, J., Cahill, C., Johnstone, E. (1991). Performances on psychological tests. Demographic and clinical correlates of the results of these tests. *Journal of Psychiatry*, 159(13), 26-29.
- Frith, C.D. & Frith, U. (1999). Interacting minds biological bases. *Science*, 286, 1692-1695.

G

- Gallagher, S. Neural simulation and social cognition. In : Pineda JA, ed. *Mirror Neuron Systems: The Role of Mirroring Processes in Social Cognition*. Totowa, NJ : Humana Press, 2008.
- Gallese, V. (2007). Before and below “theory of mind”: embodied simulation and the neural correlates of social cognition. *Philosophical Transaction Royal Society London B Biological Science*, 362, 659-69.
- Gasper, K. & Clore, G.L. (1998). The persistent use of negative affect by anxious individuals to estimate risk. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(5), 1350-1363.
- Gehring, W.J., Knight, R.T. (2000). Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nature Neuroscience*, 3, 516-520.
- Gibb, W. R. (1991). Neuropathology of the substantia nigra. *European Neurology*, 31(1), 48-59.
- Giralt, A., Rodrigo, T., Martin E.D. et al. (2009). Brain-derived neurotrophic factor modulates the severity of cognitive alterations induced by mutant huntingtin: involvement of phospholipaseC γ activity and glutamate receptor expression. *Neuroscience*, 158(4), 1234-1250.
- Godefroy, O. (2008). Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Edition Solal. In K. Dujardin (Eds.), (pp. 121-141). Collection neuropsychologie.
- Goodale, M.A., Milner, A.D., Jakobson, L.S., Carey, D.P. (1991). A neurological dissociation between perceiving objects and grasping them. *Nature*, 349, 154-156.
- Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., De Beurs, E., Van den Brink, W. (2005). Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, alcohol

- dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Cognitive brain research*, 23(1), 137–51.
- Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., De Beurs, E., Van den Brink, W. (2006). Psychophysiological determinants and concomitants of deficient decision making in pathological gamblers. *Drug and alcohol dependence*, 84(3), 231–239.
- Goutte, V. (2011). Traitement des émotions dans les pathologies neurodégénératives: *Revue de Neuropsychologie*, 3, 161-175.
- Gray, J. M., Young, A. W., Barker, W. A., Curtis, A. (1997). Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain* 120, 2029-2038.
- Graybiel, A.M. (2000). The basal ganglia. *Current Biology*, 10, 14, 509–511.
- Greengberg, J. (1983). Overcoming egocentric bias in perceived fairness through self-awareness. *Social Psychology Quarterly*, 46(2), 152-156.
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S. et al. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, 125, 752-764.
- Greimel, E., Schulte-Rüther, M., Fink, G. R., Piefke, M., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2010). Development of neural correlates of empathy from childhood to early adulthood: an fMRI study in boys and adult men. *Journal of neural transmission*, 117(6), 781-791.
- Gupta, R., Kosciak, T.R., Bechara, A., Tranel, D. (2011). The amygdala and decision-making. *Neuropsychologia*, 49(4), 760-766.
- Gutkunst, C.A., Li, S.H., Yi, H., Mulroy, J.S, Kuemmerle, S., Jones, R. et al. (1999). Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. *Journal of Neuroscience*, 19, 2522–2534.

H

- Haber, S. N., & Fudge, J. L. (1997). The primate substantia nigra and VTA: integrative circuitry and function. *Critical Review in Neurobiology*, *11*, 323-342.
- Hall, C.S. (1934). Emotional behavior in the rat. Defaecation and urination as measure of individual differences in emotionality. *Journal Comparative of Psychology*, *18*, 385-403.
- Hall, C.S. (1938). Emotional behavior in the rat. The relationship between emotionality and ambulatory activity. *Journal Comparative of Psychology*, *22*, 345-352.
- Hamilton, J.M., Salmon, D.P., Corey-Bloom, J., Gamst, A., Paulsen, J.S., Jerkins, S. et al. (2003). Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*, *74*, 120-122.
- Happé, F., Malhi, G.S., Checkley S. (2001). Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery? A single case study of impaired 'theory of mind' in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy. *Neuropsychologia*, *39*, 83-90.
- Harjes, P., & Wanker, E.E. (2003). The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories. *Trends in Biochemical Sciences*, *28*, 425-433.
- Harlé, K.M., & Sanfey, A.G. (2007). Incidental sadness biases social economic decisions in the Ultimatum Game. *American Psychological Association*, *7(4)*, 876-881.
- Harvey, P.D., & Penn, D. (2010). Social cognition : The key factor predicting social outcome in people with schizophrenia? *Psychiatry*, *7*, 41-44.

- Havet-Thomassin, V. (2007). Théorie de l'esprit et lobe frontal : contribution de la cognition sociale.
- Havet-Thomassin, V., Allain, R., Etcharry-Bouyx, F., Le Gall, D. (2006). What about theory of mind after severe brain injury ? *Brain Injury*, 20(1), 83-91.
- Hecker, J.F.C. (1862). The epidemics of middle ages. London, 87-107.
- Hedreen, J.C., & Folstein, S.E. (1995). Early loss of neostriatal striosome neurons in Huntington's disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 54(1), 105-120.
- Heilman, R.M., Crisan, L.G., Houser, D., Miclea, M., Miu, A.C. (2010). Emotion regulation and decision-making under risk and under uncertainty. *Emotion*, 10(2), 257-265.
- Hein, G., Lamm, C., Brodbeck, C., Singer, T. (2011). Skin conductance response to the pain of others predicts later costly helping. *PlosOne* 6(8), e0022759
- Heng, M. Y., Detloff, P. J., Albin, R. L. (2008). Rodent genetic models of Huntington disease. *Neurobiology Disease*, 32, 1-9.
- Heng, M. Y., Tallaksen-Greene, S. J., Detloff, P. J., Albin, R. L. (2007). Longitudinal evaluation of the Hdh(CAG)150 knock-in murine model of Huntington's disease. *Journal of Neurosciences*, 27, 8989-8998.
- Henley, S.M., Wild, E.J., Hobbs, N.Z., Warren, J.D., Frost, C., Scahill, R.I. et al. (2008). Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia*, 46, 2152-2160.
- Henley, S.M., Novak, M.J., Frost, C., King, J., Tabrizi, S.J., Warren, J.D. (2012). Emotion recognition in Huntington's disease : A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 1, 237-253.

- Hennenlotter, A., Schroeder, U., Erhard, P., Haslinger, B., Stahl, R., Weindl, A. et al. (2004). Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain*, *127*, 1446-1453.
- Henry, J. D., Crawford, J. R., Phillips, L. H. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease. *Neuropsychology*, *19*, 243-252.
- Henry, J.D., Phillips, L.H., Crawford, J.R., Iastwaart, M., Summers, F. (2006). Theory of mind following traumatic brain injury: the role of emotion recognition and executive dysfunction. *Neuropsychologia*, *44*, 1623–8.
- Herbet, G., Lafargue, G., Moritz-Gasser, S., et al. (2015). A disconnection account of subjective empathy impairments in diffuse low-grade glioma patients. *Neuropsychologia*, *70*, 165–76.
- Hickey, M.A., Kosmalska, A., Enayati, J., Cohen, R., Zeitlin, S., Levine, M.S. et al. Chesselet, (2008). Extensive early motor and non-motor behavioral deficits are followed by striatal neuronal loss in knock-in Huntington's disease mice. *Neuroscience*, *157*, 280-295.
- Hickey, M.A., Gallant, K., Gross, G.G., Levine, M.S., Chesselet, M.F. (2005). Early behavioral deficits in R6/2 mice suitable for use in preclinical drug testing. *Neurobiology of Disease*, *20*, 1–11.
- Hillis, A.E. (2014). Inability to empathize: brain lesions that disrupt sharing and understanding another's emotions. *Brain*, *137*(4), 981–97.
- Hitzemann, R. (2000). Animals models of psychiatric disorders and their relevance to alcoholism. *Alcohol Research & Health*, *24*(4), 149-158.
- Ho, A.K., Sahakian, B. J., Brown, R.G., Barker, R.A., Hodges, J.R., Ane, M.N. et al. (2003a). Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*, *61*, 1702-1706.

- Ho, A.K., Sahakian, B.J., Brown, R.G., Barker, R.A., Hodges, J.R., Ane, M.N. et al. (2003b). Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 61, 1702-1706.
- Ho, A. K., Gilbert, A. S., Mason, S. L., Goodman, A. O., & Barker, R. A. (2009). Health-Related Quality of Life in Huntington's disease: Which Factors Matter Most? *Movement Disorders* 24 (4), 574-578.
- Hodges, A., Hughes, G., Brooks, S., Elliston, L., Holmans, P., Dunnett, S. B., Jones, L. (2008). Brain gene expression correlates with changes in behavior in the R6/1 mouse model of Huntington's disease. *Genes Brain Behavior*, 7, 288-299.
- Hodgson, J. G., Agopyan, N., Gutekunst, C. A., Leavitt, B. R., LePiane, F., Singaraja, R. et al., (1999). A YAC mouse model for Huntington's disease with full-length mutant huntingtin, cytoplasmic toxicity, and selective striatal neurodegeneration. *Neuron*, 23, 181-92.
- Hohn, S., Dall'ercac, H., Faure, A. et al. (2011). Behavioral and in vivo electrophysiological evidence for presymptomatic alteration of prefrontostriatal processing in the transgenic rat model for Huntington disease. *Journal of Neuroscience*, 31(24), 8986–8997.
- Holl, A.K., Wilkinson, L., Tabrizi, S.J., Painold, A., Jahanshahi, M. (2013). Selective executive dysfunctions but intact risky decision-making in early Huntington's disease. *Movement Disorder*, 28, 1104-1109.
- Hollander, E., & Rosen, J. (2000). Impulsivity. *Journal of Psychopharmacology*, 14(2), S39-S44.
- Hooker, C.I., Verosky, S.C., Germine, L.T., Knight, R.T., & D'Esposito, M. (2010). Neural activity during social signal perception correlates with self-reported empathy. *Brain research*, 1308, 100-113.

- Horstmann, G., Ansorge, U. (2009). Visual search for facial expressions of emotions: A comparison of dynamic and static faces. *Emotion, 9(1)*, 29-38.
- Hoth, K.F., Paulsen, J.S., Moser, D.J., Tranel, D., Clark, L.A., Bechara, A. (2007). Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional, and functional abilities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 29(4)*, 365–76.
- Huntington Collaborative Research Group. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell, 72*, 971-983.
- Huntington Study Group. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Movement Disorder, 11*, 136–142.
- Huntington, G. (1872). On chorea. George Huntington, M.D. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience, 15*, 109-112.
- Hynes, C.A., Baird, A. A., Grafton, S.T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia, 44*, 374-383.

I

- Isen, A. M., & Patrick, R. (1983). The effect of positive feelings on risk taking: When the chips are down. *Organizational Behavior and Human Performance, 31(2)*, 194–202.
- Isen, A.M. & Means, B. (1983). The influence of positive affect on decision-making strategy. *Social Cognition, 2(1)*, 18-31.
- Isen, A.M., Shalcker, T.E, Clark, M., Karp, L. (1978). Affect, accessibility of material in memory, and behavior: A cognitive loop? *Journal of Personality and Social Psychology, 36(1)*, 1-12.

Isen, A.M., & Daubman, K.A. (1984). The influence of affect on categorization. *Journal of Personality and Social Psychology*, 47(6), 1206-1217.

J

Jackson, P.L., Meltzoff, A.N., Decety, J. (2005a). How do we perceive the pain of others: A window into the neural processes involved in empathy. *NeuroImage*, 771-779.

Jackson, P.L., Brunet, E., Decety J. (2005b). Difference in the hemodynamic activity between assessing pain from our own vs. someone else's perspective. Poster presented at the Twelve Cognitive Neuroscience Society, New York, April.

Janati, A. (1985). Kluver-Bucy syndrome in Huntington's chorea. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 173, 632-635.

Jansson, E.K., Clemens, L.E., Riess, O., & Nguyen, H.P. (2014). Reduced motivation in the BACHD rat model of Huntington disease is dependent on the choice of food deprivation strategy. *PLoS One*, 9, e105662.

Jason, G.W., Suchowersky, O., Parjukova, E., Graham, L., Klimek, M.L., Garber, A.T. et al. (1997). Cognitive manifestations of Huntington's disease in relation to genetic structure and clinical onset. *Jama Neurology*, 54, 1081-1088.

Jhanjee, A., Anand, K.S., Bajaj, B.K. (2011). Hypersexual features in Huntington's disease. *Singapore Medical Journal*, 52, e131-133.

Joel, D., & Weiner, I. (2000). The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, 96(3), 451-474.

Johnson, S.A., Stout, J.C., Solomon, A.C., Langbehn, D.R., Aylward, E.H. Cruce, C.B. et al. (2007). Predict HD Investigators of the Huntington Study Group (2007). Beyond

disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain*, 130, 1732–1744.

Johnstone, B., Cohen, D., Bryant, K.R., Glass, B., Christ, S.E. (2015). Functional and structural indices of empathy: evidence for self-orientation as a neuropsychological foundation of empathy. *Neuropsychology*, 29, 463–72.

Jolliffe, D., & Farrington, D.P. (2006). Development and validation of the basic empathy scale. *Journal of Adolescence*, 29, 589–611.

Josiassen, R.C., Curry, L.M., Mancall, E.L. (1983). Development of neuropsychological deficits in Huntington's disease. *Archives of Neurology*, 40, 791-796.

K

Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A. T., Nowak, D. A., Dafotakis, M., Bangard, C. et al. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex*, 46, 769-780.

Kalkhoven, C., Sennel, C., Peeters, A., van den Bos, R. (2014). Risk-taking and pathological gambling behavior in Huntington's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 103(8), 112-133.

Kandasamy, M., Couillard-Despres, S., Raber, K.A., Stephan, M., Lehner, B., Winner, B. et al. (2010). Stem Cell Quiescence in the Hippocampal Neurogenic Niche Is Associated With Elevated Transforming Growth Factor-A Signaling in an Animal Model of Huntington Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 69(7), 718-729.

Kantor, O., Temel, Y., Holzmann, C. et al. (2006). Selective striatal neuron loss and alterations in behavior correlate with impaired striatal function in Huntington's disease transgenic rats. *Neurobiology of Disease*, 22(3), 538–547.

- Kassubek, J., Bernhard Landwehrmeyer, G., Ecker, D., Juengling, F.D., Muche, R., Schuller, S. (2004). Global cerebral atrophy in early stages of Huntington's disease: quantitative MRI study. *NeuroReport*, 15, 363-365.
- Kätsyri, J. (2006). Human recognition of basic emotions from posed and animated dynamic facial expression.
- Kim, G. W., Copin, J.C., Kawase, M., Chen, S.F., Sato, S., Gobbel, G.T., Chan, P.H. (2000). Excitotoxicity is required for induction of oxidative stress and apoptosis in mouse striatum by the mitochondrial toxin, 3-nitropropionic acid. *Journal Cerebral Blood Flow Metabolism*, 20, 119-129.
- Kipps, C.M., Duggins, A.J., McCusker, E.A., Calder, A.J. (2007). Disgust and Happiness Recognition Correlate with Anteroventral Insula and Amygdala Volume Respectively in Preclinical Huntington's Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 7, 1206-1217.
- Kipps, C.M., Mioshi, E., Hodges, J.R. (2009). Emotion, social functioning and activities of daily living in frontotemporal dementia. *The Neural Basis of Cognition*, 15(3), 182-189.
- Kirch, R. D., Meyer, P.T., Geisler, S., Braun, F., Gehrig, S., Langen, K.J. et al. (2013). Early deficits in declarative and procedural memory dependent behavioral function in a transgenic rat model of Huntington's disease. *Behavioral Brain Research*, 239, 15-26.
- Knuston, B., Fong, G.W., Bennett, S.M., Adams, C.M., Hommer, D. (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *NeuroImage*, 18, 263-272.
- Koechlin, E., Ody, C., Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*, 302, 5678, 1181-1185.
- Kremer, B., Weber, B., Hayden, M.R. (1992). New insights into the clinical features, pathogenesis and molecular genetics of Huntington disease. *Brain Pathology*, 2, 321-335.

Krolak-Salmon, P., Vighetto, A., Bauchet, F., Bertrand, O., Mauguière, F., Isnard, J. (2006). Experiencing and detecting happiness in humans: The role of the supplementary motor area. *Annals of Neurology*, 59(1), 196-199.

L

Labuschagne, I., Jones, R., Callaghan, J., Whitehead, D., Dumas, E.M., Say, M.J. et al. (2013). Emotional face recognition deficits and medication effects in pre-manifest through stage-II Huntington's disease. *Psychiatry Research*, 207, 118-126.

Lang, C.J.G., Majer, M., Balan, P., Reischies, F.M. (2000). Recall and recognition in Huntington's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(4), 361-371.

Lawrence, A. D, Hodges, J.R., Rosser, A.E., Kershaw, A., ffrench-Constant, C., Rubinsztein D.C. et al. (1998). Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain* 121(7), 1329-1341.

Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Rosser, A.E., Lange, K.W., Robbins, T.W. (1996). Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, 119(5), 1633-1645.

LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review Neuroscience*, 23, 155–184.

Leigh, R.J., Newman, S.A., Folstein, S.E. et al. (1983). Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology*, 33, 1268-1275.

Lejuez, C.W., Aklin, W.M., Zvolensky, M.J., Pedulla, C.M. (2003). Early deficits in declarative and procedural memory dependent behavioral function in a transgenic rat model of Huntington's disease. *Behavioural Brain Research* 239, 15-26.

Lemaire, P. Psychologie cognitive. Paris, Bruxelles: Éditions De Boeck Université, 1999.

Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., Dom, R. (2002). Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so-called asymptomatic

- carriers of the Huntington's disease mutation after 1 year. *Acta Neurologica Scandinavica*, *106*, 131-141.
- Lerner, J.S., & Keltner, D. (2001). Fear, anger, and risk. *Journal of personality and social psychology*, *81*(1), 146–59.
- Lerner, J.S., Han, S., Keltner, D. (2007). Feelings and consumer decision-making: Extending the appraisal-tendency framework. *Journal of Consumer Psychology*, *17*(3), 184-187.
- Lerner, J.S., & Keltner, D. (2000). Beyond valence: Toward a model of emotion specific influences on judgement and choice. *Cognition & Emotion*, *14*(4), 473-493.
- Lerner, J.S., Small, D. A., Loewenstein, G. (2004). Heart strings and purse strings: Carryover effects of emotions on economic decisions. *Psychological science*, *15*(5), 337–41.
- Lesli, K.R., Johnson-Frey, S.H., Graffon, S. (2004). Functional imaging of face and hand imitation: towards to a motor theory of mind. *NeuroImage*, *21*(2), 601-607.
- Leslie, A.M., & Roth, D. (1993). What autism teaches us about metarepresentation. In S. Baron-Cohen, H. Tager-Flusberg, & D. Cohen (Eds), *Understanding other minds: Perspectives from autism*, (pp. 83-111). Oxford: Oxford University Press.
- Lewis, S.J., Cools, R., Robbins, T.W., Dove, A., Barker, R.A., Owen, A.M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 645-654.
- Li, S.H., & Li, X.J. (2004). Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Genet*, *20*, 146-154.
- Lin, C.H., Tallaksen-Greene, S., Chien, W.M., Cearley, J.A., Jackson, W.S., Crousel, A.B., et al. (2001). Neurological abnormalities in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *Human Molecular Genetics*, *10*, 137–144.

- Linnet, J., Rojskjaer, T., Nygaard, J., Maher, B. (2006). Episodic chasing in pathological gamblers using the Iowa gambling task. *Scandinavian Journal of Psychology*, 47(1), 43-49.
- Lione, L.A., Carter, R.J., Hunt, M.J., Bates, G.P, Morton, A.J., Dunnett, S.B. et al. (1999). Selective discrimination learning impairments in mice expressing the human Huntington's disease mutation. *Journal of Neuroscience*, 19, 10428–10437.
- Lough, S., Kipps, C.M., Treise, C., Watson, P., Blair, J.R., Hodges, J.R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44, 950-958.
- Louis, E. D., Anderson, K. E., Moskowitz, C., Thorne, D. Z., Marder, K. (2000). Dystonia-predominant adult-onset Huntington disease: association between motor phenotype and age of onset in adults. *Archives of neurology*, 57 (9), 1326-1330.

M

- MacDonald, M.E., Barnes, G., Srinidhi, J., Duyao, M.P., Ambrose, C.M., Myers R.H. et al. (1993). Gametic but not somatic instability of CAG repeat length in Huntington's disease. *Journal of Medical Genetics*, 30, 982-986.
- Macdonald, V., & Halliday, G. (2002). Pyramidal cell loss in motor cortices in Huntington's disease. *Neurobiology Disease*, 10, 378-386.
- Maner, J.K., Richey, J.A., Cromer, K., Mallott, M., Lejuez, C.W., Joiner, T.E. et al. (2007). Dispositional anxiety and risk-avoidant decision-making. *Personality and Individual Differences*, 42(4), 665-675.
- Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., Robbins, T. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 125, 624–639.

- Manfré, G., Doyère, V., Bossi, S., Riess, O., Nguyen, H.P., El Massioui, N. (2016). Impulsivity trait in the early symptomatic BACHD transgenic rat model of Huntington disease, *Behavioural Brain Research*, 299, 6-10.
- Mangiarini, L., Sathasivam, K., Seller, M., Cozens, B., Harper, A., Hetherington, C. et al. (1996). Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell*, 87, 493-506.
- Marconi, S., Rizzo, G., Capellari, S., Scaglione, C., Cortelli, P., Martinelli, P. et al. (2011). Eating disorder as a psychiatric onset of juvenile Huntington's disease. *American Journal Psychiatry*, 168, 1120-1121.
- Martin, J.B. (1984). Huntington's disease: new approaches to an old problem. The Robert Wartenberg lecture. *Neurology*, 34, 1059-1072.
- Mathalon, D.H., Whitfield, S.L., Ford, J.M. (2003). Anatomy of an error: ERP and fMRI. *Biological Psychology*, 64, 119 –141.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellak & T. B. Karasu (Eds.), *Geriatric psychiatry*. New York: Grune & Stratton.
- Mayer, J.D., & Gaschke, Y.N. (1988). The experience and meta-experience of mood. *Journal of Personality and Social Psychology*, 55(1), 102-111.
- Mehrabian, A., & Epstein, N. (1972). A measure of emotional empathy. *Journal of Personality*, 40(4), 525-543.
- Menalled, L.B., & Chesselet, M.F. (2002). Mouse models of Huntington's disease. *Trends Pharmacological Sciences*, 23, 32–39.
- Menalled, L. B., Sison, J. D., Dragatsis, I., Zeitlin, S., & Chesselet, M. F. (2003). Time course of early motor and neuropathological anomalies in a knock-in mouse model of Huntington's disease with 140 CAG repeats. *Journal of Comparative Neurology*, 465(1), 11-26.

Miller, B.R., Walker, A.G., Fowler, S. C., von Horsten, S., Riess, O., Johnson, M.A. et al. (2010). Dysregulation of coordinated neuronal firing patterns in striatum of freely behaving transgenic rats that model Huntington's disease. *Neurobiology Disease*, 37, 106-113.

Miu, A.C., Heilman, R.M., Houser, D. (2008). Anxiety impairs decision-making. Psychophysiological evidence from an Iowa Gambling Task. *Biological Psychology*, 77, 353-358.

Montoya, A., Price, B.H., Menear, M., Lepage, M. (2006). Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *Journal Psychiatry Neuroscience*, 31(1), 21-29.

Morton, A.J., Lagan, M. A., Skepper, J.N., Dunnett, S.B. (2000). Progressive formation of inclusions in the striatum and hippocampus of mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *Journal Neurocytology*, 29, 679-702.

Mumby, D. G., Piterkin, P., Lecluse, V., Lehmann, H. (2007). Perirhinal cortex damage and anterograde object-recognition in rats after long retention intervals. *Behavioral Brain Research*, 185, 82-87.

N

Nauta, W.J.H. (1971). The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *Journal of Psychiatric Research*, 8, 167-187.

Neisser, U. (1967). *Cognitive Psychology*. Appleton-Century-Crofts. [aAC] Nelson, K.(2003) Self and social functions: Individual autobiographical memory and collective narrative. *Memory*, 11(2), 12536.

Nelson, H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12, 313-324.

- Niedenthal, P.M. & Dalle, N. (2001). Le mariage de mon meilleur ami: emotion response categorization during naturally-induced emotional states. *European Journal of Social Psychology, 31*, 737-742.
- Nguyen, H.P., Kobbe, P., Rahne, H., Worpel, T., Jager, B., Stephan, M. et al. (2006). Behavioral abnormalities precede neuropathological markers in rats transgenic for Huntington's disease. *Human Molecular Genetics, 15*, 3177-3194.
- Novak, M.J.U., Warren, J.D., Henley, S.M.D., Draganski, B., Frackowiak, R.S., Tabrizi, S.J. (2012). Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain, 135*, 1165-1179.

O

- O'Doherty, J., Kringelbach, M.L., Rolls, E.T., Hornak, J., Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience, 4*, 95-102.
- Ongur, D., & Price, J.L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex, 10*, 206–219.
- Owen, A.M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Experimental Brain Research, 133*, 33-43
- Owen, A.M., James, M., Leigh, P.N., Summers, B.A., Marsden, C.D., Quinn, N.P. et al. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease, *Brain, 115*, 1727-51.
- Owen, A.M., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Summers, B.A., Polket, C.E., Robbins, T.W. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology, 9, 1*, 126-140.

Owen, A.M., Doyon, J., Petrides, M., Evans, A.C. (1996). Planning and spatial working memory: a Positron Emission Tomography study in humans. *European Journal of Neurosciences*, 8, 2, 353-364.

Oyanagi, K., Takeda, S., Takahashi, H., Ohama, E., Ikuta, F. (1989). A quantitative investigation of the substantia nigra in Huntington's disease. *Annals of Neurology*, 26, 13-19.

P

Pagnoni, G., Zink, C.F., Montague, P.R., Berns, G.S. (2002). Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nature Neuroscience*, 5, 97-98.

Pais-Vieira, M., Mendes-Pinto, M.M., Lima, D., Galhardo, V. (2009). Cognitive impairment of prefrontal-dependent decision-making in rats after the onset of chronic pain. *Neuroscience*, 161, 671-679.

Paradiso, S., Turner, B.M., Paulsen, J.S., Jorge, R., Ponto, L.L., Robinson, R.G. (2008) Neural bases of dysphoria in early Huntington's disease. *Psychiatry Research*, 162, 73-87.

Parent, A., & Hazrati, L.N. (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The cortico-basal-ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, 20, 1, 91-127.

Parent, A., & Hazrati, L.N. (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Review*, 20, 128-54.

Parker, J.A., Metzler, M., Georgiou, J., Mage, M., Roder, J.C., Rose, A.M. et al. (2007). Huntingtin-interacting protein 1 influences worm and mouse presynaptic function and protects *Caenorhabditis elegans* neurons against mutant polyglutamine toxicity. *Journal of Neuroscience*, 27, 11056-11064.

- Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S. (1995). Structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical Psychology, 51*, 768-774.
- Paulsen, J.S., Ready, R.E., Hamilton, J.M., Mega, M.S., Cummings, J.L. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 71*, 310-314.
- Pellow, S., & File, (1986). Anxiolytic and anxiogenic drug effects in a novel test of anxiety: are exploratory models of anxiety in rodents valid? *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 8*, 557-565.
- Peran, P., Demonet, J. F., Pernet, C., Cardebat, D. (2004). Verb and noun generation tasks in Huntington's disease. *Movement Disorders, 19*, 565-571.
- Perlis, R. H., Smoller, J. W., Mysore, J., Sun, M., Gillis, T., Purcell, S., ... & Iosifescu, D. V. (2010). Prevalence of incompletely penetrant Huntington's disease alleles among individuals with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*.
- Perner, J., Wimmer, H. (1985). "John thinks that Mary thinks that ...". Attribution of second-order beliefs by 5 to 10 year old children. *Journal of Experimental Child Psychology, 39*, 437-471.
- Perry, J.L., & Carroll, M.E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology, 200*, 1-26.
- Petersén, A., & Björkqvist, M. (2006). Hypothalamic–endocrine aspects in Huntington's disease. *European Journal of Neuroscience, 24*(4), 961-967.
- Petry, N. M. (2001). Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend, 63*, 29-38.
- Phelps, E.A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology, 14*, 198-202.

- Phillips, M. L., Bullmore, E. T., Howard, R., Woodruff, P. W., Wright, I. C., Williams, S. C.,... & David, A. S. (1998). Investigation of facial recognition memory and happy and sad facial expression perception: An fMRI study. *Psychiatry Research*, *83*, 127-138.
- Phillips, L.H., MacLean, R.D.J., & Allen, R. (2002). Age and the understanding of emotions: neuropsychological and sociocognitive perspective. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, *57*, 526–30.
- Platt, M.L., & Glimcher, P.W. (1999). Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature*, *400*, 233–238.
- Podoll, K., Caspary, P., Lange, H.W., & Noth, J. (1988). Language functions in Huntington's disease. *Brain*, *111*(6), 1475-1503.
- Potenza, M.N. (2009). The Importance of Animal models of decision-making, gambling and related behaviors: Implications for translational research in addiction. *Neuropsychopharmacology*, *34*(13), 2623-2624.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind ? *Behavioral and Brain Sciences*, *4*, 515-526.
- Preston, S.D., Buchanan, T.W., Stansfield, R.B., & Bechara, A. (2007). Effects of anticipatory stress on decision making in a gambling task. *Behavioural Neuroscience*, *121*, 257-263.

R

- Rees, E. M., Farmer, R., Cole, J. H., Henley, S. M., Sprengelmeyer, R., Frost, C., ... & Tabrizi, S. J. (2014). Inconsistent emotion recognition deficits across stimulus modalities in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *64*, 99-104.
- Reitan, R.M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*, 271-276.

- Reynolds, B., Ortengren, A., Richards, J.B., & de Wit, H. (2006). Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. *Personality and Individual Differences, 40*, 305–315.
- Rich, J. B., Troyer, A. K., Bylsma, F. W., & Brandt, J. (1999). Longitudinal analysis of phonemic clustering and switching during word-list generation in Huntington's disease. *Neuropsychology, 13*, 525-531.
- Rivalan, M., Ahmed, S. H., & Dellu-Hagedorn, F. (2009). Risk-prone individuals prefer the wrong options on a rat version of the Iowa Gambling Task. *Biological Psychiatry, 66*, 743-749.
- Robotham, L., Sauter, D.A., Bachoud-Levi, A.C., & Trinkler, I. (2011). The impairment of emotion recognition in Huntington's disease extends to positive emotions. *Cortex, 47*, 880-884.
- Rochat, L., Delbeuck, X., Billieux, J., d'Acremont, M., van der Linden, A.C.J, van der Linder, M. (2008). Assessing impulsivity changes in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease Association Disorder, 22*, 78–283.
- Roesch, M.R., & Olson, C.R. (2004). Neuronal activity related to reward value and motivation in primate frontal cortex. *Science, 304*, 307–310.
- Rogers, R.D., Owen, A.M., Middleton, H.C., Williams, E.J., Pickard, J.D., Sahakian, B.J. et al. (1999). Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *Journal Neuroscience, 19*, 9029–38.
- Roos, R.A., Vegter-Van Der Vlis, M., Hermans, J., Elshove, H.M., Moll, A.C., Van de Kamp, J.J., & Bruyn, G.W. (1991). Age at onset in Huntington's disease: effect of line of inheritance and patient's sex. *Journal of medical genetics, 28(8)*, 515-519.
- Roos, R.A. (2010). Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 5*, 40.

- Rosas, H.D., Liu, A.K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R.J., Salat, D.H. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, *58*(5), 695-701.
- Rosenberg, N.K., Sorensen, S.A., & Christensen, A.L. (1995). Neuropsychological characteristics of Huntington's disease carriers: a double blind study. *Journal Medical Genetic*, *32*, 600-604.
- Rosenblatt, A. (2007). Understanding the psychiatric prodrome of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(9),
- Rowe, A.D., Bullock, P.R., Polkey, C.E., & Morris, R.G. (2001). "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain*, *124*, 600-616.
- Roze, E., Cahill, E., Martin, E., Bonnet, C., Vanhoutte, P., Betuing, S. et al. (2011). Huntington's disease and striatal signaling. *Frontiers in Neuroanatomy*, *5*(55), 1-16.
- Ruby P., & Decety J. (2001). Effect of subjective perspective-taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nature Neuroscience*, *4*, 546-550.
- Ruby P., & Decety J. (2003). What you believe versus what you think they believe: A neuroimaging study of conceptual perspective taking. *European Journal of Neuroscience*, *1*, 2475-2480.
- Ruby P., & Decety J. (2004). How would you feel versus how do you think she would feel? *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*, 988-999.

S

- Sabbagh, M.A. (2004). Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: implications for autism. *Brain & Cognition*, *55*, 209-19.

- Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E., & Lang, A.E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, *111*, 941-959.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Nadel, J., Chevalier, J.F., & Widlocher, D. (1997). Attribution of mental States to others by schizophrenic patients. *Cognitive Neuropsychiatry*, *2*, 1-18.
- Schaefer, A., Nils, F., Sanchez, X., & Philippot, P. (2011). Assessing the effectiveness of a large database of emotion-eliciting films: a new tool for emotion researchers. *Cognition and Emotion*, *24*, 1153-1172.
- Scahill, R.I., Hobbs, N.Z., Say, M.J., Bechtel, N., Henley, S.M.D., Hyare, H. et al. (2013). Clinical impairment in premanifest and early Huntington's disease is associated with regionally specific atrophy. *Human Brain Mapping*, *34*(3), 519-529.
- Scharmuller, W., Ille, R., & Schienle, A. (2013). Cerebellar contribution to anger recognition deficits in Huntington's disease. *Cerebellum*, *12*, 819-825.
- Schwarz, N., & Clore, G. (1983). Mood, misattribution, and judgments of well-being: Informative and directive functions of affective states. *Journal of Personality and Social Psychology*, *45*, 513-523.
- Schwarz, G.E., Brown, S.L., & Ahen, G.L. (1980). Facial muscle patterning and subjective experience during affective imagery: Sex differences. *Psychophysiology*, *17*(1), 75-82.
- Schechter, D.M. (1875). Vitus dance and rheumatic disease. *New York Journal of Medicine*, 1091-1102.
- Schultz, W., Preuschoff, K., Camerer, C., Hsu, M., Fiorillo, C.D., Tobler, P.N., Bossaerts, P. (2008). *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, *363*(1511), 3801-3811.
- Schwarz, N. et al. (1990). Feelings as information: Informational and motivational functions of affective states. *Handbook of motivation and cognition: Foundations of social behavior*, Vol. 2, (pp. 527-561). New York, NY, US: Guilford Press, xviii, 621 pp

- Sebastian, C.L., Fontaine, N.M.G., Bird, G., Blakemore, S.J., Brito, S.A., McCrory, E.J., et al. (2012). Neural processing associated with cognitive and affective Theory of Mind in adolescents and adults. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7, 53–63.
- Shamay-Tsoory, S.G., & Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*, 45, 3054-3067.
- Shamay-Tsoory, S.G., Tomer, R., & Aharon-Peretz, J. (2005). The neuroanatomical basis of understanding sarcasm and its relationship to social cognition. *Neuropsychology*, 19, 288-300.
- Shamay-Tsoory, S.G., Tibi-Elhanany, Y., & Aharon-Peretz, J. (2006). The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Society of Neuroscience*, 1, 149-166.
- Shamay-Tsoory, S.G., Harari, H., Aharon-Peretz, J., & Levkovitz, Y. (2010). The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. *Cortex*, 46(5), 668–677.
- Shamay-Tsoory, S.G. (2011). The neural basis of empathy. *The Neuroscientist*, 17(1), 18-24.
- Shelbourne, P.F., Killeen, N., Hevner, R.F., Johnston, H.M., Tecott, L., Lewandoski, M.,... & Myers, R.M. (1999). A Huntington's disease CAG expansion at the murine Hdh locus is unstable and associated with behavioural abnormalities in mice. *Human Molecular Genetics*, 8, 763-774.
- Simon, H.A. (1991). Theories of decision-making in economics and behavioral science. *American Economic Review*, 49, 253-283.
- Simon, N.W., Beas, B. S., Montgomery, K.S., Haberman, R. P., Bizon, J.L., & Setlow, B. (2013). Prefrontal cortical-striatal dopamine receptor mRNA expression predicts distinct forms of impulsivity. *European Journal Neuroscience*, 37, 1779-1788.

- Simmons, D.A., Rex, C.S., Palmer, L. et al. (2009). Up-regulating BDNF with an ampakine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knockin mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 12, 4906–4911.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., Frith, C.D. (2004). Empathy for pain involves the affective but no sensory components of pain. *Science*, 303, 1157-1162.
- Singer, T. (2006). The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: Review of literature and implications for future research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 855-863.
- Slovic, P., Finucane, M.L., Peters, E., Mac Gregor, D.G. (2007). *The affect heuristic*, 177(3), 1333-1352.
- Slow, E.J., van Raamsdonk, J., Rogers, D. et al. (2003). Selective striatal neuronal loss in a YAC128 mouse model of Huntington disease. *Human Molecular Genetics*, 12, 13, 1555-1567.
- Smith, A. (1973). Symbol digit modalities test manual. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Snowden, J., Craufurd, D., Griffiths, H., Thompson, J., Neary, D. (2001). Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 33-44.
- Snowden, J.S., Craufurd, D., Griffiths, H., & Neary, D. (1998). Awareness of involuntary movements in Huntington's disease. *Jama Neurology*, 55, 6, 801-805.
- Snowden, J.S., Craufurd, D., Thompson, J., & Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2, 133-145.

- Snowden, J.S., Gibbons, Z.C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D. et al. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 6, 688-701.
- Snowden, J.S., Austin, N.A., Sembi, S., Thompson, J.C., Craufurd, D., Neary, D. (2008). Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *46*, 11, 2638-2649.
- Sotnikova, T.D., Beaulieu, J.M., Gainetdinov, R.R., & Caron, M.G. (2006). Molecular biology, pharmacology and functional role of the plasma membrane dopamine transporter. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, *5*, 45-56.
- Spokes, E.G.S. (1980). Neurochemical alterations in Huntington's chorea. A study of post mortem brain tissue. *Brain*, *103*, 1,179–210.
- Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U.T., & Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *The Royal Society*, *265*, 1927-1931.
- Sprengelmeyer, R., Young, A.W., Calder, A.J., Karnat, A., Lange, H., Homberg, V., Perret, D.I., Rowland, D. (1996). Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain* *119*(5), 1647-1665.
- Squire, L., & Schacter, D. (2003). *Neuropsychology of Memory*, Third Edition. The Guilford Press.
- Squitieri, F., Frati, L., Ciarmiello, A., Lastoria, S., & Quarrell, O. (2006). Juvenile Huntington's disease: does a dosage-effect pathogenic mechanism differ from the classical adult disease? *Mechanisms Ageing Development*, *127*, 208-212.
- Stack, E.C., et al., (2005). Chronology of behavioral symptoms and neuropathological sequela in R6/2 Huntington's disease transgenic mice. *Journal of Comparative Neurology*, *490*, 354–370.

- St Jacques, P. L., Dolcos, F., & Cabeza, R. (2009). Effects of aging on functional connectivity of the amygdala for subsequent memory of negative pictures: a network analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Psychological science: A journal of the American Psychological Society*, *20*(1), 74–84.
- St Jacques, P.L., Dolcos, F., & Cabeza, R. (2010). Effects of aging on functional connectivity of the amygdala during negative evaluation: a network analysis of fMRI data. *Neurobiology of Aging*, *31*(2), 315–327.
- Stober, J. (1997). Trait anxiety and pessimistic appraisal of risk and chance. *Personality and Individual Differences*, *22*(4), 465-476.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*, 640-656.
- Stout JC, Rodawalt W.C., Siemers, E.R. (2001). Risky decision making in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*, 92–101.
- Stout, J.C., Paulsen, J.S., Queller, S., Solomon, A.C., Whitlock, K.B., Campbell, J.C. et al. (2011). Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, *25*, 1-14.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643–62.

T

- Tabrizi, S.J., Langbehn, D.R., Leavitt, B.R., Roos, R.A., Durr, A., Craufurd, D., et al. (2009). Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurology*, *8*, 791-801.
- Tabrizi, S.J., Scahill, R.I., Durr, A., Roos, R.A., Leavitt, B.R., Jones, R. et al. (2011). Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurology*, *10*, 31-42.

- Tager-Flusberg, H. (2001). A reexamination of the theory of mind hypothesis of autism. In J.A. Bwack (Ed), *The Development of autism: Perspectives from theory and research* (pp.173-193). Mahway, NJ: Erlbaum.
- Tallaksen-Greene, S.J., Crouse, A.B., Hunter, J.M., Detloff, P.J., Albin, R.L. (2005). Neuronal intranuclear inclusions and neuropil aggregates in Hdh CAG (150) Knockin mice. *Neuroscience*, *131*, 4, 843-852.
- Taylor, S.F., Welsh, R.C., Wager, T.D, Phan, K.L., Fitzgerald, K.D., Gehring, W.J. (2004). A functional neuroimaging study of motivation and executive function. *Neuroimage*, *21*, 1045–1054.
- Thieben, M.J., Duggins, A.J., Good, C.D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F. et al. (2002). The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *A Journal of Neurology*, *125(8)*,h 1815-1828.
- Thompson, J.C., Harris, J., Sollom, A.C., Stopford, C.L., Howard, E., Snowden, J.S., Craufurd, D. (2012). Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *24*, 53-60.
- Thompson, J.C., Snowden, J.S., Craufurd, D., Neary, D. (2002). Behavior in Huntington's disease. *The Journal of Neuropsychiatry*, *14(1)*, 37-43.
- Torralva, T., Kipps, C.M., Hodges, J.R., et al. (2007). The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia*, *45*, 342–9.
- Trinkler, I., Cleret de Langavant, L., Bachoud-Levi, A.C. (2013). Joint recognition-expression impairment of facial emotions in Huntington's disease despite intact understanding of feelings. *Cortex*, *49*, 549-558.
- Turpin, J. C. (1993). Huntington chorea in children. *Archives Françaises Pédiatrie*, *50*, 119-22.

V

- Van Asselen, M., Julio, F., Januario, C., Campos, E.B., Almeida, I., Cavaco, S., Castelo-Branco, M. (2012). Scanning patterns of faces do not explain impaired emotion recognition in Huntington's disease: Evidence for a high level mechanism. *Frontiers in Psychology*, 3, 31.
- Van den Bos, R., Homberg, J., & de Visser, L. (2013). A critical review of sex differences in decision-making tasks: Focus on the Iowa Gambling Task. *Behavioural Brain Research*, 238, 95-108.
- Van den Bos, R., Koot, S., & de Visser, L. (2014). A rodent version of the Iowa Gambling Task: 7 years of progress. *Frontiers in Psychology*, 5, 203.
- Van den Bos, R., Lasthuis, W., den Heijer, E., van der Harst, J., & Spruijt, B. (2006). Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behavioral Research Methods*, 38, 470-478.
- Van Dujin, E., Kingma, E.M., & Van der Mast, R.C. (2007). Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 19, 441-448.
- Van Dujin, E., Reedeker, N., Giltay, E.J., Eindhoven, D., Roos, R.A.C. and Van der Mast, R.C. (2014). Course of irritability, depression and apathy in Huntington's disease in relation to motor symptoms during a two-year follow-up period. *Neurodegenerative Disease*, 13, 9-16.
- Vanni-Mercier, G., Mauguière, F., Isnard, J., & Dreher, J.C. (2009). The hippocampus codes the uncertainty of cue-outcome associations: An intracranial electrophysiological study in humans. *The Journal of Neuroscience*, 29(16), 5287-5294.
- Van Raamsdonk, J.M., et al. (2005a). Selective degeneration and nuclear localization of mutant huntingtin in the YAC128 mouse model of Huntington disease. *Human Molecular Genetics*. 14, 3823–3835.

- Van Raamsdonk, J.M., et al. (2005b). Cognitive dysfunction precedes neuropathology and motor abnormalities in the YAC128 mouse model of Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*, 25, 4169–4180.
- Viallet, F. (2006). *Physiopathologie: organisation des ganglions de base*. Editions Masson.
- Vlamings, R., Zeef, D.H., Janssen, M. L., Oosterloo, M., Schaper, F., Jahanshahi, A., & Temel, Y. (2012). Lessons learned from the transgenic Huntington's disease rats. *Neural Plasticity*, 682712.
- Von Horsten, S., Schmitt, I., Nguyen, H.P. et al. (2003). Transgenic rat model of Huntington's disease. *Human Molecular Genetics*, 12, 6, 617–624.
- Vonsattel, J.P., Myers, R.H. and Stevens, T.J. (1985). Neuropathological classification of Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 44(6), 559-577.
- Vonsattel, J.P., Keller, C., & Del Pilar Amaya, M. (2008). Neuropathology of Huntington's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 89, 599-618.

W

- Walker, F.O. (2007). Huntington's disease. *Lancet*, 369, 218-228.
- Watkins, L.H., Rogers, R.D., Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Rosser, A.E., & Robbins, T.W. (2000) Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: implications for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia*, 38, 1112-1125.
- Wheeler, V.C., et al. (2002). Early phenotypes that presage late-onset neurodegenerative disease allow testing of modifiers in Hdh CAG knock-in mice. *Human Molecular Genetics*, 11, 633–640.
- Whiteside, S.P., Lynam, D.R. (2001). The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30, 669-689.

Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83, 1-16.

Winstanley, C.A., Theobald, D.E., Cardinal, R.N., Robbins, T.W. (2004). Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *Journal Neuroscience*, 24, 4718-4722.

Y

You, S.C., Geschwind, M.D., Sha, S.J., Apple, A., Satris, G., Wood, K.A., Johnson, E.T., Gooblar, J., Feuerstein, J.S., Finkbeiner, S., Kang, G.A., Miller, B.L., Hess, C.P., Kramer, J.H., & Possin, K.L. (2014). Executive functions in premanifest Huntington's disease. *Movement Disorder*, 29, 405-409.

Young, C.K., Koke, S.J., Kiss, Z. H., & Bland, B.H. (2009). Deep brain stimulation of the posterior hypothalamic nucleus reverses akinesia in bilaterally 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neuroscience*, 162, 1-4.

Yu, Z.X., et al. (2003). Mutant huntingtin causes context-dependent neurodegeneration in mice with Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*, 23, 2193–2202.

Yu-Taeger, L., Petrasch-Parwez, E., Osmand, A. P., Redensek, A., Metzger, S., Clemens, L. E., Park, L., Howland, D., Calaminus, C., Gu, X., Pichler, B., Yang, X. W., Riess, O., & Nguyen, H. P. (2012). A novel BACHD transgenic rat exhibits characteristic neuropathological features of Huntington disease. *Journal of Neuroscience*, 32, 15426-15438.

Z

Zeeb, F. D., Robbins, T.W., & Winstanley, C.A. (2009). Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology*, 34, 2329-2343.

Zeef, D.H., Vlamings, R., Lim, L.W. et al. (2012a). Motor and non-motor behaviour in experimental Huntington's disease. *Behavioural Brain Research*, 226, 2, 435–439.

- Zeef, D.H., van Goethem, N.P., Vlamings, R. et al. (2012b). Memory deficits in the transgenic rat model of Huntington's disease. *Behavioural Brain Research*, 227, 1, 194-198.
- Zermatten, A., Van der Linden, M., d'Acremont, M., Jermann, F., & Bechara, A. (2005). Impulsivity and decision making. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 193, 647-650.
- Zink, C.F., Pagnoni, G., Martin-Skurski, M.E., Chappelow, J.C., Berns, G.S. (2004). Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron*, 42(3), 509-517.
- Zuckerman, M. (1993). P-impulsive sensation seeking and its behavioral, psychophysiological and biochemical correlates. *Neuropsychobiology*, 28, 30-36.

Titre : Troubles cognitifs et émotionnels dans la maladie de Huntington : Etude chez les patients symptomatiques et présymptomatiques et chez des rats transgéniques, modèles de la maladie de Huntington.

Mots clés : troubles cognitifs, émotion, maladie de Huntington.

Résumé : La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative, autosomique, dominante. La MH se manifeste par des troubles moteurs, cognitifs, psychiatriques et/ou comportementaux. Les troubles cognitifs sont probablement parmi les mieux documentés dans la MH, perturbant la flexibilité, l'inhibition, la planification et la prise de décision. Des désordres des aptitudes en cognition sociale ont aussi été rapportés chez ces patients, dont en particulier des troubles de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et de théorie de l'esprit (ToM).

Les fonctions émotionnelles et leurs régulations sont actuellement peu caractérisées, tant chez les patients que chez les modèles animaux de la MH.

Chez le modèle de rats transgéniques (tgHD rats), des perturbations des réponses émotionnelles et hédoniques ont été caractérisées à un âge précoce.

L'objectif de cette thèse était de mieux caractériser les déficits émotionnels et leur impact sur les fonctions exécutives en étudiant (1) différentes tâches cognitives chez des patients MH et chez des modèles animaux de la MH (rats TgHD et rats BACHD) à différents stades de la maladie ; (2) en analysant l'impact d'états émotionnels induits (peur et plaisir) sur la prise de décision chez les patients MH (symptomatiques) et chez les rats BACHD à des âges différents.

Title : Cognitive and emotional deficits in Huntington's disease: Study in symptomatic and presymptomatic patients and in transgenic rats, models of Huntington's disease.

Keywords : cognitive disorders, emotion, Huntington's disease.

Abstract: Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant genetic neurodegenerative disease. HD is characterized by a combination of motor, cognitive, psychiatric and behavioral symptoms. Social cognition skills disorders have also been reported in these patients, including in particular recognition disorders of emotional facial expressions and theory of mind (ToM).

Emotional functions and regulations are currently poorly characterized in patients and in animal models of HD. In patients, loss of emotional control, and negative or positive emotions recognition deficits have been described.

In the rat model of HD (tgHD rats), disturbances of emotional and hedonic responses were characterized at early stage.

The aim of this thesis was to better define the emotional deficits and their impact on executive functions (1) different cognitive tasks among HD patients and in animal models of HD (TgHD and BACHD rats) at different stages of the disease; (2) by analyzing the impact of induced emotional states (fear and pleasure) on decision making in symptomatic HD patients and in BACHD rats at different ages.