



HAL
open science

Cognition sociale et neuroimagerie dans le vieillissement normal et les dégénérescences lobaires frontotemporales

Remi Laillier

► **To cite this version:**

Remi Laillier. Cognition sociale et neuroimagerie dans le vieillissement normal et les dégénérescences lobaires frontotemporales. Psychologie. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMC047 . tel-02519574

HAL Id: tel-02519574

<https://theses.hal.science/tel-02519574>

Submitted on 26 Mar 2020

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **PSYCHOLOGIE**

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Cognition sociale et neuroimagerie dans le vieillissement normal et les dégénérescences lobaires frontotemporales

Présentée et soutenue par
Remi LAILLIER

**Thèse soutenue publiquement le 13/12/2019
devant le jury composé de**

M. PASCAL HOT	Professeur des universités, Université de Chambéry	Rapporteur du jury
Mme LAURENCE TACONNAT	Professeur des universités, Université de Tours François Rabelais	Rapporteur du jury
M. MICKAEL LAISNEY	Maître de conférences, École pratique des hautes études	Membre du jury
M. RICHARD LEVY	Professeur des universités PraticienHosp, Sorbonne Université	Membre du jury

**Thèse dirigée par BEATRICE DESGRANGES et FRANCIS EUSTACHE,
Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine**



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Remerciements

Mes remerciements s'adressent en premier lieu aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce travail, Laurence TACONNAT et Pascal HOT pour avoir accepté d'en être les rapporteurs. Je remercie également Mickaël LAISNEY, qui en plus d'en être l'examineur, a été particulièrement investi dans l'encadrement scientifique de ces travaux. Merci pour vos conseils scientifiques et méthodologiques avisés. Je remercie ensuite Richard LEVY d'abord en qualité d'examineur. Au-delà, merci pour votre accueil et votre collaboration à Paris en tant que médecin investigateur pour le protocole COSIMAGE. Merci pour votre gentillesse ainsi que pour le temps que vous avez pu accorder à moi-même et au protocole COSIMAGE. A ce titre, je souhaite aussi remercier dès à présent Isabelle LE BER qui a eu la gentillesse de m'intégrer sur le protocole PREV_DEMALS à l'ICM. En parallèle de COSIMAGE, ce protocole nous a permis de recueillir des données très intéressantes et d'apporter une dimension supplémentaire à ce travail de thèse au travers de l'étude des sujets présymptomatiques. Cette expérience fut très constructive d'un point de vue personnel.

Mes remerciements les plus sincères vont ensuite à Béatrice DESGRANGES et Francis EUSTACHE, mes directeurs de thèse. Merci de m'avoir accueilli au sein de votre unité de recherche. Plus encore, un immense merci pour votre gentillesse et votre bienveillance. J'ai appris énormément à vos côtés et ce fût un plaisir de passer ces presque quatre années de thèse dans cette équipe, même si tout n'a pas toujours été facile. Béatrice, une pensée toute particulière pour vous, qui m'avait fait confiance tout au long la thèse et vous êtes toujours montrée présente. Merci. Merci également à Catherine LALEVEE et Laurence FERREIRA DA SILVA, qui m'ont formé à la pratique clinique. C'est également grâce à vous que j'en suis là. Merci aussi pour votre soutien.

Je souhaite également remercier tous les acteurs du protocole COSIMAGE n'ayant pas déjà été nommés. Tout d'abord les personnes qui ont contribué aux passations. Harmony, qui m'a suivi durant le M2 et que j'ai appris à mieux connaître avec le temps. Merci pour tes conseils et ces bonnes tranches de rigolades, #rupturedesconventionssociales. Marie, toujours naturelle et bienveillante, que j'aurai aimé connaître davantage. Enfin Alex, à qui l'on doit la tâche de Pierre et Marie. Merci pour tes coups de pouce, tes conseils, et nos petites soirées jeux autour de la cheminée, au cours desquelles tu n'as jamais eu aucun scrupule à user des stratagèmes les plus machiavéliques et perfides pour t'imposer comme le roi du Munchkin (revanche bientôt). Merci ensuite à Armelle, qui m'a dévoilé les premiers mystères de SPM et ce, toujours dans la bonne humeur (c'est l'heure du cup of tea !). Puis à Shail, mon encadrant pour la DTI, qui m'a beaucoup épaulé, y compris en tant qu'ami. Shail ou comment allier le plaisir de travailler et les à-côtés (une petite partie de tennis ?). Marine, avec toi la relève est assurée, je te souhaite de faire une belle thèse. Avec Marty, révélez haut en couleur les contours obscurs des troubles du comportement dans les DLFT. Merci à toute l'équipe caennaise, les médecins et notamment Vincent de La Sayette, les manip's radios... ayant permis la récolte des données à partir desquelles nos études ont été bâties, bien que je n'ai pas eu la chance d'interagir davantage avec elle puisque toutes mes inclusions se sont déroulées à Paris. A ce titre, je remercie tout particulièrement les membres des équipes parisiennes qui ont travaillé sur ces deux protocoles, ou m'ont à un moment ou un autre, aidé de quelque

manière que ce soit. Merci donc à Alizée, Benoît, Etienne, Fred, Mélanie, Nadine, Valentin (et pardon aux oubliés puisque le turnover incessant me fera nécessairement omettre quelques noms). Vous avez tout fait pour me mettre dans les meilleures conditions pendant ces nombreux allers-retours et ainsi rendu les choses plus faciles. Un remerciement spécial à Armelle, qui s'est toujours montrée compréhensive, et a chapoté d'une main de maître les inclusions COSIMAGE et tout ce qui tourne autour. Merci aussi à Benjamin, toujours très pro et super sympa pour sa coordination sur PREV_DEMALS. Enfin, je souhaite remercier Vanessa BROCHARD et Carole AZUAR pour leur contribution respective à la mise en place du protocole sur le site de la Salpêtrière.

Je souhaite ensuite remercier les personnes de l'unité qui nous aident au quotidien, notamment sur les aspects administratifs avec la gestion de toutes ces réservations. Merci à Nelly, Dominique, Sophie et Philippe. Merci à Brigitte et Florence, le cœur sur la main, toujours prêtes à écouter les multiples péripéties du petit Rémi ou à engager un combat improvisé de Kangourou, qu'importe l'endroit. Merci au service informatique et particulièrement à Julien, pour résoudre les petits bugs de connexion à distance (ce satané « failed to launch RDP-native ») et les conversations geek (et musique maintenant !). Enfin Paul, qui pouvant être affilié à cette catégorie et la suivante, aura « l'honneur » de faire la transition avec les copains du lab. Merci pour ces bons moments passés.

Quatre ans de thèse, ça passe très vite mais ça laisse aussi le temps de forger quelques amitiés !

Alors bien sûr un grand merci à celles et ceux, et feu leurs cortex préfrontaux, avec qui, quatre ans durant, nous avons partagé ce bureau à l'organisation karmique et pseudo-démocratique. Renaud, dont la tonsure qui arbore la cime de son crâne serait l'œuvre, d'après la légende, d'une brute épaisse qui n'éprouvât point de remords à tirer trop fort sur sa queue de cheval. Céline, et ses « je vous aime » tard le soir. Mylène et la douceur de ses colères toulousaines. Alex, qui donne toujours la réplique, parce que ce soir on donne tout ! Marine, qui a la gentillesse de rire à mes imitations infantiles. Laura, ou Géralde, qui pensait pouvoir entamer une nouvelle vie cette année mais ne tarda pas à révéler sa vraie nature ! Et bien sûr Prany, plus connue sous le nom de Pocahontas, perçue comme la force tranquille, le petit ballon vert pourra en attester. Merci pour cette fin de thèse partagée sur le fil, ou plutôt sur l'élastique ! Un gros merci à vous tous pour cette ambiance de travail idéale, nos échanges scientifiques et les extras. Que de bons souvenirs qui, je l'espère, en amèneront d'autres. Bonne continuation à tous. Sans oublier celles qui y sont passées Harmony et Marie Sonia notamment, la toute douce Lucie ou encore les collègues de « Cyceron c'est pas carré » (ouais, désolé) : Alice, Claire, Clémence, Charlotte...

Au-delà de l'open space, mention spéciale pour le petit trio composé de Gio, « il Rotini », et Nico, le tout autant prétendu Ardéchois que véritable renégat de sa Normandie natale, chacun se fera son propres avis, mais ce qu'on retient c'est le col roulé. Des bons souvenirs jusqu'à la pointe des fléchettes et sur le bout des doigts. Pour Siyah et Sanyah, nos deux indiens préférés, Benoît, l'ami Lyonnais, Greg et son come-back caennais à son image : rapide comme l'éclair (Ah... Ah... Ah... !), David, alias l'otarie, qui fraîchement arrivé, tiendra sans nul doute toutes ses promesses. Petite dédicace aussi à Sonia, merci pour nos escapades parisiennes qui m'ont permis de voir la capitale autrement que par l'unique biais du travail.

Un grand merci aux personnes qui ont également marqué cette période doctorale et se sont montrées présentes pour moi. Merci Lucie (la petite cette fois !) pour ton soutien au labo comme en dehors. J'espère que tu réaliseras un jour que Cherbourg n'est pas si terrible que ça, je te laisse encore un peu temps. Merci Amalia pour tous ces souvenirs, et pour cette solide amitié forgée tout aussi naturellement que rapidement. Merci d'avoir toujours été là pour moi. A Mona, qui après avoir été mon ancienne voisine de bureau, est avant tout aussi devenue une véritable amie. Pour toutes ces fois où l'on a refait le monde et débattu de nos conceptions respectives de l'amour. Dallas c'est quand même mieux en vrai ! A ce petit parcours musical également qui nous a animés pendant un bon moment ! So, petit gars, les prochains sont pour toi. Merci pour tout, toi l'ancien collègue de promo (Big up à Clémoune et Nina au passage !) et désormais ami très proche, un grand merci pour tous ces supers moments. Je ne doute pas que notre projet musical fonctionnera. Après tout, même si l'Atlantique nous sépare maintenant, ce n'est quand même pas la mer à boire (une tite Karmeliet plutôt ?). J'en profite pour remercier de façon encore moins académique ma guitare, toujours là pour écouter mes histoires et mettre quelques notes musicales dessus.

Une dédicace aux Bro' et à toute la clique pour toutes ces folies, à Bobo le chaud (suivez-moi maintenant !) et Asttttrrrrrriiiiiiddddddd !!!!! A Toto à qui est parvenu à réaliser son rêve de toujours : découper de la chair humaine au bloc (choisis entre l'internat ou être interné) et Martin et tous ces câlins. C'est l'histoire d'un mec, celle de ma Ju et de nos histoires impromptues (vous avez dit écume des ... ?)! Et celle du naturel, avec ma Mila et sa jolie voix. Mais aussi de celle de Jojo, Paupau, ... on ne pourra pas tous les faire mais le cœur y est. Mais comment ne pas mentionner l'animal, ma biche en l'occurrence. Merci pour tout PH, quel amitié avec toi ces dernières années. Merci d'avoir toujours été là. Et merci à la blanquette de Martine !

Merci aux copains de toujours, à Cyrano que je n'ai jamais perdu de vue compte-tenu de la proéminence de son nez. Merci Dédé (et à Méline) pour tout car même si tu ne vois pas toujours plus loin que le bout de ton nez, ça nous emmène déjà loin ! Et aussi à Choubaka (et à Yoko) qui semble être devenu civilisé désormais. Ces petits moments à vos côtés en marge de la thèse m'ont aussi fait du bien.

Enfin un immense merci à ma famille pour son soutien indéfectible. Au frangin, à ma grand-mère, et en particulier à mes parents, qui ont toujours tout fait pour me mettre dans les meilleures conditions possibles. A toutes nos péripéties qui font de nous une famille soudée. C'est à eux que je dédie ce manuscrit.

Merci à vous

*« L'honnêteté,
La sincérité,
La simplicité,
L'humilité,
La générosité,
L'absence de vanité,
La capacité à servir les autres –
Qualités à la portée de toutes les âmes –
Sont les véritables fondations de notre vie spirituelle. »*

Nelson Mandela

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	- 15 -
1. NEUROPSYCHOLOGIE ET COGNITION SOCIALE	- 23 -
1.1. QUAND PSYCHOLOGIE COGNITIVE ET PSYCHOLOGIE SOCIALE FONT LA PAIRE	- 25 -
1.1.1. NAISSANCE ET EVOLUTION DU CONCEPT DE COGNITION SOCIALE...	- 25 -
1.1.2. ...AUX RETOMBÉES NOVATRICES EN NEUROPSYCHOLOGIE	- 26 -
1.2. LA THEORIE DE L'ESPRIT AU CŒUR DE LA COGNITION SOCIALE	- 27 -
1.2.1. EMERGENCE ET DEFINITION DU CONCEPT	- 27 -
1.2.2. LA TdE : UNE APTITUDE AUX DIMENSIONS MULTIPLES	- 28 -
1.2.3. LA TdE AU SEIN DE LA COGNITION SOCIALE : UN ENCHEVETREMENT DE PLUSIEURS DIMENSIONS.	- 33 -
1.3. VERS UNE CONCEPTION INTEGRATIVE DE LA COGNITION SOCIALE.	- 40 -
1.3.1. L'EVOLUTION DES MODELES THEORIQUES DU FONCTIONNEMENT DE LA COGNITION SOCIALE	- 40 -
1.3.2. DES EVALUATIONS MULTI-DETERMINEES ET CONTEXTUALISEES	- 44 -
1.4. LES SUBSTRATS CEREBRAUX DE LA COGNITION SOCIALE	- 46 -
1.4.1. COGNITION SOCIALE ET SUBSTANCE GRISE	- 46 -
1.4.2. COGNITION SOCIALE ET SUBSTANCE BLANCHE : UN LIANT ESSENTIEL	- 49 -
2. LA COGNITION SOCIALE DANS LES DEGENERESCENCES LOBAIRES FRONTOTEMPORALES	- 55 -
2.1. GENERALITES SUR LES DEGENERESCENCES LOBAIRES FRONTOTEMPORALES	- 57 -
2.1.1. UN BREF HISTORIQUE	- 57 -
2.1.2. EPIDEMIOLOGIE	- 59 -
2.1.3. LES SYNDROMES CLINIQUES DES DLFT	- 60 -
2.1.4. GENETIQUE ET NEUROPATHOLOGIE DES DEGENERESCENCES LOBAIRES FRONTOTEMPORALES	- 69 -
2.2. LA COGNITION SOCIALE DANS LES DEGENERESCENCES LOBAIRES FRONTOTEMPORALES	- 72 -
2.2.1. LA RECONNAISSANCE DES EMOTIONS	- 73 -
2.2.2. CONNAISSANCES SOCIALES	- 76 -
2.2.3. THEORIE DE L'ESPRIT	- 79 -
3. ÉTUDES REALISEES	- 85 -
3.1. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS GENERAUX	- 87 -
3.2. ETUDE 1	- 91 -
3.2.1. INTRODUCTION DE L'ÉTUDE 1	- 93 -
3.2.2. PUBLICATION DE L'ÉTUDE 1 : <i>NEUROCOGNITIVE DETERMINANTS OF THEORY OF MIND ACROSS THE ADULT LIFESPAN</i>	- 103 -
3.3. ETUDE 2	- 117 -
3.3.1. INTRODUCTION DE L'ÉTUDE 2	- 119 -
3.3.2. ARTICLE EN PRÉPARATION	- 123 -
3.4. ETUDE 3 : UNE ETUDE EN DEVENIR	- 165 -
3.4.1. UN CONTEXTE PARTICULIER	- 165 -
3.4.2. QUE SAIT-ON DES ANOMALIES CAUSEES PAR LA MUTATION DU GENE C9ORF72 ?	- 166 -

3.4.3. LE PROTOCOLE PREV_DEMALS ET SES PREMIERS RESULTATS	- 168 -
3.4.4. QUAND PREV_DEMALS ET COSIMAGE SE RENCONTRENT	- 169 -
3.4.5. LES PREMIERS RESULTATS COGNITIFS	- 174 -
4. DISCUSSION GENERALE	- 177 -
4.1. LA TdE : UNE FONCTION SENSIBLE, AUX LIENS COMPLEXES, MAIS A PART ENTIERE	- 178 -
4.2. LES PROCESSUS DE DECODAGE ET DE RAISONNEMENT : UNE DISTINCTION ESSENTIELLE	- 183 -
4.3. L'IMPACT SUPPOSE DES CONNAISSANCES SOCIALES	- 186 -
4.4. DE LA COGNITION SOCIALE AUX ATTEINTES COMPORTEMENTALES	- 188 -
4.5. VERS DE NOUVELLES PERSPECTIVES	- 190 -
5. BIBLIOGRAPHIE	- 195 -
6. ANNEXES	- 253 -
6.1. PUBLICATION EN TANT QUE SECOND AUTEUR	- 255 -
6.2. CHAPITRE DE LIVRE	- 269 -

Liste des abréviations

- ACC : Cortex cingulaire antérieur (*Anterior Cingulate Cortex*)
- ADFES : Amsterdam Dynamic Facial Emotion Set
- APP : Aphasie Primaire Progressive
- ATL : Lobe temporal antérieur (*Anterior Temporal Lobe*)
- ATR : Radiation thalamique antérieure (*Anterior Thalamic Radiation*)
- CC : Corps calleux (*Corpus Callosum*)
- DFT : Démence frontotemporale
- DLFT : Dégénérescences Lobaires Fronto-temporales
- dIPFC : Cortex préfrontal dorsolatéral (*dorsolateral Prefrontal Cortex*)
- DS : Démence Sémantique
- FFA : Aire fusiforme des visages (*Fusiform Face Area*)
- FBI : Inventaire des comportements frontaux (*Frontal Behavioural Inventory*)
- ICM : Institut du Cerveau et de la Moelle épinière
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- IFG : Gyrus frontal inférieur (*Inferior Frontal Gyrus*)
- IFOF : Faisceau fronto-occipital inférieur (*Inferior Fronto-Occipital Fasciculus*)
- ILF : Faisceau longitudinal inférieur (*Inferior Longitudinal Fasciculus*)
- JTP : Jonction Temporo-pariétale
- TdE : Théorie de l'Esprit
- MASC : Movie for Assessment of Social Cognition
- mPFC : Cortex préfrontal médian (*Medial Prefrontal Cortex*)
- OFA : Aire occipitale des visages (*Occipital Face Area*)
- OFC : Cortex orbitofrontal (*Orbitofrontal Cortex*)
- PCC : Cortex cingulaire postérieur (*Posterior Cingulate Cortex*)
- RME : Reading the Mind in the Eyes
- SLF : Faisceau longitudinal supérieur (*Superior Longitudinal Fasciculus*)
- UF : Faisceau unciné (*Uncinate Fasciculus*)
- vmPFC: Cortex préfrontal ventro-médian (*Ventromedial Prefrontal Cortex*)

Index des figures

FIGURE 1. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU FONCTIONNEMENT DE LA COGNITION SOCIALE EN CONTEXTE SELON DUCLOS ET AL. (2018). - 44 -

FIGURE 2. RESEAUX ET REGIONS CEREBRALES ASSOCIES AUX PROCESSUS DE LA COGNITION SOCIALE SELON GREEN ET AL. (2015). - 47 -

FIGURE 3. DYNAMIQUE DES PUBLICATIONS RELATIVES A L'ETUDE DE LA SUBSTANCE GRISE ET LA SUBSTANCE BLANCHE EN NEUROSCIENCES DEPUIS LES ANNEES 2000 REFERENCEES DANS PUBMED. - 50 -

FIGURE 4. LES RESEAUX DE LA COGNITION SOCIALE AU TRAVERS DE LA SUBSTANCE GRISE (A) ET DES FAISCEAUX DE LA SUBSTANCE (B) SELON WANG ET AL. (2018). - 52 -

FIGURE 5. EXEMPLES DE DESSINS DE LA TACHE DE CONNAISSANCE DES REGLES SOCIALES DANS LAQUELLE UNE MEME ACTIVITE (TELEPHONER) PEUT, EN FONCTION DU CONTEXTE (GARE OU EGLISE), CORRESPONDRE OU NON A LA TRANSGRESSION D'UNE REGLE SOCIALE. - 171 -

FIGURE 6. UNE SCENE DU MASC. - 172 -

FIGURE 7. DESIGN EXPERIMENTAL DE LA TACHE DE PIERRE ET MARIE. - 174 -

Introduction générale

Comment dépeindre celles qu'on appela les *golden sixties* autrement qu'au travers des innombrables bouleversements idéologiques, politiques, technologiques et culturels qui, aujourd'hui encore, font partie intégrante de notre mémoire collective ? Possiblement en évoquant les traces moins évidentes mais tout aussi indélébiles des avancées scientifiques fondamentales de cette période. Tapi dans l'ombre des disciplines ayant marqué les mœurs populaires telles que l'aéronautique, un domaine a pourtant, de façon presque insidieuse, subi une révolution interne qui n'aura d'autre effet que le glisser sous le feu des projecteurs. A la fin des années 60, la psychologie scientifique connut en effet un tournant essentiel de son histoire avec l'avènement de la psychologie cognitive. En réponse aux limites du courant béhavioriste et de sa théorie stimulus-réponse dont elle causera le dépérissement, la psychologie cognitive proposa de porter l'emphase sur l'étude des processus supérieurs qui régissent l'émergence de nos comportements, en les conceptualisant de façon unitaire.

La rencontre de la psychologie cognitive et de la psychologie sociale, deux disciplines jusqu'à l'heure considérées comme distinctes, a par la suite conduit à la refonte novatrice du concept générique de « cognition sociale », bien que son véritable essor vint plus tardivement. Conformément à la ligne directrice de la psychologie cognitive, l'étude de la cognition sociale, telle qu'appréhendée au carrefour de ces disciplines, consiste en l'identification et la compréhension des mécanismes cognitifs qui sous-tendent les comportements sociaux. Dans sa conception moderne, le terme de cognition sociale renvoie à une ombrelle terminologique regroupant l'ensemble des processus cognitifs qui permettent à l'être humain d'avoir un comportement adapté dans son monde social (Fiske & Taylor, 2013). Longtemps négligée, il semble néanmoins aisé de saisir l'attrait grandissant dont jouit depuis près d'une vingtaine d'années la cognition sociale, l'homme étant par essence un être social dont la compréhension des comportements a accaparé notre attention. Composante primordiale de l'intelligence

humaine, le champ de la cognition sociale guide désormais une part considérable des travaux menés dans le champ des neurosciences humaines.

Si l'engouement des neurosciences pour la cognition sociale a progressivement conduit à effacer les frontières arbitraires que nous avons nous-même dessinées en distinguant les dimensions cognitive, émotionnelle, sociale et comportementale, beaucoup reste à faire afin de concevoir le fonctionnement de l'homme dans son entièreté.

Que ce soit dans le vieillissement normal ou pathologique, ce champ d'étude a permis de fédérer la communauté scientifique autour d'une hypothèse de causalité entre les modifications spécifiques de ces processus et l'apparition de changements comportementaux. En intégrant la cognition sociale dans son spectre d'investigation, la neuropsychologie s'est découvert un domaine de prédilection compte-tenu des perspectives cliniques sur le plan du diagnostic et de la prise en charge qu'elle permet d'entrevoir en parallèle de l'étude complémentaire des aspects non-sociaux de la cognition.

Aujourd'hui, il existe un besoin manifeste de parfaire la description des modifications cognitives pour mieux en cerner l'origine et entrevoir les relations de cause à effets qu'elles entretiennent avec les altérations cérébrales structurales et la défaillance des mécanismes fonctionnels. La grande majorité des travaux que recense la littérature autour du thème de la cognition sociale s'est focalisée sur la théorie de l'esprit (TdE), qui correspond à notre capacité à attribuer des états mentaux à autrui. Considérée comme la composante principale de la cognition sociale, l'étude de la TdE s'est ainsi faite au détriment des autres dimensions de la cognition sociale. Force est pourtant de constater que des processus tels que la reconnaissance des émotions ou encore les connaissances sociales ne peuvent être occultés du fonctionnement global de la cognition sociale dans la mesure de l'influence qu'ils exercent mutuellement les uns sur les autres (Eslinger, Moore, Anderson, & Grossman, 2011). Au-delà de ce seul sujet d'étude, il semble aujourd'hui crucial que les travaux s'orientent vers une vision davantage

intégrative dont l'objectif premier consiste à appréhender la façon dont ces processus s'articulent entre eux et avec ceux rattachés aux aspects plus « classiques » de la cognition, à savoir la cognition non-sociale.

Sur la base de l'état de l'art qu'il dresse dans ce domaine, ce travail de thèse avait pour objectif principal de contribuer à une meilleure compréhension de l'origine des modifications comportementales relevées dans le vieillissement normal et les dégénérescences lobaires fronto-temporales, tant au regard des processus de la cognition sociale et non-sociale, que de l'imagerie cérébrale. Cette thèse s'est organisée autour de trois grands axes, chacun traité au travers de l'une des trois études qui la composent. La cognition sociale emprunte progressivement un nouveau tournant dont l'idée directrice consiste à adopter une vision plus écologique et intégrative des évaluations en tenant compte d'un contexte social. La TdE ne peut exister qu'au travers des relations interpersonnelles, elles-mêmes indissociables du contexte duquel elles naissent. En dépit des arguments tangibles pointant l'influence du contexte sur la TdE, la plupart des épreuves encore utilisées à ce jour tendent à isoler la TdE de son contexte afin d'assurer au mieux la « pureté » de l'évaluation. Ceci pourrait constituer un intérêt majeur dans le modèle du vieillissement normal qui, en l'absence de trouble cognitif manifeste, permet d'envisager l'utilisation de paradigmes plus sophistiqués afin d'étudier l'enchevêtrement des aptitudes de TdE, telles que mises à contribution en présence d'un contexte social, et des autres dimensions cognitives qu'il sollicite. A cet égard, l'objectif de la première étude était d'une part, de parvenir à une évaluation de la TdE plus représentative des interactions sociales quotidiennes et d'autre part, de décrire dans ce contexte les liens qu'elle entretient avec les autres processus cognitifs, tout en mettant en évidence les bases neurales sur lesquelles elle repose.

L'exploration des liens entre la cognition sociale et l'imagerie cérébrale a longtemps reposé sur l'étude de la substance grise. Le nombre croissant de travaux dédiés à cette thématique alimente

sans cesse nos connaissances quant aux soubassements anatomo-fonctionnels de ces processus qui régissent la survenue des troubles du comportement dans les pathologies neurodégénératives. L'apport plus récent de la littérature souligne cependant le rôle essentiel de la substance blanche dans l'explication de cette dynamique et suggère la prise en compte conjointe de ces tissus. La deuxième étude de ce manuscrit s'inscrit dans la lignée des travaux dont l'objectif est d'aboutir à une meilleure compréhension de l'impact que peuvent générer les anomalies de la substance blanche sur les capacités de TdE dans les dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT), que ce soit de par l'atteinte de substrats qui lui sont directement liés, ou consécutivement à l'altération de faisceaux impliqués dans les facultés cognitives nécessaires à l'efficacité de la TdE. Au travers de la description et de la comparaison des profils d'atteinte de la substance blanche en imagerie par tenseur de diffusion dans les deux formes les plus répandues des DLFT, cette étude aspirait à identifier les liens différentiels entre les atteintes cérébrales, les troubles du comportement, et les déficits de la TdE.

Le contexte de la troisième et dernière étude de cette thèse a trait à un enjeu clinique d'actualité reflétant les progrès au cours de cette dernière décennie dans le diagnostic de la démence frontotemporale (DFT). Il s'agit de l'étude plus spécifique des formes familiales de la DFT, que nous sommes maintenant en mesure d'identifier par le biais des dépistages génétiques, en particulier celle engendrée par la mutation du gène C9ORF72. L'objectif résidait dans l'identification d'atteintes précoces de la cognition sociale qui, conjointement à la mise en évidence d'anomalies de la substance blanche, pourrait constituer un marqueur neuropsychobiologique précoce de la pathologie.

Entamé en octobre 2015, ce travail de thèse présente les résultats issus de l'exploitation des données recueillies sur deux protocoles distincts. Les deux premiers articles sont issus de l'étude multicentrique COSIMAGE, initiée à Caen, et pour laquelle un centre a été ouvert dans le cadre de cette thèse à l'Institut du Cerveau et de la moelle épinière (ICM), à l'hôpital de la

Pitié-Salpêtrière. Le troisième, présenté ici sous la forme d'un article en préparation, se base sur les résultats préliminaires obtenus à partir du protocole PREV_DEMALS sur lequel nous avons eu la chance de pouvoir nous greffer à l'ICM, en introduisant la dimension si singulière qu'est la cognition sociale. Les résultats de ces études sont discutés à la lumière des données de la littérature et des questionnements qu'elle suscite.

1. Neuropsychologie et cognition sociale

« La société n'est pas confortable à celui qui n'est pas sociable. »

William Shakespeare

1.1. Quand psychologie cognitive et psychologie sociale font la paire

1.1.1. Naissance et évolution du concept de cognition sociale...

Qu'est-ce qu'un comportement anormal ? Tout bien réfléchi, cette question n'a de sens qu'à l'égard du référentiel que nous empruntons pour y répondre, et semble de fait bien axiomatique, puisque le jugement de normalité relève souvent de l'arbitraire. Il s'appuie sur les règles de vie en collectivité, en l'occurrence sociales, desquelles nous nous sommes imprégnés, plongés dans le grand bain d'une société par essence normative. Sans doute est-ce alors au moins en partie par souci de conformité que l'homme ambitionne de comprendre ce qui motive l'expression de ses comportements et de leur adaptabilité effective. Fondamentalement, nos comportements ne peuvent être perçus comme anormaux, sinon au travers des yeux ou de la considération d'autrui. C'est le point d'ancrage des études en psychologie sociale : essayer de comprendre comment les comportements de l'homme sont façonnés par ceux de ses pairs, et apporter des explications aux comportements « déviants », c'est-à-dire en marge du groupe au sein duquel il évolue. Le terme de cognition sociale nous vient d'ailleurs de la psychologie sociale et fut employé pour la première fois dans l'ouvrage paru en 1954 et intitulé *Handbook of Psychology* de Bruner & Taguiri. C'est toutefois bel et bien au carrefour transdisciplinaire de la psychologie, de la sociologie ou encore de l'anthropologie que le concept n'a cessé de se développer et de se moderniser, en atteste la multiplication des publications depuis le début du XXI^e siècle. Victime de son succès pour ainsi dire, la cognition sociale peut théoriquement être définie et conceptualisée par autant de façons qu'il existe de disciplines à travers lesquelles elle est étudiée. Là où la psychologie sociale l'aborde essentiellement au travers de la notion de groupe, la neuropsychologie qui la conçoit davantage à l'échelle de l'individu, cherche à démêler les mécanismes neurocognitifs engagés dans les interactions interpersonnelles, tandis que la

psychologie développementale axe ses recherches sur la maturation de ses fonctions, concomitante ou non, avec le développement des autres aspects de la cognition.

1.1.2. ...aux retombées novatrices en neuropsychologie

Historiquement, la plupart des grandes découvertes en neuropsychologie reposent sur des observations cliniques inédites et la mise en évidence de doubles dissociations qui ont permis de créer le socle des modèles théoriques du fonctionnement cognitif. L'approche exclusivement cognitiviste à laquelle cette discipline a longtemps adhéré révéla toutefois ses limites lorsqu'elle ne fut plus en mesure de rendre pleinement compte de l'ensemble des phénomènes observés chez les patients présentant des affections neurologiques, en particulier quant aux modifications comportementales rapportées au travers des relations interpersonnelles. C'est ce qu'illustre parfaitement le célèbre cas Phineas Gage dont les changements isolés de la personnalité et des conduites sociales, survenus après qu'une barre lui ait accidentellement traversé le crâne, ne pouvaient être réduits à son fonctionnement cognitif général qui fut pour sa part décrit comme préservé. La cognition sociale s'est de fait présentée comme une dimension attractive dont l'intégration en neuropsychologie a permis d'adopter une vision davantage intégrative de l'individu. Couplée à l'utilisation des techniques de neuroimagerie développées dans les années 1990, les travaux ont pu établir la part entière de ces processus en pointant l'implication de régions cérébrales spécifiques dans les processus de la cognition sociale. Est alors apparue la notion de cerveau social autour de laquelle trois grands axes ont été décrits, perceptif, cognitif et régulateur (Adolphs, 2010).

Aujourd'hui, ce courant incarne la révolution moderne de la neuropsychologie. Il en guide la pratique en parallèle du courant écologique né dans les années 1990-2000 et dont la vocation consiste à considérer et évaluer les difficultés de la vie quotidienne qui ne peuvent être objectivées avec les outils diagnostiques dont nous disposons jusqu'à l'heure. Bien que récente à l'échelle scientifique et donc parfois méconnue du grand public, la neuropsychologie est déjà

profondément ancrée dans la pratique clinique grâce notamment à ses applications dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies psychiatriques ou neurodégénératives. Les troubles du comportement dans ces affections sont fréquents et impactent sévèrement la qualité de vie des patients. Optimiser la prise en charge de ces troubles implique en premier lieu une connaissance élaborée des mécanismes qui en sont à l'origine. Et ils peuvent être nombreux...

1.2. La théorie de l'esprit au cœur de la cognition sociale

1.2.1. Emergence et définition du concept

Il est dans la nature de l'être humain d'interagir avec ses semblables. A ce titre, imaginer ce que peut penser ou ressentir autrui est essentiel pour mener à bien et répondre de façon adéquate aux échanges auxquels il est constamment exposé. En neuropsychologie, cette faculté porte un nom, celui de « Théorie de l'esprit ». Bien que d'autres appellations telles que « mentalisation », « lecture de l'esprit » ou encore « psychologie naïve » lui aient été attribuées dans la littérature, toutes renvoient à la même acception. Le terme de TdE, est apparu pour la première fois en éthologie cognitive dans l'étude « *Does the chimpanzee have a theory of mind ?* » (Premack & Woodruff, 1978), dont l'impact s'avérera retentissant. Selon ses auteurs, la TdE renvoie à la capacité à inférer des états mentaux tels que des pensées, des croyances, des intentions, à soi-même ou à autrui. D'après cette définition la TdE peut également être envisagée comme une capacité métacognitive puisqu'elle aboutirait à se créer une représentation mentale d'une représentation (Leslie, 1987). Dans cette étude, les auteurs démontrèrent que des singes étaient capables d'imputer à l'homme des états mentaux. Le fait que ce système d'inférence ait été assimilé à une théorie n'est pas anodin dans la mesure où les états mentaux sont des entités par définition inobservables et que le but de sa mise en œuvre est d'aboutir à la prédiction des comportements d'autres organismes. Ce présupposé ne manqua toutefois pas d'alimenter des débats dans lesquels nous n'entrerons pas ici (e.g l'opposition de

la Théorie de la Théorie et de la Théorie de simulation). Suite à cette découverte, de nombreux travaux ont été menés afin de statuer sur la présence ou non de cette aptitude au sein des populations d'étude, notamment dans la psychologie développementale (Wimmer & Perner, 1983) ou la psychopathologie chez les enfants autistes (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985). En dépit de l'absence d'un réel consensus sur la signification d'un concept tantôt envisagé comme une connaissance, un processus cognitif ou encore une compétence sociale, la TdE est peu à peu devenue un sujet prisé de la psychologie et des neurosciences cognitives autour duquel l'objectif est devenu de savoir comment nous étions en mesure de lire dans l'esprit.

1.2.2. La TdE : une aptitude aux dimensions multiples

Au regard des différentes approches qui l'étudient, un constat semble clairement établi : la TdE ne peut être perçue comme unitaire. La diversité des processus qui l'animent suffit à le justifier. En effet, plusieurs caractéristiques spécifiques de la TdE ont été évoquées quant à son fonctionnement (Samson, 2009). Les aspects dichotomiques de ces dernières constituent par ailleurs la base des évaluations neuropsychologiques qui lui sont dédiées.

1.2.2.1. La dualité de la TdE selon la nature des représentations mentales

En neuropsychologie, les investigations menées dans le domaine pathologique ont largement contribué au développement des modèles théoriques du fonctionnement cognitif normal. Avec l'appui des neurosciences dans les années 2000, l'étude de la TdE a été transposée et appliquée aux pathologies neurologiques acquises (Shamay-Tsoory, Tomer, Goldsher, Berger, & Aharon-Peretz, 2004), neurodégénératives (Kalbe *et al.*, 2010; Shamay-Tsoory, Tomer, Berger, Goldsher, & Aharon-Peretz, 2005; Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007) ou neurodéveloppementales et psychiatriques (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001; Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007) En leur sein, le dysfonctionnement de la TdE a été pensé comme un vecteur potentiel des modifications comportementales. Les travaux de

Happé, Brownell, & Winner (Happé, Brownell, & Winner, 1999) qui montrèrent que des patients cérébrolésés avaient acquis des déficits de TdE furent sans doute le point de départ de cette série d'investigations. Depuis, en rapportant des dissociations concernant l'atteinte ou la préservation de ces capacités en fonction de la nature des états mentaux à inférer, les études ont permis de distinguer deux types de TdE.

Brother & Ring (1992) furent les premiers à avoir proposé cette distinction en évoquant les aspects « froids » (cold) et « chauds » (hot) de la TdE, désormais désignés par les composantes dites cognitive et affective de la TdE (Coricelli, 2005). La composante cognitive de la TdE a trait au traitement des états mentaux épistémiques tels que les pensées, les croyances ou les intentions. Classiquement, l'évaluation neuropsychologique de la TdE cognitive repose sur des tâches dites de « fausses croyances », qui impliquent de prendre en compte la perspective erronée d'un personnage quant à la réalité d'une situation. D'autres paradigmes consistant à lire les intentions d'un personnage ou à détecter des faux-pas sociaux comme des maladresses sociales ont également été largement utilisés. Pour sa part, la composante affective réfère au traitement des états affectifs des autres comme les émotions ou les sentiments. Elle a principalement été explorée par le biais de tâches telles que le test du regard, nécessitant d'inférer l'émotion d'un personnage sur la base de son regard (Baron-Cohen *et al.*, 2001).

En aparté, il est important de bien différencier la TdE affective de l'empathie en cognition sociale. Ces termes ont parfois été employés de façon interchangeable dans la littérature (Kalbe *et al.*, 2007), la faute aux lignes imprécises des frontières qui les séparent. Là où la TdE affective renvoie à la représentation des émotions d'autrui, l'empathie implique pour sa part de les ressentir. Il convient de souligner que par analogie à la TdE, l'existence d'une composante cognitive et d'une composante affective de l'empathie a aussi été supposée (Decety & Jackson, 2004). Tandis que la composante affective correspond davantage au sens que l'on attribue plus couramment à l'empathie comprenant la notion de ressenti et de contagion émotionnelle, la

composante cognitive correspondrait pour sa part à la capacité à se représenter les états mentaux affectifs d'autres individus (Blair, 2005). Il existerait de fait un recouvrement conceptuel entre la TdE affective et l'empathie cognitive (Shamay-Tsoory, 2011). Nous nous concentrerons uniquement ici sur la TdE.

Comme nous le rapportons dans un article publié dans la revue de neuropsychologie et figurant en annexe de ce manuscrit (Bejanin, Laillier, Caillaud, Eustache, & Desgranges, 2016), le postulat de cette dissociation a été corroboré et étayé par les études lésionnelles ayant mis en évidence l'atteinte sélective de l'une ou l'autre des composantes et par les explorations anatomiques et fonctionnelles chez le sujet sain. Ces études ont notamment permis de modéliser les soubassements neuroanatomiques communs et spécifiques au traitement des représentations cognitives et affectives (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). Au travers des populations étudiées et des techniques utilisées, il a ainsi été montré le rôle sélectif du cortex préfrontal dorsolatéral droit (dlPFC) dans la TdE cognitive (Kalbe *et al.*, 2010), et l'implication préférentielle des régions préfrontales ventromédianes (vmPFC) dans la TdE affective (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007). Un réseau impliquant les structures fronto-temporales-striatales a ainsi été séparé en deux parties distinctes selon une voie ventrale et une voie dorsale (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). La voie ventrale qui s'organise autour des régions ventrales du cortex préfrontal, du striatum, du pôle temporal et du cortex cingulaire antérieur (ACC), sous-tendrait le traitement des états mentaux affectifs, tandis que la voie dorsale, composée des parties dorsales de ces structures serait associée au traitement des états mentaux cognitifs.

1.2.2.2. Les différents niveaux de représentation

Au-delà de la nature cognitive ou affective des représentations mentales manipulées, différents niveaux de complexité peuvent leur être attribués. On différencie ainsi les représentations dites de 1^{er} et 2nd ordre (Josef Perner & Wimmer, 1985). Ces deux niveaux de mentalisation peuvent

être vus comme des prolongements du niveau d'ordre zéro qui correspond à un raisonnement du type « je pense à X ». Il est donc purement perceptif et n'implique aucun raisonnement sur un état mental. Les représentations du 1^{er} ordre correspondent à celles que l'on a d'une personne en adoptant sa perspective. Elles impliquent un raisonnement du type « je pense que X pense que » et nous permettent dès lors de prendre conscience qu'une personne a des représentations qui peuvent différer des nôtres et coïncider ou non à la réalité. Par extension, les représentations de 2nd ordre correspondent à celles qu'une personne a vis-à-vis de la représentation mentale d'une autre personne. Elles correspondent à un raisonnement du type « je pense que X pense que Y pense que » et impliquent la prise en compte de deux perspectives différentes. Elles requièrent de fait davantage de ressources cognitives. En fonction du degré de récursivité des raisonnements, on pourrait ainsi décliner autant de niveaux de représentation que de perspectives à prendre en compte. Cette distinction empirique s'est cependant principalement concentrée sur ces deux niveaux et prend source dans les travaux en psychologie du développement qui suggèrent que les enfants ont accès à des niveaux de représentations de plus en plus complexes avec l'avancée en âge (Perner & Wimmer, 1985). A l'inverse, il a été par ailleurs rapporté que seules ces représentations complexes seraient fragilisées dans le vieillissement normal (McKinnon & Moscovitch, 2007) et pathologique (Gregory *et al.*, 2002).

1.2.2.3. Deux mécanismes distincts

Jusqu'à présent, nous avons présenté la TdE comme la capacité à raisonner sur des états mentaux de nature et de niveau différents. Il ne faut cependant pas omettre que selon plusieurs auteurs, la capacité à inférer un état mental dépendrait de l'intervention conjointe de deux mécanismes fonctionnels : le décodage et le raisonnement (Sabbagh, 2004; Tager-Flusberg & Sullivan, 2000). Là encore, cette distinction s'appuie sur des arguments issus de l'imagerie cérébrale puisque les deux mécanismes reposeraient au moins en partie sur des systèmes cérébraux différents (Sabbagh, 2004). Le décodage des états mentaux, qu'ils soient cognitifs ou

affectifs, nécessite de percevoir et d'identifier les signaux sociaux observables dans l'environnement. En cela, les capacités à orienter son attention vers les informations pertinentes, ou encore à reconnaître des émotions sur la base d'indices tels que les expressions faciales, les postures corporelles ou la prosodie du langage sont pré-requises pour décoder un état mental sur lequel s'applique un raisonnement. Ces aspects seraient liés à un réseau composé du cortex orbitofrontal et des régions temporales médianes. L'intervention du second mécanisme aurait quant à lui pour conséquence d'expliquer et de prédire les actions. Il serait sous-tendu par un réseau plus étendu comprenant les régions préfrontales médianes et le cortex cingulaire antérieur. Si les mécanismes de décodage reposent sur des processus basiques dont le recrutement se fait de façon automatique et inconsciente, les mécanismes associés au raisonnement sont à l'inverse plus développés, notamment parce qu'ils requièrent de manipuler des connaissances concernant le protagoniste ou le contexte, et reposent sur un accès conscient et volontaire (Coricelli, 2005). Cette dissociation renvoie également à celle proposée par d'autres auteurs tels Apperly et Butterfill (2009) qui distinguent une TdE implicite (processus automatiques) d'une TdE explicite (processus contrôlés).

Bien que la reconnaissance des émotions et la TdE demeurent jusqu'à ce jour les deux domaines de la cognition sociale les plus explorés, il convient néanmoins de noter qu'elles ont justement été abordées comme telles, c'est-à-dire à part l'une de l'autre. Dans le cadre pathologique, il n'est donc pas chose facile de déterminer quelle est la part explicative des processus de décodage et de raisonnement dans les difficultés à inférer des états mentaux. Cette question revêt un intérêt d'autant plus marqué lorsqu'elle se pose pour des populations cliniques au sein desquelles les modifications de la TdE sont subtiles, comme cela peut être le cas dans le vieillissement normal.

1.2.3. La TdE au sein de la cognition sociale : un enchevêtrement de plusieurs dimensions.

Malgré l'attrait suscité par la cognition sociale, les nombreuses définitions qui lui ont été assignées ne permettent pas de statuer unanimement sur les processus qu'elle recouvre (Happé, Cook, & Bird, 2017). Certains auteurs déclinent la cognition sociale selon quatre grands domaines que sont la perception des indices sociaux, le partage d'expériences, la mentalisation et la régulation des émotions (Green, Horan, & Lee, 2015). D'autres la décomposent selon plus d'une dizaine de composantes allant des concepts les plus basiques (attention sociale) aux plus évolués (la prise de décision) (Fiske & Taylor, 2013; Happé & Frith, 2014). Ce travail de thèse n'a pas pour ambition de traiter l'ensemble de ces processus. Ainsi, dans le cadre des études qui composent ce manuscrit, et conformément aux processus que nous discutons, la conception de Beer & Ochsner (2006) stipulant que la cognition sociale réfère à l'encodage et au décodage du monde social semble pouvoir être mise en avant. Selon ces auteurs, différentes composantes interagissent afin de produire une réponse comportementale adaptée en fonction de la complexité de la situation. Ils mentionnent trois grands axes complémentaires du fonctionnement de la TdE qui requièrent des niveaux d'analyses variés, mais fonctionnant de concert.

1.2.3.1. Perception et reconnaissance des émotions.

La capacité à percevoir et celle à traiter des indices perceptifs afin de leur attribuer une signification sont des processus basiques mais non moins essentiels à la cognition sociale (Adolphs, Tranel, & Damasio, 2001). Suivant ce schéma, il s'agirait donc en premier lieu d'orienter son attention vers les stimuli pertinents (par exemple le visage de son interlocuteur) en vue de leur extraction et de leur traitement (la personne pleure), avant d'en interpréter le sens (elle est triste). Les processus de décodage ont très majoritairement été étudiés au travers de la reconnaissance des émotions. Plusieurs biais peuvent être énumérés à propos de l'évaluation de

ces processus et de ses chevauchements avec celle de la TdE affective. Les indices perceptifs que nous analysons dans les situations de la vie quotidienne se présentent sous une forme dynamique qui nous permet de percevoir par exemple les contours d'une émotion se dessiner étape par étape. La plupart des tâches classiquement utilisées sont construites sur un support statique (photographies, illustrations...) figeant les émotions mais certains sets de stimuli, comme celui issu de l'*Amsterdam Dynamic Facial Emotion Set* (van der Schalk, Hawk, Fischer, & Doosje, 2011), les dépeignent de plus en modalité dynamique. En mettant en avant des protagonistes aux ethnies diverses, cette batterie permet, de plus, de pallier les effets facilitateurs qui peuvent émerger lorsque les protagonistes appartiennent au même groupe social que le sujet réalisant la tâche (Rhodes & Anastasi, 2012).

Un des aspects à prendre en compte vis-à-vis de ce type d'évaluation concerne la catégorisation des émotions selon leur nature basique ou complexe (Damasio, 2005). Les émotions basiques se comptent au nombre de 6 : la joie, la surprise, la tristesse, la colère, la peur et le dégoût (Ekman & Friesen, 1976). Elles auraient un caractère inné et universel qui leur permettrait d'être lues et comprises de tous. C'est ce qui les différencie des émotions complexes, dites aussi sociales, qui sont pour leur part liées à la culture et aux relations interpersonnelles (Hareli & Parkinson, 2008). Certaines de ces émotions, comme la fierté, la culpabilité ou la honte appartiennent à une catégorie particulière : les émotions self-conscious (Tangney, Stuewig, & Mashek, 2007). L'expression de ces dernières n'interviendrait que dans des situations sociales car elles impliquent une réflexion sur soi-même au travers du regard d'autrui (Sturm, Ascher, Miller, & Levenson, 2008), et contribueraient en ce sens à la régulation comportementale (Adolphs, 2009; Hareli & Parkinson, 2008). Il a de fait été suggéré que traiter ce type d'émotion mettrait en jeu les processus de TdE. Par ailleurs, la consigne donnée à la personne influencerait fortement la nature des processus engagés, selon qu'il lui incombe de reconnaître ou d'inférer les émotions. Ce sont les raisons pour lesquelles, la tâche du *Reading the Mind in the Eyes*

(Baron-Cohen *et al.*, 2001) ou test du regard est souvent considérée comme une épreuve de TdE affective et non comme une tâche de reconnaissance des émotions, même si cela peut largement être débattu.

Une des critiques formulées renvoie à la nature décontextualisée de ce type de tâches et au fait qu'elles ne mobiliseraient que les processus de décodage. L'absence de contexte et le caractère figé des émotions dans ces évaluations pourraient par ailleurs nuire aux performances des sujets dans le vieillissement normal et la pathologie (Krendl & Ambady, 2010; Noh & Isaacowitz, 2013), même si la divergence des résultats à cet égard ne permet pas de statuer définitivement sur le sens de cet effet. En intégrant un contexte social à l'inférence des émotions, nous pouvons légitimement penser être en mesure de répondre à ces limites et proposer une évaluation qui implique à la fois les processus de décodage et de raisonnement, c'est-à-dire reflétant la TdE affective. Dans l'exemple susmentionné, les larmes perçues dans le regard de la personne ont instinctivement été associées à un sentiment de tristesse mais recontextualisées dans la survenue d'un heureux évènement, on comprend alors qu'il s'agissait de larmes de joie. Nous sommes ainsi en capacité de replacer en contexte les indices perceptifs et de les mettre en lien avec nos expériences passées, ou avec nos connaissances à propos de la personne avec laquelle nous interagissons (Tager-Flusberg, 2007). Ce type de relation est d'autant plus marqué pour les émotions sociales qui reposent également sur les processus de référence à soi. En ceci, les aspects relatifs à la perception des autres et le Self, semblent fortement intriqués.

1.2.3.2. Le Self comme continuum de référence

Le self, que l'on peut traduire par le soi, inclut deux notions rattachées à la philosophie de l'égotisme, le « Je » et le « Moi ». Le « Je » renvoie au soi en tant que sujet, vecteur du sentiment identitaire, tandis que le « Moi » correspond au soi en tant qu'objet, faisant référence aux connaissances que l'on a de nous-mêmes (pour revue, Duval, Desgranges, Eustache, &

Piolino, 2009). Du point de vue des modèles sociocognitifs, le self se définit par les croyances qu'une personne a d'elle-même, à propos de ce qu'elle est, de ses traits de personnalité, ses capacités, expériences et émotions (Augoustinos, Walker, & Donaghue, 2014), et implique donc la conscience de soi (Duval *et al.*, 2009). Au regard de ces définitions, il peut donc être envisagé comme un continuum nous assurant une cohérence dans nos agissements en nous référant à ce que nous pensons être, à la façon dont nous nous voyons. En parallèle, le Self constitue un objet social à part entière car les connaissances inhérentes à notre personne orientent nos conduites et nos affects vis-à-vis d'autrui (Leary, Tate, Adams, Batts Allen, & Hancock, 2007). Il joue donc le rôle d'un pont dans la distinction entre soi et autrui (Happé *et al.*, 2017) dans la mesure où les processus impliqués dans la perception des autres sont au moins en partie similaires à ceux mobilisés dans la compréhension de soi. Que ce soit accessible ou non à notre conscience, nous utilisons la mémoire de nos expériences personnelles en projetant la vision que nous avons de nous-mêmes sur les autres (Meltzoff, 2007; Newman & Uleman, 1990). En d'autres termes, la compréhension d'autrui est permise à la lumière de soi. Toutefois, d'autres types de connaissances peuvent être mis à contribution pour inférer le comportement d'autrui et réguler le nôtre.

1.2.3.3. Les connaissances sociales

Les connaissances sociales font partie intégrante de la cognition sociale et sont indissociables du fonctionnement des autres processus qu'elle recouvre (Beer & Ochsner, 2006). Les connaissances sociales comprennent à la fois des connaissances déclaratives et procédurales pouvant être sollicitées de manière implicite ou explicite (Beer & Ochsner, 2006).

Les connaissances sociales déclaratives renvoient à l'ensemble des connaissances que nous possédons sur notre monde social (Beer & Ochsner, 2006; Zahn *et al.*, 2017), qu'il s'agisse des faits, des scripts sociaux acquis, comme par exemple la séquence des actions à réaliser au moment d'acheter une baguette de pain, mais aussi celles concernant la façon dont les relations

interpersonnelles et les situations sociales se déroulent (Kihlstrom & Cantor, 2000; Schank & Abelson, 1977). La composante procédurale de ces connaissances renvoie aux savoirs sociaux acquis au cours de nos expériences passées comme les règles, les compétences et les stratégies que nous avons intégrées en mémoire et que nous mettons en place afin de sélectionner les réponses ou les actions adaptées à l'environnement social (Fiske & Taylor, 2013). La procéduralisation de ces connaissances leur confère un accès automatisé, inaccessible à la conscience. En rapport avec le principe d'économie, elles peuvent parfois être utilisées comme des heuristiques qui, un peu à l'image d'un raccourci que l'on emprunterait afin de ne pas tenir compte de l'ensemble des éléments dans des situations coûteuses, pourraient être source d'erreurs.

Il a été suggéré que la connaissance des règles sociales guide notre conduite sociale (Zahn, Moll, Paiva, *et al.*, 2009). C'est en nous référant aux normes relatives à notre groupe social que nous sommes capable de juger de ce qui est socialement acceptable ou non (Bicchieri, Xiao, & Muldoon, 2011). Les émotions *self-consciousness* évoquées précédemment comme la fierté ou l'embarras peuvent émerger en fonction que nos comportements soient conformes ou transgressifs de ces normes (Jankowski & Takahashi, 2014). Dans le cadre de l'étude de la TdE, les connaissances sociales ont ceci d'intéressant qu'elles constituent des représentations mnésiques auxquelles vont être confrontés les processus inférentiels et guident ainsi la compréhension et l'expression des comportements.

1.2.3.4. L'influence des fonctions cognitives non sociales sur la TdE

De nombreuses études se sont attelées à statuer quant à la notion de dépendance ou d'indépendance de la TdE avec le reste de la cognition. Naturellement, certaines de ces fonctions semblent toutes désignées pour jouer un rôle dans le fonctionnement de la TdE : le langage et la mémoire, du fait de leur implication dans la plupart des tâches de TdE, et les fonctions exécutives, compte-tenu de leur rôle dynamique dans l'adaptation à des situations

nouvelles ou des contextes particuliers. Un certain nombre d'auteurs ont conceptualisé la TdE comme une construction unitaire et indépendante en avançant d'une part l'existence de doubles dissociations entre l'atteinte de la TdE et le langage (Apperly, Samson, Carroll, Hussain, & Humphreys, 2006; Varley & Siegal, 2000) ou les fonctions exécutives (Bird, Castelli, Malik, Frith, & Husain, 2004; Fine, Lumsden, & Blair, 2001), et d'autre part l'estompage à l'âge adulte des liens initialement essentiels entre ces processus pour le développement des aptitudes de TdE chez l'enfant (pour revue, Apperly, Samson, & Humphreys, 2009). Pourtant, ce sont bien des études développementales que sont principalement nés les arguments les plus robustes de leur existence.

Dans le cas du langage, une relation d'interaction bidirectionnelle a été mise en lumière (de Villiers & de Villiers, 2014). Alors que le retard dans l'acquisition du langage peut avoir un effet ricochet sur celui de la TdE (pour revue, Apperly *et al.*, 2009), la TdE pourrait à l'inverse servir de base à l'acquisition du lexique chez l'enfant qui, identifiant les intentions de son interlocuteur, comprendrait alors le contenu de ses propos (Bloom, 2000). L'influence du langage sur les tâches de TdE a aussi été abordée chez des patients d'âge adulte présentant des troubles du langage. Au-delà de l'évidente nécessité de la maîtrise du langage pour comprendre les tâches, il a été montré chez des autistes que les troubles de la pragmatique du langage contribuaient aux déficits à des tâches de TdE (Siegal, Carrington, & Radel, 1996), contrairement à ceux des composantes grammaticale et sémantique (Apperly *et al.*, 2006).

L'équipe de Perner a particulièrement exploré les liens entre TdE et mémoire épisodique (pour revue, Hoerl, 2018). Les auteurs ont d'abord émis l'hypothèse d'une interaction développementale en mettant en évidence une interrelation entre les performances à des tâches de TdE et celles en rappel libre en mémoire épisodique chez des enfants (Perner & Ruffman, 1995). Plus tard, ils montrèrent que le développement de la mémoire épisodique est lié à celui de la TdE, notamment de par la capacité à utiliser les événements passés comme des

représentations actuelles qui contribuent aux processus inférentiels (Josef Perner, Kloo, & Gornik, 2007). Bien que tous les travaux n'abondent pas dans ce sens (Rosenbaum, Stuss, Levine, & Tulving, 2007), ces résultats ont été renforcés par les études en neuroimagerie qui au-delà des liens cognitifs, dégagèrent des bases cérébrales communes à la TdE et à la mémoire autobiographique (Frith & Frith, 2003; Saxe & Kanwisher, 2003).

L'étude des liens entre fonctions exécutives et TdE a beaucoup été discutée dans la littérature, y compris dans la pathologie (pour revue, Moreau & Champagne-Lavau, 2014). Là encore, ces relations tirent leur origine de la suggestion d'un pattern développemental parallèle en lien avec la maturation du cortex préfrontal (Pellicano, 2007). D'autres études réalisées chez les enfants montrent que la réussite aux tâches de fausses croyances est corrélée avec leurs performances de flexibilité (Hughes & Dunn, 1998), d'inhibition (Carlson & Moses, 2001) et de mémoire de travail (Keenan, Olson, & Marini, 1998), en particulier pour les croyances de 2nd ordre (Keenan *et al.*, 1998). Il a ainsi été supposé que les fonctions exécutives seraient un prérequis à la TdE (Russell, 1997). La mémoire de travail aurait elle aussi un rôle important dans le développement de la TdE (Lecce *et al.*, 2019).

Ces liens ont également été pointés chez l'adulte (pour revue, Apperly *et al.*, 2009) chez qui les performances en TdE sont parasitées lorsqu'elles impliquent la mobilisation de ressources cognitives plus importantes ou qu'elles sont réalisées en situation de double tâche (Bull, Phillips, & Conway, 2008; German & Hehman, 2006; McKinnon & Moscovitch, 2007). De façon plus précise, les habiletés d'inhibition ont particulièrement été rattachées au fonctionnement de la TdE (Bailey & Henry, 2008; Bull *et al.*, 2008). Bien que tous les travaux ne s'accordent pas sur l'existence de ces liens, notamment les études lésionnelles qui pointent l'existence de doubles dissociations entre l'atteinte de l'une et la préservation de l'autre (Fine *et al.*, 2001; Muller *et al.*, 2010), la divergence de ces résultats peut s'expliquer par la diversité des tâches utilisées et donc des processus impliqués (Apperly *et al.*, 2009).

Les liens entre la TdE et les fonctions cognitives transversales sont alors apparus dans les modélisations cognitives (Samson, 2009). Selon l'auteur, quatre processus seraient nécessaires pour inférer un état mental : l'orientation de l'attention pour sélectionner les stimuli pertinents de l'environnement, les connaissances stockées en mémoire à long terme, la représentation temporaire d'un état mental et l'inhibition de sa propre perspective. L'un des intérêts majeurs de ce modèle réside dans le fait qu'il explicite l'implication de l'inhibition dans les processus d'inférence. À différents égards, le fonctionnement exécutif soutiendrait en effet la TdE, en permettant d'inhiber nos propres états mentaux (inhibition cognitive) pour pouvoir changer de perspective (flexibilité mentale) avant de prendre en considération celle d'autrui (Le Bouc *et al.*, 2012; Samson, Apperly, Kathirgamanathan, & Humphreys, 2005). Les capacités d'abstraction et de mémoire de travail pourraient également être impliquées dans la création et le maintien de cette nouvelle représentation, le coût cognitif étant lié à son niveau de complexité. À une échelle plus fonctionnelle, l'inhibition et la flexibilité seraient également mises à l'œuvre dans la régulation émotionnelle (Cunningham & Zelazo, 2007). À l'heure actuelle, les liens que la TdE entretient avec les fonctions cognitives classiques sont toujours sujets à débat. Il semble que les processus de TdE dépendraient à la fois de mécanismes qui lui sont propres mais aussi de processus rattachés à des domaines non spécifiques (Aboulafia-Brakha, Christe, Martory, & Annoni, 2011).

1.3. Vers une conception intégrative de la cognition sociale.

1.3.1. L'évolution des modèles théoriques du fonctionnement de la cognition sociale

Au-delà des travaux qui se sont employés à théoriser le fonctionnement de la TdE, la question de la modularité de la TdE a particulièrement retenu l'attention de la communauté scientifique. Les prémisses de ce que l'on pourrait qualifier de révolution virent le jour en 1983, lorsque Fodor postula que les différentes fonctions cognitives étaient organisées selon des modules

autonomes, au fonctionnement parallèle, et répondant à plusieurs propriétés : celles de systèmes cognitifs spécialisés, spécifiques à leur domaine et reposant sur une architecture neuronale fixe et innée. Les modules auraient ainsi pour fonction première de permettre des opérations automatiques et rapides sur des informations spécifiques.

Cette conception modulaire du fonctionnement cognitif a par la suite été appliquée à la TdE pour désigner sa spécificité, sa rapidité et sa systématisation dans le traitement des représentations mentales (Baron-Cohen, Campbell, Karmiloff-Smith, Grant, & Walker, 1995; Leslie, Friedman, & German, 2004). De nombreux travaux sont venus soutenir et étayer cette hypothèse, attestant de l'universalité de cette aptitude chez les individus, de son développement uniforme et hiérarchisé (Baron-Cohen *et al.*, 1995; Scholl & Leslie, 1999), ou encore de l'altération spécifique retrouvée chez les enfants souffrant de troubles du spectre autistique concernant le traitement des états mentaux par opposition à celui des autres représentations (Charman & Baron-Cohen, 1995; Leslie & Thaiss, 1992).

En dépit de ces résultats, de nombreux auteurs ont pointé les faiblesses de l'idée d'une articulation fonctionnelle de la TdE en modules exclusivement dévolus au traitement des états mentaux, soulignant l'existence des liens avec d'autres processus cognitifs comme le langage ou les fonctions exécutives (Apperly *et al.*, 2009) ne la rendant donc pas totalement autonome. Ainsi, depuis l'apparition, dans les années 1990, des premières modélisations cognitives du fonctionnement de la TdE, à l'instar de la modélisation cognitive de la TdE de Baron-Cohen (1995) ou du modèle d'agentivité de Leslie (1987), la TdE n'est plus considérée comme unitaire. Les explorations s'évertuent aujourd'hui à comprendre les liens entre la TdE et les autres fonctions cognitives en proposant de nouvelles modélisations davantage intégratives. Les modèles tels que celui proposé par Dana Samson (2009) et évoqué plus haut, ont notamment permis d'insister sur les liens entre les différents mécanismes spécifiques de la TdE, la capacité

à se représenter temporairement un état mental en mémoire de travail, les connaissances sémantiques ou encore les aspects exécutifs et attentionnels.

Dans la continuité de ces travaux, les modèles neurocognitifs multidimensionnels ont été proposés et permettent pour exemple de rattacher les sous composantes de la TdE (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011) ou de l'empathie (Decety, 2010) avec les substrats cérébraux associés, mais pas seulement. Ce second modèle illustre les interactions entre plusieurs composantes dont la résultante sous-tend le fonctionnement de l'empathie. Les auteurs y décrivent des mécanismes appartenant aux domaines de la cognition sociale et non sociale comprenant le partage affectif (expression et reconnaissance des émotions provoquant une résonance émotionnelle par simulation mentale), la régulation émotionnelle (identification et représentation des états mentaux affectifs d'autrui), la flexibilité mentale (désengagement d'une perspective égocentrée pour adopter le point de vue d'autrui) et la conscience de soi (module l'ensemble de ces processus).

Ce modèle, comme d'autres, reflète le besoin concret de mieux appréhender les liens qui unissent non seulement les processus de la cognition sociale entre eux, mais aussi ceux qui les relient aux aspects cognitifs non sociaux engagés de façon aspécifique. A ce jour, il existe peu de modèles intégratifs répondant à cet objectif. Plus encore, la place et le rôle du contexte ont rarement été explorés, et ce de façon extrapolable aux neurosciences. Ibañez et Manes (2012) considèrent que le contexte est un facteur intrinsèque aux processus de la cognition sociale du fait qu'il impose un ensemble de significations et de normes sociales qui modulent inéluctablement les comportements. La signification d'un stimulus dépend du contexte dans lequel il émerge et dans le cas de situations qui en seraient dépourvues, les stimuli pourraient donc devenir ambigus (par exemple, pour définir si un sourire est sincère ou bien ironique). Ces auteurs évoquent que l'effet du contexte est généralisable à l'ensemble des processus de la cognition sociale, des processus basiques de reconnaissance d'émotions aux processus de plus

haut niveau de la TdE. Comme cela a pu être montré chez le sujet sain au travers de l'étude contextualisée de la reconnaissance des émotions, le contexte peut avoir un effet facilitateur ou bien délétère sur la performance en fonction qu'il soit congruent ou non avec l'émotion à reconnaître (Noh & Isaacowitz, 2013). Par analogie, Ibañez et Manes (2012) suggèrent qu'un état mental est plus facilement inféré lorsqu'il est intégré à un contexte. Le modèle *Social Context Network* qu'ils proposent est construit autour du postulat que les indices contextuels rendent possible l'évocation d'expériences passées qui, de par leur similarité avec les situations nouvelles, peuvent orienter nos prédictions.

Dans une publication récente (Duclos, Desgranges, Eustache, & Laisney, 2018), les auteurs ont proposé, à partir des travaux préexistants, une représentation schématique (**Figure 1**) des processus impliqués dans la production ou la compréhension des comportements lors d'une situation sociale. Selon cette dernière, la mise en œuvre des processus perceptifs aboutissent à la création d'une représentation temporaire des états mentaux en utilisant les processus de décodage de la TdE et du contexte social dans un espace de travail temporaire. Ces représentations temporaires vont ensuite activer les connaissances sociales relatives à cette situation ainsi que les représentations des expériences passées stockées en mémoire à long terme concernant des situations comparables. De façon concomitante, les représentations seraient confrontées au Self et mises à jour en utilisant les processus de raisonnement. La résonance émotionnelle induite par la situation pourrait en parallèle interagir avec les représentations des états mentaux. Les processus de raisonnement de la TdE conduiraient à la compréhension, la prédiction ou la production d'un comportement. Par ailleurs, les processus perceptifs pourraient activer les capacités cognitives procédurales, résultant en la création automatique d'une représentation temporaire d'un état mental et la production possible d'un comportement.

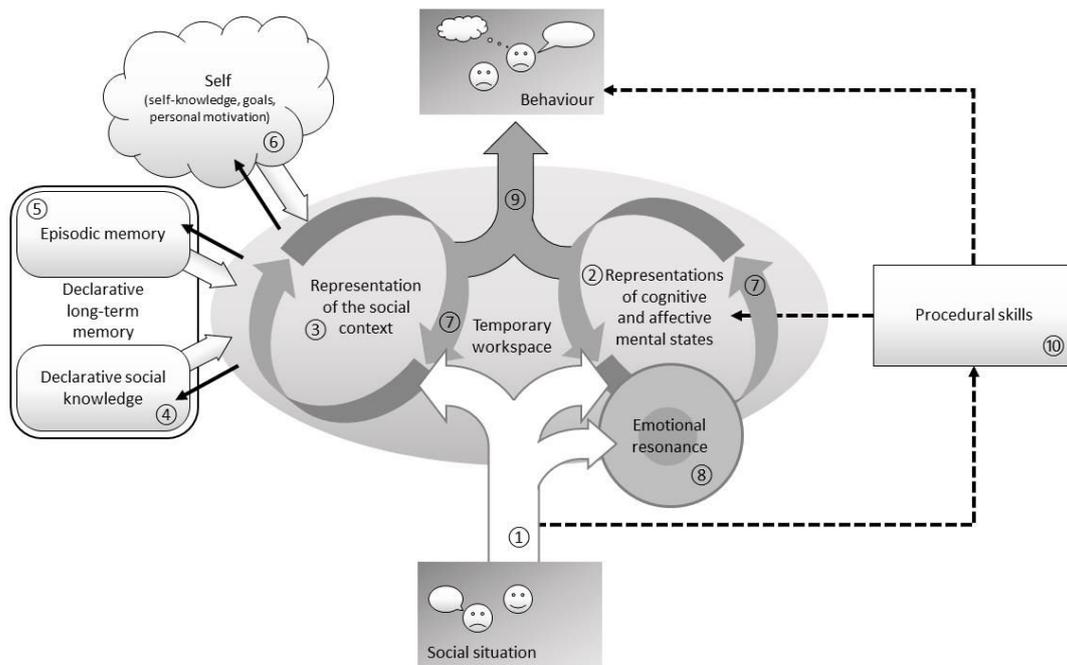


Figure 1. Représentation schématique du fonctionnement de la cognition sociale en contexte selon Duclos et al. (2018).

Ces dernières années, les études menées dans le champ de la cognition sociale se sont multipliées. La dynamique actuelle de ces travaux se traduit notamment par l'émergence de modélisations de plus en plus complexes et intégratives du fonctionnement de la cognition sociale. Elles nous permettent, dans le cadre pathologique, d'associer les atteintes comportementales au dysfonctionnement spécifique des différentes composantes qui la constituent. Par ailleurs, et afin de parfaire nos connaissances sur la façon dont ces dimensions s'articulent dans des situations écologiques, elles nous incitent réciproquement non pas à isoler les aptitudes en vue de leur évaluation mais plutôt à préférer l'utilisation des épreuves neuropsychologiques multi-déterminées et contextualisées.

1.3.2. Des évaluations multi-déterminées et contextualisées

Plusieurs équipes ont développé des tâches qui s'inscrivent dans une démarche écologique de l'évaluation de la TdE (Dziobek *et al.*, 2006; McDonald, Flanagan, Rollins, & Kinch, 2003). Elles ont pour point commun d'utiliser un support vidéo pour explorer le fonctionnement de

ces aptitudes en contexte. De par son format singulier, le matériel proposé par Dziobek *et al.* (2006) se démarque des autres évaluations auxquelles nous sommes habitués. Le *Movie for Assessment of Social Cognition* (MASC) est un film mettant en scène la soirée de 4 personnages au cours duquel il est demandé d'inférer les états mentaux cognitifs et affectifs de ces derniers en répondant à 45 QCM. Il présente notamment l'avantage d'évaluer la TdE dans sa globalité, en rassemblant des items permettant d'appréhender les aptitudes que les paradigmes proposés dans la littérature ont pu explorer de façon isolée (fausses croyances de 1^{er} et second ordre, identification du sarcasme, règles sociales implicites, faux-pas, insinuations, reconnaissance des émotions, pragmatique du langage...). A ce titre il n'évalue pas uniquement la TdE, mais tient compte des différentes dimensions de la cognition sociale, d'où son nom. Par ailleurs, le MASC permet aussi de classer les erreurs en fonction d'un niveau de mentalisation (excès, manque ou absence). Si la cotation initiale ne prévoit pas de distinguer la composante cognitive et la composante affective, la procédure de Montag et collaborateurs (Montag *et al.*, 2010) permet de rassembler les items et ainsi de calculer un sous-score pour chacune d'elles.

Bien que constituant une évaluation représentative des situations de la vie quotidienne, il convient de souligner la complexité de l'épreuve qui requière de traiter simultanément des informations contextuelles visuelles et langagières, et peut générer une certaine fatigabilité en raison de sa durée. Le MASC fait également intervenir d'autres fonctions cognitives comme la mémoire et les fonctions exécutives. La tâche implique donc de solliciter sur la longueur des ressources cognitives importantes et ne peut, de fait, être proposée à toutes les populations cliniques. En revanche, les auteurs et les études ayant utilisé cet outil mentionnent son efficacité dans la détection des modifications subtiles de la TdE. A défaut de prétendre à une évaluation pure de la TdE, l'exploitation de ce type de matériel peut s'avérer très utile dans la prise en compte de l'impact des différents facteurs sollicités dans la tâche en administrant en parallèle une évaluation neuropsychologique adaptée.

1.4. Les substrats cérébraux de la cognition sociale

Nous avons mis en avant l'interconnexion qui a lieu dans le traitement cognitif social entre les processus psychologiques impliqués dans la cognition sociale et les mécanismes aspécifiques du fonctionnement cognitif général comme le langage, la mémoire ou les fonctions exécutives et attentionnelles (Beer & Ochsner, 2006). Le recrutement supplémentaire de régions non exclusives à la cognition sociale et les chevauchements liés à cette interdépendance entrave l'identification des substrats composant le système cérébral cognitif social. Un des enjeux des études consiste donc, tant que faire se peut, à faire la part entre les substrats qui reflètent l'implication des processus de la cognition sociale et ceux qui relèvent des aspects non sociaux. Bien que nous disposions désormais de techniques nous permettant de confondre les variables dont on souhaite lisser les effets, il serait prétentieux d'affirmer tenir compte de l'ensemble des processus qui influencent la performance ciblée, et là n'est pas forcément l'objectif des explorations. Néanmoins, les méta-analyses et autres revues portant sur les travaux d'imagerie attestent d'une certaine consistance concernant les régions rapportées comme spécifiquement associées au fonctionnement normal de la cognition sociale ou à ses déficits dans certaines pathologies (Bzdok *et al.*, 2012; Molenberghs, Johnson, Henry, & Mattingley, 2016b; Schurz, Radua, Aichhorn, Richlan, & Perner, 2014a; Marc Sollberger, Rankin, & Miller, 2010; Van Overwalle, 2011; Y. Wang, Metoki, Alm, & Olson, 2017).

1.4.1. Cognition sociale et substance grise

De façon assez globale, les régions cérébrales les plus couramment associées à la cognition sociale sont les lobes frontaux, en particulier le cortex préfrontal médian et orbitofrontal, les lobes temporaux, dans leurs parties corticales et sous-corticales, ainsi que le gyrus fusiforme et les cortex somatosensoriels (Adolphs, 2001). Les mécanismes de la cognition sociale dépendent d'un ensemble de structures organisées selon plusieurs réseaux spécifiques (**Figure 2**).

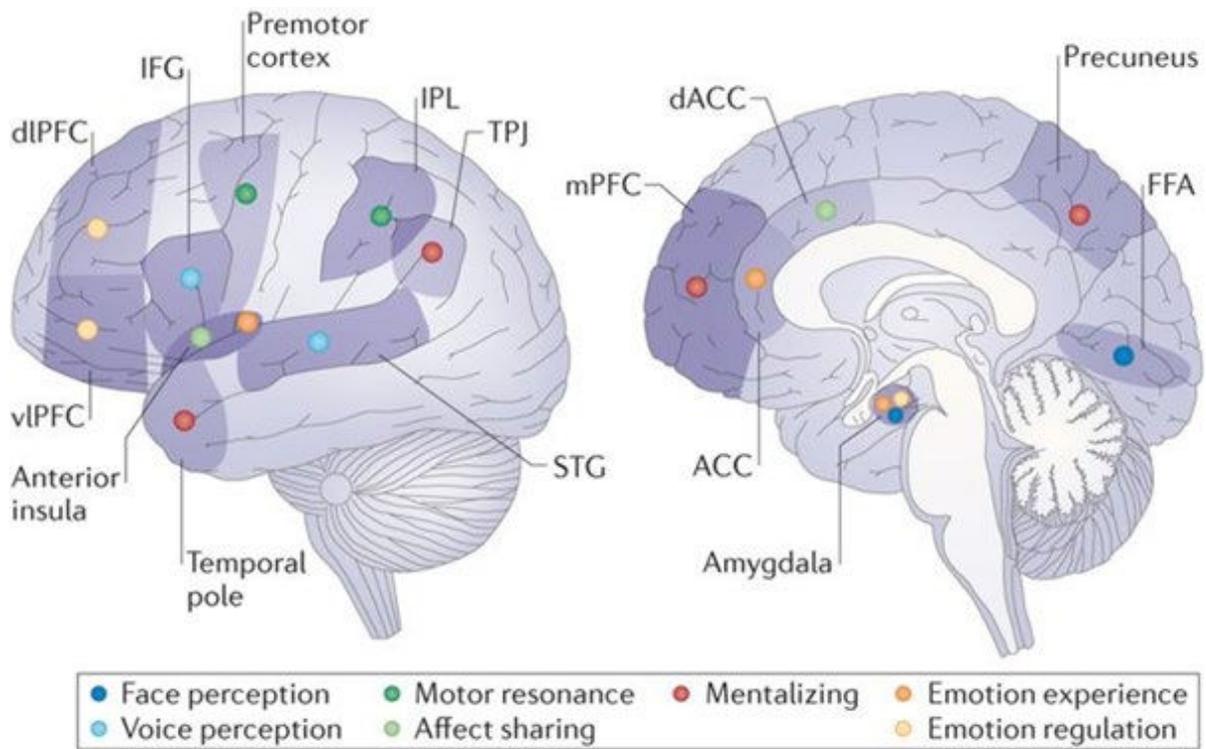


Figure 2. Réseaux et régions cérébrales associés aux processus de la cognition sociale selon Green et al. (2015).

La mise en œuvre des processus perceptifs dans le cadre de la cognition sociale dépend notamment des systèmes visuels, auditifs et viscéraux. La perception des indices sociaux véhiculés par les visages est respectivement soutenue par les aires occipitale (OFA) et fusiforme (FFA) des visages ainsi que par l'amygdale alors que la perception de la voix dépend du gyrus temporal supérieur (Duchaine & Yovel, 2015; Pitcher, Walsh, & Duchaine, 2011).

L'implication du Self dans la cognition sociale se traduit par le recrutement de l'ACC et du cortex cingulaire postérieur (PCC), des aires frontales médianes, du gyrus frontal inférieur (IFG) et moyen ainsi que du cortex orbitofrontal (Beer & Ochsner, 2006; Craik et al., 1999; Fossati et al., 2003). Le Self et les connaissances sociales sont fortement intriqués. Construire

des représentations de soi et des autres implique de récupérer des connaissances sémantiques variées pour leur attribuer un sens. Ces connaissances sociales sont liées au fonctionnement de l'amygdale (Weston, 2018) du lobe temporal antérieur (ATL) et des régions frontales inférieures (Collins & Olson, 2014; Duchaine & Yovel, 2015; Y. Wang, Metoki, Alm, & Olson, 2017), tandis que les connaissances interpersonnelles sont associées aux régions ventromédianes et orbitofrontales (Bar-On, Tranel, Denburg, & Bechara, 2003; Troiani, Dougherty, Michael, & Olson, 2016).

Le nombre conséquent d'études menées dans la TdE a permis de réaliser plusieurs méta-analyses quant à ses substrats cérébraux, et ainsi de délimiter un réseau relativement étendu dans le soutien de ces aptitudes. Le recrutement d'un pattern très consistant a été retrouvé indépendamment de la tâche utilisée (Mar, 2011). Il comprend le mPFC, la jonction temporo-pariétale (TPJ) et le précuneus (Molenberghs *et al.*, 2016b; Schurz, Radua, Aichhorn, Richlan, & Perner, 2014). L'identification d'autres régions dans le fonctionnement de la TdE, dont l'amygdale, le sulcus temporal supérieur (STS), l'ACC et le PCC ou encore l'IFG et les lobes temporaux, semble davantage épreuve-dépendante. Nous avons rédigé une revue faisant état des substrats cérébraux de la TdE (Bejanin *et al.*, 2016). Cette revue, qui figure en annexe de ce manuscrit, détaille les fonctions de ces régions et évoque les épreuves au travers desquelles elles ont pu être mises en évidence.

En accord avec la représentation de Green et collaborateurs (2015), la cognition sociale implique aussi l'expérience sociale, et donc la résonance motrice, en lien avec le lobule pariétal inférieur, le cortex prémoteur et l'IFG (Hamilton & Grafton, 2006; Molenberghs & Morrison, 2014; Rizzolatti & Fogassi, 2014), l'ACC dans sa partie dorsale et l'insula antérieure. Elle recouvre également la composante émotionnelle de l'expérience. Elle est rendue possible par le recrutement de l'ACC, l'amygdale, l'insula et l'hippocampe antérieur (Bastiaansen, Thioux, & Keysers, 2009; Bernhardt & Singer, 2012). Enfin les mécanismes régulateurs de ces émotions

s'effectuent sur la base du fonctionnement conjoint du cortex préfrontal ventrolatéral, du dlPFC et de l'amygdale.

Un aspect important concerne les régions cérébrales impliquées lors de la réalisation de tâches de cognition sociale en contexte. Comme évoqué dans le *Social Network Cognition* de Ibañez et Manes (2012), elles s'organiseraient autour d'un réseau fronto-temporo-insulaire. L'OFC, le cortex préfrontal latéral, dlPFC et le sulcus orbital supérieur interviendraient dans la prédiction et l'utilisation des contextes sociaux, en mettant à jour les informations contextuelles disponibles dans l'environnement et en récupérant les représentations liées à des contextes sociaux précédemment expérimentés et stockés en mémoire.

1.4.2. Cognition sociale et substance blanche : un liant essentiel

En insistant particulièrement sur les fonctionnalités de la matière grise dans la cognition, les neurosciences se sont historiquement montrées assez indifférentes à l'égard du rôle que pouvait y jouer la substance blanche. Bien qu'on en recense beaucoup moins, le nombre d'études dédiées à la substance blanche ne cesse de croître (**Figure 3**) depuis que les techniques en imagerie par tenseur de diffusion (DTI) ont été propulsées sur le devant de la scène. Chez l'homme, elles apportent des arguments additionnels quant à l'organisation structurale des systèmes cérébraux et des fonctions qu'elle sous-tend (Wandell, 2016), mais aussi sur la façon dont communiquent les aires corticales (Fields, 2008).

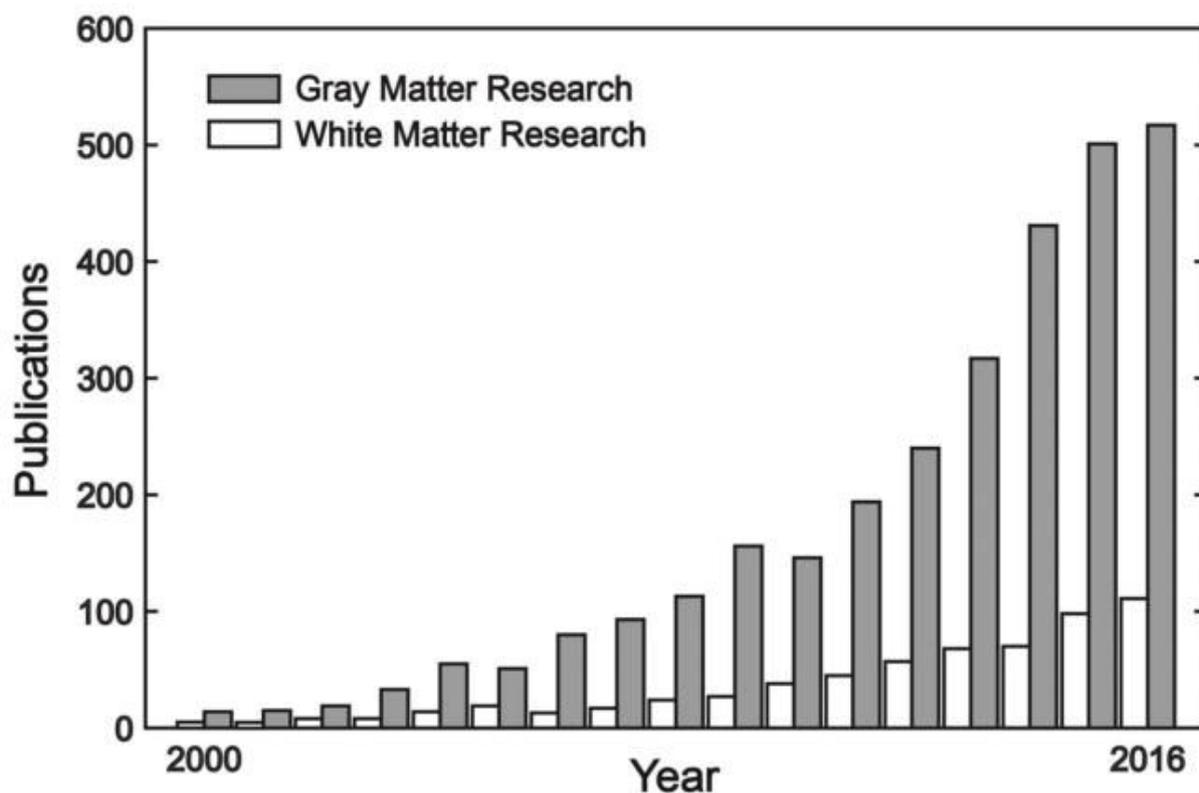


Figure 3. Dynamique des publications relatives à l'étude de la substance grise et la substance blanche en neurosciences depuis les années 2000 référencées dans PubMed.

Ces techniques consistent à mesurer les mouvements aléatoires ou la diffusion des molécules au sein du tissu de la microstructure. Quand la microstructure est bien organisée, comme dans le cas de la substance blanche, la diffusion des molécules est dite anisotrope, c'est-à-dire qu'elle s'exécute préférentiellement selon un axe parallèle plutôt que perpendiculaire. En mesurant l'orientation dont la diffusion de l'eau dépend, la DTI « déchiffre » la microstructure et les propriétés de la substance blanche environnante (Jbabdi, Sotiropoulos, Haber, Van Essen, & Behrens, 2015).

Ce qui semble être la seule méta-analyse d'une littérature désormais bien fournie suggère l'implication d'au moins trois réseaux clés aux dénominations transparentes (**Figure 4**) dans les interactions sociales et les processus qui les sous-tendent : le « *face perception network* », le « *mirroring network* » et le « *mentalizing network* » (Wang *et al.*, 2017). Les connexions au

sein de ces réseaux déjà décrits du point de vue de la substance grise, sont le fruit des projections des fibres de la substance blanche qui viennent se calquer et ainsi connecter les différentes régions qui les composent.

Sous l'angle de la substance blanche, le réseau de la perception des visages est composé du faisceau longitudinal inférieur (ILF) et du faisceau fronto-occipital inférieur (IFOF). Ces deux principaux faisceaux se projettent respectivement des régions occipito-temporales (OFA et FFA) vers les structures temporales comprenant l'ATL et l'amygdale, et les structures frontales telles que le cortex préfrontal médian (mPFC), orbitofrontal (OFC) et l'IFG (Catani, Jones, Donato, & Ffytche, 2003; Valdés-Sosa *et al.*, 2011). Le face perception network permet l'analyse visuelle des indices faciaux au travers de la détection des invariants (comme le genre, l'identité) et des caractéristiques changeantes telles que les aspects émotionnels, les connaissances sémantiques associées à un visage (comme les noms ou les informations biographiques) ou encore la direction du regard (Chan & Downing, 2011; Haxby, Hoffman, & Gobbini, 2000; Mende-Siedlecki, Said, & Todorov, 2013). De façon moins spécifique, le faisceau longitudinal supérieur (SLF) jouerait également un rôle dans ce réseau en connectant notamment le STS à l'IFG et l'OFC (Ethofer *et al.*, 2012).

Le réseau miroir ou dit de cognition incarnée nous permet de partager le sens des actions et des émotions grâce à des mécanismes de simulation (Gallese, 2007). Il est indispensable à la compréhension des actions (Rizzolatti & Fogassi, 2014), à la reconnaissance des émotions (Wood, Rychlowska, Korb, & Niedenthal, 2016) ou encore à l'empathie (Shamay-Tsoory, 2011). Le SLF incarne le principal élément constitutif de ce réseau frontopariétal (Hamzei *et al.*, 2016; Parlatini *et al.*, 2017).

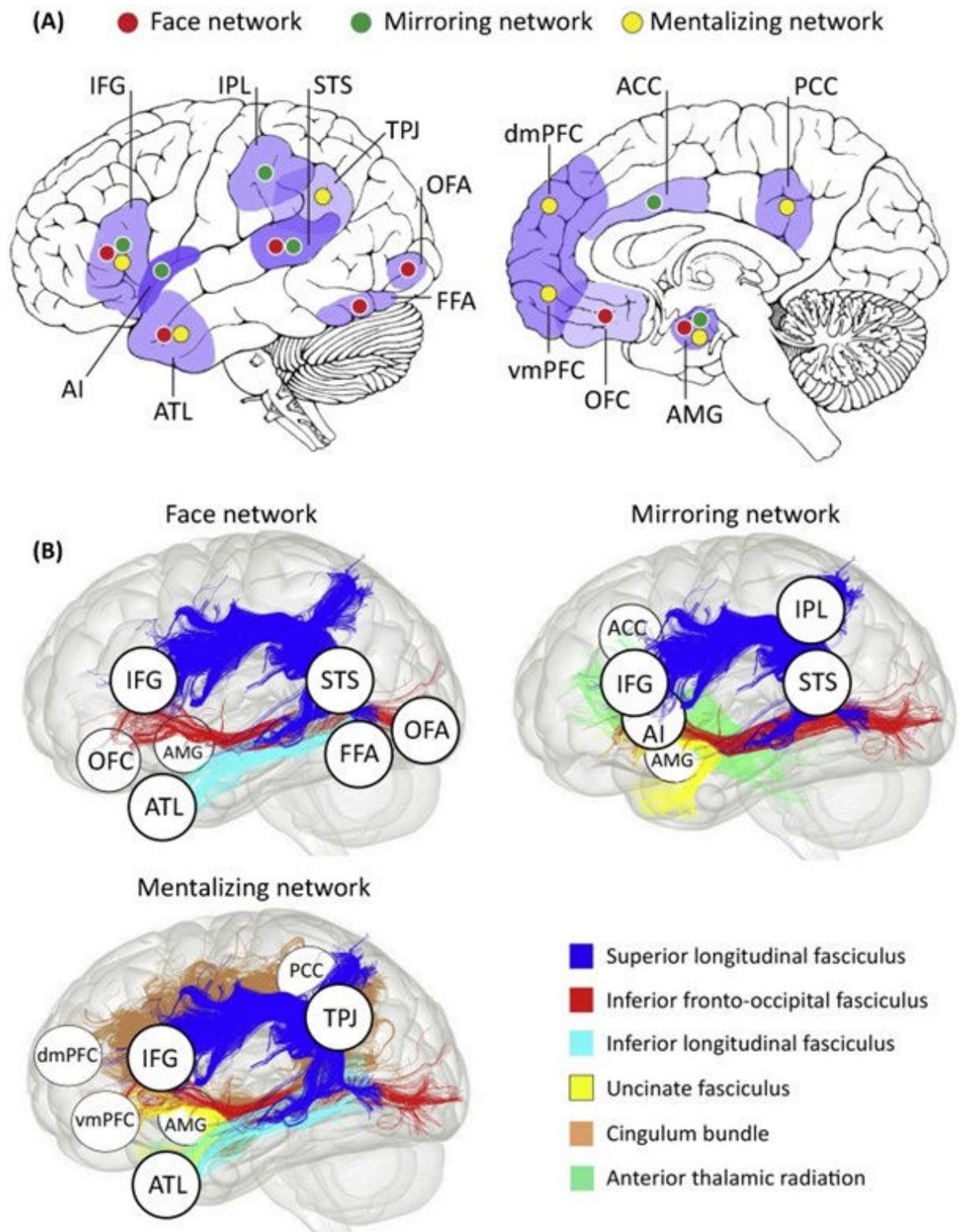


Figure 4. Les réseaux de la cognition sociale au travers de la substance grise (A) et des faisceaux de la substance (B) selon Wang et al. (2017).

L'atteinte droite de ce faisceau dans les lésions cérébrales ou les maladies psychiatriques a particulièrement été associée aux déficits de reconnaissance des émotions (Crespi *et al.*, 2016; Philippi, Mehta, Grabowski, Adolphs, & Rudrauf, 2009). Trois autres faisceaux ont été associés de façon robuste à ce réseau : le faisceau unciné (UF), la radiation thalamique antérieure (ATR) et le fornix. L'UF est un faisceau dont la trajectoire en crochet permet de relier anatomiquement le lobe temporal antérieur et l'amygdale aux portions orbitaires médiale et latérale du cortex préfrontal (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). Son implication dans les processus socio-émotionnels ainsi que dans la mémoire sémantique et la mémoire épisodique a été démontrée à plusieurs reprises (Heide, Skipper, Klobusicky, & Olson, 2013). La radiation thalamique est un faisceau majeur de projection, qui part du thalamus, qui partage des connexions avec l'hypothalamus et les structures limbiques (amygdale et hippocampe) pour en établir les liens avec le cortex préfrontal et l'ACC. Cette position anatomique lui confère en premier lieu un rôle dans les traitements des aspects affectifs et la régulation émotionnelle (Downey *et al.*, 2015). Enfin, le fornix est un faisceau limbique qui connecte directement l'hippocampe aux corps mamillaires et à l'hypothalamus ce qui lui vaut son implication préférentielle dans la mémoire épisodique (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). Ces faisceaux sont des cibles potentielles dans certaines affections neurodégénératives (Downey *et al.*, 2015; Fujie *et al.*, 2008). De par les traitements qu'ils permettent, L'ILF et l'IFOF paraissent aussi jouer un rôle important dans la reconnaissance des émotions et l'empathie comme l'ont montré les études lésionnelles (Baggio *et al.*, 2012; Genova *et al.*, 2015; Unger, Alm, Collins, O'Leary, & Olson, 2016; Zhang *et al.*, 2016).

Le réseau de mentalisation associé à la TdE s'articule autour de plusieurs faisceaux. Le cingulum et une portion du SLF, le faisceau arqué, sont tout d'abord les deux pivots de ces aptitudes. Le cingulum est un faisceau d'association qui encercle le corps calleux (CC), partant du précuneus et du PCC pour aller rejoindre le mPFC et l'ACC d'une part, ainsi que les

structures temporales médiales d'autre part. Il fait partie intégrante du système limbique et est largement sollicité dans les processus attentionnels, émotionnels et la mémoire (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). Le faisceau arqué est fortement associé aux processus langagiers puisqu'il connecte les aires de Wernicke et de Broca dans l'hémisphère gauche mais son rôle précis est encore obscur. Il a été proposé qu'il soit impliqué dans ce réseau car il connecte les cortex frontaux avec la TPJ droite. Les dommages de ces faisceaux de fibres conduisent à des troubles de la TdE (Kana, Libero, Hu, Deshpande, & Colburn, 2014; Levin *et al.*, 2011; Yordanova, Duffau, & Herbet, 2017). Toutefois, les rôles supposés de l'amygdale dans la TdE (Adolphs & Spezio, 2006; Mar, 2011) placent également l'UF, l'ILF et l'IFOF comme des substrats importants pour une mentalisation efficiente (Grosse Wiesmann, Schreiber, Singer, Steinbeis, & Friederici, 2017; Jalbrzikowski *et al.*, 2014). En permettant les connexions inter-hémisphériques, on peut également évoquer le rôle du CC dans la cognition sociale, largement retrouvé dans la littérature que ce soit dans la cognition incarnée (Baggio *et al.*, 2012; Crespi *et al.*, 2016; Takeuchi *et al.*, 2013) ou la TdE (Cabinio *et al.*, 2015).

En résumé, les substrats cérébraux de la cognition sociale sont organisés autour et appartiennent à plusieurs réseaux à l'architecture neuronale complexe. Au sein même de la cognition sociale, ils sous-tendent ainsi plusieurs fonctions. Par ailleurs, l'étendue des régions et des faisceaux de substance blanche impliqués dans la cognition sociale ne plaide pas en faveur d'un système neuronal spécifiquement alloué à ces fonctions. Nombre de ces substrats sont sollicités en parallèle dans le fonctionnement des domaines non-sociaux de la cognition.

2. La cognition sociale dans les dégénérescences lobaires frontotemporales

« La maladie la plus constante et la plus mortelle, mais aussi la plus méconnue de toute société, est l'indifférence. »

Abbé Pierre

2.1. Généralités sur les dégénérescences lobaires frontotemporales

Le terme de DLFT regroupe différentes entités syndromiques couplées à des lésions neurodégénératives communes affectant les structures frontales et temporales de l'encéphale. Il s'agit d'une pathologie du présénium aux origines et aux manifestations multiples. En constant remaniement nosographique (The Lund and Manchester Groups., 1994; Gorno-Tempini *et al.*, 2011; McKhann *et al.*, 2001; Neary *et al.*, 1998), le terme a été associé à différentes nomenclatures depuis sa parution à la fin du XIXème siècle, reflet de l'évolution de nos connaissances (Wittenberg *et al.*, 2008). Actuellement, il englobe des syndromes cliniques disparates partageant comme dénominateur commun un début insidieux et une progression graduelle. Bien qu'hétérogène quant à ses présentations, le tableau clinique inaugural est dominé par des troubles comportementaux et langagiers. En fonction de leurs sites lésionnels, on distingue la variante frontale appelée démence frontotemporale (DFT), la démence sémantique (DS) et l'aphasie primaire progressive (APP) non fluente. Ces dernières décennies ont permis de mieux caractériser le spectre des DLFT en précisant les différents phénotypes cliniques et les particularités des processus neuropathologiques sous-jacents. Depuis l'an 2000, plus de 6000 articles ont en effet été publiés dans les DLFT, ce qui correspond à 20 fois le nombre au cours de la décennie précédente (Hodges & Piguet, 2018).

2.1.1. Un bref historique

Evoquer ce que nous connaissions des DLFT il y a de cela 30 ans revient à essayer de se rappeler à quoi nous ressemblions autant de temps auparavant. Ce serait une sensation étrange, comme si les rares photos retrouvées au fond d'un tiroir ne permettaient de ne récupérer que des souvenirs morcelés, et peu en adéquation avec notre nouvelle réalité, tellement les choses sembleraient avoir changé. C'est en quelque sorte l'effet que pourrait provoquer la relecture des anciennes publications à ce sujet, voire plus encore des premières investigations.

C'est à Arnold Pick, un neurologue tchèque, que l'on doit en 1892 la première description de la maladie, qui lui valut plus tard son nom. Il y rapporta le cas d'un homme de 71 ans, August H., présentant des troubles du comportement et du langage, dont l'autopsie mit en évidence une atrophie et des anomalies histologiques au sein des lobes frontal et temporal gauche. En démontrant la survenue des symptômes dans le cadre d'une dégénérescence focale, les travaux de Pick eurent pour effet de remettre en question la conception commune de l'époque qui voulait que les démences séniles soient nécessairement diffuses. S'en suivit une série d'investigations clinico-pathologiques qui confirmèrent que des lésions circonscrites pouvaient induire un syndrome démentiel et sous-tendre sa sémiologie. De façon encore plus intéressante, Alois Alzheimer rapporta en 1911, deux cas similaires à ceux décrits par Pick et montra la présence d'anomalies cellulaires spécifiques qui furent baptisés « corps de Pick » et devinrent plus tard les marqueurs de la maladie de Pick (Derouesné, 2014) dont l'appellation ne fut donnée qu'en 1922 par le psychiatre hollandais Gans. L'absence de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires, dont la découverte concomitante a été associée à la maladie d'Alzheimer, a permis de supposer l'existence de pathologies neurodégénératives spécifiques. C'est avec les travaux de Schneider en 1927 qu'un nouveau cap a été franchi en associant respectivement les altérations temporales et frontales aux troubles du langage et du comportement. Ce ne fut que bien plus tard, lorsque les chercheurs évoquèrent les cas de patients présentant des troubles démentiels associés à une atrophie frontotemporale qui, sur le plan histopathologique, ne correspondaient ni à une maladie de Pick, ni à la maladie d'Alzheimer, que l'on parla de démence frontale.

Chemin faisant, l'équipe de Lund et Manchester (1994) proposa les premiers critères cliniques et neuropathologiques de la démence frontotemporale, qui permirent de distinguer les DLFT de la maladie d'Alzheimer. Ces critères diagnostiques ont énormément évolué avec notamment l'apport des travaux de Mesulam (1982; 2001) sur les aphasies primaires progressives (APP).

Plusieurs mises à jour de cette proposition ont vu le jour depuis (Gorno-Tempini *et al.*, 2011; Neary *et al.*, 1998; Rascovsky *et al.*, 2011). En regroupant les deux classifications actuellement utilisées, on peut distinguer, sur la base des premières manifestations cliniques, quatre grands syndromes : la variante comportementale des DLFT (DFT) et les formes langagières (APP) que sont l'APP non fluente, l'APP sémantique (qui correspond à la démence sémantique) et plus récemment l'APP logopénique.

2.1.2. Epidémiologie

Les DLFT sont la première cause de démence chez les personnes d'âge intermédiaire d'environ 45/50 ans et la troisième cause après la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire chez les 55/65 ans (Vieira *et al.*, 2013), ce qui font d'elles des pathologies largement sous-estimées. Selon les études, l'âge moyen de survenue de la maladie se situerait autour de 58 ans, bien qu'elle puisse se déclarer plus précocement - auquel cas elle est souvent confondue avec des maladies psychiatriques (Velakoulis, Walterfang, Mocellin, Pantelis, & McLean, 2009) - ou plus tardivement (Baborie *et al.*, 2012), sur un intervalle allant de 30 à 80 ans (Hodges, Davies, Xuereb, Kril, & Halliday, 2003; Johnson *et al.*, 2005). Jusqu'à un quart des cas de DLFT pourrait survenir après 65 ans. La prévalence estimée de la maladie pour les 45-64 ans oscille entre 1.5 et 31 cas pour 100000 habitants, avec une médiane à 6 (Onyike & Diehl-Schmid, 2013). Chez les personnes de moins de 70 ans, l'incidence de la maladie se situerait entre 2.7 et 4.1 cas pour 100000 habitants (Onyike & Diehl-Schmid, 2013). Bien que les résultats divergent, la prévalence et l'incidence semblent maximales pour la tranche d'âge des 60-69 ans (Knopman & Roberts, 2011).

La maladie semble se répartir de façon égale selon le genre (Hogan *et al.*, 2016). La majorité des cas recensés concernent des formes sporadiques mais les études rapportent jusqu'à 30 à 50% de cas de formes familiales. La durée de survie varie selon le phénotype et peut aller de 3 à 14 ans (Onyike, 2011). Elle a été estimée entre 6 à 11 ans à partir de l'apparition des premiers

symptômes et de 3 à 4 ans à l'annonce du diagnostic (Hodges *et al.*, 2003; Roberson *et al.*, 2005). Les patients atteints de DS sont ceux qui possèdent la médiane de survie la plus importante (12 ans) comparativement à la DFT et l'APP non fluente (9 ans) (Nunnemann, Kurz, Leucht, & Diehl-Schmid, 2012; Roberson *et al.*, 2005). Le pronostic des formes de DFT avec une atteinte des motoneurones est le moins bon puisque le décès survient entre 2 à 3 ans après l'apparition des symptômes (Hodges *et al.*, 2003). Les complications respiratoires, cardiovasculaires et cachectiques sont les principales causes du décès de ces patients (Onyike, 2011).

Il paraît toutefois important de prendre un certain recul à l'égard de ces chiffres. Une revue datant de 2016 (Hogan *et al.*, 2016) ayant regroupé 26 études épidémiologiques souligne la grande variabilité de leurs résultats, pointant notamment l'utilisation de critères diagnostiques différents. Par ailleurs les mesures rapportées peuvent aussi différer en fonction des populations qu'elles concernent. L'utilisation de critères spécifiques et limitants comme le choix de biomarqueurs validés pourrait permettre l'obtention d'estimations plus précises quant à la prévalence et l'incidence des DLFT.

2.1.3. Les syndromes cliniques des DLFT

En fonction des symptômes cliniques et de la localisation des lésions cérébrales qui les caractérisent, les DLFT se déclinent en trois entités syndromiques aux présentations cliniques hétérogènes (Wittenberg *et al.*, 2008), : la démence frontotemporale, la démence sémantique et l'APP progressive.

2.1.3.1. La démence frontotemporale

La DFT est la variante la plus communément diagnostiquée parmi les DLFT. Elle représenterait pas moins de la moitié des cas rencontrés (Johnson *et al.*, 2005). Elle se démarque des autres variantes par la prééminence de ses atteintes sur la sphère comportementale et la personnalité

qui se traduisent par la modification insidieuse des conduites interpersonnelles et de la régulation émotionnelle (Neary *et al.*, 1998). L'apathie est la manifestation comportementale négative la plus fréquente dans la DFT. Elle peut s'exprimer au travers d'une inertie comportementale, une perte de la motivation globale, d'où un désintéressement pour les activités antérieures. Elle est de fait souvent responsable d'un isolement social (Diehl-Schmid, Pohl, Pernecky, Förstl, & Kurz, 2006; Rascovsky *et al.*, 2011). On distingue l'apathie motrice, c'est-à-dire la diminution quantitative des mouvements (Merrilees, Hubbard, Mastick, Miller, & Dowling, 2009) de l'apathie cognitive qui correspond à la diminution des comportements dirigés vers un but (Chow *et al.*, 2009). On se méprend souvent quant à ces symptômes, dont la définition n'est pas consensuelle, en les associant, à tort, à une dépression.

Très souvent, l'apathie coexiste avec une désinhibition comportementale, elle aussi très caractéristique de la symptomatologie de ces patients. L'inhibition comportementale est responsable de comportements sociaux inappropriés tels que des comportements impulsifs ou mal intentionnés comme le non-respect des convenances sociales, l'indélicatesse verbale, la tendance à dépenser sans compter, une désinhibition sexuelle, des décisions inadaptées, des comportements kleptomanes. Le spectre des atteintes comportementales comprend également une diminution de l'empathie, une indifférence affective, l'expression de comportements stéréotypés, persévératifs sous la forme de rituels ou de collection (Perry *et al.*, 2012), une hyperoralité ou encore des conduites alimentaires modifiées avec une appétence particulière pour l'alcool et les sucreries (Rascovsky *et al.*, 2011). Des comportements criminels sont même observés dans environ 35 à 45% des cas (Diehl-Schmid, Pernecky, Koch, Nedopil, & Kurz, 2013; Liljégren *et al.*, 2015). La plupart de ces symptômes initiaux peut facilement empiéter sur d'autres tableaux cliniques et ainsi être confondue avec des pathologies psychiatriques, faisant de la DFT une pathologie à haut risque d'erreur diagnostique (Woolley, Khan, Murthy, Miller, & Rankin, 2011). Les patients peuvent en effet présenter des troubles supplémentaires

comme une tachypsychie, une dépression, une hyperémotivité, des hallucinations ou encore des confabulations (Lebert & Pasquier, 2008; Nedjam, Devouche, & Dalla Barba, 2004; Snowden *et al.*, 2001). Par ailleurs, ces modifications surviennent très souvent dans le contexte d'une anosognosie qui peut compromettre le parcours du suivi médical. Prises ensemble, les altérations comportementales ainsi que les changements de la personnalité ont un retentissement considérable sur les activités de la vie quotidienne et induisent en parallèle une forte détresse chez le conjoint que l'on évoque et évalue au travers de la notion du fardeau de l'aidant (de Vugt *et al.*, 2006; Merrilees *et al.*, 2013).

D'un point de vue purement cognitif, le tableau neuropsychologique de ces patients est dominé par un syndrome dysexécutif qui aboutit à des déficits attentionnels, de l'inhibition, la flexibilité, la planification, la résolution de problème, et la prise de décision, associés à des difficultés marquées pour le fonctionnement de la cognition sociale (Adenzato, Cavallo, & Enrici, 2010; Rascovsky *et al.*, 2011). Les aptitudes visuo-spatiales et langagières sont relativement préservées aux premiers stades de la maladie mais se dégradent petit à petit (Dimitrov *et al.*, 2003; Hornberger, Piguet, Kipps, & Hodges, 2008; McKhann *et al.*, 2001; Torralva *et al.*, 2007). Il a longtemps été pensé que les capacités mnésiques étaient elles aussi épargnées, ou à défaut, que les troubles la concernant étaient secondaires, mais des travaux récents soulignent une dégradation de la mémoire dès le début de la pathologie (Bertoux *et al.*, 2014).

Afin de compléter les critères diagnostiques de la DFT, les patients doivent présenter une constellation d'au moins trois symptômes relatifs aux six catégories décrites incluant la désinhibition, l'apathie, le manque d'empathie, les compulsions, l'hyperorativité et le dysfonctionnement exécutif (Rascovsky *et al.*, 2011). Si les critères diagnostiques de la DFT sont principalement axés sur le versant comportemental, c'est aussi parce que les déficits cognitifs sont moins présents voire non objectivables aux premiers stades de la pathologie par

le biais des tests neuropsychologiques standards (Gregory, 1999; Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Bekinschtein, & Manes, 2009).

Les symptômes comportementaux observés dans la DFT s'accordent avec le dysfonctionnement des régions frontales médiales, orbitofrontales, cingulaire antérieure et fronto-insulaires (Rosen *et al.*, 2005; Seeley *et al.*, 2008) et semblent dépendre davantage des atteintes latéralisées à droite (Rosen *et al.*, 2005). Les neurones Von Economo, principalement présents dans le cerveau chez les animaux sociaux (Seeley *et al.*, 2006) sont localisés dans les cortex cingulaire prégenual antérieur, fronto-insulaire et orbitofrontal (Seeley *et al.*, 2006; Seeley, 2008). Les aires cérébrales qui contiennent ces cellules spécialisées appartiennent au réseau dit de saillance qui est vulnérable dans la DFT et constitue même l'épicentre de la pathologie, avant que les altérations s'étendent vers d'autres aires cérébrales (Schroeter, Raczka, Neumann, & von Cramon, 2008; Seeley, Allman, Carlin, Crawford, Macedo, Greicius, DeArmond, *et al.*, 2007; Seeley, Zhou, & Kim, 2012). Le processus dégénératif se répandrait au sein du réseau par l'accumulation et le mouvement de cellule en cellule d'agrégats toxiques de protéines (Walker & Jucker, 2015). Dans le cadre de ces affections, il est important d'avoir une excellente connaissance de la chronologie des altérations cérébrales, la naissance de nouveaux symptômes pouvant être liée aux atteintes qui se répandent à certains sites particuliers avec la progression des phénomènes neuropathologiques. C'est la raison pour laquelle on observe déjà à l'état initial de la pathologie des profils cliniques hétérogènes selon l'étendue des atteintes.

C'est le cas par exemple du contrôle exécutif qui serait altéré à partir du moment où la neuropathologie implique les aires du dlPFC qui communiquent avec les lobes pariétaux (Kramer *et al.*, 2003; Seeley, Allman, Carlin, Crawford, Macedo, Greicius, Dearmond, *et al.*, 2007). La présence de ces troubles joue en faveur d'un diagnostic de DFT mais leur absence ne l'exclut pas pour autant (Neary, Snowden, & Mann, 2005). La désinhibition serait liée pour sa

part à la dégénérescence de l'OFC droit (Tekin & Cummings, 2002; Tranel, Bechara, & Denburg, 2002). L'apathie a quant à elle été corrélée à l'atrophie du mPFC et de l'ACC (Holroyd & Yeung, 2012; Rosen *et al.*, 2002; Rosen *et al.*, 2005), le manque d'empathie à l'atrophie du gyrus sub-calleux, les stéréotypies avec l'atrophie du striatum (Josephs, 2008), les comportements compulsifs avec la perte de matière grise dans le globus pallidus bilatéral, le putamen gauche et le lobe temporal latérale gauche (Perry *et al.*, 2012) et les changements des habitudes alimentaires avec l'atrophie des cortex orbitofrontal et insulaire droits, du striatum et de l'hypothalamus (Piguet, Hornberger, Mioshi, & Hodges, 2011; Whitwell *et al.*, 2007; Woolley *et al.*, 2007). Au départ, la dégénérescence débute dans le cortex fronto-insulaire et les régions médianes du lobe frontal avant de s'étendre vers les régions frontales orbitofrontale et dorsolatérale adjacentes (Seeley, Zhou, & Kim, 2012). Il convient toutefois de préciser que tous les patients ne répondent pas aux critères concernant les atteintes cérébrales, particulièrement ceux qui développent une forme tardive de la pathologie, qui peuvent ne pas montrer d'atrophie frontale ou temporale antérieure (Rascovsky *et al.*, 2011).

Dans sa globalité, l'établissement du diagnostic se fait sur la base d'une combinaison de critères mêlant aspects cliniques (comportementaux, cognitifs) et imagerie cérébrale. Ces critères ne sont pas sans rappeler tout le processus évolutif sous-jacent depuis leur naissance, et permettent aujourd'hui de classer les cas selon des strates probabilistes quant au développement de l'affection (on parle de DFT possible, probable ou certaine).

2.1.3.2. Les aphasies primaires progressives : le cas particulier de la démence sémantique

Le concept d'APP, associé à une atrophie focale du lobe temporal gauche, a été identifié par Arnold Pick il y a 100 ans mais a été intégré en pratique clinique avec l'étude de Mesulam en 1982. Les critères communs aux formes d'APP évoquent l'installation insidieuse et progressive d'un trouble isolé du langage dans son pendant expressif (Neary *et al.*, 1998). Les difficultés

rapportées ont trait à l'appauvrissement de la production langagière avec une fluence largement réduite évoluant jusqu'à un mutisme total, de la dénomination avec des hésitations et un manque du mot important, ainsi qu'à la présence d'erreurs syntaxiques, grammaticales et l'utilisation de paraphrasies phonémiques (Mesulam, 1982). Les troubles de la compréhension langagière peuvent par ailleurs également survenir avec l'évolution de la pathologie.

Au départ, seules les formes fluente et non-fluente ont été décrites (Snowden, Neary, Mann, Goulding, & Testa, 1992). Le concept s'est étendu depuis et recouvre désormais trois syndromes cliniques distincts, notamment marqués par la nature du déficit langagier qui les caractérise: l'APP non-fluente, l'APP logopénique et la DS (Gorno-Tempini *et al.*, 2011). Tandis que l'APP logopénique est caractéristique de la maladie d'Alzheimer, la description antérieure d'APP fluente correspond maintenant à la DS, ce qui lui vaut l'utilisation de termes interchangeables dans la littérature. Toutes partagent un déficit de langage qui reste longtemps isolé et n'affecte que peu les activités de la vie quotidienne à leur début. Dans le cadre de ce travail, nous ne traiterons que de la DS. En annexe de cette thèse est toutefois présenté un chapitre paru dans le traité de Pinto et Sato (2016) concernant les troubles du langage dans les démences corticales. Il évoque plus en détail les profils cliniques de l'ensemble des formes d'APP y compris la variante logopénique, illustrée au travers de la maladie d'Alzheimer.

Sous l'angle de la classification des DLFT, la DS serait l'entité syndromique la plus rare puisqu'elle représenterait 15 à 20% des cas. La DS est marquée par une atteinte de la mémoire sémantique et l'apparition de troubles comportementaux. On utilise le terme de mémoire sémantique pour désigner la composante de la mémoire à long terme qui représente nos connaissances générales sur le monde, au travers des choses, des faits et des concepts tels que les mots et leur sens (Hodges & Patterson, 2007). Les troubles sémantiques se répercutent sur les aptitudes langagières des patients marquées par des difficultés à la fois de dénomination et de compréhension des mots (Gorno-Tempini *et al.*, 2011). Ainsi, le discours des patients atteints

de DS est fluent, sans trouble phonologique ou syntaxique. C'est le contenu même du discours qui pose problème, devenant laborieux et peu informatif avec l'utilisation de termes génériques et de paraphrasies verbales, marqué par un sévère manque du mot. Malgré une répétition préservée et la nature fluente de leur discours, ce qui les différencie des deux autres formes d'APP, la compréhension du langage est également altérée. Ce profil, typique, est associé à une atrophie des lobes temporaux, en particulier dans leur partie antérieure, et prédominante dans l'hémisphère gauche dans environ 75% des cas (Belliard *et al.*, 2007; Desgranges *et al.*, 2007; Harciarek, Malaspina, Sun, & Goldberg, 2013; Hodges *et al.*, 2010). La DS est considérée comme un syndrome « pur » dans lequel l'intégrité de la mémoire sémantique se désagrège en parallèle de la relative préservation des autres aspects de la mémoire et de la cognition. Les fonctionnements exécutif, mnésique ou encore instrumental seraient en effet relativement préservés au moins au début de la pathologie (Ding *et al.*, 2016). C'est en cela qu'elle fut un sujet idéal pour étudier les effets de la dissolution de la mémoire sémantique sans qu'elle soit contaminée par d'autres atteintes.

Toutefois, en fonction de la latéralisation de l'atteinte cérébrale observée, la symptomatologie des patients DS diffère. Les atteintes droites, moins fréquentes, s'exprimeraient par des signatures cognitives et comportementales. C'est l'idée qui a été suggérée et étayée à mesure des études, en commençant par l'étude de cas du patient VH dont les performances correctes en mémoire sémantique générale et autobiographique contrastaient avec son incapacité à identifier des personnes à partir du visage ou du nom de personnes célèbres. L'équipe de Bruce Miller a notamment porté attention aux comportements anormaux de ce patient incluant une irritabilité, des conduites impulsives, des idées fixes ou des expressions faciales atténuées, que pouvait exhiber ce patient qui présentait des lésions préférentiellement localisées à droite (Edwards-Lee *et al.*, 1997). Ainsi, alors que les formes gauches sont associées à une détérioration typique de la mémoire sémantique des mots et des objets, la forme controlatérale

se manifeste par des difficultés à reconnaître des personnes, ainsi que des déficits à détecter et traiter les émotions comme observés dans la DFT (Kamminga *et al.*, 2015; Kumfor *et al.*, 2015). Les difficultés agnosiques et prosopagnosiques observées chez les DS surviennent indépendamment de la modalité d'entrée sollicitée. Les deux variantes ne peuvent toutefois pas être considérées comme le miroir l'une de l'autre puisqu'au fil du temps, les patterns atrophiques se bilatéralisent (Kumfor *et al.*, 2016). En effet, la DS, qui se caractérise à la base par une atrophie asymétrique, mais bilatérale, de la substance grise des lobes temporaux antérieurs (Hodges & Patterson, 2007), est marquée dans un second temps par la propagation de l'atrophie au sein des régions temporales, selon un gradient antéropostérieur, du cortex frontal, mais aussi des régions controlatérales (Brambati, Benoit, Monetta, Belleville, & Joubert, 2010; Bright, Moss, Stamatakis, & Tyler, 2008). Les structures temporales concernées par le phénomène atrophique sont les pôles temporaux, le gyrus fusiforme, l'amygdale et l'hippocampe (Desgranges *et al.*, 2007; Gorno-Tempini, Murray, Rankin, Weiner, & Miller, 2004; La Joie *et al.*, 2014; Seeley, Crawford, Zhou, Miller, & Greicius, 2009). Ce sont les régions du vmCPF qui sont ciblées ultérieurement au niveau frontal par le processus pathologique. Par ailleurs, et selon le degré de sévérité de la maladie, la perte de volume de substance grise peut affecter des régions comme l'insula, le thalamus et le cortex antérieur (Desgranges *et al.*, 2007; Gorno-Tempini *et al.*, 2004; Rosen *et al.*, 2002).

Bien que moins envahissants que dans la DFT, les troubles du comportement décrits dans la DS sont toutefois fréquents et variés, notamment dans les formes droites dans lesquelles ils se hissent en haut du tableau clinique (Seeley *et al.*, 2005; Thompson, Patterson, & Hodges, 2003). Ont notamment été décrits une perte d'empathie avec un détachement émotionnel et une indifférence aux ressentis et pensées des autres. Les études ont également noté l'apparition d'une rigidité mentale et d'une irritabilité, des comportements compulsifs, un attachement excessif au respect des horaires, le changement des préférences alimentaires pour les nourritures

sucrées (Bozeat, Gregory, Ralph, & Hodges, 2000; Snowden *et al.*, 2001) et un égocentrisme comportemental (Belliard, Merck, Jonin, & Vérin, 2013) dont l'expression empêche les patients de se décentrer d'eux-mêmes au cours des interactions sociales. Les patients DS montreraient également des modifications de la personnalité avec une froideur relationnelle et une introversion palpables dès le début de la pathologie, corrélées à la perte volumétrique de substance grise du COF, du mPFC et de l'insula, particulièrement du côté droit (Sollberger *et al.*, 2011; Sollberger *et al.*, 2009). Dans la continuité des premiers critères proposés selon lesquels la présence de troubles du comportement pouvait appuyer le diagnostic de DS, un groupe d'experts français, après avoir répertorié une large gamme de modifications de la personnalité et du comportement, en préconise l'évaluation systématique (Moreaud *et al.*, 2008). Si ces troubles ne sont pas indispensables au diagnostic, ils en renforcent la probabilité et permettent, dans une moindre mesure, d'exclure les diagnostics d'apparence frontale comme celui de DFT dans lequel les troubles du comportement sont prédominants. Au même titre que pour les patients DFT, l'apathie constituerait l'affection comportementale la plus fréquemment retrouvée (Merrilees *et al.*, 2013; Rosen *et al.*, 2002) et a été mise en relation avec les atteintes du dlPFC et du CCA (Massimo *et al.*, 2009; Zamboni, Huey, Krueger, Nichelli, & Grafman, 2008). A une échelle différente et très variable, les patients pourraient également manifester des comportements désinhibés, se tournant de façon excessive vers les personnes inconnues en leur tenant un langage familier et non conforme aux convenances sociales (Snowden *et al.*, 2001). Ces aspects seraient pour leur part liés à l'atrophie des structures temporales droites (Zamboni *et al.*, 2008) ou du COF (Krueger *et al.*, 2011; Massimo *et al.*, 2009). Si les comportements anormaux semblent davantage liés aux atteintes latéralisées à droite, les mêmes profils comportementaux émergent avec la propagation des atteintes dans l'hémisphère controlatéral entre les formes droite et gauche (Seeley *et al.*, 2005). En dépit de la grande variabilité de la nature des troubles comportementaux et de l'intensité de leur expression dans la DS, il existe

selon toute vraisemblance des similitudes importantes entre les troubles du comportement rencontrés dans la DS et ceux plus largement décrits dans la DFT, mais également des spécificités.

Les critères diagnostiques d'usage actuel pour la DS stipulent que le patient doit avant tout répondre aux critères d'APP (Gorno-Tempini *et al.*, 2011). Les troubles du langage et l'aphasie doivent figurer au cœur de la symptomatologie dans les premiers stades de la maladie, et constituer la principale raison des difficultés rencontrées dans les activités de la vie quotidienne. Sont particulièrement scrutés le manque du mot en dénomination sur présentation visuelle et un trouble de la compréhension des mots isolés. Le diagnostic nécessite la coexistence de trois des quatre signes cliniques suivants : la perte de connaissances relatives aux objets, une dyslexie ou une dysgraphie de surface, une préservation des capacités de répétition ou de la grammaire et des aspects moteurs du langage. Ces symptômes doivent être observés de façon complémentaire à une atrophie et/ou un hypométabolisme prédominant au niveau temporal antérieur. Une des critiques formulées à l'égard de ces critères concerne leur capacité à inclure les cas moins fréquents des formes se déclarant dans l'hémisphère droit. Pour compenser cette lacune, l'équipe française dont nous évoquons les travaux un peu plus haut considère des critères envisageant la DS comme un trouble progressif d'une mémoire sémantique plurimodale incluant la présence de formes atypiques (Moreaud *et al.*, 2008).

2.1.4. Génétique et neuropathologie des dégénérescences lobaires frontotemporales

L'étude des processus neuropathologiques a permis de montrer que l'on pouvait distinguer plusieurs sous-types de DLFT en fonction des anomalies protéiniques, et plus exactement du défaut moléculaire impliqué (Mackenzie *et al.*, 2010). Ainsi un même phénotype clinique, par exemple celui de la DFT, peut résulter de processus pathologiques différents. Trois principaux sous-types de DLFT ont été mis en évidence. 30 à 40% des DLFT (DLFT-TAU) sont

caractérisées par l'accumulation anormale de protéines tau (Tubulin Associated Unit) et appartiennent donc aux tauopathies (Le Ber, 2013). Ces patterns neuropathologiques peuvent être associés à des anomalies génétiques. Un gène particulier, le gène MAPT (Microtubule-Associated Protein Tau), codant pour la protéine TAU (TAR DNA binding Protein 43), a été associé à cette neuropathologie (Ghetti *et al.*, 2015). Les protéinopathies TDP-43 (TAR DNA binding Protein), causées par la présence de protéines TDP-43 qui s'agrègent dans les neurones, représentent la majorité des cas de DLFT (DLFT-TDP), à hauteur de 50 à 60%. Selon le pattern histopathologique, 4 types distincts de DLFT-TDP ont pu être identifiés (Mackenzie *et al.*, 2011) et rattachés à différents gènes comme la progranuline ou le gène C9ORF72. Enfin, les FUSopathies, associées au gène FUS (FUsed in Sarcoma), complètent le trident des sous-types de DLFT les plus fréquemment rencontrés.

Le syndrome clinique de la DFT est celui qui est associé à la plus grande variété de pathologies comprenant les DLFT-TAU, DLFT-TDP, DLFT-FUS. Dans de rares cas, il peut aussi être engendré par un processus neuropathologique équivalent à celui rencontré dans la maladie d'Alzheimer et ainsi à une forme particulière de variante frontale de la maladie d'Alzheimer (Duclos *et al.*, 2017). Le syndrome clinique de DFT serait associé à des DLFT-TAU dans 42% des cas, à des DLFT-TDP dans 30% des cas, à des DLFT-FUS dans 13% des cas, et enfin à d'autres sous-types de DLFT ou de maladie d'Alzheimer dans les 9% et 6% de cas restants respectivement (Chare *et al.*, 2014). De son côté la DS s'explique dans 70% des cas par une DLFT-TDP. Le reste des syndromes est sous-tendu par une tauopathie ou une maladie d'Alzheimer (Harris & Jones, 2014). De fait, du point de vue étiologique, la grande majorité des patients atteints de la DS semblent présenter des formes sporadiques, tout au moins dans l'attente de la découverte d'autres gènes de susceptibilité. Les histoires de formes familiales pourraient représenter entre moins de 5% jusqu'à 15 à 20% selon les études (Belliard, Merck, Jonin, Le Moal, & Vercelletto, 2011; Hodges *et al.*, 2010; Johnson *et al.*, 2005).

Dans environ 40% des cas, il existe un contexte familial évocateur d'une transmission héréditaire. Ces formes familiales peuvent s'expliquer par la transmission selon un mode autosomique dominant d'une mutation génétique contractée par un individu. Ces mutations peuvent alors déclencher le processus neuropathologique et le syndrome phénotypique associé. Le premier gène dont la mutation fut identifiée comme responsable de nombreux cas de DLFT, fut le gène MAPT (Hutton *et al.*, 1998). Les mutations relatives à ce gène représenteraient en France environ 10% des formes familiales de DLFT (Le Ber, 2013). Elles entraînent un début de maladie précoce, en moyenne vers 55 ans (Rabinovici & Miller, 2010). Vint plus tard l'identification du gène progranuline (GRN) responsable toujours selon la même cohorte (Le Ber, 2013) d'environ 13% des cas de DLFT. L'âge auquel la maladie débute lorsqu'elle est provoquée par cette mutation est très variable ce qui rend l'identification de formes familiales moins évidente, et lui vaut d'être souvent considérée comme une forme sporadique de la maladie (Sieben *et al.*, 2012). La mutation du gène C9ORF72 est la cause la plus fréquente des cas de DLFT, jusqu'à 65% selon l'étude de Le Ber et collaborateurs. Elle est notamment responsable des formes de DLFT associées à une sclérose latérale amyotrophique (SLA) mais peut se traduire soit par une DFT seule, une SLA seule, ou l'association des deux pathologies.

De façon intéressante, les syndromes de DLFT causés par ces différentes mutations génétiques ne se manifestent pas par les mêmes tableaux cliniques et peuvent même inclure des symptômes relativement atypiques. Sans rentrer dans les détails, elles se caractérisent aussi par des signatures différentes du point de vue de l'imagerie cérébrale. Dans le cas des formes génétiques C9ORF72, les symptômes inauguraux sont souvent des troubles psychiatriques, des symptômes relatifs aux APP ou à la maladie de Parkinson. Ces mutations seraient associées à une atrophie symétrique diffuse qui toucherait principalement les lobes frontaux et temporaux mais aussi les régions plus postérieures (Yokoyama & Rosen, 2012). Certaines études se sont

penchées sur la comparaison des altérations cérébrales anatomiques relatives aux différentes mutations et décrivent chez les patients *C9ORF72* une susceptibilité particulière du thalamus et du cervelet aux phénomènes atrophiques (Mahoney *et al.*, 2012; Whitwell *et al.*, 2012). Les travaux ont aussi apporté des descriptions des troubles cognitifs au sein des différentes mutations. Depuis peu, des études initient ou alimentent les descriptions encore trop maigres concernant le fonctionnement cognitif chez des sujets n'ayant pas déclaré les premiers symptômes cliniques de la maladie mais porteurs de la mutation, c'est-à-dire à un stade présymptomatique de la maladie (Borroni *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2014; Whitwell *et al.*, 2012).

2.2. La cognition sociale dans les dégénérescences lobaires frontotemporales

En alliant déficits cognitifs, désordres comportementaux, et altérations cérébrales, le profil clinique global des DLFT a amené les chercheurs à se concentrer sur la cognition sociale, qui s'est vu devenir une hypothèse explicative forte à l'existence de ses liens. S'il a ainsi été suggéré que les processus ayant trait à la cognition sociale (comme la reconnaissance des émotions, la TdE ou les connaissances sociales) pouvaient être mis en lien avec la survenue des modifications comportementales et de la personnalité décrites dans ces affections, ces liens ne sont toutefois pas encore bien établis. Dans le cas particulier de la DFT, les auteurs ont même avancé l'idée que les troubles relatifs à l'encodage et au décodage du monde social environnant pouvaient précéder les atteintes exécutives et ainsi constituer un élément pertinent dans le diagnostic précoce de la pathologie. Au-delà de la seule considération du diagnostic, les études ont mis en exergue l'altération de ces processus dans les DLFT. Bien que dans la majorité des cas ces modifications occupent une place moins importante dans la DS, elles se révèlent progressivement du fait de l'évolution de la pathologie et de la propagation des altérations cérébrales. Compte-tenu de la prééminence des atteintes comportementales dans la DFT, les

chercheurs ont principalement orienté leurs investigations sur cette affection, au dépend de la DS, pour laquelle l'origine des troubles n'a que très peu été étudiée.

2.2.1. La reconnaissance des émotions

Depuis l'étude princeps de Lavenu et collaborateurs (1999) ayant montré que les patients DFT pouvaient différencier un visage exprimant une émotion d'un visage neutre, un consensus tend à se dégager quant à l'altération des habiletés à identifier des émotions (Fernandez-Duque & Black, 2005; Guaita *et al.*, 2009; Keane, Calder, Hodges, & Young, 2002; Kessels *et al.*, 2007; Lavenu *et al.*, 1999; Lough *et al.*, 2006; Rosen *et al.*, 2002; Rosen *et al.*, 2004; Snowden *et al.*, 2008), en particulier les émotions négatives. La reconnaissance des émotions négatives est essentielle aux interactions sociales car elle permet notamment, en identifiant par exemple la colère sur le visage d'une personne, d'induire une motivation à changer son comportement. Les émotions négatives, comme la peur, la colère ou le dégoût, sont sous-tendues par des substrats tels que l'amygdale, l'insula ou le putamen, qui sont des régions très sensibles dans le processus pathologique de la DFT (Adolphs, 2002). Néanmoins, les études ne s'accordent pas toujours à propos des émotions spécifiquement impactées. Il a par exemple été suggéré que la reconnaissance d'une ou plusieurs de ces émotions pouvait être préservée (Keane *et al.*, 2002; Kessels *et al.*, 2007). Bien que ces déficits aient été principalement identifiés en utilisant des tâches impliquant la labellisation d'émotions basiques à partir d'expressions faciales statiques, ils semblent être indépendants de la modalité au travers de laquelle les émotions sont véhiculées (pour revue, Kumfor & Piguet, 2012). Les résultats ne sont pas non plus limpides pour ce qui est des émotions positives basiques qui, le plus souvent, sont tout de même rapportées comme préservées (Fernandez-Duque & Black, 2005; Kessels *et al.*, 2007; Lavenu *et al.*, 1999; Lough *et al.*, 2006) malgré là aussi quelques exceptions (Guaita *et al.*, 2009; Keane *et al.*, 2002), notamment concernant la surprise (Guaita *et al.*, 2009; Lavenu *et al.*, 1999; Lough *et al.*, 2006), dont l'appartenance aux émotions positives peut toutefois être discutée. Goodkind et

collaborateurs (2015) suggèrent que la préservation relative de cette catégorie donnée, telle qu'évaluée traditionnellement, pourrait être le fruit d'un biais méthodologique au regard du peu d'émotions qu'elle recoupe (joie, surprise) en comparaison du plus large éventail proposé pour les émotions à la valence opposée. De par leur contribution au développement des liens sociaux (Fredrickson, 1998), une déficience à reconnaître sur un visage la sympathie ou l'affection portée par une personne à notre égard pourrait conduire à des comportements en apparence froids et distants. De façon intéressante, une étude ayant mesuré la réponse électrodermale de sujets atteints de DFT pendant la projection de scènes de film (dans lesquelles les acteurs expriment des émotions de type basique) n'a pas trouvé de différence significative avec les sujets contrôles (Werner *et al.*, 2007). Les auteurs ont alors suggéré que les difficultés des patients résideraient non pas dans la détection, mais plutôt dans la compréhension de l'émotion. Basée sur l'utilisation de stimuli dynamiques, cette étude souligna les déficits des patients pour les émotions négatives comme la peur ou la tristesse, en parallèle des performances intactes dans la reconnaissance de la joie (Werner *et al.*, 2007). A partir de scènes de films intégrant les émotions au sein d'un contexte, une seconde étude plus récente évoque cependant un pattern d'atteinte globale de ces aptitudes pour les émotions basiques négatives, positives ainsi que les émotions *self-conscious* (Goodkind *et al.*, 2015). Par ailleurs, les tailles d'effet relatives à ces différences étaient plus grandes pour les émotions négatives et *self-conscious*. Les déficits de reconnaissance de ces dernières pourraient conduire les patients à ne pas percevoir les indices leur permettant d'adapter leurs comportements à une personne en fonction des normes sociales dans lesquelles ils s'inscrivent, comme cela peut être le cas dans une situation embarrassante. Plus que de processus de décodage, il pourrait ici s'agir davantage de mécanismes en lien avec le raisonnement au regard de l'interprétation qui est faite à partir de l'information telle que présentée dans un contexte social.

La reconnaissance d'émotion est le domaine de la cognition sociale autour duquel est parue la plus grande part des travaux menés dans le cadre de la DS. Les résultats extraits de la littérature évoquent un pattern relativement similaire à celui décrit dans la DFT. Ils se rejoignent sur l'altération de ces capacités, toujours majoritairement évaluées au travers de tâches impliquant la labellisation d'émotions, le plus souvent basiques, à partir d'expression faciales statiques (Kumfor, Irish, Hodges, & Piguet, 2013; Kumfor *et al.*, 2011; Lindquist, Gendron, Barrett, & Dickerson, 2014; Miller *et al.*, 2012; Oliver, Virani, Finger, & Mitchell, 2014; Rosen *et al.*, 2002; Rosen *et al.*, 2004). Les difficultés retrouvées ne sont pas exclusives de la modalité visuelle et semblent majorées pour les émotions négatives (Kumfor *et al.*, 2013; Omar *et al.*, 2011; Rosen *et al.*, 2002; Rosen *et al.*, 2004). Par analogie au biais évoqué pour les DFT, les résultats en faveur d'une préservation des émotions positives peuvent refléter un effet du matériel (Kumfor & Piguet, 2012). De plus, la préservation de la reconnaissance des émotions positives n'a pas toujours été retrouvée dans les études (Calabria, Cotelli, Adenzato, Zanetti, & Miniussi, 2009; Hsieh, Hornberger, Piguet, & Hodges, 2012; Kumfor *et al.*, 2013). Les déficits de reconnaissance semblent par ailleurs persister lorsque les émotions sont présentées de façon dynamique (Kumfor *et al.*, 2011; Werner *et al.*, 2007) ou qu'elles sont intégrées dans un contexte social (Irish, Hodges, & Piguet, 2014; Rankin *et al.*, 2009). Le fait que les performances soient insensibles à la variation de l'intensité des émotions présentées d'une part, et qu'elles ne s'améliorent pas malgré la présence d'indices faciaux importants dans la reconnaissance (visages complets versus regards isolés) d'autre part, a poussé les auteurs à conclure à un déficit primaire du traitement des émotions faciales (Kumfor *et al.*, 2011; Oliver *et al.*, 2014). Ces troubles seraient d'ailleurs principalement identifiés chez les patients présentant des lésions des structures temporales impliquant l'amygdale et l'insula, notamment droites, (Kumfor *et al.*, 2013, 2011; Perry *et al.*, 2001), c'est-à-dire des régions clés du traitement émotionnel (Adolphs, 2002). Une récente revue de la littérature a regroupé pas moins

de 177 publications sur le traitement des émotions afin de valider ou d'infirmier l'hypothèse de « l'hémisphère droit », qu'elle confirme, en regroupant les travaux menés dans la DFT, la DS ou les APP (Gainotti, 2019). La reconnaissance d'émotions spécifiques reposerait sur des substrats propres à chaque émotion mais l'amygdale et le cortex orbitofrontal seraient impliqués dans des processus plus généraux du traitement des informations émotionnelles (Kumfor & Piguet, 2012). Au-delà de l'atteinte primaire du traitement des émotions, il a aussi été montré que la différence significative entre les patients DS et les sujets sains ne résistait pas à l'introduction de la mémoire sémantique dans le modèle statistique. Il semble donc plausible que le déficit de reconnaissance des émotions résulte également d'une perte des concepts émotionnels. A l'instar de l'étude de Lindquist et collaborateurs (2014), dans laquelle les patients DS étaient capables d'effectuer des appariements sur la base de l'identité mais pas sur le type d'émotion exprimée, certains auteurs évoquent un lien entre ces déficits et la perte progressive des connaissances sémantiques, en particulier des concepts relatifs aux émotions.

2.2.2. Connaissances sociales

Les comportements sociaux requièrent une bonne connaissance des savoirs sociaux. Au-delà des connaissances sémantiques sur le monde social, ces savoirs englobent notamment les scripts sociaux, c'est-à-dire le séquençage des actions sociales adéquates à réaliser dans un contexte social défini (Wood & Grafman, 2003) et de fait la connaissance des normes sociales. Elles sont donc étroitement liées à une dimension morale qui, au travers d'un code de valeurs et de coutumes, guide les conduites sociales et ont une implication primordiale dans la compréhension ou l'expression des émotions morales comme l'embarras, la culpabilité ou la fierté (Mendez, Anderson, & Shapira, 2005).

La transgression des normes sociales et la difficulté à moduler le comportement social sont deux éléments typiques contributifs de la symptomatologie comportementale des patients DFT. Une mauvaise connaissance des règles sociales pourrait être une explication à ces troubles mais

n'a que peu été étudiée dans la DFT. Dans une tâche de jugements moraux, il a été montré que les patients DFT présentaient des difficultés pour juger du caractère acceptable ou déplacé de comportements évoqués au travers d'un questionnaire (Possin *et al.*, 2013). Cette tendance a été confirmée avec une épreuve proposant plusieurs situations sociales dans lesquelles le comportement des personnages pouvait être conforme ou transgressif des règles sociales (Lough *et al.*, 2006). Dans cette étude, les patients DFT percevaient significativement moins de transgressions que les sujets sains. D'une façon générale, les connaissances sociales dans la DFT ont majoritairement été appréhendées au regard de tests destinés à l'évaluation des valeurs morales. L'aptitude à juger, dans un questionnaire, du degré de gravité de certaines actions commises par des personnes (mentir un peu pour avoir une réduction/vendre une voiture défectueuse) ne semble pas affectée dans la DFT (Mendez *et al.*, 2005). Le fait que les patients soient capables de discriminer ce qui relève du bien ou du mal témoignerait de la préservation relative des connaissances morales (Gleichgerrcht, Torralva, Roca, Pose, & Manes, 2011; Mendez *et al.*, 2005). Il semble en revanche que le raisonnement moral chez ces patients soit, pour sa part, altéré. Lorsque les patients sont confrontés à un dilemme moral et qu'il leur incombe de choisir entre deux solutions impliquant une violation morale (le participant est sur un pont, il voit arriver un train qui va tuer cinq ouvriers et doit choisir entre ne rien faire ou pousser une personne du pont afin de sauver les cinq ouvriers), ils choisissent plus souvent que les sujets sains de pousser l'étranger en affirmant agir de manière rationnelle en sauvant plus de vies, mais sans évoquer un inconfort émotionnel (Gleichgerrcht *et al.*, 2011; Mendez *et al.*, 2005). Les corrélations mises en évidence avec le RME suggèrent que cette épreuve serait davantage guidée par des processus émotionnels, justement altérés, plutôt que par le raisonnement logique. Toutefois cette tâche laisse place à une grande variabilité interindividuelle dans la population. En utilisant une autre épreuve distinguant les transgressions morales (un enfant en frappe un autre) des transgressions conventionnelles (un

enfant sort de la classe pendant un cours), les auteurs montrent que les patients ne font pas la différence entre les deux types de transgressions et sont même plus permissifs que les sujets contrôles face aux transgressions morales (Lough *et al.*, 2006). Dans une tâche similaire mais basée sur un format vidéo (Baez & Ibanez, 2014), il a été proposé à des patients DFT de juger de la gravité d'actions commises soit de façon intentionnelle soit accidentellement. Les résultats montrent qu'ils attribuent un même degré de gravité aux deux types de situations, pointant ainsi leur difficulté à détecter des indices sociaux contextuels.

L'évaluation des connaissances sociales dans le cas particulier de la DS n'est pas chose aisée de par les troubles massifs du langage de ces patients. La première étude conduite dans ce domaine fut celle de Zahn et collaborateurs (Zahn, Moll, Iyengar, *et al.*, 2009). Parmi des sujets DLFT comprenant des patients DS, les auteurs ont proposé une tâche nécessitant de discriminer des concepts sociaux et non sociaux. Ils rapportent que le déficit sélectif pour les concepts sociaux retrouvé chez certains de ces patients est lié à un hypométabolisme du lobe temporal antérieur droit, du cortex orbitofrontal droit et du cortex préfrontal médian. Celui-ci serait par ailleurs lié aux altérations comportementales dans la DS. Cette même équipe a récemment répliqué les liens entre la connaissance des concepts sociaux et l'hypométabolisme au niveau temporal antérieur droit chez un groupe plus important de patients DS (Zahn *et al.*, 2017). Dans la DS, l'atteinte des connaissances sociales pourrait s'inscrire dans le cadre plus général d'une dégradation globale des connaissances sémantiques même si les concepts sociaux et non sociaux ne dépendent pas des mêmes substrats.

Dans des études dont les groupes comprenaient à la fois des patients DFT et DS, il a été montré que les sujets pouvaient être plus permissifs quant aux transgressions sociales (Eslinger *et al.*, 2007). Zahn et collaborateurs (2017) évoquent une perte des connaissances sur ce qu'est un comportement social adapté, ce qui impacterait la réponse comportementale des patients, en particulier à court-terme, en générant une réponse qu'ils jugent impulsive. Par ailleurs, ils

évoquent également et de façon indépendante les difficultés de ces patients concernant les connaissances à long terme de l'expression d'un comportement, en lien avec le cortex fronto-polaire. Ces résultats soulignent l'intérêt de distinguer deux types de connaissances, celles concernant les concepts sociaux et celles relatives aux comportements.

2.2.3. Théorie de l'esprit

La littérature concernant la TdE dans la DFT commence à être assez largement fournie. Deux méta-analyses rapportent un déficit global de la TdE en regroupant les performances obtenues à partir de différentes tâches (Bora, Walterfang, & Velakoulis, 2015; Henry, Phillips, & von Hippel, 2014). Les épreuves utilisées pour évaluer la TdE requièrent toutefois l'intervention de différentes fonctions cognitives, comme le langage, la mémoire de travail et les fonctions exécutives (pour revue, Moreau & Champagne-Lavau, 2014). Par ailleurs, la méta-analyse de Bora et collaborateurs (2015), basée sur une trentaine d'études, souligne l'influence de la durée de la maladie et de l'état du fonctionnement cognitif général sur la sévérité des troubles objectivés de la TdE.

La plupart des travaux conduits dans la DFT ont utilisé le paradigme de fausses croyances pour évaluer la TdE cognitive. Dans l'étude princeps de Gregory et collaborateurs (2002), les auteurs rapportèrent un déficit aux tâches de fausses croyances de 1^{er} et 2nd ordre, avec une atteinte plus marquée pour celles du second. Si ces déficits ont dans un premier temps été interprétés comme le reflet de troubles authentiques de la TdE, cette idée peut aussi être remise en question du fait du nombre limité d'items pour évaluer chaque condition, du caractère binaire de la réponse à fournir, et du nombre relativement restreint de patients concernés par le déficit mis en évidence au sein du groupe. Pour autant, plusieurs études ont par la suite rapporté des résultats similaires (pour revue, Bora *et al.*, 2015) mais une autre hypothèse explicative des troubles a depuis été proposée, invoquant le coût cognitif lié à la réalisation de la tâche, en particulier pour les croyances du 2nd ordre (Fernandez-Duque, Baird, & Black, 2009). De ces résultats, les auteurs

préfèrent retenir l'apparence du trouble qui n'existerait selon eux qu'en miroir des difficultés exécutives éprouvées par les patients DFT. Cette hypothèse a de toute évidence attisé la volonté de cerner avec davantage de clarté l'origine du dysfonctionnement de la TdE chez des patients dont le diagnostic repose en partie sur la présence d'un syndrome dysexécutif. Certains auteurs ont ainsi cherché à déterminer si les difficultés des patients résidaient dans l'incapacité à se représenter les états mentaux des autres ou dans celle à inhiber leur propre perspective (Freedman, Binns, Black, Murphy, & Stuss, 2013; Le Bouc *et al.*, 2012). En utilisant des paradigmes de fausses croyances permettant de distinguer la performance sur la base de ces deux processus, ces deux études soutiennent la deuxième proposition. Dans l'étude de Le Bouc et collaborateurs (2012), la performance a de surcroît été trouvée corrélée avec le score obtenu au test d'inhibition du Stroop et à l'hypométabolisme du gyrus frontal moyen droit. Les résultats concordent avec la mise en évidence de corrélations entre la TdE et le fonctionnement exécutif (Torralva, Gleichgerrcht, Torres Ardila, Roca, & Manes, 2015).

La composante affective de la TdE a principalement été étudiée avec le RME. La grande majorité des études concluent à une atteinte de la TdE (pour revue, Poletti, Enrici, & Adenzato, 2012). La composante affective a aussi été évaluée conjointement à la composante cognitive en utilisant des épreuves mixtes comme la tâche originale de Happé (1994), qui consiste à expliquer au travers d'images humoristiques des états mentaux subtils comme l'humour, le sarcasme ou l'ironie. Les patients y obtiennent constamment des performances déficitaires y compris dans une version remaniée, dans laquelle ils donnent des réponses très concrètes et ne raisonnent pas en tenant compte de l'ensemble des éléments de l'histoire (Snowden *et al.*, 2003). Une autre épreuve proposée par les auteurs implique de juger de la préférence d'un personnage dans un contexte en se basant sur la direction de son regard. Sur ce paradigme, les patients DFT ont tendance à considérer davantage leur propre préférence que celle du personnage malgré une perception correcte de la direction de son regard. Ils adopteraient donc

une vision égocentrée. La tâche des faux-pas sociaux est évoquée par plusieurs auteurs comme la plus sensible à des stades peu avancés de la maladie. Elle a permis de montrer avec consistance l'atteinte des deux composantes de la TdE (Bora *et al.*, 2015). Non seulement les patients détecteraient moins bien les maladroesses sociales dans les histoires, mais lorsqu'ils parviennent à les identifier, ils ne seraient pas en mesure d'attribuer l'état mental affectif correspondant. Du fait des difficultés d'intégration émotionnelle de ces patients, certains auteurs ont postulé que le versant affectif serait le plus perturbé des deux (Torralva *et al.*, 2009). Certaines études évoquent un lien entre l'atrophie du vmCPF et les épreuves de TdE, notamment pour la dernière épreuve citée (Bertoux *et al.*, 2012; Couto *et al.*, 2013). Dans une moindre mesure, et conformément aux substrats qui sous-tendent les aptitudes de la TdE, d'autres régions semblent impliquées dont le dlPFC, le lobe temporal ou encore la JTP (Adenzato *et al.*, 2010). Les troubles du comportement rapportés par le biais de questionnaires tels que le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) ou le *Frontal Behavioral Inventory* (FBI) ont par ailleurs été respectivement corrélés avec les performances déficitaires de TdE aux fausses croyances/faux pas, et au test du regard (Gregory *et al.*, 2002; Poletti *et al.*, 2012).

Les résultats évoqués en amont concernant les patients DS suggèrent un déficit primaire du traitement des émotions ainsi que la perte des concepts émotionnels (Hsieh *et al.*, 2012) et sociaux (Zahn, Moll, Iyengar, *et al.*, 2009). Il est donc tout à fait légitime de concevoir ces atteintes comme des entraves potentielles au fonctionnement de la ToM. De surcroît, la conduite égocentrée très caractéristique de cette affection, apparaît également constituer une limite à ces processus, les patients pouvant se montrer indifférents face aux états mentaux de leurs interlocuteurs. Toutefois, cela n'exclut aucunement la présence de difficultés spécifiques dans la représentation ou l'inférence de ces derniers. Cette hypothèse est renforcée par le fait que les atteintes cérébrales observées dans la DS chevauchent en partie les substrats de la TdE. De

façon encore plus flagrante que pour la reconnaissance des émotions, le nombre de travaux entrepris sur la TdE (incluant seulement des patients DS ou mélangeant les entités syndromiques des DLFT) est encore relativement restreint (Bejanin *et al.*, 2017; Downey *et al.*, 2015; Duval *et al.*, 2012; Eslinger *et al.*, 2007; Irish, Hodges, & Piguet, 2014; Rankin *et al.*, 2009). Les études ont souligné des performances contrastées en fonction des épreuves utilisées concernant l'atteinte ou la préservation de ces aptitudes. L'étude de Narme et collaborateurs (2013) est intéressante en ce sens qu'elle a suggéré des résultats variables selon l'épreuve utilisée. En utilisant une tâche de faux-pas, qui requiert de comprendre une maladresse sociale, avant de considérer le ressenti émotionnel de la personne socialement lésée, les auteurs ont mis en évidence un déficit global de TdE. Ces résultats contrastent avec ceux obtenus à la tâche de Yoni, qui consiste à inférer la pensée ou la préférence d'un personnage, puisque seule la performance en TdE affective diffère des sujets sains. Toutefois, les performances abaissées à la condition contrôle relatives à la compréhension de la consigne empêchent de trancher sur la nature authentique ou apparente du trouble. Plusieurs études ont permis d'apporter des éléments de réponse à ce sujet puisque les performances déficitaires en TdE cognitive (attribution d'intentions, fausses croyances) et affective (RME) semblent persister nonobstant le contrôle des déficits sémantiques (évalués en parallèle par des tâches classiques), qui ne permettraient donc pas de pleinement les justifier (Bejanin *et al.*, 2017; Irish *et al.*, 2014). Deux études de cas ont permis d'éclairer encore un peu plus ces liens à la lumière des substrats cérébraux qui soutiennent la TdE (Bon, Belliard, Eustache, & Desgranges, 2009; Michel *et al.*, 2013). Là où la première montre des performances de fausses croyances altérées chez un patient présentant une forme prédominante droite, la deuxième étude n'a pas mis en évidence de déficit de TdE en utilisant des tests non verbaux chez un patient présentant des lésions prédominantes à gauche (Michel *et al.*, 2013). Ces études supposent ainsi une implication importante du pôle temporal droit dans le raisonnement sur les états mentaux tandis que le pôle controlatéral n'y serait lui

pas essentiel. Ces résultats vont dans le sens des corrélations cognitivo-anatomiques ayant montré l'implication du pôle temporal droit dans les troubles de TdE dans la DS (Downey *et al.*, 2015; Irish *et al.*, 2014; Rankin *et al.*, 2009). La TdE a également été étudiée au travers des sarcasmes dont la compréhension semble altérée et mise en lien notamment avec le lobe temporal droit (Downey *et al.*, 2015; Rankin *et al.*, 2009). Au-delà des aspects sémantiques, l'altération des habiletés en TdE peut aussi être liée à d'autres fonctions cognitives. Dans le cadre des fausses croyances, les difficultés sont observées pour les inférences de 1^{er} ordre et accentuées pour celles du second (Bejanin *et al.*, 2017; Duval *et al.*, 2012) avec lesquelles corrèle l'appauvrissement du raisonnement non social, évalué par la MATTIS (Duval *et al.*, 2012), suggérant des difficultés générales dans les processus de raisonnement. Dans cette même étude, la performance en mémoire épisodique a quant à elle été retrouvée corrélée à l'épreuve d'attribution d'intention qui pourrait requérir pour les patients de faire appel à leurs expériences passées pour comprendre les intentions des personnages.

Quelques études ont comparé les performances de TdE obtenus par les patients DFT et DS. Une étude récente montre notamment que patients DFT et DS ont des performances déficitaires à la tâche de faux-pas pour la composante cognitive mais pas la composante affective. Les performances de TdE des patients DFT sont par ailleurs corrélées avec le fonctionnement exécutif (Bruno *et al.*, 2013). En utilisant la TASIT, une épreuve plus écologique et contextualisée, une autre étude conclut à des difficultés similaires chez les patients DFT et DS (Downey *et al.*, 2015).

Ainsi, selon l'ensemble des études, l'atteinte des différentes composantes de la cognition sociale, en lien avec l'altération des substrats cérébraux qui les sous-tendent, apporte des arguments forts quant aux déficits comportementaux observés dans les DLFT. Cependant, malgré le doublement des publications à ce sujet, nous sommes encore loin d'une approche

intégrative et l'étude des liens qui unissent les dimensions cognitives sociales et non sociales à la sphère comportementale reste à approfondir, en particulier au regard de l'imagerie cérébrale.

3. Études réalisées

3.1. Problématique et objectifs généraux

Faisant état de l'état de l'art des connaissances actuelles sur la cognition sociale et en particulier sur la TdE, la partie théorique de ce manuscrit a souligné l'intérêt majeur qu'a pu susciter ce champ de recherche dans l'appréhension des modifications comportementales observées au sein des différentes populations cliniques étudiées en neuropsychologie, et de leurs liens avec les régions cérébrales. Il n'est pas surprenant qu'une attention toute particulière ait été portée aux patients DLFT dont les premiers symptômes cliniques, à savoir les modifications du comportement et de la personnalité, peuvent prendre source dans la défaillance des processus d'encodage et de décodage du monde social qui les entoure. Toutefois, les explorations de la cognition sociale ne doivent pas se restreindre au cadre pathologique. Le vieillissement normal peut lui aussi être sujet à la survenue de phénomènes tels que la diminution quantitative des interactions sociales ou plus gravement le retrait social des personnes âgées, qui contribuent à la mise en place d'un cercle vicieux délétère entre aspects motivationnels et mobilisation des aptitudes cognitives. Par ailleurs, la fragilisation des aptitudes de la cognition sociale à un stade peu avancé voire présymptomatique de la pathologie dans le cadre des formes génétiques pourrait constituer un marqueur neuropsychobiologique précoce.

L'objectif central de cette thèse était de contribuer à une meilleure compréhension du fonctionnement de la cognition sociale, en particulier de la TdE, selon une approche neuropsychologique étayée par l'apport de la neuroimagerie, en investiguant trois populations cliniques distinctes, le vieillissement normal (Etude 1), le vieillissement pathologique dans les DLFT (Etude 2), et les patients porteurs d'une mutation génétique sans que l'expression phénotypique ne laisse se déclarer les premiers symptômes cliniques (présymptomatiques C9ORF72).

Si l'on évoque sans détour la nature entremêlée des processus de la cognition sociale et ses enchevêtrements avec le fonctionnement cognitif général, encore conviendrait-il, de s'assurer de la représentativité de l'évaluation. Conformément à l'évolution des modèles théoriques qui s'enquière de la compréhension de ces liens en adoptant une vision intégrative et écologique, il semble primordial de privilégier les explorations au sein desquelles la cognition sociale s'opère en contexte. Nous avons insisté sur une épreuve, le MASC, qui présente un double intérêt, dans la détection de modifications subtiles de la TdE d'une part et dans la prise en compte des facteurs cognitifs qui y contribuent d'autre part. Nous avons utilisé cette épreuve dans le cadre de notre première étude afin de proposer une évaluation écologique de la TdE. Notre objectif était d'appréhender l'évolution de ces capacités tout au long de l'âge adulte en utilisant un matériel permettant de tenir compte des facteurs qui la modulent (voir l'introduction qui lui est propre) et qui semblent avoir une part de responsabilité quant à la divergence des résultats avancés jusqu'à ce jour. Ainsi, nous souhaitons mettre en évidence des déterminants neurocognitifs de la TdE telle que sollicitée dans des conditions similaires aux situations de la vie quotidienne.

Bien que la perspective d'utiliser des épreuves aussi sophistiquées dans le domaine des DLFT paraisse relever de l'utopie au regard des difficultés rencontrées par les patients, c'est pourtant bien autour de l'étude de ces mêmes déterminants que s'articule notre seconde étude. L'objectif premier de cette étude était de décrire les signatures neuroanatomiques de la DS et la DFT en imagerie multimodale qui, si elles commencent à être bien décrites indépendamment l'une de l'autre, n'ont que rarement été comparées, en particulier du point de vue de l'intégrité de la microstructure de la substance blanche. Ceci devait permettre de répondre au second objectif qui résidait dans la mise en relation des atteintes cérébrales, qu'elles soient partagées ou spécifiques à chacun des deux syndromes, avec les déficits de TdE et des fonctions cognitives plus classiques dont les interactions peuvent sous-tendre les troubles comportementaux. En

utilisant la DTI comme technique d'investigation principale, cette étude se devait donc de clarifier les liens qui unissent ces dimensions, notamment dans la DS qui fut la moins étudiée des deux pathologies.

Enfin, la troisième et dernière étude de cette thèse s'inscrit dans un cadre clinique non moins particulier que ses enjeux sont spécifiques, celui des formes présymptomatiques de DFT engendrées par la mutation du gène C9ORF72. Quelques explorations neuropsychologiques ont été menées chez ces personnes afin de statuer sur la présence de signes cognitifs annonciateurs du développement de la maladie, en comparaison de sujets non porteurs de la mutation. De façon assez étonnante, et en dépit de notre bonne connaissance de la symptomatologie associée au développement de cette pathologie, la cognition sociale reste un domaine relativement inexploré chez les sujets présymptomatiques. Dans la mesure où des études stipulent que les atteintes en DTI constitueraient les mesures les plus sensibles pour mettre en évidence des atteintes cérébrales, il semble tout à fait pertinent d'envisager une exploration subtile de la cognition sociale mêlée à la détection d'anomalies potentielles de la substance blanche.

Les deux premières études sont rattachées au protocole COSIMAGE, dont (1) l'objectif principal est de mieux comprendre, au travers du prisme de la cognition sociale, l'origine des troubles du comportement observés dans la DFT, la DS et la maladie de Huntington et (2) l'objectif secondaire est de décrire les éventuelles modifications de la cognition sociale au cours du vieillissement normal (PHRC, ID-RCB: 2011-A00681-40). La troisième étude s'inscrit dans le cadre particulier du protocole PREV_DEMALS, dont l'objectif consiste en l'identification de marqueurs précoces cognitifs et cérébraux dans une forme familiale de la DFT.

3.2. Etude 1

Neurocognitive determinants of theory of mind across the adult lifespan

« Le plus difficile, quand on vieillit, ce n'est pas le manque d'argent ou la maladie, c'est la solitude. Les gens oublient que vous existez. »

Ce que savait le chat – Martha Grimes

« Les émotions ne vieillissent pas. » – Robert Lalonde

3.2.1. Introduction de l'étude 1

3.2.1.1. L'étude du vieillissement normal dans le contexte de la société âgiste

Dans un monde où l'espérance de vie ne cesse de croître, en particulier dans les pays occidentaux, le vieillissement de la population constitue à bien des égards un enjeu sociétal majeur, vecteur de nouveaux défis économiques et sanitaires. Face à l'augmentation des frais imputables à ce phénomène d'une part, et à l'effondrement parallèle du taux de fécondité qui se traduit par une diminution de la population active, cette transition démographique nous achemine vers une problématique financière de taille. Toutefois, avant d'être pécuniaire, la question du vieillissement de la population est avant tout une priorité de santé publique. La démocratisation du concept de « bien vieillir » ces dernières décennies témoigne de l'intérêt qui lui est porté.

Depuis que Simone de Beauvoir a été la première à tirer la sonnette d'alarme au sujet de la situation des personnes âgées dans les années 1970, notre vision quant à la personne âgée, à ses conditions de vie et à sa place dans la société a été repensée. Le concept de « vieillissement réussi » est initialement proposé en 1987 par deux chercheurs en gérontologie (Rowe & Kahn, 1987) pour s'opposer à l'approche médicalisée du vieillissement, centrée sur la dépendance et la vulnérabilité des personnes âgées, ce processus naturel étant associé à des changements physiques et cognitifs. La notion de « bien vieillir » met alors en avant le rôle proactif de la personne âgée sur sa propre santé ainsi que sa revalorisation au sein de la collectivité, en miroir de la vision âgiste de la société contemporaine selon laquelle elle n'existe qu'au travers de la charge économique qu'elle représente (Ng, Allore, Trentalange, Monin, & Levy, 2015). Si le terme véhicule une image davantage positive du vieillissement, il suscite pourtant la controverse. Largement diffusé dans le discours de la vulgarisation médicale et de la politique, certains le décrivent, le jugeant galvaudé, dans la mesure où il renvoie à une conception normaliste de ce que devrait être la santé des personnes âgées, leur dictant une conduite morale

à tenir, un crédo auquel tout un chacun devrait se conformer. Implicitement, l'idée du « bien vieillir » tend en contrepartie à faire de la santé et de la longévité un devoir, une responsabilité individuelle, et sous-entend qu'à défaut de le « réussir », on pourrait tout aussi bien « rater » son vieillissement ce qui la rendrait culpabilisante et stigmatisante. Si le débat médiatique bat son plein, les études scientifiques elles, continuent d'étudier les facteurs qui impactent et pourraient garantir une meilleure qualité de vie chez les personnes âgées.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (World Health Organization, 2015), la base d'un vieillissement réussi dépend de l'absence de maladie ainsi que d'un niveau satisfaisant de bien-être physique, mental et sociétal. Elle repose donc sur une combinaison de facteurs subjectifs (satisfaction générale pour la vie) et objectifs (occupation, état de santé, milieu de vie, autonomie et éducation). La grande majorité des études se sont cantonnées à l'effet de l'activité physique et ont démontré ses bienfaits et son rôle protecteur sur les facultés cognitives (Bherer, Erickson, & Liu-Ambrose, 2013; Blondell, Hammersley-Mather, & Veerman, 2014). Toutefois, toutes n'aboutissent pas à ce même constat (Rouillard *et al.*, 2017; Tomporowski & Audiffren, 2014) et remettent en question un certain nombre de critères méthodologiques. Par ailleurs, on ne peut pas exclure que les effets observés tels que le maintien ou l'amélioration des fonctions cognitives soient davantage le reflet des effets indirects du cadre social qu'instaure l'activité en soi et de la stimulation cognitive qu'il induit. Pourtant, l'impact de la composante sociale a globalement été occulté dans l'interprétation de ces résultats. D'autre part, il semble que les études relatives à cette thématique aient une vision quelque peu parcellaire du vieillissement puisque les personnes âgées dont le vieillissement peut être qualifié de réussi ne concerne qu'une partie de cette population, à savoir 20% d'entre eux. Tandis que 30% des sujets âgés sont confrontés à un vieillissement pathologique, les 50% restants vivent un vieillissement dit usuel, pouvant être associé à des pathologies chroniques constituant des facteurs supplémentaires du risque d'isolement social. Or, c'est probablement là que le bât blesse car

s'il est une question fondamentale dans ce champ d'étude, c'est bien celle des conséquences relatives à cet isolement sur la santé, la cognition et donc sur la qualité du vieillissement et la longévité (Landeiro, Barrows, Nuttall Musson, Gray, & Leal, 2017). Dans le monde, plus de 50% des personnes âgées de plus de 60 ans présentent un risque d'isolement social et environ un tiers sera confronté à l'expérience de la solitude à différents degrés.

Ce retrait social a des effets préjudiciables désormais bien établis sur la santé puisqu'il a été identifié comme un facteur de risque de morbidité et de la survenue de comorbidités comparable à la cigarette, l'obésité, le manque d'exercice ou encore l'hypertension artérielle. Il favorise ainsi l'apparition de divers symptômes comportementaux tels que les troubles du sommeil et est notamment associé à un déclin cognitif, accentuant la vulnérabilité de la personne âgée et majorant les risques d'entrée vers un état dépressif ou le développement d'une démence et la perte d'autonomie. Il semble donc que l'environnement social revête une importance particulière pour l'équilibre psychosocial (Fratiglioni, Wang, Ericsson, Maytan, & Winblad, 2000). Qui de l'œuf ou de la poule, la question a le mérite d'être posée, mais la diminution quantitative des échanges sociaux due à l'isolement, combinée à la détérioration des processus cognitifs engagés dans les relations interpersonnelles aboutissent quoi qu'il en soit à la mise en place d'un cercle vicieux délétère à la vie sociale. A ce jour, l'étude de l'influence des relations sociales sur le déclin cognitif porte majoritairement sur le vieillissement pathologique (pour revue, Kuiper *et al.*, 2015). Toutefois, dans le cadre du déclin cognitif associé au vieillissement normal, répondre à cette problématique implique nécessairement d'appréhender l'évolution des capacités de cognition sociale qui sous-tendent ces aptitudes relationnelles.

3.2.2.2. La cognition sociale comme axe d'étude du vieillissement normal

Le vieillissement normal est un processus naturel inéluctable, sujet à une grande variabilité interindividuelle quant aux atteintes physiques et cognitives qu'il engendre et l'étendue de ses répercussions. En sciences cognitives, ce phénomène ne peut être conceptualisé qu'au travers

des institutions spécialisées comme l’OMS qui en définissent l’entrée à partir de 65 ans. Conformément à une perspective développementaliste, le vieillissement normal survient à partir du moment où la maturation des fonctions cognitives s’achève, à savoir vers 20 ans, période qui se traduirait, pour certains auteurs, par le début de leur déclin (Timothy A. Salthouse, 2009). A ce titre, le vieillissement normal doit être considéré comme un processus biologique dynamique et continu dans le temps, dont il convient d’appréhender l’évolution au cours des différentes périodes de la vie adulte.

L’intérêt grandissant pour la cognition sociale en neurosciences a donné lieu à de nombreuses explorations, dans le cadre du vieillissement, qui ont rapporté des changements de personnalité et des conduites interpersonnelles tels qu’un manque d’empathie, une augmentation des comportements stéréotypés, une désinhibition ou encore une dérégulation émotionnelle (Henry, Phillips, Ruffman, & Bailey, 2013). L’idée plus approfondie de la dégradation de certains processus spécifiques de la cognition sociale comme hypothèse explicative de l’émergence de ces modifications comportementales s’est imposée à la communauté scientifique. A l’instar des études menées dans d’autres populations d’intérêt, notamment dans le cadre pathologique, la cognition sociale dans le vieillissement normal a surtout été abordée sous l’angle de la TdE et de la reconnaissance des émotions.

L’étude princeps menée dans ce champ d’étude est celle de Happé et collaborateurs (1998). En utilisant une tâche verbale dans laquelle les participants devaient inférer des intentions, des pensées ou des sentiments, les auteurs mirent en évidence de meilleures performances chez les sujets âgés en comparaison de leurs compères jeunes, suggérant une amélioration des capacités de théorie de l’esprit avec l’avancée en âge. Si les résultats ainsi que la méthodologie employée ont été contestés, ils ont le mérite d’avoir été le moteur de la publication de nombreux autres travaux. Alors que certains n’ont pas été en mesure de souligner un effet de l’âge sur la performance (Keightley, Winocur, Burianova, Hongwanishkul, & Grady, 2006), d’autres,

comme l'étude de Maylor et collaborateurs (2002) ont, sur la base du même paradigme, montré l'effet inverse, les sujets âgés se montrant moins performants que les jeunes. Cette étude permit par ailleurs de suggérer un effet graduel concernant la diminution de ces aptitudes, puisque les sujets d'âge intermédiaire présentaient également des performances abaissées, mais parvenaient à compenser leurs difficultés liées à la charge cognitive de l'épreuve en comparaison des sujets âgés.

Depuis, la preuve d'un déclin des aptitudes de TdE chez le sujet vieillissant a été répliquée au travers de nombreuses études basées sur le paradigme des histoires étranges (Cavallini, Lecce, Bottiroli, Palladino, & Pagnin, 2013; Charlton, Barrick, Markus, & Morris, 2009; Maylor *et al.*, 2002; Sullivan & Ruffman, 2004) ou celui des fausses croyances, pour lequel seules les inférences de deuxième ordre semblent fragilisées (Bernstein, Thornton, & Sommerville, 2011; Duval, Piolino, Bejanin, Eustache, & Desgranges, 2011; McKinnon & Moscovitch, 2007; Slessor, Phillips, & Bull, 2007), c'est-à-dire sur des tâches évaluant la TdE cognitive. A partir du RME, les performances obtenues dans quatre groupes constitués de sujets dont les âges variaient de 20-25 ans à 70-75 ans, Pardini et Nichelli (2009) estimèrent que le déclin devenait significatif à partir de 55 ans, autrement dit chez les sujets d'âge intermédiaire.

Rares sont les études ayant proposé une évaluation des deux composantes de la TdE chez un même groupe de sujets. Alors qu'elles rapportent toutes un déclin de la TdE cognitive, elles sont beaucoup plus partagées sur la question de son homologue affective, avec des arguments en faveur de préservation (Bottiroli, Cavallini, Ceccato, Vecchi, & Lecce, 2016; Li *et al.*, 2013; Wang & Su, 2013) versus de son altération (Duval *et al.*, 2011; Fischer, O'Rourke, & Thornton, 2016; Rakoczy, Harder-Kasten, & Sturm, 2011). Plus encore, seule l'étude de Bottiroli et collaborateurs (2016) utilisa une même épreuve pour évaluer conjointement les deux composantes en assurant une demande équivalente en termes de ressources cognitives. Ceci constitue un point fondamental dans ce champ car comme le montre plusieurs méta-analyses,

les processus engagés dans les tâches dépendent des épreuves utilisées. A cet égard plusieurs biais peuvent être évoqués.

Relativement peu d'études se sont intéressées aux modifications potentielles des capacités de théorie de l'esprit chez les sujets d'âge intermédiaire. Charlton et collaborateurs (2009) montrent un déclin de la TdE chez des sujets âgés de 50 à 90 ans, répartis en quatre groupes. Leurs résultats soulignent une diminution graduelle de cette capacité. Notons que les auteurs n'avaient pas procédé à l'inclusion de sujets « jeunes » leur permettant ainsi de déterminer le moment à partir duquel le déclin survient. Ensuite, on peut évoquer la nature du matériel à traiter. De façon intéressante, les études ayant mis en évidence une diminution des aptitudes de la TdE affective se sont toutes reposées sur un support visuel, là où les autres ayant obtenu les résultats contraires ont utilisé un support verbal. Dans la mesure où les aptitudes langagières tendent à s'améliorer tout au long de la vie (Verhaeghen, 2003), elles pourraient exercer un effet compensatoire et rendre les tâches verbales insuffisamment sensibles pour attester des effets de l'âge sur la TdE. Cette différence pourrait également renvoyer à la distinction proposée par Sabbagh en 2004 à propos du type de processus liés à la TdE. Majoritairement, les tâches visuelles et verbales impliqueraient respectivement des processus de décodage et de raisonnement. Les processus de décodage sont connus pour leur sensibilité au vieillissement, particulièrement l'aptitude à reconnaître des émotions sur la base de visage (pour revue, Ruffman, Henry, Livingstone, & Phillips, 2008). Les sujets âgés auraient notamment des difficultés à traiter les émotions de façon explicite, ce qui se matérialiserait par le recrutement de régions cérébrales supplémentaires, sans qu'un effet compensatoire soit observé (Zsoldos, Cousin, Klein-Koerkamp, Pichat, & Hot, 2016). A ce titre, deux autres facteurs ne peuvent être écartés dans la balance de ces résultats. Il s'agit de la nature statique ou dynamique du matériel et de la présence ou non d'un contexte dans les évaluations proposées. Les deux semblent avoir un effet marqué dans le vieillissement normal (Aviezer, Bentin, Dudarev, & Hassin, 2011; Noh

& Isaacowitz, 2013; Ziaei *et al.*, 2016). Notons que les aptitudes de la cognition sociale, telles que mises à contribution dans les situations de la vie quotidienne, sont soumises à la fois au dynamisme et à la contextualisation des indices qu'elles permettent de décoder et d'interpréter. Comme nous l'avons vu dans le chapitre introductif, c'est aussi la présence d'un contexte social qui permet de dissocier les processus de décodage de ceux rattachés au raisonnement, comme dans le cas des émotions *self-conscious*. Il y a donc de multiples raisons qui rendent difficile la comparaison des résultats avancés dans les différentes études.

Un moyen plus simple et plus représentatif des situations de la vie quotidienne, consisterait à proposer une évaluation multi-déterminée qui intégrerait l'ensemble de ces dimensions au sein d'un seul et même support. Cela reviendrait à accepter en contrepartie l'idée que la performance soit conditionnée par l'intervention simultanée d'un ensemble de processus cognitifs, et qu'elle ne pourrait par conséquent pas constituer le reflet d'une évaluation pure de la TdE. Précisons toutefois, que dans les situations écologiques, les aptitudes de TdE ne sont jamais mises en œuvre de façon isolée.

C'est là bien entendu l'une des questions sujettes à débat dans la littérature, la diminution de la TdE est-elle spécifique ou liée à la sensibilité d'autres fonctions aux effets de l'âge ? De nombreux travaux ont tenté d'apporter des éléments de réponse avec des arguments en faveur d'une diminution *per se* de la TdE ou au contraire, d'un effet indirect dû à l'impact du vieillissement sur le fonctionnement cognitif général (Duval *et al.*, 2011; Henry *et al.*, 2013; Sandoz, Démonet, & Fossard, 2014). Dans la première partie de l'introduction générale, nous avons évoqué la contribution des fonctions cognitives non sociales au fonctionnement de la TdE. Rappelons également que plusieurs hypothèses ont été formulées de longue date afin d'expliquer les changements cognitifs liés à l'âge. Selon l'hypothèse dite alternative du vieillissement, proposée par Salthouse (1996), la perturbation de la vitesse de traitement serait à la base du déclin cognitif observé. Etant réductrice malgré la présence effective de telles

difficultés chez les sujets âgés, cette hypothèse laissa place à d'autres théories dont l'hypothèse frontale du vieillissement (West, 1996), qui stipule l'atteinte préférentielle des habiletés soutenues par les lobes frontaux. Le vieillissement normal s'accompagne d'un déclin des fonctions exécutives et attentionnelles (Bherer, Belleville, & Hudon, 2004; Elderkin-Thompson, Ballmaier, Helleman, Pham, & Kumar, 2008), ainsi que de la mémoire épisodique (Isingrini & Taconnat, 2008; Luo & Craik, 2008). Le cortex préfrontal, justement impliqué dans le fonctionnement exécutif et l'optimisation des processus d'encodage et de récupération de la mémoire épisodique, a été identifié comme l'une des régions les plus sensibles au vieillissement normal (Kalpouzos *et al.*, 2009). Dans la mesure où les aptitudes de TdE sont également soutenues, au moins en partie par le cortex préfrontal, en plus de la JTP et du pôle temporal, il y a donc autant de fonctions cognitives sensibles à l'âge que de déterminants cognitifs potentiels de la performance en TdE.

Nous pouvons mentionner, en aparté de l'étude du vieillissement normal, un point particulier concernant l'hypothèse de « réserve cérébrale » (Villeneuve & Belleville, 2010). Née des suites de discordances observées entre clinique cognitive et neuropathologie dans la maladie d'Alzheimer, elle défend l'idée que les personnes présentant un haut niveau socio-culturel seraient, jusqu'à un âge relativement avancé, moins exposées aux difficultés cognitives fonctionnelles induites par la présence de lésions cérébrales pathologiques. La prise en compte de cette notion est tout aussi importante dans le vieillissement normal que dans le vieillissement pathologique et doit, dans le cadre d'une évaluation de modifications cognitives subtiles, l'être avec rigueur.

Pour toutes ces raisons, le MASC (Dziobek *et al.*, 2006) s'impose comme une épreuve adaptée au besoin pour l'étude de la TdE et de ses liens avec les fonctions cognitives non sociales dans le vieillissement normal. Gage de sensibilité, il a déjà été utilisé à de multiples reprises principalement dans le champ des affections psychiatriques comme la schizophrénie, (Fretland

et al., 2015; Montag *et al.*, 2011), les troubles bipolaires (Montag *et al.*, 2010) et dépressifs (Wolkenstein, Schönenberg, Schirm, & Hautzinger, 2011), la personnalité borderline (Sharp *et al.*, 2011), ou encore l'anxiété sociale, la dysmorphophobie et les troubles obsessionnels compulsifs (Buhlmann, Wacker, & Dziobek, 2015).

Enfin d'un point de vue purement méthodologique, il convient de souligner que la plupart des travaux en neuropsychologie qui ont étudié le déclin des fonctions cognitives dans le vieillissement normal se sont basés sur des comparaisons de groupes constitués de sujets jeunes et âgés. Dans ces études, on dénote par ailleurs une certaine hétérogénéité quant à l'âge à partir duquel les participants ont pu être assimilés au groupe des sujets âgés. Certaines distinguent aussi des groupes de sujets âgés et très âgés. Ce parti pris dans l'orientation méthodologique soulève deux constats. Premièrement, les résultats évoqués dans les différentes études ont bien souvent été obtenus sur des échantillons formés à partir de critères d'inclusion qui leur sont spécifiques. Ce premier aspect peut d'ailleurs constituer un facteur limitant dans la comparaison inter-études et la reproductibilité de certains résultats. Deuxièmement, et bien que ces études mettent en évidence le déclin de plusieurs fonctions cognitives dans le vieillissement, elles ne permettent pas tout le temps d'en appréhender le décours. Au-delà de la comparaison de groupes, une autre approche méthodologique peut être envisagée pour répondre plus spécifiquement à cet aspect. Il s'agirait d'observer les performances à une tâche donnée dans un groupe de sujets dont les âges couvrent l'ensemble de la vie adulte et se répartissent de façon homogène.

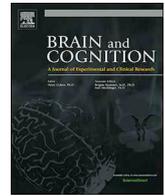
3.2.2. Publication de l'Étude 1 : *Neurocognitive determinants of theory of mind across the adult lifespan*



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Brain and Cognition

journal homepage: www.elsevier.com/locate/b&c

Neurocognitive determinants of theory of mind across the adult lifespan

Rémi Laillier, Armelle Viard, Marie Caillaud, Harmony Duclos, Alexandre Bejanin, Vincent de La Sayette, Francis Eustache, Béatrice Desgranges, Mickaël Laisney*

Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Aging
Theory of mind
MASC
Mediation analysis
Structural MRI

ABSTRACT

Although theory of mind (ToM) has been extensively explored in aging, few studies have used the same tool to simultaneously assess and compare its cognitive and affective components. When we administered the Movie for Assessment of Social Cognition, a dynamic sequence of social scenes, to 60 healthy participants (20–75 years), we observed no different age-related decreases in both cognitive and affective ToM. While each component was associated with cognitive measures (i.e., episodic memory and processing speed were predictive of cognitive ToM, and recognition of facial emotion expressions and inhibition were predictive of affective ToM), mediation analyses showed that these measures only mediated the effect of age on affective ToM. Voxelwise regressions with grey-matter volume showed that the components partly rely on the same neural substrates, reflecting either ToM per se or other cognitive processes elicited by this multi-determinant task. We discuss the specific substrates of each ToM component, emphasising the importance of considering the impact of other aspects of cognition, present in more ecological situations, on ToM functioning.

1. Introduction

1.1. Cognitive and affective ToM in aging

Aging can be accompanied by reduced social participation (Carstensen, Fung, & Charles, 2003) arising from difficulty relating to others or poor communication (Pinto & Neri, 2017), that increase the risk of poor health-related quality of life (Wilkie et al., 2016). These changes may be linked to modifications in theory of mind (ToM), namely the ability to attribute mental states to ourselves and to others in order to explain and predict behaviour (Premack & Woodruff, 1978). Reduced mental states understanding in later adulthood has been identified as a partial mediator of fewer social activities compared to youngers (Bailey, Henry, & Von Hippel, 2008), and was associated with diminished self-reported social skills (Yeh, 2013) and close social network size (Radecki, Cox, & MacPherson, 2019). ToM is usually divided into cognitive (referring to beliefs, thoughts, and intentions) and affective (referring to emotions and feelings) components (Brothers & Ring, 1992). Data from the literature consistently indicate that cognitive ToM abilities decrease in old age, regardless of the tasks used (Charlton, Barrick, Markus, & Morris, 2009; Phillips et al., 2011; Sullivan & Ruffman, 2004) while results regarding affective ToM

abilities are less consensual. Assessing both cognitive and affective ToM, three studies found that both components were affected by aging (Duval, Piolino, Bejanin, Eustache, & Desgranges, 2011; Fischer, O'Rourke, & Loken Thornton, 2016; Rakoczy, Harder-Kasten, & Sturm, 2011), while three others only reported age-related effects for cognitive ToM (Bottiroli, Cavallini, Ceccato, Vecchi, & Lecce, 2016; Li et al., 2013; Wang & Su, 2013). These conflicting results may be due to several methodological issues.

First, the tasks used involved different degrees of complexity and processes. The Reading the Mind in the Eyes (RME) test (Baron-Cohen, Wheelwright, & Jolliffe, 1997) mainly relies on decoding processes while the faux-pas task (Stone, Baron-Cohen, & Knight, 1998) rather depends on reasoning abilities. Second, task used verbal and/or visual supports. According to Slessor, Phillips, & Bull (2007), the effects of aging on affective ToM are only observed with visual ToM tasks that mostly rely on decoding abilities (e.g., emotion attribution from faces for instance). Verbal tasks, which require more reasoning abilities, may be less affected, as vocabulary tends to increase in late adulthood (Verhaeghen, 2003). Only two studies have used a single task, namely the faux-pas task (Bottiroli et al., 2016) or a ToM stories task (Wang & Su, 2013), both verbal tasks, to assess cognitive and affective ToM and failed to find an effect of age on affective ToM abilities. In addition, the

* Corresponding author at: Laboratoire de Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Pôle des Formations et de Recherche en Santé, 2 Rue des Rochambelles, F-14032 CAEN Cedex CS 14032, France.

E-mail address: mickael.laisney@inserm.fr (M. Laisney).

<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2019.103588>

Received 23 January 2019; Received in revised form 29 July 2019; Accepted 29 July 2019

0278-2626/© 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

static or dynamic nature of the tasks can have an impact on ToM performances. Older adults' difficulties are less pronounced with dynamic tasks than with static ones, and dynamic conditions typically improve performances at all ages (Krendl & Ambady, 2010) but are more likely to reflect our abilities in real-time situations.

Most of the traditional tests are poor *models of the world*, because of their decontextualized nature (Baez, García, & Ibanez, 2016; Burgess, Alderman, Volle, Benoit, & Gilbert, 2009). Social interactions naturally occur in context-rich settings that modulate different levels of cognition, from basic perception to interpersonal domains (Ibañez & Manes, 2012). More specifically, decoding abilities have been found to be sensitive to contextual modulations, particularly in aging, affecting the recognition of emotion from faces (Noh & Isaacowitz, 2013), body posture or gestures (Aviezer, Bentin, Dudarev, & Hassin, 2011; Montepare, Koff, Zaitchik, & Albert, 1999), and gaze behavior (Chaby, Hupont, Avril, Luherne-du Boullay, & Chetouani, 2017; Slessor et al., 2014; Ziaei et al., 2016). When it comes to identifying facial expressions or rating the feelings of characters in social interactions, older adults may benefit from the context either more or less than their younger counterparts, depending on its congruent or incongruent nature (Noh & Isaacowitz, 2013; Sze, Goodkind, Gyurak, & Levenson, 2012).

1.2. Impact of non-social cognitive functions on ToM performances

ToM decrease in aging may also be related to modifications in general cognitive functioning. Studies in aging have reported either the presence (Bailey et al., 2008; Phillips et al., 2011) or the absence (Cavallini, Lecce, Bottiroli, Palladino, & Pagnin, 2013; Duval et al., 2011) of links between ToM, executive factors and other cognitive functions. Methodological features, such as tasks or statistical methods, probably contribute to this discrepancy (Sandoz, Démonet, & Fossard, 2014). Mediation analyses seem to constitute a relevant means of unravelling how cognitive functions modulate ToM skills. Both direct (Wang & Su, 2013) and executive-mediated (Bailey & Henry, 2008; Duval et al., 2011; Li et al., 2013; Rakoczy et al., 2011) effects of age on ToM performances have been reported. While performances on verbal ToM tasks are at least partially predicted by working memory abilities and executive functions, ToM measures obtained using visual paradigms may best be predicted by emotion recognition abilities (Moran, 2013) as shown in two studies conducted in schizophrenia, bipolar disorder (Baez et al., 2013) and Asperger syndrome (Baez et al., 2012) using The Awareness of Social Inference Test (McDonald, Flanagan, Rollins, & Kinch, 2003). However, most of studies including those related to aging employed paradigms assessing social cognition abilities in isolation (Schilbach et al., 2013). In daily-life, social situations requiring ToM also require a wide range of other non-social cognitive processes whose links should be investigated under comparable conditions. Working memory is requested to maintain and manipulate available cues at short-term while episodic memory is necessary to recollect at long-term relevant information relative to the context and persons socially engaged. Mental flexibility could be useful by switching between different types of information or activities, such as the capacity to follow the progression of a social exchange and the ability to infer mental states. Inhibition is needed to inhibit our own perspective and construct a representation of other's mental state. Finally, social interactions are time constraint and thus also rely on processing speed.

1.3. Neural substrates of ToM and associated age effect

The neuroanatomical modelling of ToM functioning described by Abu-Akel and Shamay-Tsoory (2011) suggests that its cognitive and affective components are underpinned by both shared and specific brain networks. A functional magnetic resonance imaging (fMRI) meta-analysis found that the middle prefrontal cortex and temporoparietal junction are key areas for ToM processes, independently of the task

(Schurz, Radua, Aichhorn, Richlan, & Perner, 2014). In addition to this core network, different regions such as the precuneus, temporal lobes and inferior frontal cortices appear to be involved, depending on which task is used. The anterior temporal lobes and amygdala have also been associated with this network (Frith & Frith, 2006; Mar, 2011), albeit less frequently. Interestingly, some of the brain regions associated with ToM have also been found to be sensitive to aging. It is the prefrontal regions that mainly appear to be affected, along with the parietal and temporal cortices (Kalpouzos et al., 2009; Terribilli et al., 2011). To our knowledge, neuroanatomical substrates of ToM have however not been studied using an ecological ToM task.

1.4. Objectives

The main aim of our study was to grasp the evolution of cognitive and affective ToM abilities across adult-lifespan through a single evaluation that reenact daily-life conditions under which they occur. To this end, we used the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC; Dziobek et al., 2006) that assesses both cognitive and affective ToM using a 45 min. dynamic sequence of scenes involving social interactions between 4 characters. A further objective was to identify the non-social cognitive determinants associated to the age-related effects on each ToM component and to assess the extent to which ToM decrease can be explained by the decline of these cognitive functions using mediation analyses. Finally, we sought to describe age-related neuroanatomical substrates of cognitive and affective ToM performances using voxel-wise analyses, including notably the weight of other cognitive functions we found linked to.

2. Materials and methods

2.1. Population

Sixty healthy individuals (31 women) aged 20–75 years ($M = 42.42$, $SD = 17.13$) were included in the study. The experiment was approved by the regional ethics committee (CPP Nord-Ouest III), and all participants gave their written informed consent. All participants underwent a neuropsychological assessment and neuroimaging acquisitions. They were all native French speakers and had a minimum level of education equivalent to the French primary school certificate, obtained after 7 years of primary education ($M = 13.1 \pm 2.4$). None of the participants had a history of alcoholism, neurological (head injury, trauma, epilepsy, depression, etc.) or psychiatric problems. Their scores on the Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1988) were all within the normal range for their age and education level.

2.2. Assessment of affective and cognitive ToM in a social context

The cognitive and affective components of ToM were both measured with the MASC (Dziobek et al., 2006), translated into French at the Sainte-Justine University Hospital (Montreal). The MASC is a computerized test intended to replicate real-life demands on mind-reading abilities, and relies on the comprehension of many concepts related to ToM, including false belief, double bluff, mistakes, irony and white lies. Participants watch a 15-minute movie focusing on the meeting of four characters (two women and two men) at a dinner party. The movie is stopped at 46 points in the plot to ask 4-choice questions about the mental state of one of the characters. Items include verbal and non-verbal content from which mental states have to be inferred on the basis of visual cues such as facial expressions, gestures and body language. The test takes approximately 45 min to complete. The MASC is a reliable and sensitive tool for detecting subtle ToM impairments, as shown by studies conducted among participants with different psychiatric disorders (Buhlmann, Wacker, & Dziobek, 2015; Dziobek et al., 2006; Fretland et al., 2015; Montag et al., 2010; Sharp et al., 2011; Wolkenstein, Schönberg, Schirm, & Hautzinger, 2011) or

neurodegenerative diseases (Kraemer et al., 2013), whilst avoiding a ceiling effect in healthy controls. This could allow for relevant comparisons of cognitive and affective ToM in participants of different ages. According to Montag et al. (2010), 17 items require the inference of cognitive mental states (cognitive ToM performance) and 18 items require the inference of affective mental states (affective ToM performance). Six items (control questions) require nonsocial inferences to be drawn from clues given in the movie (e.g., inferring the weather from the clothing worn by the characters). Owing to the different numbers of items for each condition, analysis is based on percentages of correct cognitive and affective answers.

2.3. Assessment of dynamic facial emotion recognition

We administered a 50-item facial emotion recognition task based on the dynamic condition of the Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (van der Schalk, Hawk, Fischer, & Doosje, 2011). This task features 10 different emotions (joy, pride, surprise, anger, fear, disgust, sadness, disdain, embarrassment and neutral), each assessed with five multiple-choice items in which participants have to choose the right emotion from a printed list of the task's 10 emotions. The total score (/50) was taken into account in the analyses described below.

2.4. Complementary neuropsychological assessment

We undertook five complementary neuropsychological measures of processing speed and attentional capacities, flexibility, inhibition, working memory, and episodic memory which are known to undergo age-related changes. As described above, such abilities are essential in social situations in which ToM occur. Standardized psychometric tests with time constraint designed to avoid floor and ceiling effects in healthy subjects including youngest have been selected. In order to limit collinearity among variables in further analyses, we voluntarily restricted the number of neuropsychological measures selecting only one measure for each of the cognitive function. Processing speed and attentional capacities were explored with the Digit-Symbol-Coding test of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III; Wechsler, 2000). Regarding executive functioning, mental flexibility was assessed with the Trail Making Test, and inhibition with the Stroop test (Godefroy & Groupe de réflexion sur l'évaluation des fonctions exécutives., 2008). The difference in reaction times between the TMT B and A conditions was taken as a measure of flexibility, and the reaction time in the interference condition of the Stroop test as a measure of inhibition. The number of recalled series in the letter-number sequencing task (WAIS-III, Wechsler, 2000) was used as a measure of working memory. Finally, episodic memory was assessed with the 12-word delayed recall score of the French version of the Hopkins Verbal Learning Test (Rieu, Bachoud-Lévi, Laurent, Jurion, & Dalla Barba, 2006).

2.5. MRI data acquisition

All anatomical images were acquired using a Philips (Eindhoven, The Netherlands) Achieva 3.0 T scanner at the CYCERON centre (Caen, France). High-resolution T1-weighted anatomical volumes were acquired using a three-dimensional fast field echo sequence (sagittal, SENSE factor = 2, time of repetition = 20 ms, time of echo = 4.6 ms, flip angle = 10°, 180 slices, no gap, slice thickness = 1 mm, voxel size 1.5 × 1.5 × 1.5 mm, field of view = 256 × 256 mm², in-plane resolution = 1 × 1 mm²). Participants were equipped with earplugs and their head was stabilized with foam pads to minimize head motion.

2.6. Behavioral data analyses

2.6.1. Analyses of age-related cognitive and affective ToM performances

We ran an analysis of covariance (ANCOVA), using a homogeneity-of-slopes model, on cognitive and affective ToM performances, with

type of ToM (cognitive vs. affective) as a within-participants factor and age as a covariate. We tested the interaction between age and type of ToM.

2.6.2. Mediation analyses of cognitive and affective ToM performances

In order to determine whether age-related ToM performances were linked to other cognitive functions, we first calculated Pearson correlation coefficients between (i) age and both ToM performances, (ii) age and the six complementary cognitive measures and (iii) ToM performances and the complementary measures including the facial emotion recognition score for affective ToM. Years of education were included as a covariate in the correlation matrix.

We then ran forward stepwise regressions to identify the best predictors of ToM performances among the cognitive measures that might affect them. Stepwise regressions provide the advantage of reducing potential collinearity, by limiting the number of explanatory variables, ranked by their partial coefficient correlations (Hocking, 1976). We performed this procedure separately for cognitive and affective ToM performances, as their respective explanatory factors could differ according to the specific cognitive demand they involve. In addition, we calculated variance inflation factors (VIF) relative to each of the variables entered in both stepwise regression models. None of the variables showed collinearity effect that would have been detrimental to our analyses, all VIF values being lower than 2. Analyses were stopped when introducing a new predictor no longer had a significant impact on the variance analyses of each ToM performance.

Finally, we carried out mediation analyses to determine whether the effect of age on ToM performances was mediated by other cognitive functions. According to the Baron and Kenny procedure (Baron & Kenny, 1986), four conditions had to be met to demonstrate a mediation effect: (i) significant association between age and ToM performance; (ii) significant association between age and complementary cognitive measures; (iii) significant association between ToM performance and complementary cognitive measures; and (iv) substantial weakening of the relation between age and ToM performance after inclusion of complementary cognitive measures in the model. In other words, it had to account for a significant proportion of the variance in ToM performance. If the relationship in the last analysis decreased but remained significant, the mediation might be either partial or inexistent. If it became non-significant, the mediation would be complete. All analyses were performed using Statistical Software (Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Mediation analyses were performed using the R mediation package (Tingley, Yamamoto, Hirose, Keele, & Imai, 2014), a package for causal mediation analysis. The mediate function allows to estimate different outcome measures such as the average causal mediation effects (ACME) and the average direct effects (ADE) for which quasi-Bayesian Monte Carlo confidence intervals (CI) are obtained in order to take into account uncertainty estimates. The bootstrapping method with bias-corrected CI is used to validate the significance of the mediation when it exists (1000 bootstrap resamples). The 95% CI obtained with this method must not contain zero for there to be a significant effect of mediation. The significant threshold was set at $p = 0.05$.

2.7. Structural neuroimaging analysis

2.7.1. Anatomical MRI data preprocessing

The T1-weighted structural image preprocessing steps included segmentation and spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI) template, using the Computational Anatomy Toolbox (CAT12) in SPM12. The normalized grey-matter images were modulated by the Jacobian determinants, correcting for the effects of non-linear warping only, and smoothed with an 8-mm Gaussian filter.

2.7.2. Neuroimaging analysis

First, we ran a voxelwise analysis of the effect of age on volume

across the 60 participants using SPM12. The results of this analysis were used as a mask for subsequent analyses between T1-weighted MRI images, ToM performances and complementary cognitive measures. This allowed us to restrict these analyses to clusters for which a significant age effect had been detected. Years of education was used as a nuisance covariate in the analysis, as it was correlated with age. Results were considered significant at a threshold of $p = 0.05$, FWE-corrected for multiple comparisons, with a cluster extent of $k > 100$.

Second, we performed regressions to identify brain regions related to either cognitive or affective ToM performances in all subjects. To further highlight specific age-related regions associated with ToM, we calculated an additional model with the complementary cognitive measures that (at least partially) mediated the effect of age on ToM performances as covariates. Regions that no longer appeared in the model after entering these covariates were assumed to be linked to them. Conversely, if brain regions remained correlated with ToM performances, we concluded that these regions were associated with these performances per se. Results were considered significant at a threshold of $p = 0.001$ uncorrected for multiple comparisons, with a cluster extent of $k > 100$.

3. Results

3.1. Behavioral results

Age-related cognitive and affective ToM performances are reported in Fig. 1 (both performances follow the normal distribution according to Kolmogorov-Smirnov test). The ANCOVA with type of ToM (affective, cognitive) as a within-participants factor and age as a covariate revealed a main effect of age, $F(1, 116) = 60.07, p < .001, \eta^2 = 0.34$, no main effect of type of ToM, $F(1, 116) = 0.004, p = .95, \eta^2 < 0.001$, and no age \times type of ToM interaction, $F(1, 116) = 1.13, p = .29, \eta^2 = 0.01$. Results for the homogeneity-of-slopes model, with type of ToM (cognitive, affective) as a within-participants factor and age as a covariate, thus indicated that the cognitive and affective performance slopes across age did not differ significantly. No age effect was found for control items.

3.2. Cognitive functions subtending the age-related decline in ToM

3.2.1. Correlation analyses

Results of the Pearson correlation analyses between age, education level, cognitive and affective ToM performances, complementary cognitive measures (processing speed/attention, inhibition, flexibility, working memory, and episodic memory) and facial emotion recognition are set out in Table A.

First, age was correlated with all measures. Cognitive ToM performances were correlated with all measures, except for education level and working memory, while affective ToM performances were

correlated with all measures. Correlations between age and education level, cognitive ToM and working memory, affective ToM and education level, and both ToM components and flexibility ceased to be significant after Bonferroni correction. We nonetheless decided to keep education level, working memory and flexibility in the subsequent analyses for both cognitive and affective ToM performances, as links between age-related changes in ToM, education level and cognitive processing have been well described (Li et al., 2013). Their inclusion did not affect the results of the other statistical analyses, and even enhanced the statistical power of the forward stepwise regressions, by increasing the number of predictors taken into account in the analyses.

3.2.2. Forward stepwise regression analysis

Forward stepwise regressions were performed using years of education, processing speed/attention, inhibition, flexibility, and working and episodic memory measures as predictors of cognitive and affective ToM performances (Table B). In addition, the facial emotion recognition measure was included in the affective ToM performance analysis. Results in Table B show that the best predictors were (i) episodic memory and speed of processing/attentional measures for cognitive ToM performances, and (ii) facial emotion recognition and inhibition measures for affective ToM performances.

3.2.3. Mediation analyses

We ran mediation analyses for cognitive and affective ToM performances, entering separately the best predictors as revealed by the forward stepwise regression analyses. Results are reported in Fig. 2. The relation between age and cognitive ToM performances remained unchanged when predictors were included in the model A ($ES_{(ACME(A))} = -0.012, CI_{(ACME(A))} = [-0.0329, 0.0072], p = .22$) and B ($ES_{(ACME(B))} = -0.002, CI_{(ACME(B))} = [-0.0260, 0.0022], p = .84$), and analyses confirm a direct effect of age ($ES_{(ADE(A))} = -0.081, CI_{(ADE(A))} = [-0.1150, -0.0453], p < .001$; $ES_{(ADE(B))} = -0.090, CI_{(ADE(B))} = [-0.1291, -0.0491], p < .001$). Conversely, we found significant mediations after bootstrapping by both inhibition ($ES_{(ACME(C))} = -0.019, CI_{(ACME(C))} = [-0.0387, -0.0053], p < .001$) and facial emotion recognition ($ES_{(ACME(D))} = -0.044, CI_{(ACME(D))} = [-0.0801, -0.0177], p < .001$) measures for affective ToM performances in model C and D (indirect effect). However, whereas relationship between age and affective ToM performance disappeared in the model D, it remained significant in the model C despite the mediation, indicating partial mediation.

3.3. Neuroimaging results

3.3.1. Negative correlations between grey-matter volume and age

Table C shows brain regions in which grey matter was significantly and negatively correlated with age. These correlations mainly concerned the frontal (left frontal superior medial, right middle frontal, anterior cingulum, orbitofrontal) and temporal (bilateral middle temporal, temporal pole and right Heschl's gyrus) cortices, extending to parietal areas (right parietal inferior, supramarginal and angular), subcortical areas (right thalamus, caudate and left putamen, and bilateral insula), and the cerebellum (left Lobule VI and Crus I). The results of this analysis were used as a mask for the following voxelwise analyses, in order to restrict analyses to clusters with a significant age-related effect.

3.3.2. Positive correlations between grey-matter volume and ToM performances

Among the age-related regions, cognitive ToM performances were mainly correlated with the right and left middle frontal, right superior and inferior frontal gyri, right temporoparietal junction, bilateral superior temporal pole, and left cerebellar Lobule VI (Table D). A similar pattern of results was found for affective ToM performances, with correlations observed mainly in the right medial, inferior and superior

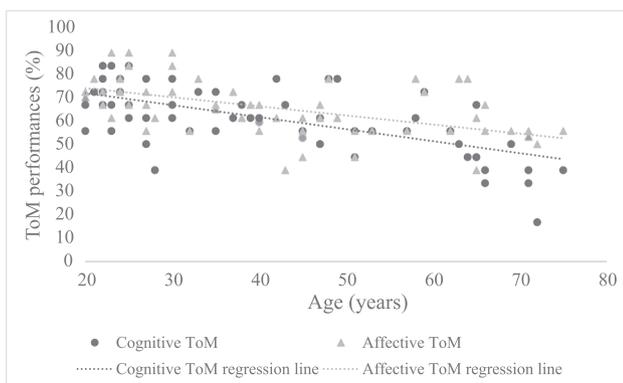


Fig. 1. Cognitive and affective MASC performances across the adult lifespan.

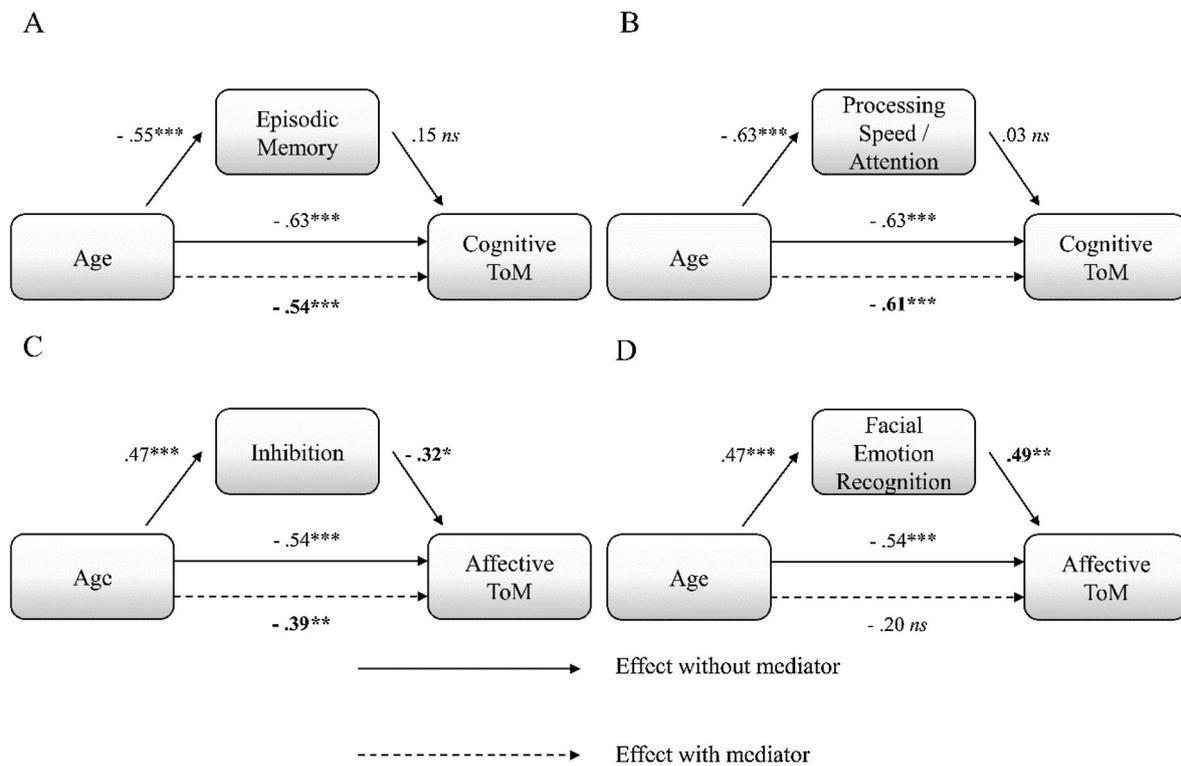


Fig. 2. Mediation analyses of age-related cognitive and affective ToM performances. Note. Coefficients correspond to the beta weights. ns = nonsignificant. * $p < .05$. ** $p < .01$ *** $p < .001$.

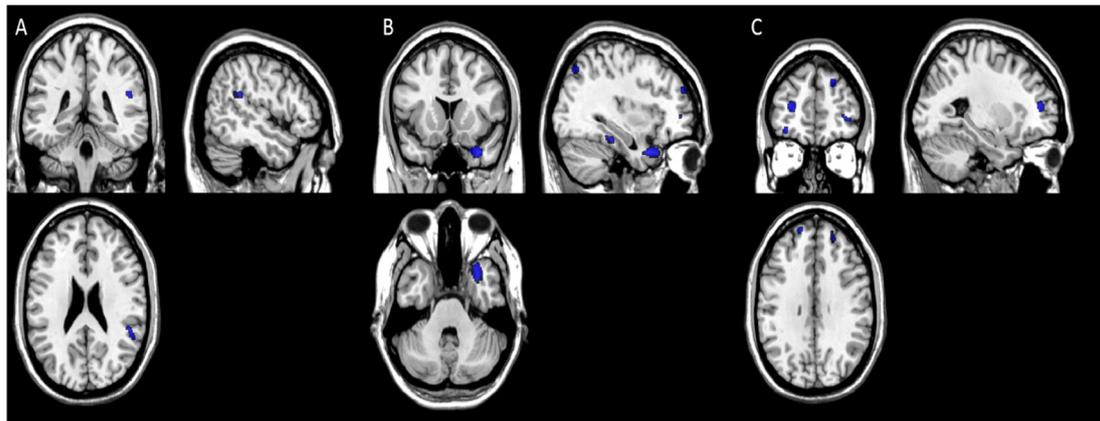


Fig. 3. Right temporoparietal junction (A), right temporal pole (B) and medial prefrontal clusters (C) identified by the voxelwise multiple regression between grey-matter volume and cognitive ToM performances when episodic memory and processing speed/attention were regressed out ($p < .001$ uncorrected, $k > 100$).

frontal regions, right temporoparietal areas, and left cerebellum (Table D).

3.3.3. Positive correlations between grey-matter volume and ToM performances with covariates

We ran analyses searching for positive correlations in order to explore links between structural imaging and cognitive mediation analyses. Given that no complete mediation was found for cognitive ToM performances, we included predictors in order to consider the influence of regions that were correlated with them. Table E lists the brain areas correlated with cognitive ToM performance, after introducing episodic memory and processing speed/attention measures as nuisance covariates. After these predictors had been taken into account in the voxelwise multiple regression, the right temporoparietal junction, right temporal pole, parahippocampal regions and medial prefrontal regions were still correlated with age-related cognitive ToM performances

(Fig. 3). A second analysis revealed that no region remained correlated with affective ToM performance when facial emotion recognition and inhibition measures had been taken into account.

4. Discussion

The MASC revealed age-related declines both in cognitive and affective ToM performances that are predicted by different cognitive measures. Whereas age had a direct effect on cognitive ToM, its effect on affective ToM was respectively fully and partially mediated by facial emotion recognition and inhibition abilities. Cognitive and affective ToM performances are partly related to common brain regions. When cognitive/affective predictors were taken into account, several brain regions remained associated with cognitive ToM performance, but no region remained related to affective ToM, reflecting the complete cognitive mediation.

4.1. Decrease in cognitive and affective ToM abilities across the adult lifespan and common substrates

We assessed both cognitive and affective ToM abilities using a single dynamic task that featured a combination of verbal and visual content in a social context, in order to conduct the most representative assessment possible of daily life social interactions. The MASC revealed that the two ToM components were sensitive to aging, with no significant differences in the slope of decrease. This could suggest an equivalent decline in ToM performances. Our results differed from those of other studies that assessed both components and only reported a decrease in cognitive ToM using a single verbal task (Bottiroli et al., 2016; Wang & Su, 2006). Whereas affective ToM decreases have only been identified with visual tasks, our results may be the consequence of the use of both modalities in the MASC.

One of our main aims was to identify the cognitive determinants of the age-related decline in ToM performance. Our results fit with those of previous studies showing correlations between ToM and executive functioning (Bailey & Henry, 2008), episodic memory (Castelli et al., 2011; German & Hehman, 2006), and processing speed (Li et al., 2013; Rakoczy et al., 2011). However, the forward stepwise regressions on cognitive and affective ToM performances indicated that a large proportion of the variance remained unexplained. This could be attributed to specific ToM processes, as well as to the influence of other cognitive processes that were not taken into account, and to age.

Correlations between age-sensitive brain areas and ToM performances revealed broadly similar patterns for cognitive and affective components and support the notion of a shared neural basis. The involvement of the temporoparietal junction, particularly on the right side (Saxe, Moran, Scholz, & Gabrieli, 2006), fits with its core role in ToM (Uddin, Molnar-Szakacs, Zaidel, & Iacoboni, 2006). We also found an involvement of left temporoparietal junction which has been found involved in low social perception but also particularly to higher-level social reasoning, such reasoning about beliefs of others (Samson, Apperly, Chiavarino, & Humphreys, 2004).

Common brain regions we found in cognitive and affective ToM analyses can also be attributed to other cognitive processes on which ToM relies. Correlations with grey-matter volume in the prefrontal cortex may thus reflect an overlap between ToM and executive functions, attention or working memory (Stuss & Levine, 2002). More specifically, correlations with dorsomedial prefrontal regions may reflect inhibition abilities (Isoda & Noritake, 2013), such as the ability to inhibit our own perspective, that may contribute to ToM functioning regardless of the mental state to be processed. Functional imaging studies have also highlighted a neuroanatomical overlap of the brain substrates of ToM and episodic memory, including the medial prefrontal cortex, precuneus, posterior cingulate cortex, medial temporal lobe and temporo-parietal junction (Buckner & Carroll, 2007; Spreng, Mar, & Kim, 2009), whose relationships have already been described (see below). Similarly, the temporal pole may contribute to ToM functioning through the involvement of social knowledge (Olson, McCoy, Klobusicky, & Ross, 2013). Regarding the parietal lobe, particularly the angular gyrus, which correlated with both ToM components and overlapped with the temporoparietal junction, it has been shown to be involved in both verbal and nonverbal social cognition tasks (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009; Mar, 2011), supporting access to mental representations and judgment making on contextual associations that could contribute to ToM (Seghier, 2013). Finally, the fusiform gyrus has been reported to be related to face and object perceptions on which ToM abilities may depend, particularly in a task such as the MASC, where numerous cues require perceptual processing. Strong relationships have also been found between both types of ToM performance and the cerebellum, a region related to emotional behaviours and many cognitive domains, including ToM (Overwalle, Baetens, Mariën, & Vandekerckhove, 2014). However, further analyses are needed to clarify the respective degrees of involvement of these regions in ToM,

considering the weight of other cognitive functions that are linked to.

4.2. Specific cognitive determinants of cognitive and affective ToM

The best predictors of cognitive ToM performance were processing speed/attention and episodic memory measures, while affective ToM performance was best predicted by facial emotion recognition and inhibition measures. Results for cognitive ToM predictors were not unexpected. First, the task features required participants to remain attentive and retain information from the beginning to the end of the movie, while responding to questions in quick succession. In the scope of normal aging, this outcome emphasizes the importance to use tasks based on strong time constraint when assessing ToM abilities, as is the case in daily-life situations. Second, ToM functioning involves recollecting personal experiences in order to understand a character's mental states. ToM and episodic memory are also closely related in terms of their parallel development (Perner, Kloos, & Gornik, 2007) and the extensive functional neuroanatomy they share (Buckner & Carroll, 2007; Spreng et al., 2009). Episodic memory could be critical for adaptive social cognition, with the recollection of previous experiences helping us to project ourselves into a situation concerning another person or imagine their thoughts and feelings, depending on the current context (Buckner & Carroll, 2007; Hassabis et al., 2013).

We did not find any mediation of the age effect on cognitive ToM performances when we included cognitive ToM predictors. While we cannot exclude the possibility that cognitive processes such as nonsocial reasoning abilities that were not assessed here mediate the age effect, it is worth mentioning that executive measures we used were closely related to reasoning abilities. In addition, we did not find any age effect for control items that required nonsocial reasoning (data not shown), suggesting that age had a selective effect on the resolution of ToM items. The lack of mediation may reflect a direct effect of age on cognitive ToM abilities. This result contrasts with those of studies showing that the relationship between age and cognitive ToM is fully mediated by executive functions. These studies used verbal stories (Rakoczy et al., 2011), false beliefs (Bailey & Henry, 2008; Duval et al., 2011) or faux-pas (Bottiroli et al., 2016) tasks that require a strong involvement of executive functions, particularly inhibition (Cavallini et al., 2013). Nor we did obtain a correlation between inhibition and cognitive ToM as it was often been reported for false belief tasks (Duval et al., 2011; Li et al., 2013). By contrast, the MASC contains very few situations involving false-belief reasoning or situations where mental states of characters are not congruent with the social context. Participants have thus less to inhibit their own perspective in order to consider that of the character depicted in the task.

We found that facial emotion recognition measure was the best predictor of affective ToM performances despite the performance also relies verbal contents. Statistical analyses also highlighted the involvement of inhibition in affective ToM even if they did not explain the biggest proportion of the variance. Within the MASC items, the characters' affective mental states that participants had to infer were not necessarily those that they themselves would have in the same situation, and they therefore needed to inhibit their own perspective. The involvement of inhibition could thus reflect high-level cognitive processes needed in most complex situations featured in the MASC where reasoning abilities have to be engaged.

The effect of age on affective ToM performance was totally mediated by facial emotion recognition. Decreased affective ToM performance may therefore be due more to an effect of aging on decoding abilities than to a specific decrease in reasoning abilities. To a lesser extent, we nonetheless also found that inhibition partially mediates affective ToM performance as in previous studies that used visual tasks with inhibition or executive composite scores (Bailey & Henry, 2008; Duval et al., 2011; Rakoczy et al., 2011). Although both facial emotion recognition and inhibition determine affective ToM performance, difficulties faced by older adults are most pronounced when visual

contents are engaged. Nonetheless, it is possible that, in most cases, affective ToM as assessed with the MASC relies on emotion recognition abilities.

4.3. Specific neural correlates of cognitive and affective ToM performances

Cognitive ToM performances were related to several regions, including the medial and dorsolateral prefrontal cortex, right temporoparietal junction, right temporal pole, and fusiform gyrus. Some of these regions are assumed to be specific to cognitive ToM, such as the dorsolateral prefrontal regions (Kalbe et al., 2010) and right temporoparietal junction, the latter possibly being linked more to the attribution of intentions than to the attribution of emotions (Zaitchik et al., 2010).

Those findings may reflect either the involvement of ToM *per se* or other cognitive processes. Thus, the correlation with the right middle frontal gyrus (Brodmann areas, BAs 9 and 46) may point to the involvement of self-perspective inhibition (Le Bouc et al., 2012). Indeed, inhibition measure was not identified as a predictor of cognitive ToM and has not been introduced as covariate in the VBM analysis. Surprisingly, cognitive ToM performances were also linked to orbitofrontal regions (BA 47) that are usually linked to affective ToM. However, their involvement in ToM remains to be clarified, given inconsistent reports (Carrington & Bailey, 2009). In association with other regions, the orbitofrontal cortex may play a role in encoding, maintaining and retrieving social cues, especially in multiple interactions, to ensure appropriate social responses in a changing social context (Ross, LoPresti, Schon, & Stern, 2013). Interestingly, the largest cluster was located in the right temporal pole, which has been found to contribute to ToM functioning by allowing personal and interpersonal information to be integrated, and providing a means of turning personal experiences into social conceptual knowledge (Spreng & Mar, 2012). Thus, it has been suggested that the anterior temporal pole plays a critical role in representing and retrieving social knowledge (Olson et al., 2013; Zahn et al., 2009). The latter could be used to guide the inference of mental states, by permitting access to relevant scripts according to the context (Frith & Frith, 2003) and interpreting the sense of social information, and to understand other social behaviours. Together, these regions may be involved in the integration and retrieval of information linked to our experiences, in both episodic and semantic memory, according to the context in which inferences are made.

Brain substrates relative to affective ToM network seem to be partly different from those of cognitive ToM network, as mentioned in the neuroanatomical modelisation of ToM (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). Regarding affective ToM, the absence of significant correlations after the cognitive data had been included as a covariate fits well with our finding of complete mediation (see above). This finding may be explained by the existence of a brain network common to affective ToM and emotion decoding processes (Mitchell & Phillips, 2015). Brain substrates correlated with emotion recognition ability could thus correspond to the part of affective ToM neuroanatomical network with whom they overlap.

Most affective ToM tasks primarily require mental states to be decoded rather than inferred, owing to decontextualized nature of the stimuli. Affective and cognitive components are classically more associated to decoding and reasoning processes, respectively. Our findings could thus reflect the differential involvement of the two processes rather than differences in two types of ToM. However, affective ToM items of the MASC are supposed to rely on both decoding and reasoning processes. The respective weight of such factors should be further studied. Only few paradigms have been developed to involve decoding and reasoning abilities independently (for affective ToM, see Duclos,

Bejanin, Eustache, Desgranges, & Laisney, 2018). The study of those processes imply to create tasks in which both processes lead to different mental attributions. Such paradigms would allow to study their relative influence on mentalizing abilities and how they interact with each other.

5. Limits

It should be noted that the MASC only shows characters who are in their mid-30s, which may influence older adults' performances. As mentioned by its developers, language use and the appropriateness of certain behaviours may vary across generations, meaning that some of the social interactions featured in the MASC are more easily understood by individuals in the same age group (Dziobek et al., 2006). According to some authors, methods eliciting processes in real time (Redcay et al., 2013), where interactions can be established between socially engaged participants in contextual environments (Baez et al., 2016; García & Ibáñez, 2014; Schilbach et al., 2013), have greater ecological validity. This can constitute a motivational bias, particularly in older people, and have an impact on the cognitive functions engaged while performing the task, compared with a real-life interaction. It should also be noted that our imaging analyses only considered brain regions that are sensitive to aging, even though other regions, such as the amygdala and ventromedial prefrontal regions (Cassidy & Gutchess, 2012), may be involved in cognitive processes that contribute directly or indirectly to ToM functioning. Finally, while we focused here on grey matter neuroanatomical substrates, white matter has also been thought to play a crucial impact on social cognition (Wang, Metoki, Alm, & Olson, 2017) and has not been taken into account in our analyses.

6. Conclusion

We found that aging is associated with a decline in both cognitive and affective ToM. Some brain substrates sensitive to aging partly underpin one or both ToM components, as well as other cognitive functions that must be taken into account and which contribute differently to ToM functioning, depending on the nature of the mental states to be processed. This finding underlines the importance of assessing ToM functioning in contextual social situations that are representative of real life, where decoding and reasoning processes act in concert with other cognitive functions such as episodic memory, social knowledge, and self-related processes, according to several models of social cognition functioning (Duclos, Desgranges, Eustache, & Laisney, 2018; Ibáñez & Manes, 2012). Further research is needed to explore contextual social cognition networks and associated processes in aging, using fMRI methods that can pinpoint functional networks with specially designed ToM tasks in real time. Such studies shall notably distinguish decoding and reasoning processes regarding cognitive and affective ToM abilities in order to compare them. This could also be relevant to better understand the nature of deficits in clinical settings.

Acknowledgements

This work was supported by the French Ministry of Health (PHRC, ID-RCB: 2011-A00681-40). We would like to thank the Cyceron MRI staff members for their help with and collecting imaging data. We are also thankful to participants that took part in our research.

Declaration of Competing Interest

None.

Appendix A

See Tables A, B, C, D.1, D.2, and E.

Table A
Correlations between age, ToM performances, and complementary cognitive measures.

	Years of education	Processing speed/Attention	Inhibition	Flexibility	Working memory	Episodic memory	Facial emotion recognition
Age	-0.28 (0.03)	-0.63 (< 0.001)*	0.47 (< 0.001)*	0.45 (0.001)*	-0.39 (0.002)*	-0.55 (< 0.001)*	-0.73 (< 0.001)*
Cognitive ToM	0.19 (0.14) ^{ns}	0.41 (0.001)*	-0.43 (0.001)*	-0.38 (0.003)	0.23 (0.074) ^{ns}	0.45 (< 0.001)*	nd
Affective ToM	0.29 (0.02)	0.52 (< 0.001)*	-0.50 (0.001)*	-0.35 (0.008)	0.35 (0.006)	0.42 (0.001)*	0.51 (< 0.001)*

Note. ns = nonsignificant correlation ($p > .05$); * = significant correlation with a threshold of $p = .0025$ given by the Bonferroni correction for multiple comparisons; nd = correlation not calculated.

Table B
Forward stepwise regressions for cognitive and affective MASC, with measures of interest as predictors.

	Step	Predictors	R2	F	β	p
Cognitive ToM	1	Episodic memory	0.20	14.39	0.45	< 0.001
	2	Episodic memory	0.26	6.59	0.33	0.013
		Processing speed / Attention		4.53	0.27	0.037
Affective ToM	1	Facial emotion recognition	0.37	33.40	0.60	< 0.001
	2	Facial emotion recognition	0.42	16.49	0.47	< 0.001
		Inhibition		4.95	- 0.26	0.030

Table C
Age-related decrease in grey-matter volume ($p_{FWE} < 0.05$, $k > 100$).

Label	MNI coordinates			z value	k	Brodmann area
	x	y	z			
Frontal superior medial L	0	45	24	7.67	8543	9/32
Anterior cingulum R	-27	-62	-28	7.22	13.731	19/0
Cerebellum Lobule VI L						
Cerebellum Crus I L	-24	16	-28	6.48	1801	38/48/47
Superior temporal pole L						
Insula L	45	-14	9	6.32	5375	48
Inferior frontal / Orbitofrontal L						
Heschl's R	-54	-58	20	6.04	725	21
Insula R						
Middle temporal L	64	-32	0	5.59	478	21
Middle temporal R	-8	-24	44	5.47	639	23
Middle cingulum R	44	-42	56	5.42	246	2/40
Inferior parietal R	-28	4	-9	5.26	207	48
Supramarginal R						
Putamen L	15	-34	2	5.24	230	27
Thalamus R	50	51	3	5.20	188	46
Hippocampus R						
Middle frontal R	22	12	12	5.20	154	48
Caudate R	57	-57	36	5.09	298	39
Angular R						

Note. k = number of voxels in the cluster; L = left; R = right.

Table D.1
Brain regions correlated with cognitive MASC performances ($p < .001$ uncorrected, $k > 100$).

Label	MNI coordinates			z value	k	Brodmann area
	x	y	z			
Superior temporal pole R	33	-14	-33	4.47	1392	20/38
Insula R						
Superior temporal R	52	-45	22	4.37	1025	42/39
Angular R						
Superior parietal R	32	-72	48	4.24	505	7
Middle frontal R	28	30	42	4.20	5170	9/24
Middle cingulum R						
Superior temporal pole L	-26	12	-28	3.97	286	38
Middle frontal Orbitofrontal L	-26	39	-14	3.93	752	11
Superior frontal R	21	54	38	3.91	292	9
Inferior frontal Triangularis R	44	45	-3	3.89	517	47
Middle temporal L	-48	-58	22	3.84	274	39/41
Angular L						
Caudate R	22	8	18	3.71	340	48
Cerebellum Lobule VI L	-32	-60	-28	3.63	1914	37

Note. k = number of voxels in the cluster; L = left; R = right.

Table D.2
Brain regions correlated with affective MASC performances ($p < .001$ uncorrected, $k > 100$).

Label	MNI coordinates			z value	k	Brodmann area
	x	y	z			
Cerebellum Lobule VI L	-36	-66	-24	4.46	2642	19
Cerebellum Crus I						
Inferior frontal operculum R	48	15	14	4.42	1019	48
Posterior cingulum L	-3	-39	27	4.26	4445	23/10
Medial frontal medial superior						
Middle temporal pole L	-42	-58	22	4.23	845	39
Angular L						
Supramarginal R	60	-26	28	4.20	1876	48
Superior parietal R	20	-54	72	4.06	152	5
Supramarginal L	-56	-36	29	4.00	1843	40
Inferior parietal L						
Inferior temporal R	51	3	-44	3.98	318	20
Precuneus R	9	-60	46	3.97	1168	5
Inferior parietal R	46	-42	56	3.96	182	40
Angular R	54	-64	26	3.92	597	39
Inferior temporal L	-39	-3	-34	3.78	163	20
Superior frontal R	26	26	52	3.75	386	8
Putamen L	-24	14	2	3.47	650	48

Note. k = number of voxels in the cluster; L = left; R = right.

Table E
Positive correlations between grey-matter volume and cognitive MASC performances with measures of interest as covariates ($p < .001$ uncorrected, $k > 100$).

Label	MNI coordinates			z value	k	Brodmann area
	x	y	z			
Inferior frontal Orbitofrontal R	40	42	-4	3.86	168	47
Middle frontal R						
Superior frontal R	21	54	38	3.85	114	9
Superior temporal pole R	33	14	-33	3.78	348	20
Middle frontal L	-26	46	10	3.71	109	47
Fusiform R	30	-32	-21	3.59	126	37
Supramarginal R	50	-39	24	3.58	117	48/42
Superior temporal R						

Appendix B. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2019.103588>.

References

- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971–2984. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>.
- Aviezer, H., Bentin, S., Dudarev, V., & Hassin, R. R. (2011). The automaticity of emotional face-context integration. *Emotion*, *11*(6), 1406–1414. <https://doi.org/10.1037/a0023578>.
- Baez, S., García, A. M., & Ibanez, A. (2016). The social context network model in psychiatric and neurological diseases. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 30, pp. 379–396). < https://doi.org/10.1007/97854_2016_443 > .
- Baez, S., Herrera, E., Villarin, L., Theil, D., Gonzalez-Gadea, M. L., Gomez, P., ... Ibañez, A. M. (2013). Contextual social cognition impairments in schizophrenia and bipolar Disorder. *PLoS ONE*, *8*(3), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057664>.
- Baez, S., Rattazzi, A., Gonzalez-Gadea, M. L., Torralva, T., Vigliecca, N. S., Decety, J., ... Ibanez, A. (2012). Integrating intention and context: Assessing social cognition in adults with Asperger syndrome. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*(November), 1–21. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00302>.
- Bailey, P. E., & Henry, J. D. (2008). Growing less empathic with age: Disinhibition of the self-perspective. *The Journals of Gerontology Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *63*(4), P219–P226. <https://doi.org/10.1093/geronb/63.4.P219>.
- Bailey, P. E., Henry, J. D., & Von Hippel, W. (2008). Empathy and social functioning in late adulthood. *Ageing & Mental Health*, *12*(4), 499–503. <https://doi.org/10.1080/13607860802224243>.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Jolliffe, T. (1997). Is there a “language of the eyes”? Evidence from normal adults, and adults with autism or Asperger Syndrome. *Visual Cognition*, *4*(3), 311–331. <https://doi.org/10.1080/713756761>.
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social the moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, *51*(6), 1173–1182. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.51.6.1173>.
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex* (New York, N. Y. : 1991), *19*(12), 2767–2796. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055>.
- Bottiroli, S., Cavallini, E., Ceccato, I., Vecchi, T., & Lecce, S. (2016). Theory of mind in aging: Comparing cognitive and affective components in the faux pas test. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *62*, 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.09.009>.
- Brothers, L., & Ring, B. (1992). A neuroethological framework for the representation of minds. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*(2), 107–118. <https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.2.107>.
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(2), 49–57. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2006.11.004>.
- Buhlmann, U., Wacker, R., & Dziobek, I. (2015). Inferring other people's states of mind: Comparison across social anxiety, body dysmorphic, and obsessive-compulsive disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, *34*, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.06.003>.
- Burgess, P. W., Alderman, N., Volle, E., Benoit, R. G., & Gilbert, S. J. (2009). Mesulam's frontal lobe mystery re-examined. *Restorative Neurology and Neuroscience*. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0511>.
- Carrington, S. J., & Bailey, A. J. (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human Brain Mapping*, *30*(8), 2313–2335. <https://doi.org/10.1002/hbm.20671>.
- Carstensen, L. L., Fung, H. H., & Charles, S. T. (2003). Socioemotional selectivity theory and the regulation of emotion in the second half of life. *Motivation and Emotion*, *27*(2), 103–123. <https://doi.org/10.1023/A:1024569803230>.
- Cassidy, B. S., & Gutchess, A. H. (2012). Structural variation within the amygdala and ventromedial prefrontal cortex predicts memory for impressions in older adults. *Frontiers in Psychology*, *3*, 319. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00319>.
- Castelli, I., Pini, A., Alberoni, M., Liverta-Sempio, O., Baglio, F., Massaro, D., ... Nemni, R. (2011). Mapping levels of theory of mind in Alzheimer's disease: A preliminary study. *Ageing & Mental Health*, *15*(2), 157–168. <https://doi.org/10.1080/13607863.2010.513038>.
- Cavallini, E., Lecce, S., Bottiroli, S., Palladino, P., & Pagnin, A. (2013). Beyond false belief: Theory of mind in young, young-old, and old-old adults. *International Journal of Aging & Human Development*, *76*(3), 181–198. <https://doi.org/10.2190/AG.76.3.a>.
- Chaby, L., Hupont, I., Avril, M., Luherne-du Boullay, V., & Chetouani, M. (2017). Gaze behavior consistency among older and younger adults when looking at emotional faces. *Frontiers in Psychology*, *8*(APR), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00548>.
- Charlton, R. A., Barrick, T. R., Markus, H. S., & Morris, R. G. (2009). Theory of mind associations with other cognitive functions and brain imaging in normal aging. *Psychology and Aging*, *24*(2), 338–348. <https://doi.org/10.1037/a0015225>.
- Duclos, H., Desgranges, B., Eustache, F., & Laisney, M. (2018). Impairment of social cognition in neurological diseases. *Revue Neurologique*, *174*(4), 190–198. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROL.2018.03.003>.
- Duclos, H., Bejanin, A., Eustache, F., Desgranges, B., & Laisney, M. (2018). Role of context in affective theory of mind in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *119*, 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.08.025>.
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). Age effects on different components of theory of mind. *Consciousness and Cognition*, *20*(3), 627–642. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.10.025>.
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., ... Convit, A. (2006). Introducing MASC: A movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*(5), 623–636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0>.
- Fischer, A. L., O'Rourke, N., & Loken Thornton, W. (2016). Age differences in cognitive and affective theory of mind: Concurrent contributions of neurocognitive performance, sex, and pulse pressure. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *72*(1), 71–81. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw088>.
- Fretland, R. A., Andersson, S., Sundet, K., Andreassen, O. A., Melle, I., & Vaskinn, A. (2015). Theory of mind in schizophrenia: Error types and associations with symptoms. *Schizophrenia Research*, *162*(1–3), 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.024>.
- Frith, C. D., & Frith, U. (2006). The neural basis of mentalizing. *Neuron*, *50*(4), 531–534. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.05.001>.
- Frith, U., & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *358*(1431), 459–473. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1218>.
- García, A. M., & Ibañez, A. (2014). Two-person neuroscience and naturalistic social communication: The role of language and linguistic variables in brain-coupling research. *Frontiers Psychiatry*, *5*(AUG), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00124>.
- German, T. P., & Hehman, J. A. (2006). Representational and executive selection resources in “theory of mind”: Evidence from compromised belief-desire reasoning in old age. *Cognition*, *101*(1), 129–152. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2005.05.007>.
- Godefroy, O. & Groupe de réflexion sur l'évaluation des fonctions exécutives. (2008). Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : évaluation en pratique clinique. Solal. Retrieved from < <http://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782353270378-fonctions-executives-et-pathologies-neurologiques-et-psychiatriques> > .
- Hassabis, D., Spreng, R. N., Rusu, A. A., Robbins, C. A., Mar, R. A., & Schacter, D. L. (2013). Imagine all the people: How the brain creates and uses personality models to predict behavior. *Cerebral Cortex*, *24*(8), 1979–1987. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht042>.
- Hocking, R. R. (1976). A biometrics invited paper. The analysis and selection of variables in linear regression. *Biometrics*, *32*(1), 1. <https://doi.org/10.2307/2529336>.
- Ibañez, A., & Manes, F. (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, *78*(17), 1354–1362. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182518375>.
- Isoda, M., & Noritake, A. (2013). What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? *Frontiers in Neuroscience* (7 DEC), <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00232>.
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A. T., Nowak, D. A., Dafotakis, M., Bangard, C., ... Kessler, J. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: A TMS study. *Cortex*, *46*(6), 769–780. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.010>.
- Kalpouras, G., Chételat, G., Baron, J. C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., ... Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*, *30*(1), 112–124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.019>.
- Kraemer, M., Herold, M., Uekermann, J., Kis, B., Wiltfang, J., Daum, I., ... Abdel-Hamid, M. (2013). Theory of mind and empathy in patients at an early stage of relapsing remitting multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *115*(7), 1016–1022. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.10.027>.
- Krendl, A. C., & Ambady, N. (2010). Older adults' decoding of emotions: role of dynamic versus static cues and age-related cognitive decline. *Psychology and Aging*, *25*(4), 788–793. <https://doi.org/10.1037/a0020607>.
- Le Bouc, R., Lenfant, P., Delbecq, X., Ravasi, L., Lebert, F., Semah, F., & Pasquier, F. (2012). My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, *135*(10), 3026–3038. <https://doi.org/10.1093/brain/aws237>.
- Li, X., Wang, K., Wang, F., Tao, Q., Xie, Y., & Cheng, Q. (2013). Aging of theory of mind: The influence of educational level and cognitive processing. *International Journal of Psychology: Journal International de Psychologie*, *48*(4), 715–727. <https://doi.org/10.1080/00207594.2012.673724>.
- Mar, R. A. (2011). The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annual Review of Psychology*, *62*(1), 103–134. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120709-145406>.
- Mattis, S. (1988). *Dementia rating scale professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J., & Kinch, J. (2003). Tasit. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *18*(3), 219–238. <https://doi.org/10.1097/00001199-200305000-00001>.
- Mitchell, R. L. C., & Phillips, L. H. (2015). The overlapping relationship between emotion perception and theory of mind. *Neuropsychologia*, *70*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.018>.

- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A., & Gallinat, J. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 123(1–3), 264–269. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.08.017>.
- Montepare, J., Koff, E., Zaitchik, D., & Albert, M. (1999). The use of body movements and gestures as cues to emotions in younger and older adults. *Journal of Nonverbal Behavior*, 23(2), 133–152. <https://doi.org/10.1023/A:1021435526134>.
- Moran, J. M. (2013). Lifespan development: The effects of typical aging on theory of mind. *Behavioural Brain Research*, 237(1), 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.020>.
- Noh, S. R., & Isaacowitz, D. M. (2013). Emotional faces in context: Age differences in recognition accuracy and scanning patterns. *Emotion*, 13(2), 238–249. <https://doi.org/10.1037/a0030234>.
- Olson, I. R., McCoy, D., Klobusicky, E., & Ross, L. A. (2013). Social cognition and the anterior temporal lobes: A review and theoretical framework. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(2), 123–133. <https://doi.org/10.1093/scan/nss119>.
- Overvalle, F. Van, Baetens, K., Mariën, P., & Vandekerckhove, M. (2014). Social cognition and the cerebellum: A meta-analysis of over 350 fMRI studies. *NeuroImage*, 86, 554–572. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.033>.
- Perner, J., Kloof, D., & Gornik, E. (2007). Episodic memory development: Theory of mind is part of re-experiencing experienced events. *Infant and Child Development*, 16(5), 471–490. <https://doi.org/10.1002/icd.517>.
- Phillips, L. H., Bull, R., Allen, R., Insch, P., Burr, K., & Ogg, W. (2011). Lifespan aging and belief reasoning: Influences of executive function and social cue decoding. *Cognition*, 120(2), 236–247. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2011.05.003>.
- Pinto, J. M., & Neri, A. L. (2017). Trajectories of social participation in old age: A systematic literature review. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 20(2), 2006–2009. <https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.160077>.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Premack and Woodruff: Chimpanzee theory of mind. *Behavioral and Brain Sciences*, 4(1978), 515–526.
- Radecki, M. A., Cox, S. R., & MacPherson, S. E. (2019). Theory of mind and psychosocial characteristics in older men. *Psychology and Aging*, 34(1), 145–151. <https://doi.org/10.1037/pag0000324>.
- Rakoczy, H., Harder-Kasten, A., & Sturm, L. (2011). The decline of theory of mind in old age is (partly) mediated by developmental changes in domain-general abilities. *British Journal of Psychology*, 103(1), 58–72. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.2011.02040.x>.
- Redcay, E., Dodell-Feder, D., Mavros, P. L., Kleiner, M., Pearrow, M. J., Triantafyllou, C., ... Saxe, R. (2013). Atypical brain activation patterns during a face-to-face joint attention game in adults with autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping*, 34(10), 2511–2523. <https://doi.org/10.1002/hbm.22086>.
- Rieu, D., Bachoud-Lévi, A.-C., Laurent, A., Jurion, E., & Dalla Barba, G. (2006). French adaptation of the Hopkins Verbal Learning Test. Retrieved from *Revue Neurologique*, 162(6–7), 721–728. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16840980>>.
- Ross, R. S., LoPresti, M. L., Schon, K., & Stern, C. E. (2013). Role of the hippocampus and orbitofrontal cortex during the disambiguation of social cues in working memory. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 13(4), 900–915. <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0170-x>.
- Samson, D., Apperly, I. A., Chiavarino, C., & Humphreys, G. W. (2004). Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nature Neuroscience*, 7(5), 499–500. <https://doi.org/10.1038/nn1223>.
- Sandoz, M., Démonet, J.-F., & Fossard, M. (2014). Theory of mind and cognitive processes in aging and Alzheimer type dementia: A systematic review. *Aging & Mental Health*, 18(7), 815–827. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.899974>.
- Saxe, R., Moran, J. M., Scholz, J., & Gabrieli, J. (2006). Overlapping and non-overlapping brain regions for theory of mind and self reflection in individual subjects. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 1(3), 229–234. <https://doi.org/10.1093/scan/nsi034>.
- Schilbach, L., Timmermans, B., Reddy, V., Costall, A., Bente, G., Schlicht, T., & Vogeley, K. (2013). Toward a second-person neuroscience. *Behavioral and Brain Sciences*, 36(4), 1–77. <https://doi.org/10.1017/S0140525X12000660>.
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 42, 9–34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.009>.
- Seghier, M. (2013). The angular gyrus: Multiple functions and multiple subdivisions. *The Neuroscientist*, 19(1), 43–61. <https://doi.org/10.1177/1073858412440596>.
- Sharp, C., Pane, H., Ha, C., Venta, A., Sturek, J., & Fonagy, P. (2011). Theory of mind and emotion with borderline traits. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50, 563–574. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.017>.
- Slessor, G., Phillips, L. H., & Bull, R. (2007). Exploring the specificity of age-related differences in theory of mind tasks. *Psychology and Aging*, 22(3), 639–643. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.3.639>.
- Slessor, G., Venturini, C., Bonny, E. J., Insch, P. M., Rokaszewicz, A., & Finnerty, A. N. (2014). Specificity of age-related differences in eye-gaze following: Evidence from social and nonsocial stimuli. *Journals of Gerontology – Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 71(1), 11–22. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu088>.
- Spreng, R. N., & Mar, R. A. (2012). I remember you: A role for memory in social cognition and the functional neuroanatomy of their interaction. *Brain Research*, 512(1428), <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.12.024>.
- Spreng, R. N., Mar, R. A., & Kim, A. S. N. (2009). The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: A quantitative meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(3), 489–510. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.21029>.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(5), 640–656. <https://doi.org/10.1162/089892998562942>.
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: Lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 401–433. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135220>.
- Sullivan, S., & Ruffman, T. (2004). Social understanding: How does it fare with advancing years? *British Journal of Psychology* (London, England: 1953), 95(Pt1), 1–18. <https://doi.org/10.1348/000712604322779424>.
- Sze, J. A., Goodkind, M. S., Gyurak, A., & Levenson, R. W. (2012). Aging and emotion recognition: Not just a losing matter. *Psychology and Aging*, 27(4), 940–950. <https://doi.org/10.1037/a0029367>.
- Terribilli, D., Schaufelberger, M. S., Duran, F. L. S., Zanetti, M. V., Curiati, P. K., Menezes, P. R., ... Busatto, G. F. (2011). Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. *Neurobiology of Aging*, 32(2), 354–368. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.008>.
- Tingley, D., Yamamoto, T., Hirose, K., Keele, L., & Imai, K. (2014). mediation: R package for causal mediation analysis. *Journal of Statistical Software*, 59(5), 1–38. <https://doi.org/10.18637/jss.v059.i05>.
- Uddin, L. Q., Molnar-Szakacs, I., Zaidel, E., & Iacoboni, M. (2006). rTMS to the right inferior parietal lobule disrupts self-other discrimination. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 1(1), 65–71. <https://doi.org/10.1093/scan/nsi003>.
- van der Schalk, J., Hawk, S. T., Fischer, A. H., & Dooze, B. (2011). Moving faces, looking places: Validation of the Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (ADFES). *Emotion*, 11(4), 907–920. <https://doi.org/10.1037/a0023853>.
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary score: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 18(2), 332–339. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.2.332>.
- Wang, Y., & Su, Y. (2006). Theory of mind in old adults: The performance on Happé's stories and Faux Pas Stories. *PSYCHOLOGIA – An International Journal of Psychology in the Orient*, 49(4), 228–237. <https://doi.org/10.2117/psysoc.2006.228>.
- Wang, Yin, Metoki, A., Alm, K. H., & Olson, I. R. (2017). White matter and social cognition. *BioRxiv*, 179473. <https://doi.org/10.1101/179473>.
- Wang, Z., & Su, Y. (2013). Age-related differences in the performance of theory of mind in older adults: A dissociation of cognitive and affective components. *Psychology and Aging*, 28(1), 284–291. <https://doi.org/10.1037/a0030876>.
- Wechsler, D. (2000). *Manuel de la WAIS-III*. Paris: ECPA.
- Wilkie, R., Blagojevic-Bucknall, M., Belcher, J., Chew-Graham, C., Lacey, R. J., & McBeth, J. (2016). Widespread pain and depression are key modifiable risk factors associated with reduced social participation in older adults: A prospective cohort study in primary care. *Medicine*, 95(31), e4111. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004111>.
- Wolkenstein, L., Schönenberg, M., Schirm, E., & Hautzinger, M. (2011). I can see what you feel, but I can't deal with it: Impaired theory of mind in depression. *Journal of Affective Disorders*, 132(1–2), 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.010>.
- Yeh, Z.-T. (2013). Role of theory of mind and executive function in explaining social intelligence: A structural equation modeling approach. *Aging & Mental Health*, 17(5), 527–534. <https://doi.org/10.1080/13607863.2012.758235>.
- Zahn, R., Moll, J., Paiva, M., Garrido, G., Krueger, F., Huey, E. D., & Grafman, J. (2009). The neural basis of human social values: Evidence from functional MRI. *Cerebral Cortex*, 19, 276–283. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn080>.
- Zaitchik, D., Walker, C., Miller, S., LaViolette, P., Feczko, E., & Dickerson, B. C. (2010). Mental state attribution and the temporoparietal junction: an fMRI study comparing belief, emotion, and perception. *Neuropsychologia*, 48(9), 2528–2536. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.031>.
- Ziaei, M., Burianová, H., von Hippel, W., Ebner, N. C., Phillips, L. H., & Henry, J. D. (2016). The impact of aging on the neural networks involved in gaze and emotional processing. *Neurobiology of Aging*, 48, 182–194. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.026>.

3.3. Etude 2

Effects of grey and white matter damages on
behavioural disorders, theory of mind and general
aspects of cognition in frontotemporal lobar dementias

3.3.1. Introduction de l'Étude 2

Le vieillissement de la population a pour corollaire un accroissement des pathologies du cerveau et des syndromes apparentés à la maladie d'Alzheimer, comme les DLFT. La DFT et la DS sont deux des trois entités syndromiques recouvertes par le concept de DLFT (Gorno-Tempini *et al.*, 2011; Rascovsky *et al.*, 2011).

Elles se caractérisent par une perte commune des cellules neuronales et gliales dans les lobes frontaux et temporaux mais se démarquent aussi l'une de l'autre par leurs atteintes respectives. L'étude de Rosen et collaborateurs (2002), notamment, a souligné les patterns atrophiques frontaux plus marqués dans la DFT (notamment du dlPFC) versus temporaux dans la DS (comprenant le lobe temporal antérieur, amygdale et hippocampe). Ces résultats ont été largement appuyés au travers des différentes techniques d'imagerie permettant l'étude de la substance grise qui ont permis d'associer chacune de ces affections à un réseau spécifique d'un point de vue anatomo-fonctionnel. Dans le cas de la DFT, les altérations fronto-insulaires ont ainsi été mises en relation avec le réseau de la saillance (Agosta *et al.*, 2015; Filippi *et al.*, 2013; Seeley *et al.*, 2009; Seeley *et al.*, 2008; Zhou *et al.*, 2010) tandis que celles observées dans la DS ont été rattachées au réseau sémantique (Agosta *et al.*, 2010; Fletcher & Warren, 2011; Galantucci *et al.*, 2011). Au regard des régions qu'ils impliquent et des fonctions qu'ils soutiennent, l'atteinte privilégiée de ces réseaux semble en mesure de rendre compte des difficultés exécutives et socio-émotionnelles dans la DFT et sémantiques dans la DS.

L'étude de ces patterns du point de vue de la connectivité structurale apporte des arguments supplémentaires en ce sens. Malgré quelques différences dues aux techniques et aux métriques utilisées, les études, notamment longitudinales, s'accordent sur la consistance des atteintes rapportées dans les DLFT. La DFT serait particulièrement associée à des changements de diffusivité au sein du CC, de l'ACR et du cingulum en plus des atteintes relatives aux faisceaux qui prennent leur origine dans les lobes frontaux et se projettent vers les structures temporales

(FU) et pariétales (SLF) (Elahi *et al.*, 2017; Kassubek *et al.*, 2018; Mahoney *et al.*, 2014; Yu & Lee, 2019). Selon ces études, ces anomalies joueraient un rôle prépondérant dans le tableau clinique de la DFT, en particulier sur le versant exécutif. Chez les patients DS, ce sont les faisceaux tels que le FU, l'ILF et l'IFOF, dont les trajectoires empruntent les axes temporaux, qui seraient les plus affectés et pourraient sous-tendre leurs difficultés sémantiques (Agosta *et al.*, 2012; Agosta *et al.*, 2015; Whitwell *et al.*, 2010). De façon intéressante, les structures susmentionnées sont désormais connues pour appartenir en parallèle aux différents réseaux de substance blanche qui sous-tendent les processus de la cognition sociale (Wang *et al.*, 2017). Dans les DLFT, la dégradation des capacités de la cognition sociale, en particulier de la TdE, a été pensée comme un vecteur potentiel de la survenue des atteintes comportementales. La double implication des fibres de la substance blanche que nous évoquons remet d'elle-même sur la table la question de la contribution du fonctionnement cognitif général aux déficits de la cognition sociale.

Certaines études prenant appui sur l'exploration de la substance grise ont suggéré que le dysfonctionnement exécutif observé chez les patients DFT et les difficultés sémantiques des patients DS pouvaient contribuer aux déficits de TdE, sans pour autant les expliquer dans leur entièreté (Duval *et al.*, 2012; Irish *et al.*, 2014; Le Bouc *et al.*, 2012). La nature de ces liens, reste toutefois à éclairer, en particulier quant aux anomalies de la substance blanche qui restent dans ce contexte relativement sous-explorées. Dans les études anatomiques, la connectivité structurale peut pourtant apporter des informations supplémentaires en mettant notamment en lien les régions corticales ou sous-corticales par des faisceaux qui les relient. L'identification des structures grises et blanches relatives aux déficits de la TdE, à celui du fonctionnement cognitif plus général, et au dysfonctionnement conjoint de ces processus pourrait améliorer notre compréhension quant aux diverses origines des troubles du comportement.

C'est précisément dans cette perspective exploratoire que s'inscrit la deuxième étude de cette thèse.

3.3.2. Article en préparation

Effects of grey and white matter damages on behavioural disorders, theory of mind and general aspects of cognition in frontotemporal dementias

Rémi Laillier, Béatrice Desgranges, Richard Levy, Harmony Duclos, Serge Belliard, Vincent de La Sayette, Francis Eustache, Mickaël Laisney*, Shailendra Segobin*

Article en préparation

* Have equally contributed

Corresponding author :

Dr Béatrice Desgranges

Laboratoire de Neuropsychologie et Imagerie de la mémoire humaine

Normandie Univ, UNICAEN, EPHE, INSERM, U1077

Pôle des Formations et de Recherche en Santé 2

F-14032 Caen Cedex

France

E-mail : beatrice.desgranges@unicaen.fr

Introduction

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) refers to a clinicopathological heterogeneous neurodegenerative disorder marked by a selective neuronal loss and gliosis within the frontal and temporal lobes (Olney *et al.*, 2017). Among FTLD, the Fronto-Temporal Dementia (FTD) is the most common variant. FTD patients present severe executive dysfunction (Piguet *et al.*, 2011) and early progressive deterioration of personality and behaviour (Rascovsky *et al.*, 2011). The semantic dementia (SD) also called semantic variant of primary progressive aphasia is characterized by an insidious loss of semantic memory, the system mediating knowledge about meanings of words, objects and concepts (Gorno-Tempini *et al.*, 2011). Behavioral and personality changes in SD occur later with disease progression (Hodges and Patterson, 2007; Rohrer *et al.*, 2010), but strongly resemble those exhibited by FTD (Shany-Ur and Rankin, 2011; Kertesz and Harciarek, 2014).

Although both syndromes partly rely on common brain alterations, structural and functional imaging studies have identified and associated largescale brain network dysfunctions to each pathology. In one hand, FTD is well-characterized by predominant medial prefrontal and fronto-insular alterations (Rabinovici *et al.*, 2007; Seeley *et al.*, 2008) associated to the so-called salience network, *i.e.* that guides behaviour by processing of emotionally and socially relevant informations, and neighboring supervisory executive-control and frontoparietal networks (Seeley *et al.*, 2007; Seeley, 2008; Hafkemeijer *et al.*, 2016). In the other hand, chiefly focal and asymmetric inferior and anterior temporal alterations observed in SD have been consistently associated with semantic network disruption, instantiating the integration of specific multimodal informations into coherent concepts (Agosta *et al.*, 2010; Fletcher and Warren, 2011). Differential involvement of these networks through grey (Seeley *et al.*, 2009; Zhou *et al.*, 2010; Irish *et al.*, 2011; Raj *et al.*, 2012) and white matter studies (Whitwell *et al.*, 2010; Agosta *et al.*, 2012, 2015; Elahi *et al.*, 2017) may provide brain substrates for social cognition deficits and behavioural disturbances in these syndromes.

A growing body of evidence have highlighted the role of impaired social cognition skills, subserved through a fronto-insular-temporal network according to neuroanatomic pathway modelisation (Ibañez and Manes, 2012), in the emergence of socioemotional deficits and abnormal social behaviour in FTLD. Particular focus has been made on Theory of Mind (ToM), the core and the most investigated component of social cognition whose deficits have been assumed to be related to social dysfunctions in FTD and SD (Gregory *et al.*, 2002; Kipps *et al.*,

2009; Duval *et al.*, 2012). ToM is defined as the ability to infer people's mental states (Premack and Woodruff, 1978), that enables individuals to predict, anticipate and interpret behaviour, that is essential for regulating social interactions (Beer and Ochsner, 2006).

However, the contribution of non-social cognitive impairments specific to FTD and SD diseases in supporting abnormal social behaviour, whether due to their impact on ToM functioning or beyond, remains to be clarified. Particularly, grey matter explorations have shown that both executive and semantic clinical features relative to those patients can contribute to – but not necessarily fully explain – ToM deficits (Torralva *et al.*, 2009; Duval *et al.*, 2012; Le Bouc *et al.*, 2012; Irish *et al.*, 2014). Several studies using diffusor tensor imaging technique (DTI) have made the distinction between FTD and SD (Whitwell *et al.*, 2010; Agosta *et al.*, 2012, 2015; Elahi *et al.*, 2017) in order to describe their own abnormalities. Furthermore, while previous reports have underlined the role of white matter tracts in social cognition (Wang *et al.*, 2017), semantic processes in SD (Agosta *et al.*, 2010) and executive functioning in FTD (Tartaglia *et al.*, 2012), interrelatedness between social cognition and semantic/executive processes regarding white matter integrity have been less explored.

Taking into account the weight of semantic and executive difficulties as nuisance covariate in their analyses, a comparison study aimed to highlight white matter correlates specific to social cognition impairments in FTD and SD (Downey *et al.*, 2015). Authors discussed white matter signatures of impaired social cognition as 'transyndromic' substrates for the overlapping behavioural deficits in FTD and SD. However, it is of interest to mention they didn't report correlates of ToM subtest by contrasting both pathologies, notably considering fractional anisotropy (FA), considered as the best to discriminate pathologies (Mahoney *et al.*, 2014). In the light of this study, a particular point of interest should be raised in the perspective to grasp linkages between behaviour disorders, ToM and other cognitive processes involved in ToM. Common brain alterations can be differentially involved in cognitive impairments and have to be investigated in addition to specific ones. The latter could be viewed as the respective semantic and executive clinical features that characterize both syndromes and can contribute to their ToM and behavioural deficits.

The aim of the present study was to describe and compare patterns of FA abnormalities and of white and grey matter atrophies using whole-brain voxel-based morphometry analyses on these two modalities, to highlight both shared and specific brain alterations in SD and FTD. We were interested in the common and specific brain abnormalities in SD and FTD that would be related to cognitive and behavioral characteristics of both these groups of patients. From highlighted

brain damages, we performed correlations analyses with ToM, semantic and executive functioning as well as with behaviour disorders in order to explore how these dimensions are interconnected.

Materials and methods

Population

Fifty-seven participants, 16 SD patients (7 females), 11 FTD patients (4 females) and 30 healthy controls (17 females) were included in this cross-sectional study. SD and FTD patients were enrolled through French memory centers at University Hospitals Centers of Caen, Paris, Rennes, and Rouen (France).

Patient diagnoses were established by senior neurologists, based on extensive clinical investigations including cognitive assessment and structural brain neuroimaging within multidisciplinary teams. SD patients complied with Gorno-Tempini et al. (2011) diagnostic criteria and FTD patients were diagnosed based upon the consensus criteria established by Rascovsky et al. (2011). SD mostly presented bilateral anterior temporal lobe (ATL) atrophy on structural MRI and exhibit progressive loss of word meaning with significant naming and comprehension impairments, and relatively intact day-to-day memory. Atypical features such as prosopagnosia and right dominant atrophy profiles were not considered as exclusion criteria. Patients with behavioural variant FTD presented decline in behaviour and interpersonal functioning, loss of insight, apathy and increased emotional blunting.

Healthy controls were recruited locally as spouses/carers when it was possible to match with the demographics of patients, *i.e.* for age and level of education, or from a local volunteer research panel in order to meet with. All the control participants scored better than 26 at the Montreal Cognitive Assessment (Nasreddine *et al.*, 2005).

None of the participants had a history of alcoholism, head trauma, other neurological or psychiatric illness, or systematic diseases that might affect brain function. All participants were informed about the study approved by the local ethics committee (CPP Nord Ouest III) prior to their inclusion and provided their written informed consent. All participants underwent the following cognitive and imaging examinations which took place in one of the two centres of investigation: Cyceron, biomedical imaging platform (Caen) or Brain and Spine Institute (Paris). This research (PHRC, ID-RCB: 2011-A00681-40) was supported by the French Ministry of Health.

Neuropsychological examination

Overall cognitive functioning was assessed using the MoCA that measures different cognitive domains (memory, visuospatial abilities, executive functioning, attention, language and orientation).

Exploration of executive functions included 3 tasks assessing inhibitory processing, cognitive flexibility, and the ability to detect and attain a rule. The inhibitory processing was assessed by the difference between the time of processing of the interference condition and the time of processing of the denomination condition of the Stroop test (Godefroy & GREFEX, 2008), the cognitive flexibility was assessed by the difference in reaction time between the part B and A of the Trail making test (Godefroy & GREFEX, 2008), and the ability to detect and attain a rule was assessed by the total number of errors on the Brixton Spatial Anticipation test (Burgess & Shallice, 1997).

Semantic memory was assessed using the number of correct words generated in 2 minutes in a semantic fluency tasks (Godefroy & GREFEX, 2008) and total number of correct answers in the denomination condition of an original semantic memory test regarding 18 concepts belonging to three semantic categories (animals, plants, and objects) (Desgranges *et al.*, 1998).

Cognitive and affective ToM components were respectively assessed using the ToM-15 (Desgranges *et al.*, 2012) and the Eyes test (Baron-Cohen *et al.*, 2001) adapted in French (Duval *et al.*, 2011). ToM-15 is a 15 items first and second-order false-belief paradigm, already used in SD (Duval *et al.*, 2012; Bejanin *et al.*, 2017) that comprised 15 short comic-strip stories, each accompanied by a comprehension question, as a control condition. Cognitive ToM score is the sum of correct answers both for the first and second order false-beliefs pairing for comprehension (/15). The Eyes test requires inferences of emotional mental states to be drawn from 20 photographs of pairs of eyes of a single person. Affective score is the number of correct answer (/20).

Finally, behavioural disorders were examined with the Frontal Behavioral Inventory (FBI, Kertesz *et al.*, 1997) taking account negative and positive behaviours.

Statistical analyses

Demographic, clinical and cognitive data were analyzed using R software. Age, level of education were compared across FTD, SD and HC groups via one-way ANOVAs followed by HSD Tukey *post-hoc* tests for N different. Variables were *a priori* plotted and checked for

distribution with a Kolmogorov-Smirnov normality test. FBI scores in SD and FTD groups were compared using Mann-Whitney U test.

Performances on neuropsychological tests were first transformed into z-scores using mean and standard deviation obtained from the HC. The sign of all variables for which high scores were in the impaired direction (such as completion time or number of errors) was reversed so that all the z-scores had the same direction: the higher the z-score, the better performance. We then computed global composite scores corresponding to the mean of z-scores for each of executive, semantic and ToM performances.

Performances to the MoCA scale of HC, SD and FTD groups were analyzed using ANCOVA with age and centre as covariates. Regarding sample sizes and the shapes of the distributions, global composite z-scores were compared using Kruskal-Wallis ANOVAs associated with multiple comparisons of mean for all groups. Demographical, neuropsychological data and global composite z-score are set out in **Table 1**. Spearman correlations, corrected for multiple comparisons at $p < 0.05$, were run to explore in each group links across executive, semantic and ToM domains, as well as their impact on behavioural disorders.

Variable	HC (n = 30) M = 13; F = 17	SD (n = 16) M = 9; F = 7	FTD (n = 11) M = 7; F = 4	Group differences	Statistics
Demographical and clinical data					
Age, years ^a	63.57 ± 5.87 [51-75]	67.31 ± 6.53 [55-80]	61.64 ± 7.66 [53-80]	HC = SD = FTD	F(2, 57) = 2.90
Education, years ^a	12.27 ± 2.79 [9-20]	12.63 ± 2.99 [9-20]	14.18 ± 3.12 [11-20]	HC = SD = FTD	F(2, 57) = 1.76
FBI Total score ^b		28.07 ± 21.99 [10-51]	27.73 ± 11.53 [11-43]	SD = FTD	P = 0.96
FBI Negative score ^b		17.07 ± 8.62 [7-35]	18.91 ± 8.65 [5-32]	SD = FTD	P = 0.55
FBI Positive score ^b		11.00 ± 6.75 [2-22]	8.82 ± 4.45 [2-32]	SD = FTD	P = 0.50
Neuropsychological examination					
Global cognitive evaluation ^c					
MoCA (/30)	27.87 ± 1.33 [26-30]	20.81 ± 4.56 [10-27]	18.73 ± 3.50 [13 - 24]	HC > SD (P < 0.001) HC > FTD (P < 0.001) SD = FTD	F(2, 57) = 46.14 (P < 0.001)
Executive z-score ^d		0.21 ± 0.88 [-1.68 - 1.23]	2.75 ± 3.06 [-6.81 - 1.11]	HC > FTD (P < 0.001) HC = SD SD = FTD	H(2, 57) = 6.48
Semantic z-score ^d		-16.58 ± 16.25 [-51.77 - 0.23]	-3.14 ± 3.17 [-9.98 - -0.84]	HC > FTD > SD (P < 0.001)	H(2, 57) = 37.96
ToM z-score ^d		-1.68 ± 1.72 [-4.50 - 1.49]	-3.11 ± 1.38 [-4.61 - -0.35]	HC > SD (P < 0.01) HC > FTD (P < 0.001) SD = FTD	H(2, 57) = 26.13

Table 1. Demographic, clinical and neuropsychological data. Mean ± standard deviation and range [minimum-maximum] are reported. *Post-hoc* Tukey for unequal sample sizes (P-values shown for when P < 0.05). ^aOne-way ANOVA followed by Tukey *Post-hoc*. ^bMann-Whitney U tests. ^cANCOVA with age and center as covariates. ^dKruskal-Wallis ANOVAs. Note: HC = Healthy controls; SD = Semantic dementia; FTD = Frontotemporal dementia; M = Males; F = Females.

Acquisition of neuroimaging data

Volumetric data

The first part of our anatomical images were collected at Cyceron centre (Caen, France). High-resolution T₁-weighted anatomical volumes were acquired on a Philips Achieva 3 T scanner (Philips Health-care/Philips Medical Systems International B.V Eindhoven, the Netherlands) using a three-dimensional fast-field echo sequence (sagittal; repetition time, 20 ms; echo time, 4.6 ms; flip angle, 10°; 180 slices; no gap, slice thickness, 1 mm; voxel size 1.5 x 1.5 x 1.5; field of view, 256 x 256 mm²; in-plane resolution = 1 x 1 mm²).

The second part of anatomical images were acquired at ICM (Paris, France). Acquisitions were performed on a Siemens Prisma Syngo 3 T scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) using a three-dimensional fast-field sequence (sagittal, repetition time, 22 ms; echo time, 6.9 ms, flip angle, 8°; 208 slices; no gap, slice thickness, 1.1 mm; voxel size 1.1 x 1.1 x 1.1; field of view, 256 x 256 mm²; in-plane resolution = 1 x 1 mm²).

DTI data

Regarding diffusion tensor imaging relative to the first centre, 70 slices (thickness: 2mm, no gap) were acquired axially using a diffusion weighted imaging spin echo sequence (32 directions at $b = 1,000$ s/mm², repetition time = 10,000ms, echo time = 82 ms, flip angle = 90°, field of view = 224 x 224 mm², matrix 112 x 112, and in-plane resolution = 2 x 2 mm². One no-diffusion weighted image (DWI) at $b = 0$ s/mm² was also acquired.

Participants imaged on the Siemens MR underwent DTI with the following parameters: 59 slices, thickness: 2.5mm, no gap, 64 directions at $b = 1,000$ s/mm², repetition time = 7300 ms, echo time = 90 ms, flip angle spatial resolution = (2.5 x 2 x 2.5) mm³; TE/TR = 90/7300ms; Bandwidth = 1580 Hz. Each DTI scan comprised 64 directions diffusion-weighted images (b value = 1000 s/mm²), 9 T₂-weighted images (b value = 0 s/mm²) and a B₀ field map.

During all acquisitions, participants were equipped with earplugs and their head was stabilized with foam pads to minimize head motion.

Processing of neuroimaging data

Volumetric data processing

The volumetric magnetic resonance imaging (MRI) data were analyzed using the Statistical Parametric Mapping software (SPM12; <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software>; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK). Preprocessing steps included segmentation of the MRI data into grey and white matter and spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI) template (voxel size = 1.5 mm³, matrix = 121 x 145 x 121). The normalized GM images were modulated by the Jacobian determinants to correct for nonlinear warping only so that the resulting brain volumes were corrected for brain size. The resulting images were smoothed by a Gaussian kernel of 8 mm full width at half maximum (FWHM). GM and WM volume density reflects cerebral macro and microstructure and numerically corresponds to the GM and WM per unit volume for each significant cluster.

DTI data processing

The DWIs were first preprocessed to create fractional anisotropy (FA) images using the FSL Diffusion Toolbox (<https://fsl/fslwiki/FTD>) that is part of FSL 5.0 toolbox for medical image analysis (Smith *et al.*, 2004). Briefly, for each subject, the DWIs were first corrected for distortions due to Eddy currents and aligned to the $b = 0$ s/mm² image using rigid-body registration for motion correction (Jenkinson *et al.*, 2002). FA images were then created by fitting a tensor model to the diffusion images. Individual FA data were aligned into MNI space using the nonlinear registration tool (FNIRT), which uses a b-spline representation of the registration warp field (Rueckert *et al.*, 1999). The resulting FA maps were resliced to matrix size of 182 x 182 x 182 and voxel size of 1 mm³ and smoothed to 6 mm FWHM prior to voxel-based statistical analyses. Numerically, FA values vary between 0 and 1. Generally, the higher the FA value, the better the microstructural integrity of the fiber within that voxel. FA is assumed to be a structural biomarker that depicts white matter (WM) disruption involving myelin, cytoskeleton, and the axons microtubule system (Pfefferbaum *et al.*, 2006).

The GM mask was obtained taking the unmodulated GM images of HC normalized to the MNI space, averaging them, and thresholding the resultant mean image at 0.5. The WM mask was obtained by taking the FA maps of HC normalized to the MNI space, averaging them, and thresholding the resultant mean image at 0.3. The resulting GM and WM mask were applied, respectively, to GM and WM analyses

Neuroimaging data analyses

Volumetric and DTI analyses

Voxel-based morphometric (VBM) ANCOVAs were conducted in SPM12 with age, center and total intracranial volume (TIV) as covariates to compare HC, SD and FTD patients both on grey and white matter volumes and on WM integrity (FA values). For each analysis, a mask was created generating the mean of healthy controls images. Significant GM and WM clusters relative to the following analyses were labeled using the automated anatomical labeling (aal) software implemented in SPM12, the John Hopkins University International Consortium for Brain Mapping (JHU-ICBM) DTI-81 WM atlas (Mori *et al.*, 2008) and manually using the MRI Atlas of Human White Matter (Oishi *et al.*, 2008).

Pattern of brain alterations in SD, FTD and FTLD

We first investigated MRI patterns of each pathology by comparing (1) SD and HC, and (2) FTD and HC. A conjunction analysis (3) was then conducted in order to describe common brain alterations in both pathologies by comparing SD/FTD and HC. Significant results are reported at $p = 0.05$, FWE-corrected for multiple comparisons with a minimal cluster size (k) of 60 voxels (200mm^3).

Pattern of specific alterations relative to SD and FTD

To explore differential MRI alterations between SD and FTD, we generated contrasts for each of MRI modalities comparing SD to FTD and vice versa. Significant results are reported at $p < 0.001$ (uncorrected for multiple comparisons) with a minimal size (k) of 100 voxels (340mm^3).

Relationships across transmodal MRI alterations and cognition

Values of significant clusters relative to common alterations (conjunction of SD and FTD alterations compared to HC), those specific to SD ($\text{SD} < \text{FTD}$) and FTD ($\text{FTD} < \text{SD}$) across MRI modalities were extracted on distinct spreadsheets, subject by subject. Pearson correlations between structural connectivity (FA values), grey and white matter volumes and neuropsychological data were then carried out for each group (HC, SD and FTD) in order to grasp differential links between MRI alterations and cognition in each pathology.

Results

Demographical, clinical and neuropsychological patterns of SD and FTD patients

Statistics relative to demographics, clinical and neuropsychological data are shown in **Table 1**. SD and FTD patients did not differ in terms of age ($P = 0.06$), level of education ($P = 0.18$). Sex was equally distributed between the groups ($\chi^2(3) = 1.58$, $P = 0.45$). Both patients groups showed overall cognitive impairment compared to HC as well as behavioral disorders. MoCA and FBI scores did not differ between the SD and FTD groups. SD and FTD patients semantic score differed from HC with significant lower performance in SD patients compared to FTD. Executive functioning was only impaired in the FTD group patients compared to HC. Both SD and FTD patients exhibited decrease in ToM performances without difference between them.

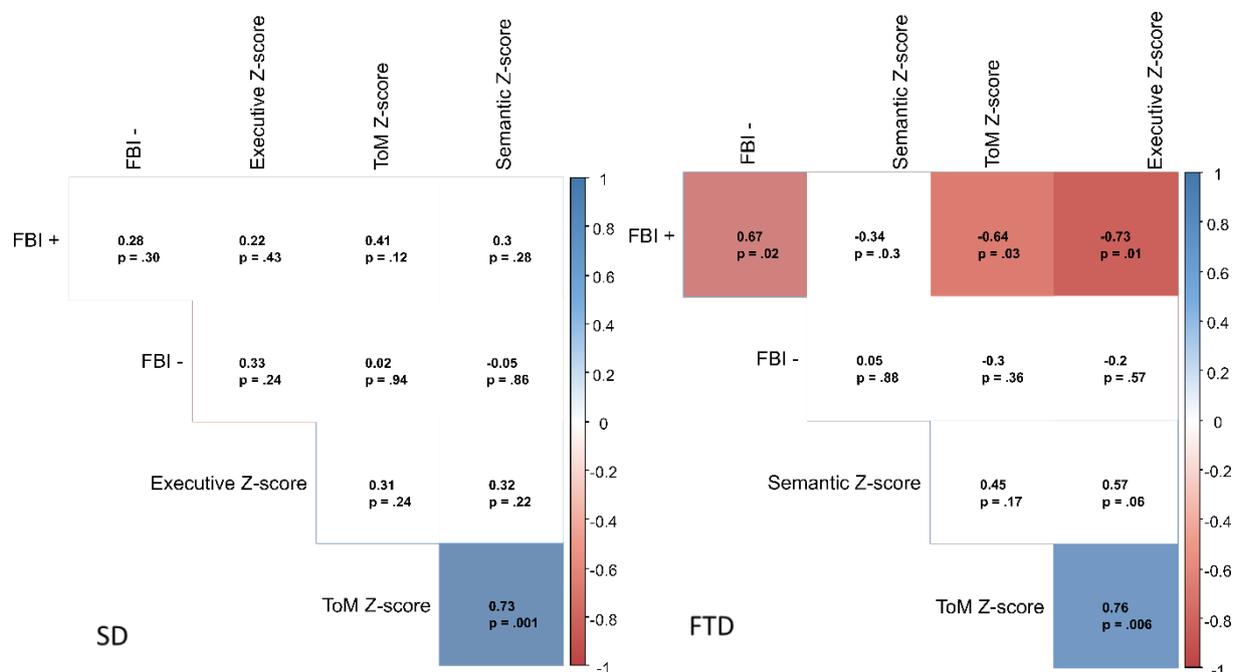


Figure 1 Links between cognitive impairments and behavioral disturbances in FTD and SD groups. Correlation matrices obtained in SD and FTD groups using Spearman method are reported with corresponding r and p-values. Significant correlations at $P < 0.05$ are shown in blue-red scale (blue for positive correlation, red for negative).

Results reported in **Figure 1** showed differential relationships between cognitive measures and behaviour disorders in each patient group. Positive FBI subscale score was negatively correlated with ToM z-score and executive z-score in FTD while no correlation was found in SD. Otherwise, ToM z-score was positively correlated with semantic z-score in the SD group and with executive z-score in the FTD group. In the HC group, we found no significant correlation between the different measures.

Neuroimaging alterations in SD and FTD relative to HC

In the SD group, compared to HC, abnormalities were circumscribed to temporal regions bilaterally. We observed lower FA values in the uncinate (UF) and the inferior longitudinal (ILF) within same clusters, the inferior and fronto-occipital fasciculi (IFOF) as well as the cingulum. These results are concordant with the temporal GM and WM atrophies extended to the orbitofrontal cortex we observed. The FTD group was mostly characterized by frontal alterations including lower FA values in corpus callosum (CC) and anterior corona radiata (ACR), especially for anterior parts, as well as the cingulum and the orbitofrontal WM. These abnormalities were associated with lower widespread frontotemporal GM volume while WM loss was further restricted to frontal lobes. **Figure 2** illustrates the patterns of brain alterations displayed by each patient group in comparison to HC.

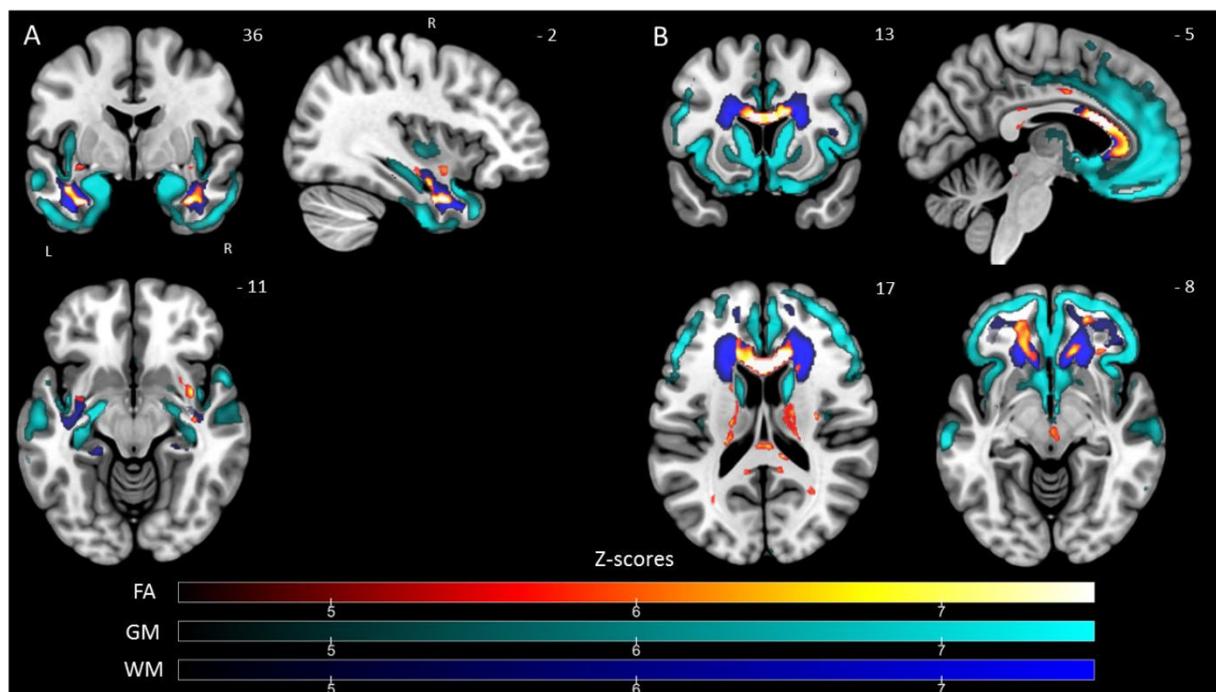


Figure 2 Patterns of voxel-based alterations in FA values, grey and white matter volumes for SD and FTD groups of patients compared to HC. (A) SD vs HC (B) FTD vs HC and (C) conjunction SD vs HC and FTD vs HC. Red to yellow scale represents patterns of altered FA values, cyan scale GM atrophy and blue scale WM atrophy. ANCOVA at $p < 0.05$, FWE, extend threshold, $k = 60$, controlled for age, level of education and centre and corrected for multiple comparisons. Numbers correspond to x, y or z MNI coordinates of sections reported.

Common and specific brain alterations in SD and FTD

In comparison to HC, the conjunction analysis revealed common alterations in the FA values in frontal and temporal tracts: the CC, ACR, cingulum and inferior frontal/orbitofrontal WM, as

well as bilateral UF, ILF and superior longitudinal fasciculi (SLF). There was also MRI evidence of fronto-temporal lobar GM atrophy overlapping with the localization of WM integrity abnormalities. Lower WM volume has only been found in the bilateral inferior temporal gyrus, corresponding to temporal tracts *i.e* the uncinate fasciculus, the inferior longitudinal fasciculus, and the fornix. Common brain alterations to SD and FTD compared to HC are reported in **Figure 3** and **Table 2**.

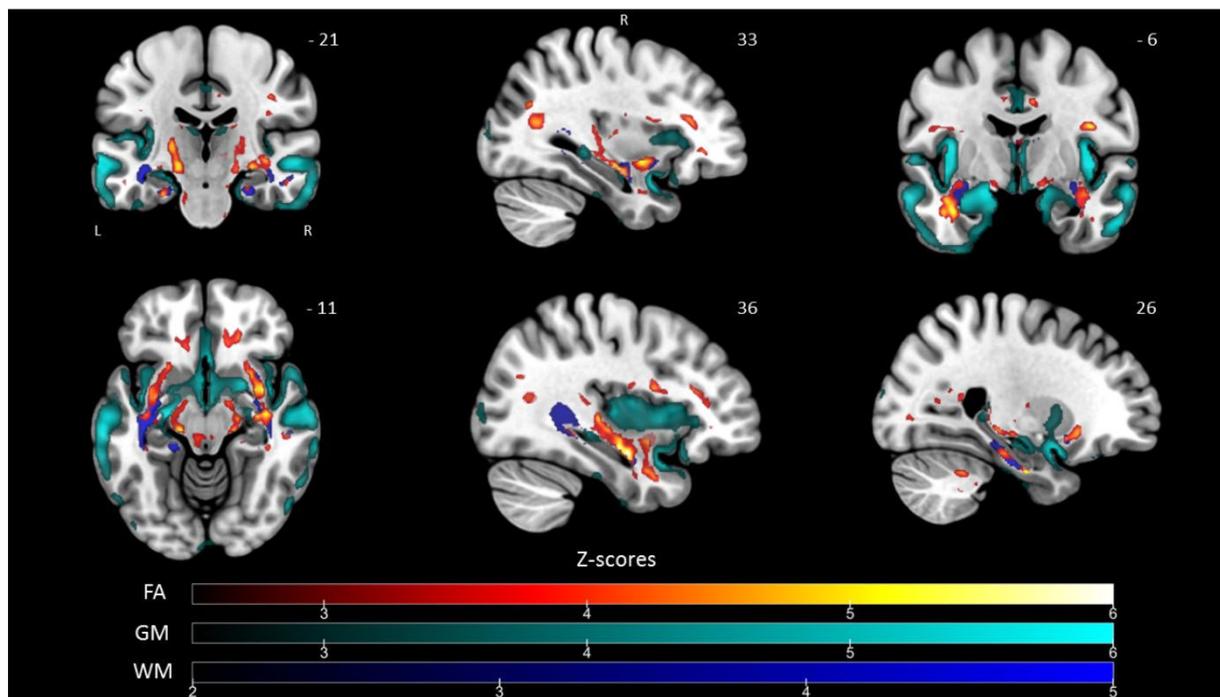


Figure 3 Pattern of voxel-based common brain alterations in FA values, grey and white matter volumes for SD and FTD groups of patients compared to HC. Red to yellow scale represents patterns of altered FA values, cyan scale GM atrophy and blue scale WM atrophy. ANCOVA at $p < 0.05$, FWE, extend threshold, $k = 60$, controlled for age, level of education and center and corrected for multiple comparisons. Numbers correspond to x, y or z MNI coordinates of sections reported.

Direct comparison of the SD and FTD groups revealed significant specific brain alterations in each pathology. Compared to FTD, the SD group showed significant lower FA values in the right UF and ILF (comprised within the same cluster), lower WM volumes in the inferior temporal gyrus bilaterally and lower GM volumes in the right inferior temporal gyrus. Both the clusters of WM volume involving the inferior temporal gyri correspond to the UF and ILF localization.

Compared to the SD, the FTD group showed a widespread specific pattern encompassing lower FA values in the CC, especially the genu part, ACR, anterior cingulate, inferior frontal and orbitofrontal. Differences of WM volume has also been identified in the genu of the CC and the

ACR, as well as in frontal and orbitofrontal lobes. Differences of GM volume concerned frontal and orbitofrontal lobes, cingulate and insular cortices, thalamus, basal ganglia, superior temporal pole and parietal cortex. Specific patterns of brain alterations in SD and FTD groups are set out in **Figure 4** and **Table 3**.

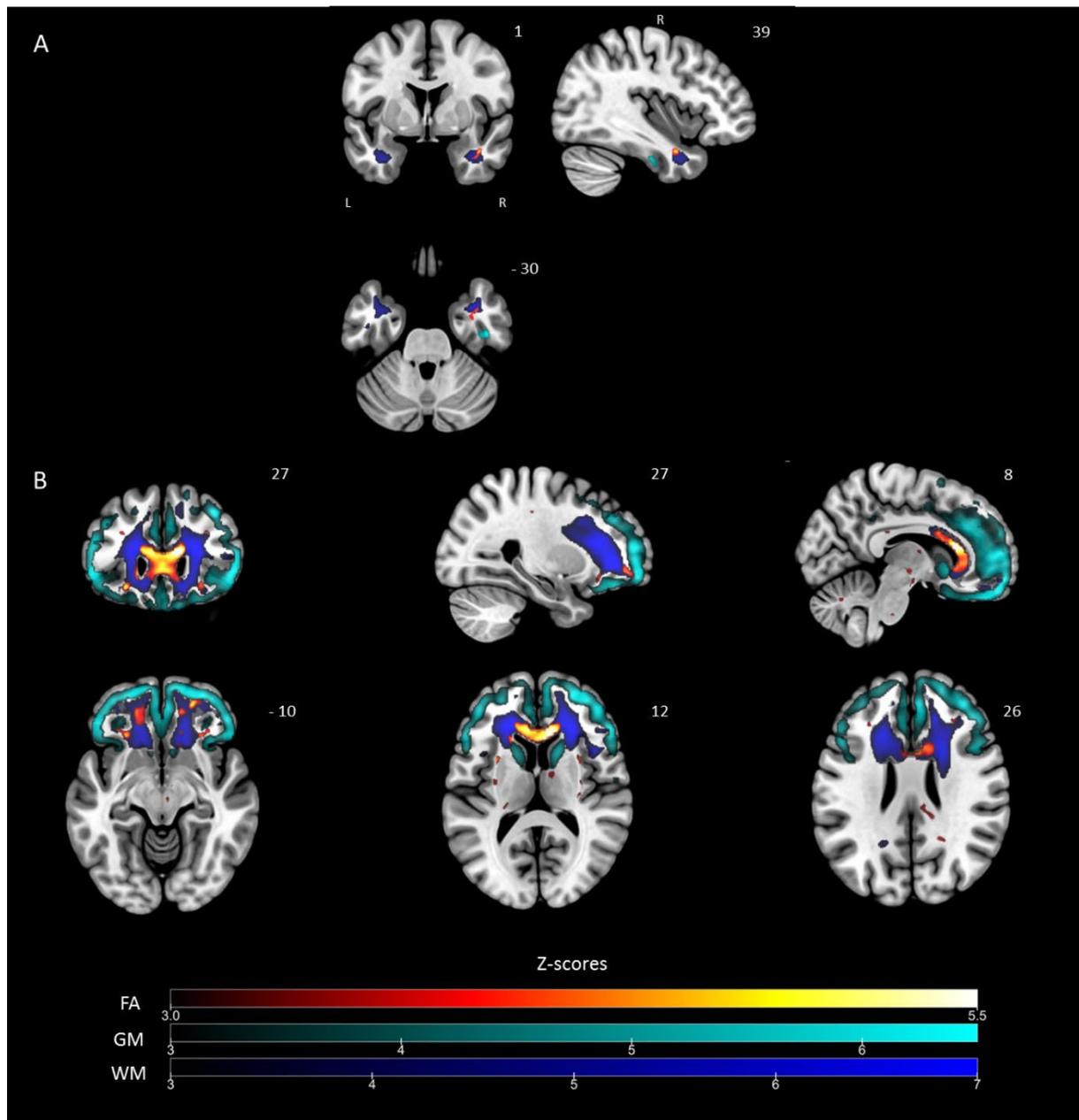


Figure 4 Pattern of voxel-based specific lower FA values, grey and white matter volumes for SD compared to FTD group of patients. (A) SD vs FTD and (B) FTD vs SD. Red to yellow scale represents patterns of lower FA values, cyan and blue scales lower GM and WM volume respectively. ANCOVA at $p < 0.05$, FWE, extend threshold, $k = 60$, controlled for age, level of education and centre and corrected for multiple comparisons. Numbers correspond to x, y or z MNI coordinates of sections reported.

Relationships between common SD/FTD brain alterations, cognition and behaviour

Brain alterations that were common to SD and FTD have been found to be differentially related to cognitive and behavioral impairment in each disease. In the SD group, the FA values in the left UF/ILF cluster and supramarginal gyrus were correlated with both the semantic and ToM scores. The FA values in the right UF/ILF cluster were related to ToM scores. The FA values in the right external capsule were correlated with negative FBI subscale score. Anatomically, the UF is a bi-fascicular fiber system reaching the external capsule as a single bundle (Catani *et al.*, 2002). Finally, WM volumes in the left inferior and middle temporal gyri were related to ToM scores.

In the FTD group, the FA values in the right 1) anterior corona radiata, 2) cingulum, and 3) superior longitudinal fasciculus were each correlated with the executive scores. The FA values in the left fornix were correlated to both the executive and negative FBI subscale scores. Finally, the FA values in the right inferior frontal gyrus (IFG) and the GM volume in the posterior part right middle temporal gyrus were correlated with the negative FBI subscale score. The latter corresponds to the posterior part of the right temporoparietal junction.

Relationships between specific brain alterations, cognition and behavior in SD and FTD

In SD (**Figure 5**), WM volume of the left inferior temporal lobe (related to both UF and ILF) was correlated with the semantic score. The FA values in the right UF were correlated with the negative FBI subscale score. The FA value in the right UF were correlated with the WM volumes of the right inferior temporal gyrus (related to the right UF). WM and GM volumes in the right inferior temporal gyrus were correlated together.

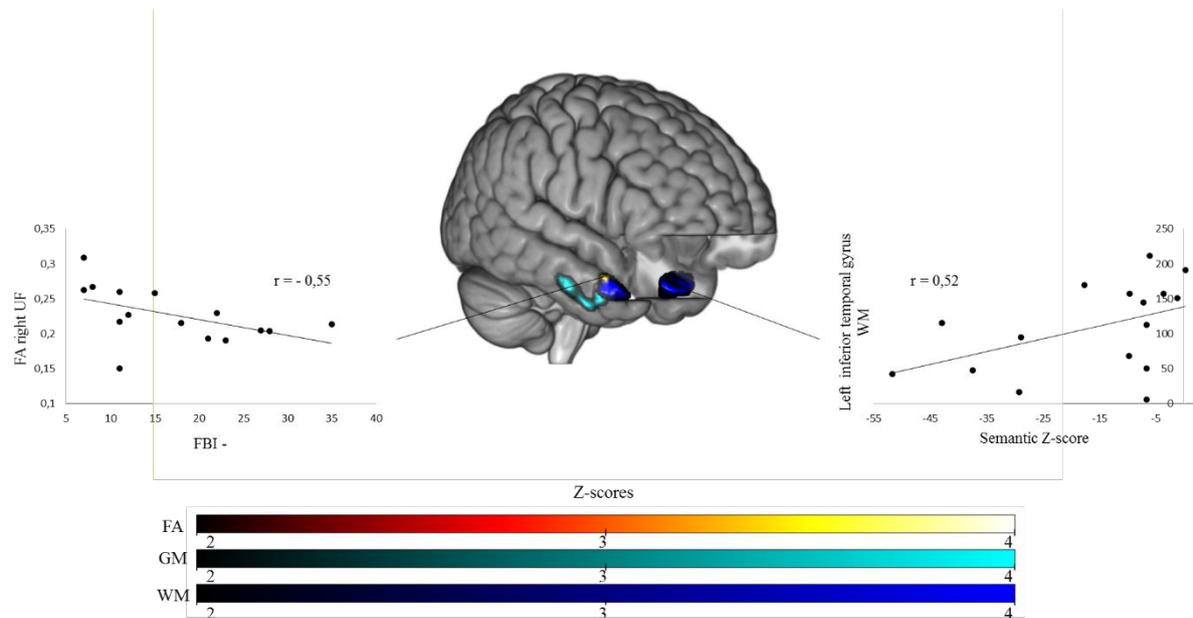


Figure 5 Links between specific brain alterations and cognition in SD patients. Spearman correlations between voxel-based morphometry clusters and cognition/behavior with FA values of the right uncinate fasciculus and negative FBI, WM atrophy in the left inferior temporal gyrus and semantic z-score.

In FTD (**Figure 6**), the FA values in the right lateral orbitofrontal gyrus and ACR and the GM volumes in the cingulate were correlated with both the ToM score and the positive FBI subscale scores. FA values relative to those tracts were correlated with both GM and WM in the frontal and orbitofrontal lobes. The FA values in the left ACR and bilateral genu of CC were correlated with both the executive score and the positive FBI subscale scores. The GM volume of the right thalamus was correlated with the executive score (not shown in figure 6). Finally, the WM in both the left and right caudate nuclei were correlated with the negative FBI subscale score.

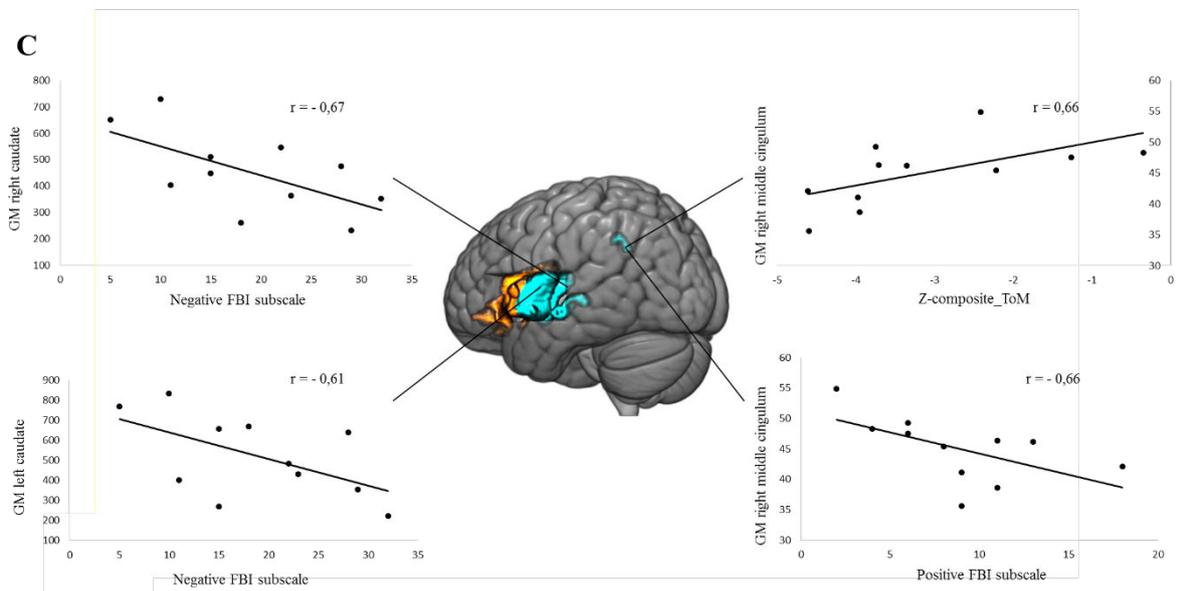
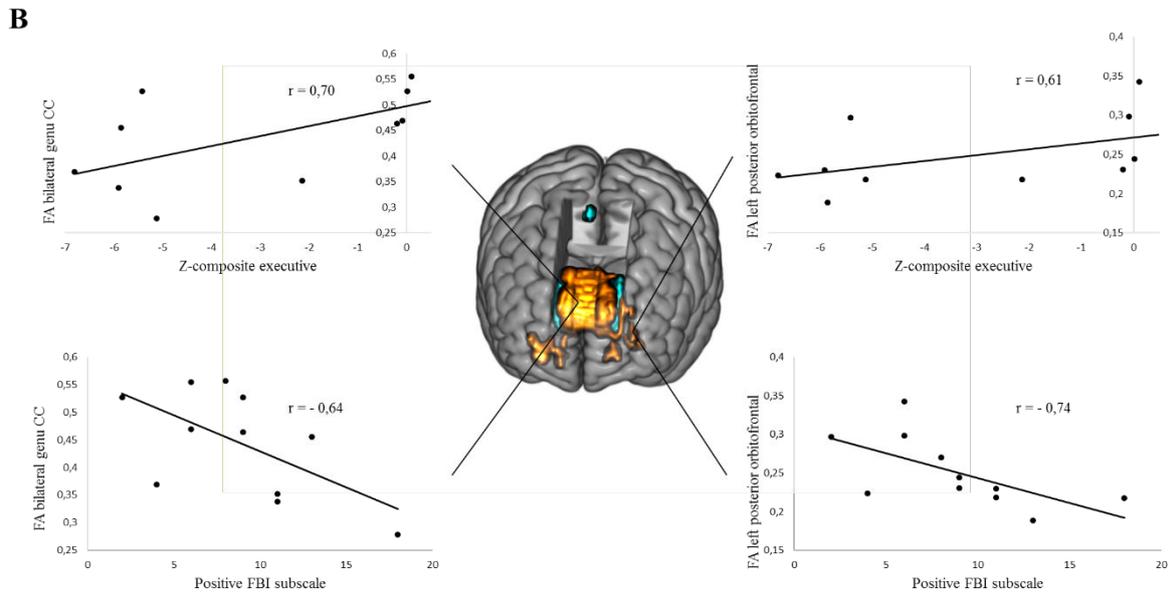
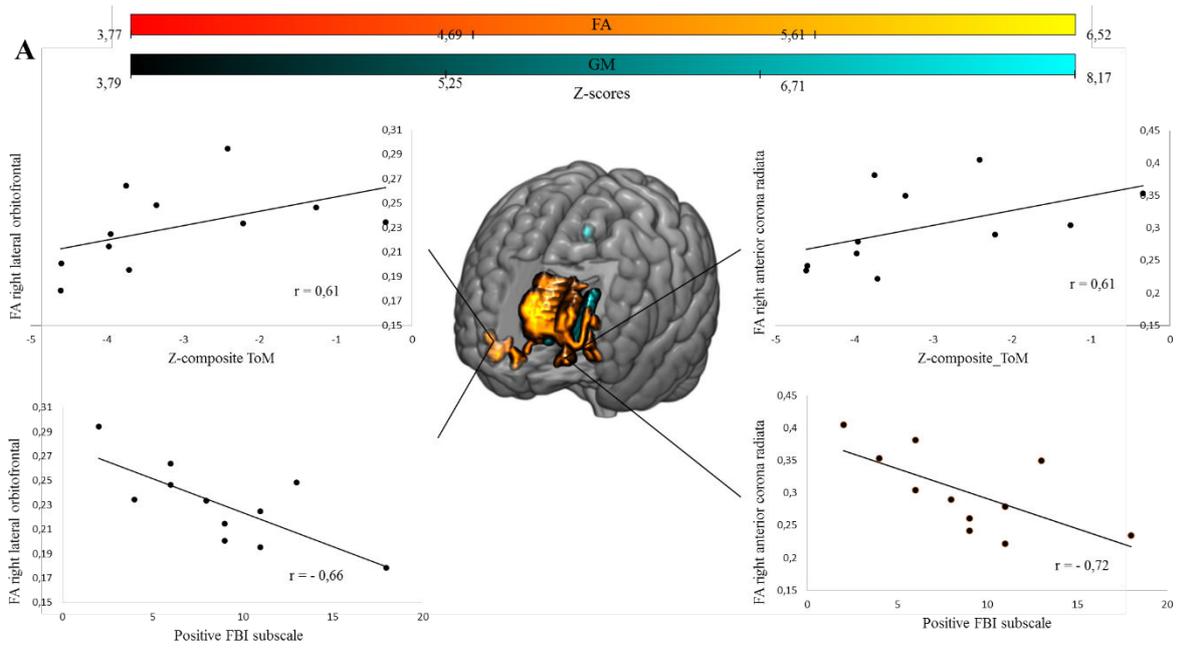


Figure 6 Links between specific brain alterations and cognition in FTD patients. Spearman correlations between voxel-based morphometry clusters and cognition measures (A) FA values of the right lateral orbitofrontal gyrus and left anterior corona radiata, ToM z-score and FBI (B) FBI, composite ToM and executive z-scores, FA values of the left posterior orbitofrontal gyrus and bilateral corpus callosum, executive z-scores and FBI (C) GM volume of right middle cingulum and bilateral caudate nuclei, ToM z-score and FBI.

Discussion

The aim of this study was to describe the relationships between structural connectivity disruption and semantic, executive, and ToM deficits and behavioural disorders in SD and FTD. We included a group of SD patients with a neuropsychological profile dominated by severe semantic impairments in a context of relatively preserved executive functioning and FTD patients that showed a different pattern characterized by ToM and executive and behavioural disorders. As expected, SD patients also showed impaired ToM and behavioural deficits. Using voxel-based morphometry analyses based on DTI and volumetric modalities, we highlighted differential associations between brain alterations and cognitive deficits in each group, either through the alterations they share or their specific brain signatures.

SD/UF-ILF and semantic processes

Previous DTI studies reported that both the UF and ILF were the best predictors in order to discriminate primary progressive aphasia variants from FTD (Agosta *et al.*, 2012). Although we found common FA decrease and WM atrophy associated to those tracts in FTD and SD patients, we reported that the specific WM loss in the left inferior temporal gyrus (corresponding to UF and ILF tracts) we found in SD patients was associated with their semantic performances.

The left UF has frequently been associated with the lexical retrieval of semantic knowledge in HC and across pathologies (Grossman *et al.*, 2003; Catani and Mesulam, 2008; de Zubicaray *et al.*, 2011; Heide *et al.*, 2013). Galantucci *et al.* (2011) suggested that the alteration of the left UF could be responsible for semantic retrieval impairments in SD. To our knowledge, the literature however failed to find any correlation between specific language symptom and UF deterioration in SD. Studies in SD mostly provide evidence of relationship between disruption of the ILF connectivity and lexicosemantic difficulties (Agosta *et al.*, 2010; Herbet *et al.*, 2018). Along with other ventral pathways, especially the IFOF and the UF, the ILF acts as a major WM pathway for the so-called semantic ventral stream (Dick *et al.*, 2014; Almairac *et al.*, 2015). The ATL is among the earliest regions to be damaged in SD, compromising UF and

ILF's integrity. In accordance, we observed a significant correlation in SD between the semantic score and the FA values in the left UF/ILF and SLF whose alterations were common to SD and FTD groups. The left SLF belongs to functional anatomy of language (Oberhuber *et al.*, 2016). These common alterations could partly explain semantic difficulties we have reported in the FTD group, but it is to note that the semantic composite score comprises phonemic fluency that mostly requires retrieval processes and thus executive processes (Laisney *et al.*, 2009). However, we did not find correlation between executive and semantic performances in FTD patients. Those results fit and complete findings concerning the impact of left temporal GM damage on semantic disruption in SD (Chen *et al.*, 2017).

SD/left UF-ILF and ToM processes

FA values in the left UF/ILF and SLF, commonly impaired in SD and FTD, were also associated with ToM performances in SD patients, underlying the contribution of semantic processes in the ability to infer mental states. The left ATL comprises UF and ILF tracts and is classically associated with the processing of semantic and conceptual knowledge (Mion *et al.*, 2010; Visser *et al.*, 2010). Semantic deficits could contribute to comprehension difficulties in verbal-based tasks, and more particularly regarding the Eyes Test which strongly implies lexical retrieval. The same explanation can be formulated concerning the involvement of the left SLF since the left parietal lobe is commonly recruited in social cognition and language tasks (Bzdok *et al.*, 2016). However, it has already been proposed that disrupted semantic processing is not the sole mechanism underlying ToM deficits and that it does not fully account for social cognitive deficits in SD (Irish *et al.*, 2014).

SD/right UF-ILF and ToM processes

Interestingly, among shared alterations, FA decrease in the right UF/ILF corresponding to the right ATL, was the only measure to be associated to ToM score and not with semantic score in SD. The right ATL, particularly for GM, have been posited to play a role in ToM in SD (Irish *et al.*, 2014), preferentially processing socially relevant content (Zahn *et al.*, 2009). The right ATL structure is pivotal in the genesis of ToM dysfunction over and above semantic processing impairments arising from left temporal lobe alterations. The right UF and ILF have been recently described as belonging to mirroring and face perception networks respectively (Wang *et al.*, 2017). White matter abnormalities in the right UF can contribute to ToM deficits and more broadly to socioemotional deficits (Heide *et al.*, 2013) while ILF damage can lead to emotion recognition deficits and prosopagnosia in SD (Herbet *et al.*, 2018).

SD/right UF-ILF and negative behaviour

The UF is the major association pathway between the anterior part of the temporal lobe, including amygdala and other limbic regions, and lateral orbitofrontal regions (Catani and Thiebaut de Schotten, 2008; Von Der Heide *et al.*, 2013), and it is frequently affected in dementias associated with behavioural symptoms such as SD (Matsuo *et al.*, 2008; Galantucci *et al.*, 2011) and FTD (Zhang *et al.*, 2009; Piguet *et al.*, 2011; Mahoney *et al.*, 2014). Although that SD patients included in our study were mostly left sided characterized, it has been raised that right degradations occur with disease progression (Thompson *et al.*, 2003; Irish and Piguet, 2013; Henry *et al.*, 2014) and could herald social cognitive deficits (Phan *et al.*, 2009; Oishi *et al.*, 2015). We found that the specific alteration of the right UF in SD group was correlated to negative subscale of the FBI. Negative FBI items are strongly associated with language deficits. The negative FBI score was however found correlated with right structures suggesting more behavioural initiation deficits. According to a resting state MRI study conducted in SD (Bejanin *et al.*, 2017) corresponding temporal MNI coordinates have been found related to rostral medial prefrontal among different seeds. The UF has been split into two branches, a larger ventro-lateral branch that terminates in the lateral orbitofrontal cortex and a smaller medial branch that terminates in the frontal pole, reaching the external capsule as a single bundle (Catani *et al.*, 2002; Thiebaut de Schotten *et al.*, 2012). This second pathway of the UF could be the one related to negative behavioural disturbances in SD that drive behavioural initiation deficits. Several studies conducted in SD and other neurodegenerative diseases such as primary progressive aphasia or Huntington disease have underlined the involvement of the right UF in apathy (D'Anna *et al.*, 2015; De Paepe *et al.*, 2019). Furthermore, we found that among common alterations, FA in the right external capsule was also correlated with negative FBI behaviours in SD. A study conducted in depressive patients underlined links between apathy and damage within external capsules. The authors hypothesized that disruption between fronto-striatal circuits can subserve deficits in selecting and initiating goal-directed behaviour (Hollocks *et al.*, 2015). Together, those results suggest that both ToM impairments and behavioural disorders may arise due to loss of connectivity within the right UF.

FTD/right UF-ILF and negative behaviour

UF also contains fibers that connect IFG to temporal lobes (Briggs *et al.*, 2019). We also found among common alterations that FA values in the right IFG and middle temporal gyrus were correlated with negative FBI in FTD. This suggests that the right UF could play a critical role in the arising of apathy symptoms in both pathologies (see above of SD), but implicating

different parts of the tract. By showing a correlation between GM volumes and negative FBI scores in FTD patients, our results also fit with studies that underlined the importance of caudate nuclei in the onset of such behaviour in FTD, evoking a significant breakdown in goal-directed behaviour linked to cortical-basal ganglia circuits' disruption (Eslinger *et al.*, 2012; Macfarlane *et al.*, 2015). Dysconnection between caudate nucleus and prefrontal cortex has been associated with behavioural abnormalities (Sobue *et al.*, 2018). As a whole, frontal-subcortical circuit dysfunction could be thus seen as a hallmark of executive, ToM and behaviour deficits in FTD patients. Among common alterations, negative FBI scores of FTD patients were also correlated with GM volumes of the cingulate cortex and right temporoparietal junction that were associated with apathetic behaviour (Massimo *et al.*, 2015). Finally, we also found an association between FA values in the left fornix, negative FBI score, and executive performances. The fornix has been identified as a key locus of damage in FTD (Hornberger *et al.*, 2012). This could reflect close anatomical links with the thalamus, a node particularly sensitive in FTD as an integral part of networks supporting executive functions, attention and speed processing (Fama and Sullivan, 2015). Fornix damage has also been associated with altered hedonic valence of sensory stimuli and abnormal behaviours (Modi *et al.*, 2013; Ameis and Catani, 2015).

FTD/FA abnormalities executive performances and positive behaviours

In FTD patients, we observed that executive performances were exclusively linked to positive FBI behaviours and that some of them were associated to ToM scores. Executive dysfunction of FTD patients has been found linked with widespread disrupted frontal network in parallel. Among shared alterations, FA values of FTD patients within the right ACR, cingulum, SLF and the left fornix correlated with executive performances. The ACR and the cingulum, both fronto-limbic tracts, as well as the SLF, a major frontoparietal tract, have consistently been found affected in FTD (Agosta *et al.*, 2012; Mahoney *et al.*, 2014) and linked with normal executive functioning in healthy subjects (Bettcher *et al.*, 2016; Posner *et al.*, 2019) or dysfunction in FTD (Tartaglia *et al.*, 2012; Bubb *et al.*, 2018). Notwithstanding equivalent damages in SD, those tracts were exclusively correlated to FTD's executive and clinical features.

In addition, greater FA abnormalities within the genu of the corpus callosum (GCC) and the left ACR were both correlated with executive dysfunction and positive FBI subscale. FA decrease within both of those tracts appear to play a specific and critical role in the dysexecutive syndrome, linked to behavior disturbances, particularly on disinhibition side, that characterize FTD patients. A recent longitudinal study has identified the GCC and left ACR as the best

markers of executive decline in FTD (Yu and Lee, 2019). The CC is critically implicated in the integration of inter-hemispheric information, which is essential for the effective coordination of cognition, emotion and behaviour (Gazzaniga, 2000) and damage involving its anterior part is in line with their predominant frontal clinical and neuropathological involvement (Borroni *et al.*, 2007; Matsuo *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2009; Whitwell *et al.*, 2010). Meanwhile, it has been associated with impulsive control in borderline personality disorder (Lischke *et al.*, 2017), a personality trait assessed by the positive FBI. Although, the CC has been implicated in the pathogenesis of executive dysfunction (Bora *et al.*, 2011), this tract cannot be exclusively seen as a specific marker of executive dysfunctioning considering the broad range of cognitive functions it subserves. Microstructural integrity and its decline in the left ACR, as well as in the inferior frontal region to which it extends have been found more specifically associated with executive control, especially with inhibition control (Niogi *et al.*, 2010; Yin *et al.*, 2013). Transpathological studies conducted in psychiatric or neurodegenerative disorders have highlighted close links between left ACR FA decrease and poorer inhibitory control (van Ewijk *et al.*, 2012; Theilmann *et al.*, 2013), underlying behavioural repercussions. Our results are in line with the study of O'Callaghan *et al.* (2013), indicating that a reduced effectiveness of mechanisms of inhibitory control can lead to behavioural disinhibition.

FTD/FA, executive and ToM performances, and behaviour

FTD group was marked by strong association between diminished executive and ToM performances. Interestingly, we also found that among specific alterations of FTD, FA values in another part of the left ACR, localized in the more ventral part of the frontal lobe, was correlated with ToM impairments. Previous work has reported in FTD, but not in SD, a link between ToM performances and the left ACR, a structure whose projections from the internal capsule to prefrontal cortex areas are involved in impaired top-down emotion regulation systems (Downey *et al.*, 2015). The left ACR, being identified here as a specific alteration of FTD patients related with both executive and ToM deficits, could provide additional evidence of executive dysfunction contribution on ToM processing (Poletti *et al.*, 2012). In this regard, the deficit of inhibitory control processes in FTD (Hornberger *et al.*, 2011) represents a particular line of importance. Indeed, Le Bouc *et al.* (2012) found that impaired ToM performances assessed with a false-belief task were related to self-perspective inhibition deficits, and associated with hypometabolism in the right lateral prefrontal cortex. Our results can be interpreted in line with this assumption, but on the left side, in regard to the role and anatomical characteristics of the left ACR that corroborates the impact of its alteration on the

emergence of disinhibition side behaviour disorders we showed through links with positive FBI subscale.

FTD/FA, ToM performances and behaviour

Nonetheless, ToM impairments in FTD have also been found independently linked to FA values in the right lateral prefrontal WM relative to UF, and more precisely to the lateral branch of the UF according to anatomical argues we mentioned above. First, this confirms that the right UF in particular is a key locus in DTI studies of SD and FTD (Agosta *et al.*, 2012; Mahoney *et al.*, 2014; Tovar-Moll *et al.*, 2014) whose damage lead to altered social behaviour (Phan *et al.*, 2009; Pugliese *et al.*, 2009; Tartaglia *et al.*, 2012; Oishi *et al.*, 2015). This also suggests that executive dysfunction is not the sole mechanism that contribute to ToM and behavioural disturbances, as illustrated by correlation between ToM and behavior. FTD patients also showed greater atrophy in the right GM middle cingulate correlated to ToM impairments and negative FBI subscale. In the case of FTD, orbitofrontal lesions have often been associated with impaired social functioning and ToM (Shamay-Tsoory *et al.*, 2003; Mah *et al.*, 2005). This could be due to its particular involvement in processes such as emotional regulation or decision making that can lead to canonical features and symptoms of FTD such as impulsivity, irritability or inappropriate and risk taking behaviour (Piguet *et al.*, 2011).

Conversely to FTD patients, and to results observed in SD among common brain alterations, the specific right UF abnormalities involvement in behaviour disorders was not linked in parallel with ToM. Several studies focused on grey mater study have also highlighted the essential role of social knowledge in social behaviour supported by the right anterior lobe in order to generate appropriate social conducts, as well as their contribution to behavioural symptoms of FTLTD (Zahn *et al.*, 2009, 2017; Olson *et al.*, 2013). More specifically, they underlined the function of the anterior temporal lobe in encoding and storing knowledge of social behaviour that is used to guide orbitofrontal-based decision processes in order to behave accordingly. Seen in this light, it is possible to speculate that the right UF would be a prime candidate for explaining links between impaired social knowledge and behaviour disorders in FTLTD according to their respective greater FA abnormalities in the right anterior lobe in SD and in the lateral orbitofrontal cortex in FTD.

In conclusion, our results contribute to clarify the way in which cognitive impairments and behavioral disorders could be linked - or not - to the same substrates within each pathology. Our results highlight a differential cognitive and behavioural contribution among both common

and specific brain alterations. ToM impairments in both groups were linked to their own deficits in semantic and executive processes. In SD, semantic deficits associated to left temporal lobe damage seem to contribute – but not fully explain – to ToM dysfunctioning which relies on FA decrease within the right temporal anterior pole and whose depend their inappropriate social conducts. Executive and ToM impairments in FTD patients were both related to altered behaviour and were mostly linked with FA decrease within networks composed by fronto-limbic structures, underlying the partial contribution of executive control to social cognition and behaviour. We identified the right UF as a key locus of psychopathological disorders in FTLT, and suggested that specific damages relative to different pathways may be responsible for the behavioural disturbance patterns found in SD and FTD. Further analyses using tractography would bring supplementary evidences regarding its differential links with cognition in FTLT syndromes. Studies should also take into account other social cognition dimensions, such as social knowledge, and explore more widely the nature of behavioural deficits in order to clarify the impact of brain alterations, especially for white matter abnormalities and the right UF.

Supplementary data

Regions	Hemisphere	MNI coordinates			Number of voxels	T-score
		x	y	z		
SD versus HC						
FA decrease						
Uncinate Fasciculus Fornix/ILF	Right	32	2	-27	1024	9.80
Uncinate Fasciculus Fornix/ILF	Left	-36	-5	-31	706	9.64
Cingulum (hippocampus part)	Right	26	-25	-19	135	7.66
IFOF	Right	36	2	-11	202	6.05
Cingulum (hippocampus part)	Left	-26	-27	-19	63	5.85
GM atrophy						
Inf/Mid/Sup Temporal Hippocampus Temporal Pole Inferior Frontal/Orbitofrontal Insula/Amygdala/Putamen	Left	-21	0	-22	11663	10.38
Inf/Mid/Sup Temporal Temporal Pole Hippocampus Insula/Amygdala/Putamen Inferior Frontal/Orbitofrontal	Right	45	-18	-32	10194	9.58
WM atrophy						
Inf/Mid Temporal Gyrus WM	Left	-27	-2	-30	1595	10.04
Inf/Mid Temporal Gyrus WM	Right	30	3	-30	1238	9.05
Cingulum (hippocampus part)	Left	-28	-22	-22	221	7.12

Cingulum (hippocampus)	Right	28	-24	-18	163	6.61
------------------------	-------	----	-----	-----	-----	------

FTD versus HC

FA decrease

Genu CC	Bilateral	1	21	13	11641	9.35
Body CC						
Splenium CC	Bilateral	15	-36	22	1242	8.85
Anterior Corona Radiata	Left	-28	37	-1	389	8.73
Cingulum (cingulate part)	Left	-9	-45	21	477	7.81
Posterior Orbitofrontal WM	Left	-27	28	-12	99	7.51
Posterior/anterior limb of IC	Right	18	-9	18	565	7.30
Posterior Orbitofrontal WM	Right	29	28	-12	303	7.24
Sagittal Stratum ILF IFOF	Right	35	-12	-16		
Cingulum (hippocampus part)	Left	-26	-29	-20	110	7.20
Anterior Corona Radiata	Right	23	49	-7	418	7.11
Posterior Corona Radiata	Right	29	-58	19	220	7.02
Posterior Thalamic Radiation	Right	33	-51	6	608	7.00
Superior Corona Radiata						
SLF	Right	41	-12	32	82	6.75

GM atrophy

Mid/Inf/Sup Frontal	Bilateral	4	54	-4	44413	11.01
Mid/Inf/Sup Orbitofrontal						
Insula/Amygdale						
Anterior Cingulate						
Middle Cingulate						
Temporal Pole						
Caudate/Putamen						

Thalamus						
Mid/Inf/Sup Temporal	Left	-64	-26	-8	884	8.75
Mid/Inf/Sup Temporal	Right	64	-16	-9	1194	7.12
Supramarginal Gyrus	Right	64	-38	27	155	6.54
Precentral Gyrus	Right	57	-2	34	233	6.30
WM atrophy						
Genu CC	Bilateral	28	39	0	15165	11.20
Inferior Frontal WM						
Anterior Corona Radiata						
Orbitofrontal WM						
Superior Frontal WM	Left	-16	51	20	123	6.75

DLFT versus HC

FA decrease

Uncinate Fasciculus/ILF	Right	35	-9	-18	4579	6.73
Cingulum (hippocampus part)	Left	-26	-27	-20	398	6.58
Uncinate Fasciculus/ILF	Left	-36	-9	-21	2720	6.48
Inferior Frontal Gyrus WM	Left	-32	34	12	1251	5.89
Anterior Corona Radiata						
Middle Cerebral Peduncle	Right	-17	-22	-9	1532	5.28
SLF	Left	-40	-25	35	723	5.11
Cingulum (cingulate part)	Right	8	-14	38	370	5.10
Posterior Thalamic Radiation	Right	31	-57	18	941	4.97
Anterior Corona Radiata	Right	13	-44	9	1534	4.89
Anterior Corona Radiata	Left	-15	38	13	372	4.85
Medial Orbitofrontal WM	Right	12	32	-14	679	4.85
Splenium CC	Left	-20	-43	28	352	4.59

Genu/ Body CC	Right	15	18	21	900	4.48
GM atrophy						
Middle/Inferior Temporal	Bilateral	-64	-24	-6	34578	7.36
Insula						
Temporal Pole						
Hippocampus						
Amygdale/Putamen/Caudate						
Inferior Frontal						
Orbitofrontal						
Thalamus						
Cingulum Anterior/Middle						
Occipital Inferior						
Cingulum Anterior/Middle	Bilateral	-2	-14	45	859	4.47
Posterior Temporal Middle	Right	48	-72	24	285	4.09
Occipital Middle						
WM atrophy						
Inferior Temporal Gyrus WM	Left	-34	-12	-14	954	5.22
Uncinate Fasciculus						
ILF						
Fornix/Sagittal Stratum						
Inferior Temporal Gyrus WM	Right	34	-10	-18	527	4.92
Uncinate Fasciculus						
ILF						
Fornix/Sagittal Stratum						

Regions	Hemisphere	MNI coordinates			Number of voxels	T-score
		x	y	z		
SD versus FTD						
FA decrease						
Uncinate Fasciculus	Right	40	2	-26	125	4.00
ILF						
GM atrophy						
Inferior Temporal Gyrus	Right	46	-16	-28	222	4.16
WM atrophy						
Inferior Temporal Gyrus WM	Right	33	6	-33	333	4.31
Inferior Temporal Gyrus WM	Left	-34	3	-32	345	3.93
FTD versus SD						
FA decrease						
Genu CC	Bilateral	12	25	15	8732	6.52
Medial Orbitofrontal WM	Right	17	33	-23	125	5.70
Anterior Corona Radiata	Right	22	50	-9	1058	5.33
Anterior Corona Radiata	Left	-27	27	-12	532	5.30
Inferior Frontal Gyrus WM						
Splenium CC	Right	15	-37	22	239	4.73
Superior Frontal Gyrus WM	Left	-18	47	-8	749	4.61
Anterior Corona Radiata						
Posterior Limb of IC	Left	-20	-18	18	155	4.52
Superior Corona Radiata	Right	25	-26	42	245	4.35
SLF						

Posterior Orbitofrontal WM	Right	34	31	-9	218	4.34
Inferior Frontal Gyrus WM						
Posterior Corona Radiata	Right	20	-52	28	132	4.29
GM atrophy						
Mid/Inf/Sup Frontal	Bilateral	-51	27	-2	39788	8.17
Mid/Inf/Sup Orbitofrontal						
Anterior Cingulate						
Middle Cingulate						
Insula						
Temporal Pole Sup						
Caudate	Right	15	16	6	1221	5.90
Caudate	Left	-9	15	-4	1406	5.23
Putamen						
Thalamus						
Precuneus	Left	-3	-72	36	285	4.13
Parietal Superior						
WM atrophy						
Genu CC	Bilateral	28	39	0	20814	9.61
Anterior Corona Radiata						
Inferior Frontal gyrus WM						
Superior Frontal gyrus WM						
Middle Frontal gyrus WM						
Inferior Orbitofrontal WM						

References

- Agosta F, Galantucci S, Magnani G, Marcone A, Martinelli D, Antonietta Volontè M, et al. MRI signatures of the frontotemporal lobar degeneration continuum. *Hum Brain Mapp* 2015; 36: 2602–2614.
- Agosta F, Henry RG, Migliaccio R, Neuhaus J, Miller BL, Dronkers NF, et al. Language networks in semantic dementia. *Brain* 2010; 133: 286–299.
- Agosta F, Scola E, Canu E, Marcone A, Magnani G, Sarro L, et al. White Matter Damage in Frontotemporal Lobar Degeneration Spectrum. *Cereb Cortex* 2012; 22: 2705–2714.
- Almairac F, Herbet G, Moritz-Gasser S, de Champfleury NM, Duffau H. The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. *Brain Struct Funct* 2015; 220: 1983–1995.
- Ameis SH, Catani M. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex* 2015; 62: 158–181.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The ‘Reading the Mind in the Eyes’ Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 241–51.
- Beer JS, Ochsner KN. Social cognition: A multi level analysis. *Brain Res* 2006; 1079: 98–105.
- Bejanin A, Chételat G, Laisney M, Pélerin A, Landeau B, Merck C, et al. Distinct neural substrates of affective and cognitive theory of mind impairment in semantic dementia. *Soc Neurosci* 2017; 12: 287–302.
- Bettcher BM, Mungas D, Patel N, Eloffson J, Dutt S, Wynn M, et al. Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia* 2016; 85: 100–109.
- Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res* 2011; 127: 46–57.
- Borrioni B, Brambati SM, Agosti C, Gipponi S, Bellelli G, Gasparotti R, et al. Evidence of White Matter Changes on Diffusion Tensor Imaging in Frontotemporal Dementia. *Arch*

Neurol 2007; 64: 246.

Le Bouc R, Lenfant P, Delbeuck X, Ravasi L, Lebert F, Semah F, et al. My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2012; 135: 3026–3038.

Briggs RG, Chakraborty AR, Anderson CD, Abraham CJ, Palejwala AH, Conner AK, et al. Anatomy and white matter connections of the inferior frontal gyrus. *Clin Anat* 2019; 32: 546–556.

Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 92: 104–127.

Bzdok D, Hartwigsen G, Reid A, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Left inferior parietal lobe engagement in social cognition and language. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68: 319–334.

Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002; 17: 77–94.

Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex* 2008; 44: 953–61.

CATANI M, THIEBAUTDESCHOTTEN M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 2008; 44: 1105–1132.

Chen L, Lambon Ralph MA, Rogers TT. A unified model of human semantic knowledge and its disorders. [Internet]. *Nat Hum Behav* 2017; 1[cited 2019 Oct 6] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28480333>

D'Anna L, Mesulam M, Schotten MT De, Jakobsen E, Wieneke C, Dell'acqua F, et al. Abnormalities of the uncinate fasciculus correlate with behavioral symptoms in primary progressive aphasia [Internet]. *Advanstar Communications*; 2015[cited 2019 Oct 6] Available from: https://n.neurology.org/content/84/14_Supplement/P6.216

Desgranges B, Baron JC, de la Sayette V, Petit-Taboué MC, Benali K, Landeau B, et al. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998; 121: 611–631.

Desgranges B, Laisney M, Bon L, Duval C, Mondou A, Bejanin A, et al. TOM-15 : Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la théorie de l'esprit cognitive. *Rev Neuropsychol*

2012; 4: 216.

Dick AS, Bernal B, Tremblay P. The Language Connectome. *Neurosci* 2014; 20: 453–467.

Downey LE, Mahoney CJ, Buckley AH, Golden HL, Henley SM, Schmitz N, et al. White matter tract signatures of impaired social cognition in frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage Clin* 2015; 8: 640–651.

Duval C, Bejanin A, Piolino P, Laisney M, de La Sayette V, Belliard S, et al. Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain* 2012; 135: 228–41.

Duval C, Piolino P, Bejanin A, Eustache F, Desgranges B. Age effects on different components of theory of mind. *Conscious Cogn* 2011; 20: 627–642.

Elahi FM, Marx G, Cobigo Y, Staffaroni AM, Kornak J, Tosun D, et al. Longitudinal white matter change in frontotemporal dementia subtypes and sporadic late onset Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin* 2017; 16: 595–603.

Eslinger PJ, Moore P, Antani S, Anderson C, Grossman M. Apathy in frontotemporal dementia: behavioral and neuroimaging correlates. *Behav Neurol* 2012; 25: 127–36.

van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 1093–1106.

Fama R, Sullivan E V. Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 54: 29–37.

Fletcher PD, Warren JD. Semantic dementia: a specific network-opathy. *J Mol Neurosci* 2011; 45: 629–36.

Galantucci S, Tartaglia MC, Wilson SM, Henry ML, Filippi M, Agosta F, et al. White matter damage in primary progressive aphasia: a diffusion tensor tractography study. *Brain* 2011; 134: 3011–3029.

Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication: Does the corpus callosum enable the human condition? *Brain* 2000; 123: 1293–1326.

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014.

Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002; 125: 752–764.

Grossman M, McMillan C, Moore P, Ding L, Glosser G, Work M, et al. What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain* 2003; 127: 628–649.

Hafkemeijer A, Möller C, Dopfer EGP, Jiskoot LC, van den Berg-Huysmans AA, van Swieten JC, et al. A Longitudinal Study on Resting State Functional Connectivity in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 2016; 55: 521–537.

Heide RJ Von Der, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain* 2013; 136: 1692.

Henry ML, Wilson SM, Ogar JM, Sidhu MS, Rankin KP, Cattaruzza T, et al. Neuropsychological, behavioral, and anatomical evolution in right temporal variant frontotemporal dementia: A longitudinal and post-mortem single case analysis. *Neurocase* 2014; 20: 100–109.

Herbet G, Zemmoura I, Duffau H. Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses. *Front Neuroanat* 2018; 12: 77.

Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1004–1014.

Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, Barrick TR, Morris RG, Husain M, et al. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain* 2015; 138: 3803–15.

Hornberger M, Geng J, Hodges JR. Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2502–2512.

Hornberger M, Wong S, Tan R, Irish M, Piguet O, Kril J, et al. In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2012; 135: 3015–3025.

Ibañez A, Manes F. Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal

dementia. *Neurology* 2012; 78: 1354–1362.

Irish M, Hodges JR, Piguet O. Right anterior temporal lobe dysfunction underlies theory of mind impairments in semantic dementia. *Brain* 2014; 137: 1241–1253.

Irish M, Hornberger M, Lah S, Miller L, Pengas G, Nestor PJ, et al. Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2011; 49: 2694–2702.

Irish M, Piguet O. The pivotal role of semantic memory in remembering the past and imagining the future. *Front Behav Neurosci* 2013; 7: 27.

Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 2002; 17: 825–41.

Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 29–36.

Kertesz A, Harciarek M. Primary progressive aphasia. *Scand J Psychol* 2014; 55: 191–201.

Kipps CM, Nestor PJ, Acosta-Cabronero J, Arnold R, Hodges JR. Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain* 2009; 132: 592–603.

Laisney M, Matuszewski V, Mézenge F, Belliard S, Sayette V, Eustache F, et al. The underlying mechanisms of verbal fluency deficit in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol* 2009; 256: 1083–1094.

Lischke A, Domin M, Freyberger HJ, Grabe HJ, Mentel R, Bernheim D, et al. Structural Alterations in the Corpus Callosum Are Associated with Suicidal Behavior in Women with Borderline Personality Disorder. *Front Hum Neurosci* 2017; 11: 196.

Macfarlane MD, Jakabek D, Walterfang M, Vestberg S, Velakoulis D, Wilkes FA, et al. Striatal Atrophy in the Behavioural Variant of Frontotemporal Dementia: Correlation with Diagnosis, Negative Symptoms and Disease Severity. *PLoS One* 2015; 10: e0129692.

Mah LWY, Arnold MC, Grafman J. Deficits in Social Knowledge Following Damage to Ventromedial Prefrontal Cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 66–74.

Mahoney CJ, Ridgway GR, Malone IB, Downey LE, Beck J, Kinnunen KM, et al. Profiles of

white matter tract pathology in frontotemporal dementia. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 4163–4179.

Massimo L, Powers JP, Evans LK, McMillan CT, Rascovsky K, Eslinger P, et al. Apathy in Frontotemporal Degeneration: Neuroanatomical Evidence of Impaired Goal-directed Behavior. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 611.

Matsuo K, Mizuno T, Yamada K, Akazawa K, Kasai T, Kondo M, et al. Cerebral white matter damage in frontotemporal dementia assessed by diffusion tensor tractography. *Neuroradiology* 2008; 50: 605–611.

Mion M, Patterson K, Acosta-Cabronero J, Pengas G, Izquierdo-Garcia D, Hong YT, et al. What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. *Brain* 2010; 133: 3256–3268.

Modi S, Trivedi R, Singh K, Kumar P, Rathore RKS, Tripathi RP, et al. Individual differences in trait anxiety are associated with white matter tract integrity in fornix and uncinate fasciculus: Preliminary evidence from a DTI based tractography study. *Behav Brain Res* 2013; 238: 188–192.

Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage* 2008; 40: 570–582.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäckström V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699.

Niogi S, Mukherjee P, Ghajar J, McCandliss BD. Individual Differences in Distinct Components of Attention are Linked to Anatomical Variations in Distinct White Matter Tracts. *Front Neuroanat* 2010; 4: 2.

O’Callaghan C, Hodges JR, Hornberger M. Inhibitory Dysfunction in Frontotemporal Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013; 27: 102–108.

Oberhuber M, Hope TMH, Seghier ML, Parker Jones O, Prejawa S, Green DW, et al. Four Functionally Distinct Regions in the Left Supramarginal Gyrus Support Word Processing. *Cereb Cortex* 2016; 26: 4212–4226.

Oishi K, Faria A V, Hsu J, Tippett D, Mori S, Hillis AE. Critical role of the right uncinate fasciculus in emotional empathy. *Ann Neurol* 2015; 77: 68–74.

Oishi K, Zilles K, Amunts K, Faria A, Jiang H, Li X, et al. Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage* 2008; 43: 447–57.

Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin* 2017; 35: 339–374.

Olson IR, McCoy D, Klobusicky E, Ross LA. Social cognition and the anterior temporal lobes: A review and theoretical framework. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013; 8: 123–133.

De Paepe AE, Sierpowska J, Garcia-Gorro C, Martinez-Horta S, Perez-Perez J, Kulisevsky J, et al. White matter cortico-striatal tracts predict apathy subtypes in Huntington’s disease. *NeuroImage Clin* 2019; 24: 101965.

Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan E V. Dymorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: Interaction of age and alcoholism. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 994–1009.

Phan KL, Orlichenko A, Boyd E, Angstadt M, Coccaro EF, Liberzon I, et al. Preliminary evidence of white matter abnormality in the uncinate fasciculus in generalized social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 691–4.

Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10: 162–172.

Poletti M, Enrici I, Adenzato M. Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 2147–2164.

Posner MI, Rothbart MK, Ghassemzadeh H. Restoring Attention Networks. *Yale J Biol Med* 2019; 92: 139–143.

Pugliese L, Catani M, Ameis S, Dell’Acqua F, de Schotten MT, Murphy C, et al. The anatomy of extended limbic pathways in Asperger syndrome: A preliminary diffusion tensor imaging tractography study. *Neuroimage* 2009; 47: 427–434.

Rabinovici GD, Furst AJ, O’Neil JP, Racine CA, Mormino EC, Baker SL, et al. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2007; 68: 1205–1212.

Raj A, Kuceyeski A, Weiner M. A Network Diffusion Model of Disease Progression in

Dementia. *Neuron* 2012; 73: 1204–1215.

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456–77.

Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Syndromes of nonfluent primary progressive aphasia: a clinical and neurolinguistic analysis. *Neurology* 2010; 75: 603–10.

Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DLG, Leach MO, Hawkes DJ. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 1999; 18: 712–721.

Seeley WW. Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 701–707.

Seeley WW, Allman JM, Carlin DA, Crawford RK, Macedo MN, Greicius MD, et al. Divergent social functioning in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer disease: reciprocal networks and neuronal evolution. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: S50-7.

Seeley WW, Crawford R, Rascovsky K, Kramer JH, Weiner M, Miller BL, et al. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2008; 65: 249–55.

Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative Diseases Target Large-Scale Human Brain Networks. *Neuron* 2009; 62: 42–52.

Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Aharon-Peretz J. Characterization of Empathy Deficits following Prefrontal Brain Damage: The Role of the Right Ventromedial Prefrontal Cortex. *J Cogn Neurosci* 2003; 15: 324–337.

Shany-Ur T, Rankin KP. Personality and social cognition in neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 550–555.

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004; 23: S208–S219.

Sobue G, Ishigaki S, Watanabe H. Pathogenesis of Frontotemporal Lobar Degeneration:

Insights From Loss of Function Theory and Early Involvement of the Caudate Nucleus. *Front Neurosci* 2018; 12: 473.

Tartaglia MC, Zhang Y, Racine C, Laluz V, Neuhaus J, Chao L, et al. Executive dysfunction in frontotemporal dementia is related to abnormalities in frontal white matter tracts. *J Neurol* 2012; 259: 1071–80.

Theilmann RJ, Reed JD, Song DD, Huang MX, Lee RR, Litvan I, et al. White-Matter Changes Correlate with Cognitive Functioning in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2013; 4: 37.

Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Valabregue R, Catani M. Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex* 2012; 48: 82–96.

Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology* 2003; 61: 1196–203.

Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein T, Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain* 2009; 132: 1299–1309.

Tovar-Moll F, de Oliveira-Souza R, Bramati IE, Zahn R, Cavanagh A, Tierney M, et al. White matter tract damage in the behavioral variant of frontotemporal and corticobasal dementia syndromes. *PLoS One* 2014; 9: e102656.

Visser M, Jefferies E, Lambon Ralph MA. Semantic Processing in the Anterior Temporal Lobes: A Meta-analysis of the Functional Neuroimaging Literature. *J Cogn Neurosci* 2010; 22: 1083–1094.

Wang Y, Metoki A, Alm KH, Olson IR. White Matter and Social Cognition. *bioRxiv* 2017: 179473.

Whitwell JL, Avula R, Senjem ML, Kantarci K, Weigand SD, Samikoglu A, et al. Gray and white matter water diffusion in the syndromic variants of frontotemporal dementia. *Neurology* 2010; 74: 1279–1287.

Yin X, Han Y, Ge H, Xu W, Huang R, Zhang D, et al. Inferior frontal white matter asymmetry correlates with executive control of attention. *Hum Brain Mapp* 2013; 34: 796–813.

Yu J, Lee TMC. The longitudinal decline of white matter microstructural integrity in behavioral variant frontotemporal dementia and its association with executive function. *Neurobiol Aging* 2019; 76: 62–70.

Zahn R, Green S, Beaumont H, Burns A, Moll J, Caine D, et al. Frontotemporal lobar degeneration and social behaviour: Dissociation between the knowledge of its consequences and its conceptual meaning. *Cortex* 2017; 93: 107–118.

Zahn R, Moll J, Iyengar V, Huey ED, Tierney M, Krueger F, et al. Social conceptual impairments in frontotemporal lobar degeneration with right anterior temporal hypometabolism. *Brain* 2009; 132: 604–616.

Zhang Y, Schuff N, Du A-T, Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, et al. White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain* 2009; 132: 2579–2592.

Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2010; 133: 1352–1367.

de Zubicaray GI, Rose SE, McMahon KL. The structure and connectivity of semantic memory in the healthy older adult brain. *Neuroimage* 2011; 54: 1488–1494.

3.4. Etude 3 : Une étude en devenir

3.4.1. Un contexte particulier

Une grande partie de ce travail de thèse a été dévolue à la mise en place du protocole COSIMAGE sur le site de la Pitié-Salpêtrière, à l'ICM, en collaboration avec le professeur Richard Levy. L'ouverture de ce nouveau centre devait notamment permettre le recrutement d'une série supplémentaire de patients pour élargir le groupe de patients DFT de l'étude. Une version élaguée du protocole original, qui, tel qu'administré à Caen, se déroule sur deux jours complets, a été conçue afin de s'adapter aux contraintes de l'activité du site. A cette même occasion, nous avons eu la chance de concrétiser une collaboration ayant permis d'intégrer une partie des épreuves du protocole COSIMAGE au sein de l'étude PREV_DEMALS (Prédire pour prévenir les DLFT et la SLA), conduite par le professeur Isabelle Le Ber et son équipe.

Le début du XXIème siècle marque une ère qui connaît un progrès technologique sans précédent, posant l'homme face à des problèmes d'ordre moral, éthique, ou tout simplement humain. En sciences, ces derniers concernent notamment la question du diagnostic présymptomatique des maladies héréditaires. Si la découverte d'un large panel de mutations comptant désormais la majorité des formes familiales de DFT est indubitablement une des avancées modernes majeures de ce champ, le diagnostic présymptomatique, et tout ce qu'il engendre pour les personnes concernées, s'inscrit quant à lui au cœur d'une réflexion éthique contemporaine qu'on ne peut occulter quand on aborde un tel sujet. Ainsi en aparté, nous n'omettrons pas d'évoquer la balance du bénéfice/risque pour le patient, qui plus que jamais, doit être considérée avec précaution. Les protocoles de recherche qui s'inscrivent dans cette thématique impliquent de réaliser un dépistage génétique, dont la personne peut, si elle le souhaite, prendre connaissance du résultat. Se retrouver avec une information d'une telle importance, qui conditionnera nécessairement son avenir quelle que soit l'issue du test, n'est

certainement pas anodin, puisqu'il n'existe à ce jour aucun traitement préventif ou curatif. A ce titre des entretiens psychologiques et médicaux sont imposés avant toute participation à ce genre de protocole afin d'évaluer les motivations de la personne à connaître ce résultat et d'appréhender dans quelle mesure elle pourrait en supporter le poids.

3.4.2. Que sait-on des anomalies causées par la mutation du gène C9ORF72 ?

Les formes génétiques représentent 20 à 30% des cas de DFT. Le risque génétique associé à ces pathologies est donc un axe supplémentaire de la prise en charge et du diagnostic de cette pathologie. En 2011, deux équipes américaines ont publié simultanément une découverte majeure : l'identification de l'expansion d'une répétition hexanucléotidique de la séquence (GGGGCC) dans la région régulant l'expression du gène C9ORF72 chez des patients atteints de DFT ou de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Ce gène, situé sur le chromosome 9 (9p21), était recherché par de nombreuses équipes car cette région du génome avait été précédemment identifiée dans plusieurs familles atteintes de DFT et de SLA. La répétition de cette séquence constitue la cause génétique la plus fréquente dans les formes sporadiques et familiales de la DFT et de la SLA. Un certain nombre de travaux se sont d'abord employés à comparer les différentes formes génétiques entre elles et avec les formes sporadiques, avec l'idée d'en dégager les particularités. Du point de vue de l'imagerie, une étude longitudinale montre que toutes les formes génétiques présentent une atrophie frontale et temporale (Whitwell *et al.*, 2015, 2012). Ce pattern pourrait être plus sévère et étendu chez les patients C9ORF72. Selon une étude (Whitwell *et al.*, 2012), il impliquerait les régions frontales dorsolatérales, médiales et orbitofrontales et s'étendrait au niveau des lobes temporaux antérieurs, pariétaux et occipitaux, ainsi qu'au niveau du cervelet (Mahoney *et al.*, 2012; Whitwell *et al.*, 2012), bien que l'implication temporale soit globalement moindre que dans d'autres formes (Yokoyama & Rosen, 2012). Plusieurs études transversales ont rapporté des spécificités telles que des atteintes

thalamiques et sous-corticales (Mahoney *et al.*, 2012; Popuri *et al.*, 2018; Sha *et al.*, 2012). Ces signatures pourraient être en lien avec le comportement exécutif et les dysfonctionnements moteurs retrouvés chez les patients C9ORF72, même chez ceux présentant de plus faibles atrophies (Schmahmann & Pandya, 2008). Dans une perspective longitudinale, le cervelet gauche et le lobe occipital droit semblent également constituer deux sites au sein desquels apparaissent les modifications les importantes sur la durée en comparaison des sujets sains (Whitwell *et al.*, 2015). Une autre étude évoque également la dégénérescence de l'insula et du faisceau unciné (Panman *et al.*, 2019). Enfin, concernant, la symptomatologie, les patients C9ORF72 ont une présentation clinique atypique comprenant des symptômes d'ordre psychiatrique (Arighi *et al.*, 2012; Devenney *et al.*, 2018).

Sur un deuxième axe, et toujours en lien avec les enjeux cliniques les chercheurs essaient actuellement de mettre en évidence les signes précoces de la pathologie. Pour y parvenir, les études proposent des explorations cognitives et cérébrales auprès de personnes porteuses de la mutation mais n'ayant pas encore développé de symptômes, c'est-à-dire considérées comme étant à un stade présymptomatique de la maladie. Malgré des aspects cognitifs et comportementaux normaux, Lee et collaborateurs (2016) ont souligné des diminutions de volume en substance grise, qui bien que moins sévères, sont topographiquement similaires à celles observées chez les patients C9ORF72, et impliquent le cortex cingulaire, l'insula, le thalamus et le striatum. Le constat est le même pour la substance blanche avec les anomalies retrouvées en DTI au sein du cingulum et des faisceaux corticospinal, unciné et longitudinal inférieur. Les auteurs évoquent que ces patterns se calquent en particulier sur les structures appartenant au réseau de la saillance, impliquant de plus le thalamus. Une autre étude a mis en évidence des performances amoindries pour les fluences littérales et le test du Stroop, qui, en parallèle des anomalies DTI identifiées dans les faisceaux frontaux, la radiation thalamique antérieure, et les faisceaux associés au fonctionnement moteur, pourraient refléter les prémisses

des difficultés exécutives et motrices des patients (Papma *et al.*, 2017). Les études montrent également que certaines de ces modifications peuvent être visibles avant l'âge de 40 ans (Bertrand *et al.*, 2018; Papma *et al.*, 2017).

3.4.3. Le protocole PREV_DEMALS et ses premiers résultats

Le protocole PREV_DEMALS a été mis en place pour le suivi de sujets porteurs de la mutation C9ORF72 qui ne présentent pas de symptômes neurologiques afin de détecter les éventuelles anomalies précédant la manifestation de la maladie. Cette étude multicentrique consiste en des examens spécifiques biologiques, neuropsychologiques et en imagerie. Elle se déroule sur trois temps, avec une visite d'inclusion et des visites programmées à 18 et 36 mois. Elle comprend des séquences développées dans le but d'explorer la moelle épinière. Les enjeux du protocole résident bien dans l'amélioration du diagnostic mais aussi dans la perspective du développement de nouveaux traitements, en particulier pour cibler la mutation par des approches de thérapie génique. Ces traitements sont actuellement en phase avancée de tests chez l'animal et ont été proposés chez l'homme dans le cas d'une autre mutation. L'espoir est de pouvoir prévenir la maladie chez les porteurs d'une mutation qui conduira inexorablement à son apparition.

Dans la lignée des études de la littérature mentionnées ci-dessus, toutefois limitées par leurs effectifs, les premières analyses réalisées à partir des données de ce protocole confirment, à plus grande échelle, la détection d'anomalies précoces. L'étude de Bertrand et collaborateurs (2018) a comparé les patterns de substance grise en volumétrie et de substance blanche en DTI obtenus auprès de 41 sujets porteurs présymptomatiques et 39 sujets apparentés non porteurs. L'étude a également proposé un bilan neuropsychologique complet, comprenant notamment la Social Cognition and Emotional Assessment (SEA), une épreuve proposant 5 tâches en lien avec la cognition sociale et ses aspects orbitofrontaux (Funkiewiez, Bertoux, de Souza, Lévy, & Dubois, 2012). Les auteurs ont montré que huit régions corticales d'intérêt étaient atrophiées

chez les sujets présymptomatiques : les gyri frontal caudal droit, temporal inférieur droit et gauche, fusiforme droit, supramarginal gauche et pariétal supérieur droit, ainsi que le précuneus gauche. Des anomalies en DTI ont également été identifiées au sein de l'ATR, du faisceau corticospinal, du forceps mineur, de l'IFOF gauche, de l'IFL droit et gauche et du SLF droit. De façon intéressante, les auteurs ont également subdivisé leur groupe sur le critère de l'âge et ont montré que ces modifications pouvaient être retrouvées avant 40 ans. Elles concernent quatre régions corticales d'intérêts en plus de l'atrophie du thalamus droit et de l'altération de la diffusion au sein de deux faisceaux de substance blanche. Parmi l'ensemble des épreuves neuropsychologiques proposées, les scores des praxies étaient significativement inférieurs chez les sujets présymptomatiques. L'étude révèle une corrélation cognitivo-anatomique surprenante, puisqu'un lien entre l'atrophie du gyrus supramarginal gauche et les performances amoindries aux tests des praxies a été trouvé. Une étude parue en Août (Querin *et al.*, 2019) s'est quant à elle penchée sur les atteintes de la moelle épinière. Elle souligne chez les sujets présymptomatiques de plus de 40 ans une atrophie de la substance blanche dans les vertèbres qui s'associent au temps 18 mois à des réductions de la FA dans le faisceau corticospinal.

3.4.4. Quand PREV_DEMALS et COSIMAGE se rencontrent

L'intégration du protocole COSIMAGE à cette étude devait permettre de proposer une évaluation plus approfondie de la cognition sociale. Le choix de ces épreuves concorde avec l'hypothèse que la fragilisation des aptitudes de la cognition sociale pourrait survenir de façon plus précoce que pour les fonctions cognitives classiques, en particulier les déficits de TdE, qui constitueraient de potentiels marqueurs à un stade débutant (Adenzato *et al.*, 2010; Torralva *et al.*, 2009), et dont les déficits ont été rapportés avec une grande variété de tests dans la DFT (Eslinger *et al.*, 2007; Gregory *et al.*, 2002; Lough, Gregory, & Hodges, 2001; Snowden *et al.*, 2003). Ceci a été rendu possible en dégagant des créneaux de 1h15 à 1h30 pendant lesquels différentes tâches furent proposées.

Evaluation des connaissances sociales

Pour les connaissances sociales, nous avons utilisé une épreuve imagée permettant d'évaluer explicitement la connaissance des règles sociales (Duclos *et al.*, 2017). La tâche est composée de 44 dessins illustrant des personnages en situations d'interaction sociale dans la vie quotidienne. Chaque situation se passe dans un lieu spécifique, qui définit un contexte particulier (une église, une gare, un musée, un parc public...). Dans un premier temps, la tâche consiste à détecter, en fonction du contexte, si l'activité d'un des personnages est conforme ou transgresse les règles sociales. Précisons que la même activité est intégrée à deux contextes différents, un dans lequel elle respecte les règles sociales et un autre dans elle aboutit à une rupture des règles sociales. Pour les situations que le participant a détectées comme contenant une rupture des règles sociales, il doit alors désigner le personnage fautif avant de justifier sa réponse en l'explicitant. Un score total ainsi que deux sous-scores peuvent être calculés. Le score total (/44) correspond au nombre d'items pour lesquels les situations neutres (sans « faute sociale ») sont correctement identifiées, associé au nombre d'items illustrant une rupture des règles sociales pour lesquels la faute sociale est détectée, le personnage correctement détecté et la transgression de règles bien justifiée. Le premier sous-score correspond au nombre d'items correctement reconnus comme illustrant une transgression des règles sociales (/22). Il s'agit d'un score de détections correctes. Le nombre de situations neutres correctement identifiées correspond au score de rejets corrects. (/22).



Figure 5. Exemples de dessins de la tâche de connaissance des règles sociales dans laquelle une même activité (téléphoner) peut, en fonction du contexte (gare ou église), correspondre ou non à la transgression d'une règle sociale.

Le MASC

Comme évoqué dans l'introduction générale, le MASC est une épreuve permettant d'évaluer en contexte les aptitudes de TdE cognitive et affective selon différents aspects (fausses-croyances de 1^{er} et 2nd ordre, faux-pas, reconnaissance d'émotions, ironie, sarcasme...). Le test se présente sous la forme d'un film retraçant les interactions entre 4 personnages, un soir de dîner. A plusieurs reprises, le film est interrompu pour permettre au sujet de répondre à des questions à choix multiples concernant les états mentaux d'un des personnages. Dans le cas d'un état mental cognitif, la question est posée comme suit : « qu'est-ce que Michaël pense ? » ou « Pourquoi Michaël dit cela ? ». Pour les états mentaux affectifs, il est demandé « Qu'est-ce que Michaël ressent ? ». Chaque question comprend quatre choix de réponses qui correspondent à un niveau d'analyse différent de la situation.

Cliff is the first one to arrive at Sandra's house for the dinner party. He and Sandra seem to enjoy themselves when Cliff is telling about his vacation in Sweden.



When Michael arrives, he dominates the conversation, directing his speech to Sandra alone.



Slightly annoyed by Michael's bragging story, Sandra shortly looks in Cliff's direction and then asks Michael: "Tell me, have you ever been to Sweden?"



Question: Why is Sandra asking this?

- a) to integrate Cliff in the conversation (correct)
- b) to get back to the Sweden topic
- c) to learn if Michael was in Sweden too
- d) to be able to compare the two guys

Figure 6. Une scène du MASC.

Dans cet exemple tiré de la version anglophone, Cliff (Ben dans la version française) arrive chez Sandra. Ils discutent ensemble des vacances que Cliff a passées en Suède. Michaël arrive à ce moment et prend en main la conversation, en racontant ses vacances en Grèce, et en s'adressant uniquement à Sandra. A la fin de la scène, Sandra, apparaissant ennuyée par cette attitude, interrompt Michaël et lui demande s'il est déjà allé en Suède.

Il est alors demandé au participant pourquoi est-ce que Sandra dit cela. Le participant choisit parmi quatre propositions :

- Pour intégrer Cliff à la conversation (réponse correcte)
- Pour parler à nouveau de la Suède (manque de TdE)
- Pour savoir si Michaël est déjà allé en Suède (absence de TdE)
- Pour comparer les deux garçons (excès de TdE)

Le niveau manque de TdE correspond à une réponse qui minimise l'état mental du personnage. Le niveau absence de TdE correspond à une réponse descriptive, qui ne tient pas compte de l'état mental du personnage, tandis que le niveau excès de TdE correspond à une exagération de l'état mental du personnage. La tâche comprend aussi plusieurs questions qui permettent de

contrôler que le sujet a bien compris, suivi et mémorisé l'histoire du film. Elles nécessitent également d'inférer des faits non sociaux.

La tâche de Pierre et Marie

Le protocole comprend également une tâche originale d'IRMf en activation construite dans notre unité, et dont l'ambition est d'explorer dans une perspective relativement écologique, les bases cérébrales de la TdE affective. Sa construction s'inscrit au carrefour de plusieurs domaines de la littérature scientifique portant sur les émotions sociales, l'influence du contexte sur les processus inférentiels, et la TdE affective. Une publication récente en décrit le design expérimental original (Caillaud *et al.*, 2019). La version implantée dans le cadre de ce protocole a été écourtée (10 minutes) et la consigne changée. Il s'agit de scénettes en noir et blanc faisant interagir deux personnages appelés Pierre et Marie. L'un d'eux porte un brassard rose. La scène présentée est censée provoquer une émotion, soit de l'embarras ou de la fierté (deux émotions *self-conscious*) chez un des personnages, identifiable par le fait qu'il porte le brassard. Dans les situations contrôles, la scène n'est pas censée induire une émotion chez le personnage (émotion neutre). Une fois le contexte exposé, une croix de fixation apparaît à l'écran et le participant, à l'aide d'un boîtier réponse, doit alors sélectionner la proposition qu'il pense être celle reflétant l'émotion que devrait ressentir le personnage.

Dans l'exemple ci-dessous, c'est Marie qui porte le brassard. Pierre et Marie font un bras de fer. Marie gagne. A la fin du contexte, un gros plan est effectué sur un élément important (les mains qui heurtent la table) pour faciliter la compréhension de la situation. Dans ce cas, on doit comprendre que Marie devrait ressentir de la fierté. Bien qu'elle n'ait pas été exploitée dans le cadre de cette thèse, cette tâche fera l'objet d'une étude spécifique.

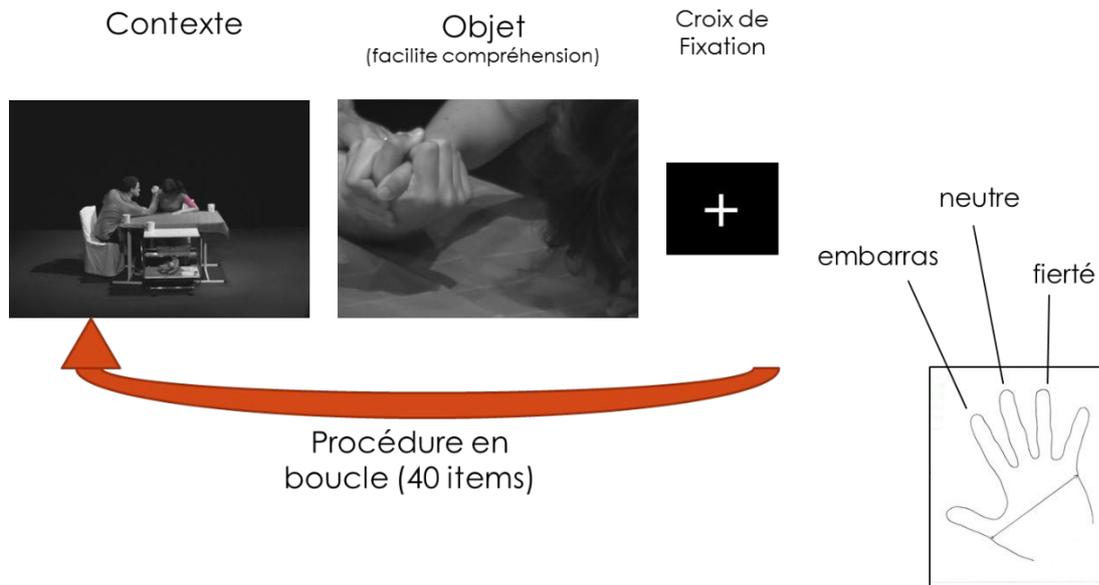


Figure 7. Design expérimental de la tâche de Pierre et Marie.

3.4.5. Les premiers résultats cognitifs

Population

Parmi les 80 sujets de l'étude de Bertrand et collaborateurs (2018), nous en avons évalué 43 et inclus 38. Dix-huit étaient porteurs de la mutation (âge moyen = 37.3 ; ET = 14.0) et 20 non porteurs (âge moyen = 45.5 ; ET = 14.0). L'ensemble des sujets a passé les examens neuropsychologiques ainsi que les séquences IRM.

Méthodologie

Nous avons d'abord réalisé des tests de Student pour comparer les groupes de sujets porteurs et non porteurs de la mutation pour les variables démographiques et les scores cognitifs obtenus au test de connaissances des règles sociales et au MASC. Afin de voir si les performances dans chacun de ces groupes pouvaient être liées à l'âge, nous avons également effectué des corrélations entre les différents scores cognitifs et l'âge. Sur le même principe que la plupart des études, nous avons scindé en deux nos groupes de sujets porteurs et non porteurs de la mutation en nous basant sur l'âge médian (42 ans). Ceci avait pour but de voir à quelle distance

les possibles différences dans les performances pouvaient être observées. Compte-tenu des effectifs réduits dus à cette séparation, des tests de Mann-Whitney ont ensuite été appliqués pour y parvenir.

Résultats

Les résultats aux tests de Student concernant les données démographiques montrent que les sujets porteurs et non porteurs ne diffèrent pas en terme d'âge ($t = -1.79$; $p = 0.08$) et de niveau socio-culturel ($t = -0.29$; $p = 0.78$). Les tests de Student ne mettent aucune différence significative en évidence concernant les différents scores cognitifs.

Les différentes corrélations effectuées au sein des deux groupes montrent cependant un lien entre l'âge et les scores cognitif ($r = -0.57$; $p = 0.01$) et affectif ($r = -0.49$; $p = 0.03$) du MASC, uniquement dans le groupe des sujets porteurs de la mutation.

En séparant les deux groupes à la médiane, les tests de Mann-Whitney révèlent une différence significative concernant les sujets présymptomatiques de plus de 40 ans. Indépendamment de la nature de l'état mental à inférer, elle montre que les sujets présymptomatiques commettent significativement plus d'erreur en lien avec un manque de TdE ($Z = 2.40$; $p = 0.01$).

Discussion et perspectives

Nos résultats montrent que les sujets présymptomatiques de plus de 40 ans atténuent l'intensité des états mentaux des personnages dans le MASC et ce, indépendamment de leur nature. Ce type d'erreur pourrait refléter les prémisses de l'altération de la TdE retrouvée chez les patients C9ORF72. Au regard des épreuves précédemment utilisées pour évaluer la cognition sociale, épreuves qui n'ont pas permis de souligner le déclin des performances malgré l'utilisation d'une procédure similaire, il semble important de se tourner vers une évaluation plus écologique de la TdE qui ne tienne pas compte seulement d'une réponse binaire mais permette de quantifier les processus inférentiels afin de détecter des troubles plus subtils de la TdE. Par ailleurs, les

corrélations entre l'âge et les scores de TdE retrouvées uniquement dans le groupe des sujets présymptomatiques pourraient refléter l'amointrissement des aptitudes de TdE avec le développement sous-jacent progressif de la pathologie à l'approche des premiers symptômes.

Ces résultats seront très prochainement approfondis et complétés par des corrélations cognitivo-anatomiques avec le volume de la substance grise et les données métriques en DTI (FA, diffusivité moyenne, axiale et radiale). Les prétraitements de ces séquences ont été effectués selon la procédure décrite dans l'article de Bertrand et collaborateurs (2018). Les valeurs relatives aux volumes de substance grise et aux données métriques en DTI ont été extraites pour chaque sujet et restent à comparer. Elles ont été extraites à partir des différentes régions d'intérêt utilisées dans cette étude et définies pour les structures corticales et sous-corticales, ainsi que pour les faisceaux de la substance blanche. Les résultats concernant les corrélations entre cognition et imagerie sont en cours d'analyse. D'autres scores cognitifs relatifs au fonctionnement cognitif général seront également intégrés.

4. Discussion générale

Quelle autre science que la neuropsychologie, qui étudie les liens entre le fonctionnement cérébral et les comportements, pour rendre compte des modifications des relations interpersonnelles et de la personnalité associées au vieillissement normal et pathologique ? Au carrefour des neurosciences cognitives et de la psychologie sociale, la neuropsychologie s'est récemment emparée du concept de cognition sociale définie comme la capacité à encoder et décoder le monde social qui nous entoure (Beer & Ochsner, 2006). C'est à partir de la cognition sociale qu'a émergé l'idée que les changements comportementaux pouvaient, au moins en partie, résulter d'un déficit du traitement des informations sociales, et en particulier de la TdE, qui réfère à la capacité à inférer les états mentaux d'autrui. Considérée comme la composante clé de la cognition sociale (Kipps, Nestor, Acosta-Cabronero, Arnold, & Hodges, 2009), la TdE n'en reste pas moins une aptitude dont les liens entremêlés avec les autres composantes de la cognition sociale et non sociale réservent encore leur part de mystère.

Ainsi, l'objectif central de ce travail de thèse était de contribuer à une meilleure compréhension du fonctionnement de la cognition sociale, en particulier de la TdE, selon une approche neuropsychologique étayée par l'apport de la neuroimagerie, en investiguant trois cadres distincts, le vieillissement normal (Etude 1), le vieillissement pathologique dans les DLFT (Etude 2), et celui des porteurs présymptomatiques de la mutation du gène C9ORF72. Il s'agissait d'étudier ces mécanismes complexes dans le cadre d'une conception intégrative, à la lumière du fonctionnement cognitif global.

4.1. La TdE : une fonction sensible, aux liens complexes, mais à part entière

Un constat général ressort de nos trois études : celui de la modification, à des degrés variables, des aptitudes de TdE dans les trois populations étudiées. Les effets de l'âge ou de la pathologie sur l'efficacité de la TdE peuvent en effet revêtir plusieurs formes, allant d'une modification qualitative des inférences (Étude 3), d'une baisse quantitative (Étude 1), jusqu'à un déficit des

performances (Étude 2). Une des clés pour connaître les tenants et les aboutissants de l'origine de ces manifestations réside en l'étude des fonctions cognitives avec lesquelles elles interagissent.

Dans le cadre de la première étude, avons montré une diminution en apparence équivalente des performances de TdE cognitive et affective. En utilisant une tâche représentative des situations de la vie quotidienne, dont la nature contextualisée et dynamique permet de palier les critiques émises à l'encontre des évaluations classiques de la TdE, notre première étude souligne des liens entre l'âge, les performances de TdE, et un large panel de fonctions cognitives.

Un parallèle semble se dessiner entre ces dernières et les différentes composantes qui figurent dans la modélisation cognitive du fonctionnement de la TdE dans les travaux de Dana Samson (2009; 2005) ou dans celle proposée par Duclos et collaborateurs (2018). Sensibles au vieillissement, ces fonctions peuvent être associées, en référence à ces modèles, à la capacité à orienter son attention vers les éléments pertinents (attention, flexibilité), les connaissances liées à la TdE stockées en mémoire à long terme (mémoire épisodique), la représentation temporaire de l'état mental en mémoire de travail, et l'inhibition de sa propre perspective pour considérer celle d'autrui (inhibition et flexibilité), et constituent des entraves potentielles au fonctionnement de la TdE. Si les études conduites dans le vieillissement normal s'accordent quant au déclin de la TdE cognitive (Bottiroli *et al.*, 2016; Cavallini *et al.*, 2013; Duval *et al.*, 2011; Fischer, O'Rourke, & Loken Thornton, 2016; Wang & Su, 2013), elles sont moins consensuelles à propos du caractère authentique ou apparent de ce déclin. Dans ce deuxième cas de figure, les facteurs qui régissent la performance dépendent de la demande cognitive de la tâche utilisée (Bailey & Henry, 2008; Cavallini *et al.*, 2013; Duval *et al.*, 2011).

A cet égard, nous n'avons pas mis en évidence de médiation concernant la performance en TdE cognitive liée à l'âge malgré l'inclusion des prédictors (vitesse de traitement et mémoire épisodique). Nos résultats ne correspondent qu'en partie à ceux des études ayant rapporté une

médiation partielle ou totale après prise en considération des mêmes prédicteurs, en plus du fonctionnement exécutif (Charlton *et al.*, 2009; Duval *et al.*, 2011). Contrairement aux tâches utilisées dans ces études, le MASC comprend un ensemble varié d'items à traiter et ne repose donc pas uniquement sur l'évaluation de fausses croyances auxquelles sont particulièrement rattachés les processus d'inhibition. Au-delà de l'influence du ralentissement cognitif, des liens tangibles entre la TdE et la mémoire épisodique ont déjà été évoqués au travers de la récupération consciente d'événements personnels vécus, associée à un dysfonctionnement frontal et aux processus exécutifs qu'il sous-tend (Isingrini & Taconnat, 2008). La TdE et la mémoire épisodique reposent par ailleurs sur un réseau en partie similaire (Buckner & Carroll, 2007). Il semble toutefois que ces relations ne suffisent pas à rendre compte de la diminution des aptitudes. Les performances peuvent ainsi refléter les difficultés *per se* des sujets âgés à mobiliser la TdE lors de situations en contexte. En tenant compte des deux prédicteurs, trois régions en lien avec la performance subsistaient : le mPFC, la JTP droite et le pôle temporal droit. Ces trois régions sont fréquemment associées à la TdE, en particulier les deux premières dont l'implication est retrouvée de façon robuste, indépendamment des tâches utilisées (Molenberghs, Johnson, Henry, & Mattingley, 2016a; Schurz *et al.*, 2014). Ces résultats semblent abonder dans le sens d'une diminution authentique de la TdE cognitive dans le vieillissement normal. Il est cependant également possible que cette baisse soit imputable à d'autres processus dont nous n'aurions pas tenu compte. Les représentations à long terme ne concernent pas uniquement la mémoire épisodique mais comprennent également les connaissances sociales dont la mise en œuvre dans le traitement de situations sociales contextualisées telles que dépeintes dans le MASC pourrait contribuer à l'inférence des états mentaux. Ceci est d'autant plus plausible que les connaissances sociales dépendent du lobe temporal antérieur droit (Olson, McCoy, Klobusicky, & Ross, 2013; Zahn, Moll, Iyengar, *et al.*, 2009).

Notons que les régions préfrontales sont les premières à être concernées par le vieillissement normal (Kalpouzos *et al.*, 2009) et sont celles pour lesquelles le phénomène atrophique est le plus marqué dans notre étude. En outre, le cortex préfrontal médian pourrait être davantage susceptible de nuire à l'inférence des états mentaux que la JTP, même si cette région est impliquée dans la création des représentations mentales. Ceci est intéressant dans la mesure où la performance en TdE affective, comme nous le discutons plus bas, est totalement médiée par les processus de décodage qu'incarne la performance à reconnaître des émotions véhiculées par des visages. Or, ces processus dépendent en grande partie des structures temporales (Fusar-Poli *et al.*, 2009). Il est donc possible que la chute *per se* des performances en TdE cognitive, comparativement à l'effet indirect qu'induit la reconnaissance d'indices émotionnels faciaux sur la TdE affective, illustre un phénomène de temporalité dans le déclin de la TdE en relation avec la propagation de l'atrophie dans les régions qui sous-tendent les deux composantes.

En lien avec les atteintes frontotemporales, nous rapportons dans un cadre pathologique une atteinte globale de la TdE chez les patients DS et DFT, dont l'intensité ne diffère pas statistiquement. Moins explorées dans la DS, mais en accord avec les précédentes études (Bejanin *et al.*, 2017; Downey *et al.*, 2015; Duval *et al.*, 2012; Irish *et al.*, 2014), les performances relatives à chacune des composantes, cognitive et affective, de la TdE étaient déficitaires (résultats non montrés). Par ailleurs, les altérations cérébrales partagées dans les deux pathologies comprennent des substrats communs et spécifiques à la voie dorsale et à la voie ventrale de la TdE tels que l'ACC, le cortex orbitofrontal, ou le striatum, conformément à la modélisation neuroanatomique proposée par Abu-Akel et Shamay-Tsoory (2011). Pour rappel, nos résultats suggèrent que l'altération globale des performances de TdE est liée aux déficits de mémoire sémantique dans la DS et au dysfonctionnement exécutif dans la DFT. Ces relations ne sont guère surprenantes eu égard aux ressources cognitives que requièrent les tâches, le paradigme de fausses croyances impliquant, au-delà de la demande exécutive, et au

même titre que le RME, une composante sémantique forte. Ces liens ont par ailleurs été étayés par les corrélations cognitivo-anatomiques que nous avons effectuées et dont les résultats soulignent une implication des faisceaux issus du lobe temporal gauche dans les performances de mémoire sémantique et de TdE dans la DS (voir Duval *et al.*, 2012; Irish *et al.*, 2014, pour des résultats similaires obtenus avec la substance grise). De même, dans la DFT, nos résultats suggèrent que la perte de connectivité structurale au sein de l'ACR gauche et du gyrus inférieur gauche, impliqué dans la capacité à inhiber sa propre perspective (Hartwright, Apperly, & Hansen, 2015), sous-tend à la fois le déficit de TdE et les difficultés exécutives. Cependant, de par l'identification de structures cérébrales spécifiquement liées à la TdE, en l'occurrence du FU droit, nos résultats vont plus loin et suggèrent que l'atteinte exécutive dans la DFT, et sémantique dans la DS, ne suffisent pas pour rendre pleinement compte des performances déficitaires observées chez ces patients. Chronologiquement, la prépondérance initiale des atteintes temporales dans la DS, au-delà des déficits langagiers, pourrait inaugurer la perturbation de la TdE dans son versant affectif (Desgranges *et al.*, 2007; Gorno-Tempini *et al.*, 2004; La Joie *et al.*, 2014; Seeley *et al.*, 2009) avant que la propagation de ces atteintes n'affecte les régions frontales et sous-tendent en plus les déficits de TdE cognitive (Bright *et al.*, 2008; Rohrer, 2012).

Enfin, à défaut de mettre en évidence des performances amoindries chez les sujets porteurs de la mutation du gène C9ORF72, nous soulignons l'existence, dans ce groupe, d'une corrélation entre l'avancée en âge et la propension à minimiser l'intensité des états mentaux des personnages à la tâche du MASC, en comparaison des sujets apparentés mais non porteurs. Une interprétation possible serait que cet effet de l'âge reflète l'émergence insidieuse du processus pathologique. Il a été suggéré que les déficits de TdE et exécutifs pouvaient se manifester à un stade précoce de la pathologie (Adenzato *et al.*, 2010; Torralva *et al.*, 2009). Les liens entre ces

performances et le fonctionnement cognitif général restent toutefois à explorer avec les mesures complémentaires dont nous disposons afin de statuer sur la nature de ces difficultés.

4.2. Les processus de décodage et de raisonnement : une distinction essentielle

Dans la première étude, les analyses de médiations que nous avons réalisées incriminent les processus d'inhibition et de reconnaissance des émotions faciales dans la chute des performances des sujets âgés en TdE affective. Si les processus d'inhibition peuvent paraître inattendus puisqu'ils sont généralement rattachés à la TdE cognitive, de tels liens ont déjà été mis en évidence avec la tâche du RME (Bull *et al.*, 2008; Duval *et al.*, 2011), et il est possible, en fonction du contexte, que les émotions que l'on attribue aux personnages dans le MASC ne correspondent pas à celles que nous aurions pu imaginer ou avoir nous-mêmes dans une situation similaire. L'implication de la reconnaissance des émotions faciales est en revanche beaucoup moins surprenante. Par définition, les états mentaux sont des entités inobservables. Toutefois, dans le cadre particulier de la TdE affective, les états mentaux peuvent être inférés sur la base d'indices présents dans l'environnement, en particulier visuels. Un des principaux vecteurs de la divergence dans le champ d'étude du vieillissement normal concerne la nature des tests ayant permis d'attester de l'affaiblissement des performances de TdE, en l'occurrence ceux basés sur un matériel visuel plus que verbal. Ceci revient à évoquer la distinction évoquée par Sabbagh (2004) à propos des processus de décodage et de raisonnement. En utilisant une tâche combinant les modalités verbale et visuelle d'évaluation, nous montrons que la chute des performances en TdE affective dépend des difficultés à reconnaître les émotions faciales des personnages, c'est-à-dire qu'elle s'explique par la fragilisation des processus de décodage. Bien que cela puisse laisser supposer un effet de la tâche, dont la performance en TdE affective dépendrait uniquement des processus de décodage, le fait que les émotions soient contextualisées implique aussi un raisonnement. Nos résultats sont d'autant plus crédibles que

le raisonnement non social ne diffère pas au regard des questions contrôles. Par ailleurs, les performances cognitive et affective au MASC reposent sur des contenus verbaux et non verbaux. Or, en séparant notre échantillon à la médiane de l'âge, nous avons par ailleurs observé que, chez les sujets les plus âgés, les performances en TdE cognitive étaient corrélées à celles obtenues aux items verbaux alors que celles relatives à la TdE affective reflétaient les difficultés à traiter les items visuels (résultats non montrés). Dans le cadre de la TdE affective, ces données nous incitent à considérer davantage la place de ces deux dimensions, de décodage et de raisonnement, dans son fonctionnement, là où la littérature considère très souvent la reconnaissance des émotions de façon indépendante de la TdE, et néglige, de fait, la contribution des processus de décodage dans la capacité à attribuer des états mentaux. En supposant que ces processus puissent être affectés indépendamment les uns des autres, il est possible d'étendre l'exploration clinique de cette distinction dans des perspectives de diagnostic différentiel ou de prise en charge des troubles.

Dans la DFT, où des troubles sévères de TdE sont classiquement rapportés, une méta-analyse rapporte que les déficits de décodage interviendraient à un même degré que ceux liés aux processus de plus haut niveau de la TdE (Henry *et al.*, 2013). Le réseau de la perception sociale et celui de la TdE se chevauchant, il n'est pas surprenant, aux vues des atteintes du mPFC et des régions temporales médianes comprenant l'amygdale (Ruffman *et al.*, 2008), que ces aspects soient impliqués dans les troubles de la TdE cognitive et affective inhérents à la pathologie. La TdE dans la DS a en revanche été beaucoup moins étudiée. L'utilisation d'un score composite dans notre étude rend difficile de démêler quels sont les mécanismes affectés dans le fonctionnement de la TdE. Nous avons toutefois démontré que les valeurs de FA relatives à l'UF et à l'ILF droits étaient corrélées de façon spécifique avec les performances de TdE. Or, ces faisceaux, localisés dans le lobe temporal ventral droit, jouent un rôle prépondérant dans les processus de décodage tels que la reconnaissance des émotions basiques (Wang *et al.*,

2017). Ces difficultés peuvent s'apparenter à la symptomatologie atypique des formes droites de la DS, dans lesquelles une prosopagnosie et des déficits de reconnaissance des émotions sont souvent constatés. Par ailleurs, la littérature rapporte avec abondance les difficultés dans la DS pour labelliser et reconnaître des émotions à partir d'expressions faciales (Calabria *et al.*, 2009; Irish & Piguet, 2013; Kumfor *et al.*, 2013; Miller *et al.*, 2012; Omar *et al.*, 2011). Le dysfonctionnement des processus basiques interférerait avec le traitement plus complexe des états mentaux émotionnels. Une étude montre notamment que les patients DS qui ne parviennent pas à détecter des intentions sarcastiques sont aussi ceux qui obtiennent les moins bonnes performances à une tâche de reconnaissance d'émotions basiques (Rankin *et al.*, 2009).

Le test du RME que nous avons utilisé implique, sur la base du regard de personnes, d'inférer à la fois des émotions basiques, dont l'identification requiert les processus de décodage, et des émotions *self-conscious* ou sociales qui feraient intervenir de surcroît les processus de raisonnement (Baron-Cohen, Wheelwright, & Jolliffe, 1997). Parfois, les processus de décodage ne suffisent pas à eux-mêmes pour comprendre les émotions d'autrui. L'inférence d'états mentaux complexes tels que les émotions sociales ou certains états mentaux cognitifs, qui surgissent généralement dans des contextes sociaux (Adolphs, 2002), requièrent alors d'employer des mécanismes cognitifs sophistiqués d'introspection et de TdE (Hareli & Parkinson, 2008). Là encore le score composite que nous avons utilisé ne permet pas de différencier les performances des patients pour les émotions basiques et complexes mais les deux performances étaient bel et bien déficitaires chez ces patients (résultats non montrés). Une étude récente a administré le test du RME à une cohorte de patients victimes de lésions neurologiques. A partir d'analyses *voxel-based* complétées par de la tractographie, les auteurs sont parvenus à identifier le FU droit comme un substrat de la mentalisation à partir de visages (Nakajima, Yordanova, Duffau, & Herbet, 2018). Dès lors, l'implication conjointe du côté droit de l'IFL et du FU pourrait matérialiser l'altération des mécanismes basiques et plus complexes

de décodage et de raisonnement dans la DS, qui serait responsable de l'atteinte plus marquée de la TdE affective. Rapportons qu'en regroupant des patients DS et DFT, une étude a signalé des difficultés pour comprendre les aspects affectifs dans une tâche de faux-pas (Narme *et al.*, 2013), qui met particulièrement en jeu les normes sociales. Dès lors, il convient de préciser que l'inférence des émotions sociales, que nous associons ici aux processus plus complexes de TdE puisqu'elles requièrent un raisonnement social, sont aussi étroitement liées aux normes sociales, dont nous n'avons pas tenu compte dans notre évaluation.

4.3. L'impact supposé des connaissances sociales

Bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'une évaluation spécifique dans le cadre de cette thèse, les normes sociales et plus largement les connaissances sociales peuvent contribuer, au travers de liens complexes, au raisonnement à partir d'émotions sociales ou d'états mentaux cognitifs élaborés. Les études montrent que les connaissances sociales, sous-tendues par le l'ATL, une région clé de la TdE, sont affectées à la fois dans la DS et la DFT (Olson *et al.*, 2013; Zahn *et al.*, 2017; Zahn, Moll, Iyengar, *et al.*, 2009). Notre deuxième étude souligne des altérations plus marquées de la FA au niveau de l'ATL droit dans la DS et du OFC droit dans la DFT, des régions que relie le FU (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008), et auxquelles sont respectivement et spécifiquement liées les performances de TdE. Pour la première fois, une étude réalisée dans notre laboratoire s'est intéressée aux liens entre la TdE et les connaissances sociales chez les patients DS.

En utilisant la tâche des connaissances sociales (détaillée en introduction de notre troisième étude), ce travail s'est appuyé sur l'analyse de deux scores spécifiques, un lié au stock même des connaissances sociales et un autre au raisonnement social, qui témoignerait de la capacité à utiliser ces règles. Bien que tous deux déficitaires, l'étude souligne que le score relatif au stock sémantique est significativement plus altéré que celui ayant trait au raisonnement social. Les

résultats de cette étude montrent par ailleurs que le stock des connaissances est corrélé à l'atrophie bilatérale des lobes temporaux antérieurs ainsi qu'aux performances en mémoire sémantique, tandis que le raisonnement social dépend de l'intégrité des régions frontales et des processus d'inhibition. L'étude suggère que les déficits relatifs aux connaissances sociales peuvent refléter la dégradation du stock des connaissances sociales et, à un moindre degré, l'altération des processus de raisonnement social sur lesquels il s'appuie. Les connaissances sociales étant corrélées à la performance de TdE, ces deux processus pourraient donc contribuer de manière différentielle aux difficultés de TdE.

Les régions évoquées quant à ces processus peuvent être mises en relation avec celles que nous décrivons dans nos analyses comparatives des patients DS et DFT qui corrélerent avec les déficits de TdE. Le FU droit pourrait donc constituer une base neurale essentielle de la relation entre les connaissances sociales et la TdE. Au regard de nos atteintes spécifiques, il n'est donc pas déraisonnable de penser que dans la DS (1) l'atteinte du stock sémantique pourrait incarner la principale contribution des déficits des connaissances sociales à l'atteinte de la TdE, comparativement à (2) la DFT, dans laquelle les atteintes frontales pourraient traduire les difficultés des patients à raisonner sur la base de ces règles. Cela est d'autant plus vrai qu'anatomiquement, l'OFC latéral et le gyrus frontal inférieur droit sont intimement proches, et pourraient avoir un lien avec les processus d'inhibition qui ont été retrouvés corrélés au raisonnement social dans cette étude.

Rappelons aussi la corrélation entre le lobe temporal droit et les performances de TdE cognitive que nous avons mise en évidence dans notre première étude et qui persistait après inclusion des prédicteurs. Elle pourrait elle aussi refléter la mise en œuvre des connaissances sociales dans l'inférence des états mentaux, dans la mesure où le MASC comprend des items destinés à évaluer les faux-pas sociaux et la compréhension du sarcasme qui les sollicitent davantage. Notons de plus que l'implication de ces connaissances est d'autant plus marquée dans les

situations nécessitant le traitement d'informations contextualisées, comme le propose le MASC. Il est cependant peu probable qu'un effet de l'âge sur les connaissances sociales puisse être observé dans ce cas dans la mesure où les connaissances sémantiques sont préservées dans le vieillissement normal. Enfin, il semblerait que les sujets présymptomatiques ne soient pas concernés par ces difficultés, puisque nous n'avons pas mis en évidence de déficit pour la tâche des connaissances sociales, ni pour le MASC.

4.4. De la cognition sociale aux atteintes comportementales

L'un des objectifs de ce travail de thèse était de mieux comprendre les liens entre les déficits de la cognition sociale et les troubles du comportement. Les résultats de notre deuxième étude ont permis de montrer que les substrats qui sous-tendent les troubles comportementaux sont restreints au lobe temporal droit dans la DS alors qu'ils sont relativement diffus dans la DFT, particulièrement au sein du cortex frontal. Les études rapportent une forte prévalence de ces troubles dans la DS lorsque les lésions prédominent dans l'hémisphère droit (Brambati *et al.*, 2010; Edwards-Lee *et al.*, 1997; Seeley *et al.*, 2005; Thompson *et al.*, 2003). Ces patients souffrent plus fréquemment d'une altération des conduites sociales (Thompson *et al.*, 2003) et montrent une perturbation plus marquée de l'empathie affective (Irish & Piguet, 2013; Thompson *et al.*, 2003) que les patients présentant une forme gauche. Dans la DS, il est tentant de faire des liens entre les troubles de la TdE et l'égoïsme comportemental, dans la mesure où les difficultés des patients à se décentrer d'eux-mêmes pour s'intéresser aux autres semblent être un point commun à ces deux dimensions. L'égoïsme comportemental se manifeste notamment à travers le discours des patients qui ramènent systématiquement les discussions à des éléments personnels sans avoir conscience du caractère inadapté de leurs propos quant au thème de la conversation ou du contexte social (Bon *et al.*, 2009). Dans une étude de cas, il a été montré qu'un égoïsme cognitif pouvait survenir en cas de lésions temporales prédominant à droite (Bon *et al.*, 2009). Bien que nous n'ayons pas trouvé de corrélation directe

entre les performances déficitaires en TdE et les troubles du comportement dans la DS, nous avons montré que ces deux aspects étaient rattachés à l'atteinte de la microstructure du FU droit et de son prolongement dans la capsule externe.

En fonction des atteintes spécifiques du FU (ATL dans la DS, et OFC latéral dans la DFT) il est possible que les comportements apathiques dans la DS, et de désinhibition dans la DFT, reflètent l'altération différentielle des interactions entre la TdE et les connaissances sociales. Ces dernières sont en effet particulièrement impliquées dans la régulation des comportements sociaux et dans l'intégration de conduites sociales appropriées (Tracy & Robins, 2007). L'atteinte prédominante de l'ATL droit, en charge de l'encodage et du stockage des connaissances sociales, pourrait être mise en relation avec la perte de ces connaissances dans la DS. Dans la DFT, l'altération massive des régions orbitofrontales pourrait rendre compte des difficultés à manipuler les règles sociales et ainsi contribuer à la prise de décision impulsive quant au comportement à adopter dans une situation donnée (Olson, Heide, Alm, & Vyas, 2015).

Si nous nous prêtons à mettre en relation les troubles du comportement avec les atteintes de la cognition sociale, une question demeure toutefois en suspens. Y-a-t-il un lien de causalité entre ces deux dimensions et si oui, les troubles de la cognition précèdent-ils la survenue des manifestations comportementales ? Bien qu'il soit difficile d'en déterminer le sens, des éléments de réponse semblent pouvoir être apportés au regard des différents cadres cliniques. Dans le vieillissement normal, la fragilisation des aptitudes de TdE objectivées en l'absence de troubles du comportement semble abonder en ce sens. Plus encore, la tendance des sujets présymptomatiques à atténuer l'intensité des états mentaux à l'épreuve du MASC, avant même que les symptômes ne se manifestent, consolide cette hypothèse. Toutefois, il serait réducteur de penser que les troubles du comportement dans la DS et la DFT puissent trouver leur source dans la simple altération de la cognition sociale. Dans la DFT notamment, les troubles du

comportement sont au cœur de la symptomatologie et interviennent de façon précoce. En utilisant le FBI, nous avons montré que les comportements anormaux relatifs au versant de la désinhibition étaient corrélés, de façon indépendante à la TdE, avec le syndrome dysexécutif. Il semble par ailleurs important de faire la part entre le syndrome dysexécutif cognitif, qui peut contribuer aux troubles de la cognition sociale, et le syndrome dysexécutif comportemental, qui se traduit par des difficultés comportementales bien singulières.

4.5. Vers de nouvelles perspectives

Dans ce travail de thèse, nous avons porté l'emphasis sur l'exploration des aptitudes de TdE avec comme idée directrice, d'en appréhender les liens avec les autres fonctions cognitives. Pour y parvenir, nous avons proposé une tâche intégrative, représentative des situations de la vie quotidienne, dans le cadre de l'étude de populations cliniques qui en permettaient l'administration, compte-tenu de la complexité de la tâche, qui reste par ailleurs perfectible. Bien que le MASC engage de nombreuses composantes cognitives, sociales et non sociales, à l'instar de la majorité des épreuves disponibles à ce jour, il ne permet pas une analyse fine des différents processus pour inférer un état mental. Afin d'évaluer ces liens de façon tangible dans une perspective écologique, on pourrait envisager l'utilisation d'une tâche semblable à celle du MASC, basée sur un format vidéo et mettant en scène des interactions sociales entre plusieurs personnages, mais permettant l'analyse d'items « liés » selon les fonctions cognitives mises en jeu pour inférer l'état mental. Par exemple, des items basés sur le paradigme de fausses croyances, tels qu'ils existent dans le MASC, impliquent particulièrement d'inhiber sa propre perspective (inhibition-lié) tandis que certains items pourraient être perçus reflétant les liens entre TdE et mémoire épisodique (mémoire épisodique-lié) car ils nécessiteraient de faire appel à nos expériences passées ou de récupérer une information essentielle de la scène pour comprendre et inférer ce que ressent le personnage. Le calcul de différents scores permettrait d'avoir une idée plus précise des difficultés à l'origine des modifications des processus de TdE

et pourrait même avoir un intérêt clinique fort dans le cadre du diagnostic différentiel à des stades précoces.

Pour la TdE affective, il semble par ailleurs important que les explorations s'orientent vers l'évaluation comparative des processus de décodage et de raisonnement. De la sorte, ce format de tâche permettrait de s'approcher le plus possible d'une évaluation de la TdE telle que sollicitée dans la vie quotidienne, tout en tenant compte des liens entre les différentes dimensions cognitives. Au moins en attendant le développement de tâches plus innovantes, mettant directement le sujet en situation d'interaction sociale. L'aspect motivationnel inhérent à l'implication du sujet dans des interactions sociales réelles ne semble pas pouvoir être restitué dans des tâches qui confèrent au sujet le rôle de spectateur.

Toutefois, le MASC apporte une dimension d'intérêt majeur dans l'évaluation des troubles subtils de la TdE. En utilisant cette tâche, la TdE n'est pas conceptualisée de façon binaire, en ce sens que l'outil ne restreint pas la réponse du sujet à son exactitude ou sa fausseté comme cela est le cas avec la plupart des tâches de TdE. Les processus de TdE sont complexes et une inférence ne peut pas être uniquement juste ou incorrecte. On en veut pour preuve une citation de Gandhi « *Chacun a raison de son propre point de vue, mais il n'est pas impossible que tout le monde ait tort* ». Ainsi si les performances en TdE cognitive et affective d'une population d'étude ne diffèrent pas quantitativement de celles de la population contrôle, les épreuves gagneraient en pertinence à considérer davantage les aspects qualitatifs du contenu même de l'inférence faite par le sujet à l'égard de l'état mental du personnage. C'est ce qui ressort des résultats préliminaires de notre troisième étude puisqu'en dépit de l'absence de déficit, on peut identifier chez les sujets présymptomatiques C9ORF72 la propension à atténuer l'intensité des intentions ou des émotions des personnages. Ainsi, alors que la SEA (*Social cognition and Emotional Assessment*), la batterie utilisée en parallèle de notre évaluation dans l'étude PREV_DEMALS, n'a pas permis de mettre en évidence des difficultés de cognition sociale

(Bertrand *et al.*, 2018), nous proposons par le biais de cet outil une méthode alternative pour évaluer les difficultés de TdE.

Bien que nous n'ayons pas rapporté de résultats dans le vieillissement normal en utilisant le MASC de la sorte, une étude parue récemment (Lecce *et al.*, 2019) a montré que les sujets âgés commettaient davantage d'erreurs en lien avec un manque ou une absence de TdE. Nous avons réalisé ce type d'analyse en séparant notre groupe selon trois catégories d'âge et avons trouvé ces mêmes résultats chez les sujets les plus âgés, ainsi qu'une tendance chez les sujets d'âge intermédiaire à sélectionner les réponses en lien avec un manque de TdE. Ces résultats pouvaient ainsi suggérer un continuum dans la dégradation de la richesse de l'inférence. Chez des sujets plus jeunes en phase présymptomatique, on observe déjà cette même différence comparativement aux sujets uniquement apparentés. Toutefois, tous les profils ne sont pas similaires et ces résultats contrastent avec ceux des études menées dans le domaine des affections psychiatriques où la plupart rapportent des inférences exagérées, qu'il serait possible d'assimiler de façon somme toute spéculative aux symptômes positifs tels que la paranoïa ou le sentiment de persécution.

Nos résultats dans l'étude 2 soulignent l'apport de la DTI et plus globalement de l'exploration de la substance blanche dans la mise en évidence de corrélations cognitivo-anatomiques. Si cette dimension sera prochainement considérée dans l'étude 3, l'utilisation de la DTI dans le vieillissement normal semble s'imposer comme un axe d'intérêt pour mieux comprendre le fonctionnement de la TdE. En accord avec les liens évoqués entre l'hippocampe et le cortex frontal dans le fonctionnement de la mémoire épisodique par exemple (Isingrini & Tacconat, 2008), une étude en DTI montre une réduction de l'intégrité du cingulum qui connecte ces deux régions (Yang, Tsai, Liu, Huang, & Lin, 2016). Cette particularité retrouvée en connectivité structurale pourrait sous-tendre certaines difficultés en TdE. Ces explorations devront être conduites en parallèle des tâches d'activation en IRM, comme la tâche de Pierre et Marie, qui

apporteront, à n'en pas douter, d'autres éléments de réponse quant au fonctionnement de la TdE et des liens avec les autres fonctions cognitives. Enfin, afin de mieux établir les liens avec les atteintes comportementales dans la pathologie, il serait intéressant d'utiliser des outils permettant l'identification de comportements spécifiques pour en étudier les substrats. Plus encore, le recueil de données comportementales objectives sera déterminant à l'avenir pour mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la survenue des troubles du comportement. Actuellement, le protocole ECOCAPTURE s'emploie à quantifier et objectiver les signatures de l'apathie dans la DFT pour mieux comprendre les mécanismes qui la sous-tendent. Au cœur du protocole, une tâche innovante consiste à observer le comportement des patients et à en analyser les métriques, notamment grâce à des analyses en actigraphie, lors qu'ils sont plongés dans un environnement nouveau qu'ils doivent explorer. Des premiers résultats montrent que les patients restent relativement inactifs ou explore de façon moins efficace cet environnement. Par ailleurs, le déficit exploratoire corrèle avec l'apathie, la désinhibition ou encore le syndrome dysexécutif cognitif et comportemental. Ces résultats y sont discutés à la lumière des mécanismes présumés responsables du déficit, comme le défaut d'initiation ou d'inhibition des comportements involontaires (Batrancourt *et al.*, 2019). Couplés aux techniques d'imagerie, les travaux issus de tels protocoles permettront de mieux comprendre l'origine des troubles du comportement et même d'entrevoir des perspectives de prise en charge.

5. Bibliographie

- Aboulafia-Brakha, T., Christe, B., Martory, M.-D., & Annoni, J.-M. (2011). Theory of mind tasks and executive functions: a systematic review of group studies in neurology. *Journal of Neuropsychology*, 5(Pt 1), 39–55. <https://doi.org/10.1348/174866410X533660>
- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, 49(11), 2971–2984. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>
- Adenzato, M., Cavallo, M., & Enrici, I. (2010). Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: An analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia*, 48(1), 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.08.001>
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 231–239. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00202-6](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00202-6)
- Adolphs, R., Tranel, D., & Damasio, H. (2001). Emotion recognition from faces and prosody following temporal lobectomy. *Neuropsychology*, 15(3), 396–404. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11499994>
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 169–177. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(02\)00301-x](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(02)00301-x)
- Adolphs, R. (2009). The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. *Annual Review of Psychology*, 60(1), 693–716. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163514>
- Adolphs, R. (2010). Conceptual Challenges and Directions for Social Neuroscience. *Neuron*, 65(6), 752–767. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.006>
- Adolphs, R., & Spezio, M. (2006). Role of the amygdala in processing visual social stimuli. In *Progress in brain research* (Vol. 156, pp. 363–378). <https://doi.org/10.1016/S0079->

6123(06)56020-0

Agosta, F., Henry, R. G., Migliaccio, R., Neuhaus, J., Miller, B. L., Dronkers, N. F., ...

Gorno-Tempini, M. L. (2010). Language networks in semantic dementia. *Brain*, *133*(1), 286–299. <https://doi.org/10.1093/brain/awp233>

Agosta, F., Scola, E., Canu, E., Marcone, A., Magnani, G., Sarro, L., ... Filippi, M. (2012).

White Matter Damage in Frontotemporal Lobar Degeneration Spectrum. *Cerebral Cortex*, *22*(12), 2705–2714. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr288>

Agosta, F., Galantucci, S., Magnani, G., Marcone, A., Martinelli, D., Antonietta Volontè, M.,

... Filippi, M. (2015). MRI signatures of the frontotemporal lobar degeneration continuum. *Human Brain Mapping*, *36*(7), 2602–2614.

<https://doi.org/10.1002/hbm.22794>

Apperly, I. A., & Butterfill, S. A. (2009). Do humans have two systems to track beliefs and belief-like states? *Psychological Review*, *116*(4), 953–970.

<https://doi.org/10.1037/a0016923>

Apperly, I. A., Samson, D., Carroll, N., Hussain, S., & Humphreys, G. (2006). Intact first- and second-order false belief reasoning in a patient with severely impaired grammar.

Social Neuroscience, *1*(3–4), 334–348. <https://doi.org/10.1080/17470910601038693>

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

<https://doi.org/10.1037/a0014098>

Arighi, A., Fumagalli, G. G., Jacini, F., Fenoglio, C., Ghezzi, L., Pietroboni, A. M., ...

Galimberti, D. (2012). Early Onset Behavioral Variant Frontotemporal Dementia due to the C9ORF72 Hexanucleotide Repeat Expansion: Psychiatric Clinical Presentations.

Journal of Alzheimer's Disease, 31(2), 447–452. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120523>

Augoustinos, M., Walker, I., & Donaghue, N. (2014). *Social cognition : an integrated introduction*. SAGE Publications Ltd. Retrieved from <https://researchprofiles.canberra.edu.au/en/publications/social-cognition-an-integrated-introduction>

Aviezer, H., Bentin, S., Dudarev, V., & Hassin, R. R. (2011). The automaticity of emotional face-context integration. *Emotion*, 11(6), 1406–1414. <https://doi.org/10.1037/a0023578>

Baborie, A., Griffiths, T. D., Jaros, E., Momeni, P., McKeith, I. G., Burn, D. J., ... Perry, R. (2012). Frontotemporal Dementia in Elderly Individuals. *Archives of Neurology*, 69(8), 1052. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.3323>

Baez, S., & Ibanez, A. (2014). The effects of context processing on social cognition impairments in adults with Asperger's syndrome. *Frontiers in Neuroscience*, 8(SEP), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00270>

Baggio, H. C., Segura, B., Ibarretxe-Bilbao, N., Valldeoriola, F., Marti, M. J., Compta, Y., ... Junqué, C. (2012). Structural correlates of facial emotion recognition deficits in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*, 50(8), 2121–2128. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.020>

Bailey, P. E., & Henry, J. D. (2008). Growing less empathic with age: disinhibition of the self-perspective. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 63(4), P219–P226. <https://doi.org/10.1093/geronb/63.4.P219>

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

<https://doi.org/10.1093/brain/awg177>

Baron-Cohen, S. (1995). *Mind blindness: An essay on autism and theory of mind*. Retrieved from <https://philpapers.org/rec/BARMAE-8>

Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, *21*(1), 37–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2934210>

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, and Allied Disciplines*, *42*(2), 241–251. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11280420>

Baron-Cohen, S., Campbell, R., Karmiloff-Smith, A., Grant, J., & Walker, J. (1995). Are children with autism blind to the mentalistic significance of the eyes? *British Journal of Developmental Psychology*, *13*(4), 379–398. <https://doi.org/10.1111/j.2044-835X.1995.tb00687.x>

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Jolliffe, T. (1997). Is there a “language of the eyes”? Evidence from normal adults, and adults with autism or Asperger Syndrome. *Visual Cognition*, *4*(3), 311–331. <https://doi.org/10.1080/713756761>

Bastiaansen, J. A. C. J., Thioux, M., & Keysers, C. (2009). Evidence for mirror systems in emotions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *364*(1528), 2391–2404. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0058>

Batrancourt, B., Lecouturier, K., Ferrand-Verdejo, J., Guillemot, V., Azuar, C., Bendetowicz, D., ... Levy, R. (2019). Exploration Deficits Under Ecological Conditions as a Marker of

- Apathy in Frontotemporal Dementia. *Frontiers in Neurology*, 10.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00941>
- Beer, J. S., & Ochsner, K. N. (2006). Social cognition: A multi level analysis. *Brain Research*, 1079(1), 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.002>
- Bejanin, A., Chételat, G., Laisney, M., Pélerin, A., Landeau, B., Merck, C., ... Desgranges, B. (2017). Distinct neural substrates of affective and cognitive theory of mind impairment in semantic dementia. *Social Neuroscience*, 12(3), 287–302.
<https://doi.org/10.1080/17470919.2016.1168314>
- Bejanin, A., Laillier, R., Caillaud, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2016). Les substrats cérébraux de la théorie de l esprit. *Revue de Neuropsychologie*, 8(x), 6–15.
<https://doi.org/10.1684/nrp.2016.0369>
- Belliard, S., Merck, C., Jonin, P. Y., & Vérin, M. (2013). Semantic dementia: Aspects of the early diagnosis. *Revue Neurologique*, 169(10), 806–810.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.07.007>
- Belliard, S., Bon, L., LeMoal, S., Jonin, P. Y., Vercelletto, M., & LeBail, B. (2007). [Semantic dementia]. *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillissement*, 5(2), 127–138.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556219>
- Belliard, S., Merck, C., Jonin, P. Y., Le Moal, S., & Vercelletto, M. (2011). Démence sémantique : démographie et données neuropsychologiques initiales chez 82 patients. *Revue de Neuropsychologie*, 3(4), 257. <https://doi.org/10.3917/rne.034.0257>
- Bernhardt, B. C., & Singer, T. (2012). The Neural Basis of Empathy. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), 1–23. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150536>
- Bernstein, D. M., Thornton, W. L., & Sommerville, J. a. (2011). Theory of Mind Through the

Ages: Older and Middle-Aged Adults Exhibit More Errors Than Do Younger Adults on a Continuous False Belief Task. *Experimental Aging Research*, 37(5), 481–502.

<https://doi.org/10.1080/0361073X.2011.619466>

Bertoux, M., de Souza, L. C., Corlier, F., Lamari, F., Bottlaender, M., Dubois, B., & Sarazin, M. (2014). Two Distinct Amnesic Profiles in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Biological Psychiatry*, 75(7), 582–588.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.017>

Bertoux, M., Volle, E., Funkiewiez, A., de Souza, L. C., Leclercq, D., & Dubois, B. (2012). Social Cognition and Emotional Assessment (SEA) is a Marker of Medial and Orbital Frontal Functions: A Voxel-Based Morphometry Study in Behavioral Variant of Frontotemporal Degeneration. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(6), 972–985. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001300>

Bertrand, A., Wen, J., Rinaldi, D., Houot, M., Sayah, S., Camuzat, A., ... Predict to Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis (PREV-DEMALS) Study Group. (2018). Early Cognitive, Structural, and Microstructural Changes in Presymptomatic *C9orf72* Carriers Younger Than 40 Years. *JAMA Neurology*, 75(2), 236. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4266>

Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Executive function deficits in normal aging, Alzheimer's disease, and frontotemporal dementia. *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillessement*, 2(3), 181–189. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689332>

Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults. *Journal of Aging Research*, 2013, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2013/657508>

Bicchieri, C., Xiao, E., & Muldoon, R. (2011). Trustworthiness is a social norm, but trusting

is not. *Politics, Philosophy & Economics*, 10(2), 170–187.

<https://doi.org/10.1177/1470594X10387260>

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

Blair, R. J. R. (2005). Responding to the emotions of others: Dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Consciousness and Cognition*, 14(4), 698–718. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2005.06.004>

Blondell, S. J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J. L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*, 14(1), 510. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-510>

Bloom, P. (2000). *How children learn the meanings of words*. MIT Press.

Bon, L., Belliard, S., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). L’égocentrisme comportemental dans la démence sémantique : conséquence d’un trouble de la théorie de l’esprit et/ou de l’égocentrisme cognitif? *Revue de Neuropsychologie*, 1(2), 133.
<https://doi.org/10.3917/rne.012.0133>

Bora, E., Walterfang, M., & Velakoulis, D. (2015). Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(7), 714–719. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309445>

Borroni, B., Grassi, M., Premi, E., Gazzina, S., Alberici, A., Cosseddu, M., ... Padovani, A. (2012). Neuroanatomical correlates of behavioural phenotypes in behavioural variant of

frontotemporal dementia. *Behavioural Brain Research*, 235(2), 124–129.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.003>

Bottiroli, S., Cavallini, E., Ceccato, I., Vecchi, T., & Lecce, S. (2016). Theory of Mind in aging: Comparing cognitive and affective components in the faux pas test. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 62, 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.09.009>

Bozeat, S., Gregory, C. A., Ralph, M. A., & Hodges, J. R. (2000). Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(2), 178–186. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.2.178>

Brambati, S. M., Benoit, S., Monetta, L., Belleville, S., & Joubert, S. (2010). The role of the left anterior temporal lobe in the semantic processing of famous faces. *NeuroImage*, 53(2), 674–681. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.045>

Bright, P., Moss, H. E., Stamatakis, E. A., & Tyler, L. K. (2008). Longitudinal studies of semantic dementia: The relationship between structural and functional changes over time. *Neuropsychologia*, 46(8), 2177–2188.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.019>

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

Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(2), 49–57. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2006.11.004>

Buhlmann, U., Wacker, R., & Dziobek, I. (2015). Inferring other people's states of mind: Comparison across social anxiety, body dysmorphic, and obsessive-compulsive

disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, 34, 107–113.

<https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.06.003>

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

Bzdok, D., Schilbach, L., Vogeley, K., Schneider, K., Laird, A. R., Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2012). Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain Structure and Function*, 217(4), 783–796. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0380-y>

Cabinio, M., Rossetto, F., Blasi, V., Savazzi, F., Castelli, I., Massaro, D., ... Baglio, F. (2015). Mind-reading ability and structural connectivity changes in aging. *Frontiers in Psychology*, 6(NOV), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01808>

Caillaud, M., Bejanin, A., Laisney, M., Gagnepain, P., Gaubert, M., Viard, A., ... Desgranges, B. (2019). Influence of emotional complexity on the neural substrates of affective theory of mind. *Human Brain Mapping*, hbm.24794. <https://doi.org/10.1002/hbm.24794>

Calabria, M., Cotelli, M., Adenzato, M., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2009). Empathy and emotion recognition in semantic dementia: A case report. *Brain and Cognition*, 70(3), 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.02.009>

Catani, M., Jones, D. K., Donato, R., & Ffytche, D. H. (2003). Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, 126(9), 2093–2107. <https://doi.org/10.1093/brain/awg203>

Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44(8), 1105–1132.

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>

Cavallini, E., Lecce, S., Bottiroli, S., Palladino, P., & Pagnin, A. (2013). Beyond false belief: theory of mind in young, young-old, and old-old adults. *International Journal of Aging & Human Development*, 76(3), 181–198. <https://doi.org/10.2190/AG.76.3.a>

Chan, A. W.-Y., & Downing, P. E. (2011). Faces and Eyes in Human Lateral Prefrontal Cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 51.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00051>

Chare, L., Hodges, J. R., Leyton, C. E., McGinley, C., Tan, R. H., Kril, J. J., & Halliday, G. M. (2014). New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(8), 865–870. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306948>

Charlton, R. A., Barrick, T. R., Markus, H. S., & Morris, R. G. (2009). Theory of mind associations with other cognitive functions and brain imaging in normal aging. *Psychology and Aging*, 24(2), 338–348. <https://doi.org/10.1037/a0015225>

Charman, T., & Baron-Cohen, S. (1995). Understanding photos, models, and beliefs: A test of the modularity thesis of theory of mind. *Cognitive Development*, 10(2), 287–298. [https://doi.org/10.1016/0885-2014\(95\)90013-6](https://doi.org/10.1016/0885-2014(95)90013-6)

Chow, T. W., Binns, M. A., Cummings, J. L., Lam, I., Black, S. E., Miller, B. L., ... van Reekum, R. (2009). Apathy Symptom Profile and Behavioral Associations in Frontotemporal Dementia vs Dementia of Alzheimer Type. *Archives of Neurology*, 66(7), 888–893. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.92>

Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. (1994). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57(4),

416–418. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.4.416>

Collins, J. A., & Olson, I. R. (2014). Knowledge is power: How conceptual knowledge transforms visual cognition. *Psychonomic Bulletin & Review*, *21*(4), 843–860.

<https://doi.org/10.3758/s13423-013-0564-3>

Coricelli, G. (2005). Two-levels of mental states attribution: From automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia*, *43*(2 SPEC. ISS.), 294–300.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.015>

Couto, B., Manes, F., Montañés, P., Matallana, D., Reyes, P., Velasquez, M., ... Ibáñez, A. (2013). Structural neuroimaging of social cognition in progressive non-fluent aphasia and behavioral variant of frontotemporal dementia. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*,

467. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00467>

Craik, F. I. M., Moroz, T. M., Moscovitch, M., Stuss, D. T., Winocur, G., Tulving, E., & Kapur, S. (1999). In Search of the Self: A Positron Emission Tomography Study.

Psychological Science, *10*(1), 26–34. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00102>

Crespi, C., Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Iannaccone, S., Corbo, M., ... Cappa, S. F.

(2016). Microstructural Correlates of Emotional Attribution Impairment in Non-Demented Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PloS One*, *11*(8), e0161034.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161034>

Cunningham, W. A., & Zelazo, P. D. (2007). Attitudes and evaluations: a social cognitive neuroscience perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(3), 97–104.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.12.005>

Damasio, A. (2005). Brain trust. *Nature*, *435*(7042), 571–572.

<https://doi.org/10.1038/435571a>

- de Villiers, J. G., & de Villiers, P. A. (2014). The Role of Language in Theory of Mind Development. *Topics in Language Disorders*, 34(4), 313–328.
<https://doi.org/10.1097/TLD.0000000000000037>
- de Vugt, M. E., Riedijk, S. R., Aalten, P., Tibben, A., van Swieten, J. C., & Verhey, F. R. J. (2006). Impact of Behavioural Problems on Spousal Caregivers: A Comparison between Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(1), 35–41. <https://doi.org/10.1159/000093102>
- Decety, J. (2010). The neurodevelopment of empathy in humans. *Developmental Neuroscience*, 32(4), 257–267. <https://doi.org/10.1159/000317771>
- Decety, J., & Jackson, P. L. (2004). The Functional Architecture of Human Empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(2), 71–100.
<https://doi.org/10.1177/1534582304267187>
- Derouesné, C. (2014). From Arnold Pick's original descriptions to frontotemporal dementia: the present enlightened by the past An historical approach. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement*, 12(1), 74–84. <https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0452>
- Desgranges, B., Matuszewski, V., Piolino, P., Chételat, G., Mézenge, F., Landeau, B., ... Eustache, F. (2007). Anatomical and functional alterations in semantic dementia: A voxel-based MRI and PET study. *Neurobiology of Aging*, 28(12), 1904–1913.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.006>
- Devenney, E., Swinn, T., Mioshi, E., Hornberger, M., Dawson, K. E., Mead, S., ... Hodges, J. R. (2018). The behavioural variant frontotemporal dementia phenocopy syndrome is a distinct entity - evidence from a longitudinal study. *BMC Neurology*, 18(1), 56.
<https://doi.org/10.1186/s12883-018-1060-1>

- Diehl-Schmid, J., Pohl, C., Pernecky, R., Förstl, H., & Kurz, A. (2006). Behavioral Disturbances in the Course of Frontotemporal Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 352–357. <https://doi.org/10.1159/000095625>
- Diehl-Schmid, Janine, Pernecky, R., Koch, J., Nedopil, N., & Kurz, A. (2013). Guilty by suspicion? Criminal behavior in frontotemporal lobar degeneration. *Cognitive and Behavioral Neurology : Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 26(2), 73–77. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31829cff11>
- Dimitrov, M., Nakic, M., Elpern-Waxman, J., Granetz, J., O’Grady, J., Phipps, M., ... Grafman, J. (2003). Inhibitory attentional control in patients with frontal lobe damage. *Brain and Cognition*, 52(2), 258–270. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12821109>
- Ding, J., Chen, K., Chen, Y., Fang, Y., Yang, Q., Lv, Y., ... Han, Z. (2016). The Left Fusiform Gyrus is a Critical Region Contributing to the Core Behavioral Profile of Semantic Dementia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 215. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00215>
- Downey, L. E., Mahoney, C. J., Buckley, A. H., Golden, H. L., Henley, S. M., Schmitz, N., ... Warren, J. D. (2015). White matter tract signatures of impaired social cognition in frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage: Clinical*, 8, 640–651. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.06.005>
- Duchaine, B., & Yovel, G. (2015). A Revised Neural Framework for Face Processing. *Annual Review of Vision Science*, 1(1), 393–416. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-082114-035518>
- Duclos, H., Desgranges, B., Eustache, F., & Laisney, M. (2018). Impairment of social cognition in neurological diseases. *Revue Neurologique*, 174(4), 190–198.

<https://doi.org/10.1016/J.NEUROL.2018.03.003>

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

<https://doi.org/10.3233/JAD-160690>

Duval, C., Bejanin, A., Piolino, P., Laisney, M., de La Sayette, V., Belliard, S., ... Desgranges, B. (2012). Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain : A Journal of Neurology*, 135(Pt 1), 228–241.

<https://doi.org/10.1093/brain/awr309>

Duval, C., Desgranges, B., Eustache, F., & Piolino, P. (2009). Le Soi à la loupe des neurosciences cognitives. *Psychologie & NeuroPsychiatrie Du Vieillissement*, 7(1), 7–19. <https://doi.org/10.1684/PNV.2009.0163>

Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). Age effects on different components of theory of mind. *Consciousness and Cognition*, 20(3), 627–642. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.10.025>

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

Edwards-Lee, T., Miller, B. L., Benson, D. F., Cummings, J. L., Russell, G. L., Boone, K., & Mena, I. (1997). The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 120(6), 1027–1040. <https://doi.org/10.1093/brain/120.6.1027>

Ekman, P., & Friesen, W. V. (1976). Measuring facial movement. *Environmental Psychology*

and Nonverbal Behavior, 1(1), 56–75. <https://doi.org/10.1007/BF01115465>

Elahi, F. M., Marx, G., Cobigo, Y., Staffaroni, A. M., Kornak, J., Tosun, D., ... Rosen, H. J.

(2017). Longitudinal white matter change in frontotemporal dementia subtypes and sporadic late onset Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 16, 595–603.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.007>

Elderkin-Thompson, V., Ballmaier, M., Helleman, G., Pham, D., & Kumar, A. (2008).

Executive function and MRI prefrontal volumes among healthy older adults.

Neuropsychology, 22(5), 626–637. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.5.626>

Eslinger, P. J., Moore, P., Troiani, V., Antani, S., Cross, K., Kwok, S., & Grossman, M.

(2007). Oops! Resolving social dilemmas in frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(5), 457–460.

<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.098228>

Eslinger, Paul J, Moore, P., Anderson, C., & Grossman, M. (2011). Social cognition,

executive functioning, and neuroimaging correlates of empathic deficits in

frontotemporal dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(1), 74–82. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.1.jnp74>

Ethofer, T., Bartscher, J., Gschwind, M., Kreifelts, B., Wildgruber, D., & Vuilleumier, P.

(2012). Emotional Voice Areas: Anatomic Location, Functional Properties, and

Structural Connections Revealed by Combined fMRI/DTI. *Cerebral Cortex*, 22(1), 191–

200. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr113>

Fernandez-Duque, D., Baird, J. A., & Black, S. E. (2009). False-belief understanding in

frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental*

Neuropsychology, 31(4), 489–497. <https://doi.org/10.1080/13803390802282688>

- Fernandez-Duque, D., & Black, S. E. (2005). Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *43*(11), 1673–1687. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.01.005>
- Fields, R. D. (2008). White matter matters. *Scientific American*, *298*(3), 42–49. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357821>
- Filippi, M., Agosta, F., Scola, E., Canu, E., Magnani, G., Marcone, A., ... Falini, A. (2013). Functional network connectivity in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Cortex*, *49*(9), 2389–2401. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.09.017>
- Fine, C., Lumsden, J., & Blair, R. J. (2001). Dissociation between “theory of mind” and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain : A Journal of Neurology*, *124*(Pt 2), 287–298. <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.287>
- Fischer, A. L., O’Rourke, N., & Loken Thornton, W. (2016). Age Differences in Cognitive and Affective Theory of Mind: Concurrent Contributions of Neurocognitive Performance, Sex, and Pulse Pressure. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *72*(1), 71–81. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw088>
- Fischer, A. L., O’Rourke, N., & Thornton, W. L. (2016). Age Differences in Cognitive and Affective Theory of Mind: Concurrent Contributions of Neurocognitive Performance, Sex, and Pulse Pressure. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *72*(1), 71–81. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw088>
- Fiske, S. T., & Taylor, S. E. (2013). *Social Cognition: From Brains to Culture*. *Social Cognition*. <https://doi.org/10.1016/B978-012088566-4/50012-X>
- Fletcher, P. D., & Warren, J. D. (2011). Semantic dementia: a specific network-opathy.

Journal of Molecular Neuroscience : MN, 45(3), 629–636.

<https://doi.org/10.1007/s12031-011-9586-3>

Fossati, P., Hevenor, S. J., Graham, S. J., Grady, C., Keightley, M. L., Craik, F., & Mayberg, H. (2003). In Search of the Emotional Self: An fMRI Study Using Positive and Negative Emotional Words. *American Journal of Psychiatry*, 160(11), 1938–1945.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1938>

Fratiglioni, L., Wang, H.-X., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *The Lancet*, 355(9212), 1315–1319. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02113-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02113-9)

Fredrickson, B. L. (1998). What Good Are Positive Emotions? *Review of General Psychology* : Journal of Division 1, of the American Psychological Association, 2(3), 300–319. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.2.3.300>

Freedman, M., Binns, M. A., Black, S. E., Murphy, C., & Stuss, D. T. (2013). Theory of Mind and Recognition of Facial Emotion in Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 27(1), 56–61. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31824ea5db>

Fretland, R. A., Andersson, S., Sundet, K., Andreassen, O. A., Melle, I., & Vaskinn, A. (2015). Theory of mind in schizophrenia: Error types and associations with symptoms. *Schizophrenia Research*, 162(1–3), 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.024>

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

Fujie, S., Namiki, C., Nishi, H., Yamada, M., Miyata, J., Sakata, D., ... Murai, T. (2008). The Role of the Uncinate Fasciculus in Memory and Emotional Recognition in Amnestic

- Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(5), 432–439. <https://doi.org/10.1159/000165381>
- Funkiewiez, A., Bertoux, M., de Souza, L. C., Lévy, R., & Dubois, B. (2012). The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): A clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology*, 26(1), 81–90. <https://doi.org/10.1037/a0025318>
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Allen, P., Landi, P., Abbamonte, M., ... Politi, P. L. (2009). Laterality effect on emotional faces processing: ALE meta-analysis of evidence. *Neuroscience Letters*, 452(3), 262–267. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2009.01.065>
- Gainotti, G. (2019). The Role of the Right Hemisphere in Emotional and Behavioral Disorders of Patients With Frontotemporal Lobar Degeneration: An Updated Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 55. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00055>
- Galantucci, S., Tartaglia, M. C., Wilson, S. M., Henry, M. L., Filippi, M., Agosta, F., ... Gorno-Tempini, M. L. (2011). White matter damage in primary progressive aphasia: a diffusion tensor tractography study. *Brain*, 134(10), 3011–3029. <https://doi.org/10.1093/brain/awr099>
- Gallese, V. (2007). Before and below ‘theory of mind’: embodied simulation and the neural correlates of social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1480), 659–669. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.2002>
- Genova, H. M., Rajagopalan, V., Chiaravalloti, N., Binder, A., Deluca, J., & Lengenfelder, J. (2015). Facial affect recognition linked to damage in specific white matter tracts in traumatic brain injury. *Social Neuroscience*, 10(1), 27–34. <https://doi.org/10.1080/17470919.2014.959618>

- German, T. P., & Hehman, J. A. (2006). Representational and executive selection resources in “theory of mind”: Evidence from compromised belief-desire reasoning in old age. *Cognition*, *101*(1), 129–152. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2005.05.007>
- Ghetti, B., Oblak, A. L., Boeve, B. F., Johnson, K. A., Dickerson, B. C., & Goedert, M. (2015). Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *41*(1), 24. <https://doi.org/10.1111/NAN.12213>
- Gleichgerricht, E., Torralva, T., Roca, M., Pose, M., & Manes, F. (2011). The role of social cognition in moral judgment in frontotemporal dementia. *Social Neuroscience*, *6*(2), 113–122. <https://doi.org/10.1080/17470919.2010.506751>
- Goodkind, M. S., Sturm, V. E., Ascher, E. A., Shdo, S. M., Miller, B. L., Rankin, K. P., & Levenson, R. W. (2015). Emotion recognition in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease: A new film-based assessment. *Emotion (Washington, D.C.)*, *15*(4), 416–427. <https://doi.org/10.1037/a0039261>
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Gorno-Tempini, M. L., Murray, R. C., Rankin, K. P., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2004). Clinical, Cognitive and Anatomical Evolution from Nonfluent Progressive Aphasia to Corticobasal Syndrome: A Case Report. *Neurocase*, *10*(6), 426–436. <https://doi.org/10.1080/13554790490894011>
- Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(10), 620–631. <https://doi.org/10.1038/nrn4005>

- Gregory, C. A. (1999). Frontal variant of frontotemporal dementia: a cross-sectional and longitudinal study of neuropsychiatric features. *Psychological Medicine*, *29*(5), 1205–1217. <https://doi.org/10.1017/s0033291799008934>
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., & Hodges, J. R. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, *125*(4), 752–764. <https://doi.org/10.1093/brain/awf079>
- Grosse Wiesmann, C., Schreiber, J., Singer, T., Steinbeis, N., & Friederici, A. D. (2017). White matter maturation is associated with the emergence of Theory of Mind in early childhood. *Nature Communications*, *8*, 14692. <https://doi.org/10.1038/ncomms14692>
- Guaita, A., Malnati, M., Vaccaro, R., Pezzati, R., Marcionetti, J., Vitali, S. F., & Colombo, M. (2009). Impaired facial emotion recognition and preserved reactivity to facial expressions in people with severe dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *49*, 135–146. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.09.023>
- Hamilton, A. F. d. C., & Grafton, S. T. (2006). Goal Representation in Human Anterior Intraparietal Sulcus. *Journal of Neuroscience*, *26*(4), 1133–1137. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4551-05.2006>
- Hamzei, F., Vry, M.-S., Saur, D., Glauche, V., Hoeren, M., Mader, I., ... Rijntjes, M. (2016). The Dual-Loop Model and the Human Mirror Neuron System: an Exploratory Combined fMRI and DTI Study of the Inferior Frontal Gyrus. *Cerebral Cortex*, *26*(5), 2215–2224. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv066>
- Happé, F. (1994). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *24*(2), 129–154.

<https://doi.org/10.1007/bf02172093>

- Happé, F., Winner, E., & Brownell, H. (1998). The getting of wisdom: theory of mind in old age. *Developmental Psychology, 34*(2), 358–362. <https://doi.org/10.1037//0012-1649.34.2.358>
- Happé, F., Brownell, H., & Winner, E. (1999). Acquired “theory of mind” impairments following stroke. *Cognition, 70*(3), 211–240. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10384736>
- Happé, F., Cook, J. L., & Bird, G. (2017). The Structure of Social Cognition: In(ter)dependence of Sociocognitive Processes. *Annual Review of Psychology, 68*(1), 243–267. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044046>
- Happé, F., & Frith, U. (2014). Annual Research Review: Towards a developmental neuroscience of atypical social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 55*(6), 553–577. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12162>
- Harciarek, M., Malaspina, D., Sun, T., & Goldberg, E. (2013). Schizophrenia and frontotemporal dementia: Shared causation? *International Review of Psychiatry, 25*(2), 168–177. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.765389>
- Hareli, S., & Parkinson, B. (2008). What’s social about social emotions? *Journal for the Theory of Social Behaviour, 38*(2). <https://doi.org/10.1111/j.1468-5914.2008.00363.x>
- Harris, J. M., & Jones, M. (2014). Pathology in Primary Progressive Aphasia Syndromes. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 14*(8), 466. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0466-4>
- Hartwright, C. E., Apperly, I. A., & Hansen, P. C. (2015). The special case of self-perspective inhibition in mental, but not non-mental, representation. *Neuropsychologia, 67*, 183–192.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.12.015>

Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 223–233. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10827445>

Heide, R. J. Von Der, Skipper, L. M., Klobusicky, E., & Olson, I. R. (2013). Dissecting the uncinata fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*, 136(6), 1692. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWT094>

Henry, J. D., Phillips, L. H., Ruffman, T., & Bailey, P. E. (2013). A meta-analytic review of age differences in theory of mind. *Psychology and Aging*, 28(3), 826–839. <https://doi.org/10.1037/a0030677>

Henry, J. D., Phillips, L. H., & von Hippel, C. (2014). A meta-analytic review of theory of mind difficulties in behavioural-variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 56, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.12.024>

Hodges, J. R., Mitchell, J., Dawson, K., Spillantini, M. G., Xuereb, J. H., McMonagle, P., ... Patterson, K. (2010). Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain*, 133(1), 300–306. <https://doi.org/10.1093/brain/awp248>

Hodges, J R, Davies, R., Xuereb, J., Kril, J., & Halliday, G. (2003). Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*, 61(3), 349–354. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000078928.20107.52>

Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurology*, 6(11), 1004–1014. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70266-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70266-1)

- Hodges, J. R., & Piguet, O. (2018). Progress and Challenges in Frontotemporal Dementia Research: A 20-Year Review. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 62(3), 1467–1480. <https://doi.org/10.3233/JAD-171087>
- Hoerl, C. (2018). Episodic memory and theory of mind: A connection reconsidered. *Mind & Language*, 33(2), 148–160. <https://doi.org/10.1111/mila.12170>
- Hogan, D. B., Jetté, N., Fiest, K. M., Roberts, J. I., Pearson, D., Smith, E. E., ... Maxwell, C. J. (2016). The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43(S1), S96–S109. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.25>
- Holroyd, C. B., & Yeung, N. (2012). Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.12.008>
- Hornberger, M., Piguet, O., Kipps, C., & Hodges, J. R. (2008). Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 71(19), 1481–1488. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000334299.72023.c8>
- Hsieh, S., Hornberger, M., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2012). Brain correlates of musical and facial emotion recognition: Evidence from the dementias. *Neuropsychologia*, 50(8), 1814–1822. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.006>
- Hughes, C., & Dunn, J. (1998). Understanding mind and emotion: Longitudinal associations with mental-state talk between young friends. *Developmental Psychology*, 34(5), 1026–1037. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.34.5.1026>
- Hutton, M., Lendon, C. L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., ... Heutink, P. (1998). Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited

- dementia FTDP-17. *Nature*, 393(6686), 702–705. <https://doi.org/10.1038/31508>
- Ibañez, A., & Manes, F. (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, 78(17), 1354–1362.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182518375>
- Irish, M., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2014). Right anterior temporal lobe dysfunction underlies theory of mind impairments in semantic dementia. *Brain*, 137(4), 1241–1253.
<https://doi.org/10.1093/brain/awu003>
- Irish, M., & Piguet, O. (2013). The pivotal role of semantic memory in remembering the past and imagining the future. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 27.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00027>
- Isingrini, M., & Tacconat, L. (2008). Mémoire épisodique, fonctionnement frontal et vieillissement. *Revue Neurologique*, 164, S91–S95. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(08\)73297-1](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(08)73297-1)
- Jalbrzikowski, M., Villalon-Reina, J. E., Karlsgodt, K. H., Senturk, D., Chow, C., Thompson, P. M., & Bearden, C. E. (2014). Altered white matter microstructure is associated with social cognition and psychotic symptoms in 22q11.2 microdeletion syndrome. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 393. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00393>
- Jankowski, K. F., & Takahashi, H. (2014). Cognitive neuroscience of social emotions and implications for psychopathology: Examining embarrassment, guilt, envy, and schadenfreude. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(5), 319–336.
<https://doi.org/10.1111/pcn.12182>
- Jbabdi, S., Sotiropoulos, S. N., Haber, S. N., Van Essen, D. C., & Behrens, T. E. (2015). Measuring macroscopic brain connections in vivo. *Nature Neuroscience*, 18(11), 1546–

1555. <https://doi.org/10.1038/nn.4134>

Johnson, J. K., Diehl, J., Mendez, M. F., Neuhaus, J., Shapira, J. S., Forman, M., ... Miller, B.

L. (2005). Frontotemporal Lobar Degeneration. *Archives of Neurology*, 62(6), 925–930.

<https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.925>

Josephs, K. A. (2008). Frontotemporal dementia and related disorders: Deciphering the enigma. *Annals of Neurology*, 64(1), 4–14. <https://doi.org/10.1002/ana.21426>

Kalbe, E., Grabenhorst, F., Brand, M., Kessler, J., Hilker, R., & Markowitsch, H. J. (2007).

Elevated emotional reactivity in affective but not cognitive components of theory of mind: a psychophysiological study. *Journal of Neuropsychology*, 1(Pt 1), 27–38.

Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19331023>

Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A. T., Nowak, D. A., Dafotakis, M., Bangard, C., ... Kessler, J.

(2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: A TMS study. *Cortex*, 46(6), 769–780. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.010>

Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J. C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., ...

Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*, 30(1), 112–124.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.019>

Kammaing, J., Kumfor, F., Burrell, J. R., Piguet, O., Hodges, J. R., & Irish, M. (2015).

Differentiating between right-lateralised semantic dementia and behavioural-variant frontotemporal dementia: an examination of clinical characteristics and emotion processing. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(10), 1082–1088.

<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309120>

Kana, R. K., Libero, L. E., Hu, C. P., Deshpande, H. D., & Colburn, J. S. (2014). Functional

- brain networks and white matter underlying theory-of-mind in autism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(1), 98–105. <https://doi.org/10.1093/scan/nss106>
- Kassubek, J., Müller, H.-P., Del Tredici, K., Hornberger, M., Schroeter, M. L., Müller, K., ... Ludolph, A. C. (2018). Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Resembles Patterns of Pathology Progression in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia (bvFTD). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 47. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00047>
- Keane, J., Calder, A. J., Hodges, J. R., & Young, A. W. (2002). Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 40(6), 655–665. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00156-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00156-7)
- Keenan, T., Olson, D. R., & Marini, Z. (1998). Working Memory and Children's Developing Understanding of Mind. *Australian Journal of Psychology*, 50(2), 76–82. <https://doi.org/10.1080/00049539808257537>
- Keightley, M. L., Winocur, G., Burianova, H., Hongwanishkul, D., & Grady, C. L. (2006). Age effects on social cognition: Faces tell a different story. *Psychology and Aging*, 21(3), 558–572. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.3.558>
- Kessels, R. P. C., Gerritsen, L., Montagne, B., Ackl, N., Diehl, J., & Danek, A. (2007). Recognition of facial expressions of different emotional intensities in patients with frontotemporal lobar degeneration. *Behavioural Neurology*, 18(1), 31–36. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17297217>
- Kihlstrom, J. F., & Cantor, N. (2000). Social Intelligence. In R. J. Sternberg (Ed.), *Handbook of Intelligence* (pp. 359–379). Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511807947.017>
- Kipps, C. M., Nestor, P. J., Acosta-Cabronero, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2009).

Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain*, *132*(3), 592–603.

<https://doi.org/10.1093/brain/awn314>

Knopman, D. S., & Roberts, R. O. (2011). Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *Journal of Molecular Neuroscience : MN*, *45*(3), 330–335. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9538-y>

Kramer, J. H., Jurik, J., Sha, S. J., Rankin, K. P., Rosen, H. J., Johnson, J. K., & Miller, B. L. (2003). Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cognitive and Behavioral Neurology : Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *16*(4), 211–218. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665820>

Krendl, A. C., & Ambady, N. (2010). Older Adults' Decoding of Emotions: Role of Dynamic Versus Static Cues and Age-Related Cognitive Decline. *Psychology and Aging*, *25*(4), 788–793. <https://doi.org/10.1037/a0020607>

Krueger, C. E., Laluz, V., Rosen, H. J., Neuhaus, J. M., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2011). Double dissociation in the anatomy of socioemotional disinhibition and executive functioning in dementia. *Neuropsychology*, *25*(2), 249–259. <https://doi.org/10.1037/a0021681>

Kuiper, J. S., Zuidersma, M., Oude Voshaar, R. C., Zuidema, S. U., van den Heuvel, E. R., Stolk, R. P., & Smidt, N. (2015). Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews*, *22*, 39–57. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.006>

Kumfor, F., Hutchings, R., Irish, M., Hodges, J. R., Rhodes, G., Palermo, R., & Piguet, O. (2015). Do I know you? Examining face and object memory in frontotemporal dementia.

- Neuropsychologia*, 71, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.03.020>
- Kumfor, F., Irish, M., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2013). Discrete Neural Correlates for the Recognition of Negative Emotions: Insights from Frontotemporal Dementia. *PLoS ONE*, 8(6), e67457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067457>
- Kumfor, F., Landin-Romero, R., Devenney, E., Hutchings, R., Grasso, R., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2016). On the right side? A longitudinal study of left- versus right-lateralized semantic dementia. *Brain*, 139(3), 986–998. <https://doi.org/10.1093/brain/awv387>
- Kumfor, F., Miller, L., Lah, S., Hsieh, S., Savage, S., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2011). Are you really angry? The effect of intensity on facial emotion recognition in frontotemporal dementia. *Social Neuroscience*, 6(5–6), 502–514. <https://doi.org/10.1080/17470919.2011.620779>
- Kumfor, F., & Piguet, O. (2012). Disturbance of Emotion Processing in Frontotemporal Dementia: A Synthesis of Cognitive and Neuroimaging Findings. *Neuropsychology Review*, 22(3), 280–297. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9201-6>
- La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pélerin, A., ... Chételat, G. (2014). Intrinsic Connectivity Identifies the Hippocampus as a Main Crossroad between Alzheimer's and Semantic Dementia-Targeted Networks. *Neuron*, 81(6), 1417–1428. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.026>
- Landeiro, F., Barrows, P., Nuttall Musson, E., Gray, A. M., & Leal, J. (2017). Reducing social isolation and loneliness in older people: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 7(5), e013778. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013778>
- Lavenex, I., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., & Van der Linden, M. (1999). Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and*

Associated Disorders, 13(2), 96–101. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10372953>

Le Ber, I. (2013). Genetics of frontotemporal lobar degeneration: An up-date and diagnosis algorithm. *Revue Neurologique*, 169(10), 811–819.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.07.014>

Le Bouc, R., Lenfant, P., Delbeuck, X., Ravasi, L., Lebert, F., Semah, F., & Pasquier, F. (2012). My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 135(10), 3026–3038.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws237>

Leary, M. R., Tate, E. B., Adams, C. E., Batts Allen, A., & Hancock, J. (2007). Self-compassion and reactions to unpleasant self-relevant events: The implications of treating oneself kindly. *Journal of Personality and Social Psychology*, 92(5), 887–904.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.92.5.887>

Lebert, F., & Pasquier, F. (2008). [Frontotemporal dementia: behavioral story of a neurological disease]. *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillissement*, 6(1), 33–41.
<https://doi.org/10.1684/pnv.2008.0113>

Lecce, S., Ceccato, I., Rosi, A., Bianco, F., Bottiroli, S., & Cavallini, E. (2019). Theory of mind plasticity in aging: The role of baseline, verbal knowledge, and executive functions. *Neuropsychological Rehabilitation*, 29(3), 440–455.
<https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1308871>

Lee, S. E., Khazenzon, A. M., Trujillo, A. J., Guo, C. C., Yokoyama, J. S., Sha, S. J., ... Seeley, W. W. (2014). Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *Brain : A Journal of Neurology*, 137(Pt 11), 3047–3060. <https://doi.org/10.1093/brain/awu248>

- Lee, S. E., Sias, A. C., Mandelli, M. L., Brown, J. A., Brown, A. B., Khazenzon, A. M., ... Seeley, W. W. (2016). Network degeneration and dysfunction in presymptomatic C9ORF72 expansion carriers. *NeuroImage: Clinical*, *14*, 286–297.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.006>
- Leslie, A. M. (1987). Pretense and representation: The origins of theory of mind. *Psychological Review*, *94*(4), 412–426. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.94.4.412>
- Leslie, A. M., Friedman, O., & German, T. P. (2004). Core mechanisms in theory of mind. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(12), 528–533. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.001>
- Leslie, A. M., & Thaiss, L. (1992). Domain specificity in conceptual development: Neuropsychological evidence from autism. *Cognition*, *43*(3), 225–251.
[https://doi.org/10.1016/0010-0277\(92\)90013-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(92)90013-8)
- Levin, H. S., Wilde, E. A., Hanten, G., Li, X., Chu, Z. D., Vásquez, A. C., ... Hunter, J. V. (2011). Mental state attributions and diffusion tensor imaging after traumatic brain injury in children. *Developmental Neuropsychology*, *36*(3), 273–287.
<https://doi.org/10.1080/87565641.2010.549885>
- Li, X., Wang, K., Wang, F., Tao, Q., Xie, Y., & Cheng, Q. (2013). Aging of theory of mind: the influence of educational level and cognitive processing. *International Journal of Psychology : Journal International de Psychologie*, *48*(4), 715–727.
<https://doi.org/10.1080/00207594.2012.673724>
- Liljegren, M., Naasan, G., Temlett, J., Perry, D. C., Rankin, K. P., Merrilees, J., ... Miller, B. L. (2015). Criminal Behavior in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, *72*(3), 295. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3781>
- Lindquist, K. A., Gendron, M., Barrett, L. F., & Dickerson, B. C. (2014). Emotion perception,

- but not affect perception, is impaired with semantic memory loss. *Emotion*, 14(2), 375–387. <https://doi.org/10.1037/a0035293>
- Lough, S., Gregory, C., & Hodges, J. R. (2001). Dissociation of Social Cognition and Executive Function in Frontal Variant Frontotemporal Dementia. *Neurocase*, 7(2), 123–130. <https://doi.org/10.1093/neucas/7.2.123>
- 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(6), 950–958. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.08.009>
- Luo, L., & Craik, F. I. (2008). Aging and Memory: A Cognitive Approach. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 53(6), 346–353. <https://doi.org/10.1177/070674370805300603>
- Mackenzie, I. R. A., Neumann, M., Baborie, A., Sampathu, D. M., Du Plessis, D., Jaros, E., ... Lee, V. M. Y. (2011). A harmonized classification system for FTLTD-TDP pathology. *Acta Neuropathologica*, 122(1), 111–113. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0845-8>
- Mackenzie, I. R. A., Neumann, M., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Alafuzoff, I., Kril, J., ... Mann, D. M. A. (2010). Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 1–4. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0612-2>
- Mahoney, C. J., Beck, J., Rohrer, J. D., Lashley, T., Mok, K., Shakespeare, T., ... Warren, J. D. (2012). Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain*, 135(3), 736–750. <https://doi.org/10.1093/brain/awr361>
- Mahoney, C. J., Ridgway, G. R., Malone, I. B., Downey, L. E., Beck, J., Kinnunen, K. M., ... Warren, J. D. (2014). Profiles of white matter tract pathology in frontotemporal

- dementia. *Human Brain Mapping*, 35(8), 4163–4179. <https://doi.org/10.1002/hbm.22468>
- Mar, R. A. (2011). The Neural Bases of Social Cognition and Story Comprehension. *Annual Review of Psychology*, 62(1), 103–134. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120709-145406>
- Massimo, L., Powers, C., Moore, P., Vesely, L., Avants, B., Gee, J., ... Grossman, M. (2009). Neuroanatomy of Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(1), 96–104. <https://doi.org/10.1159/000194658>
- Maylor, E. a, Moulson, J. M., Muncer, A.-M., & Taylor, L. A. (2002). Does performance on theory of mind tasks decline in old age? *British Journal of Psychology (London, England : 1953)*, 93, 465–485. <https://doi.org/10.1348/000712602761381358>
- McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J., & Kinch, J. (2003). Tasit. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 18(3), 219–238. <https://doi.org/10.1097/00001199-200305000-00001>
- McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., Trojanowski, J. Q., & Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick’s Disease. (2001). Clinical and Pathological Diagnosis of Frontotemporal Dementia. *Archives of Neurology*, 58(11), 1803. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.11.1803>
- McKinnon, M. C., & Moscovitch, M. (2007). Domain-general contributions to social reasoning: Theory of mind and deontic reasoning re-explored. *Cognition*, 102(2), 179–218. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2005.12.011>
- Meltzoff, A. N. (2007). “Like me”: a foundation for social cognition. *Developmental Science*, 10(1), 126–134. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2007.00574.x>
- Mende-Siedlecki, P., Said, C. P., & Todorov, A. (2013). The social evaluation of faces: a

- meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(3), 285–299. <https://doi.org/10.1093/scan/nsr090>
- Mendez, M. F., Anderson, E., & Shapira, J. S. (2005). An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 18(4), 193–197. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16340391>
- Merrilees, J., Hubbard, E., Mastick, J., Miller, B. L., & Dowling, G. A. (2009). Rest-activity and behavioral disruption in a patient with frontotemporal dementia. *Neurocase*, 15(6), 515–526. <https://doi.org/10.1080/13554790903061371>
- Merrilees, J., Dowling, G. A., Hubbard, E., Mastick, J., Ketelle, R., & Miller, B. L. (2013). Characterization of Apathy in Persons With Frontotemporal Dementia and the Impact on Family Caregivers. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 27(1), 62–67. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3182471c54>
- Mesulam, M. M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 11(6), 592–598. <https://doi.org/10.1002/ana.410110607>
- Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 49(4), 425–432. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11310619>
- Michel, C., Dricot, L., Lhommel, R., Grandin, C., Ivanoiu, A., Pillon, A., & Samson, D. (2013). Extensive Left Temporal Pole Damage Does Not Impact on Theory of Mind Abilities. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(12), 2025–2046. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00488
- Miller, L. A., Hsieh, S., Lah, S., Savage, S., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2012). One size does not fit all: face emotion processing impairments in semantic dementia, behavioural-

- variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease are mediated by distinct cognitive deficits. *Behavioural Neurology*, 25(1), 53–60. <https://doi.org/10.3233/BEN-2012-0349>
- Molenberghs, P., Johnson, H., Henry, J. D., & Mattingley, J. B. (2016). Understanding the minds of others: A neuroimaging meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 65, 276–291. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.020>
- Molenberghs, P., & Morrison, S. (2014). The role of the medial prefrontal cortex in social categorization. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(3), 292–296. <https://doi.org/10.1093/scan/nss135>
- Montag, C., Dziobek, I., Richter, I. S., Neuhaus, K., Lehmann, A., Sylla, R., ... Gallinat, J. (2011). Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: Evidence from a video-based assessment. *Psychiatry Research*, 186(2–3), 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.09.006>
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A., & Gallinat, J. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 123(1–3), 264–269. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.08.017>
- Moreau, N., & Champagne-Lavau, M. (2014). Théorie de l'esprit et fonctions exécutives dans la pathologie. *Revue de Neuropsychologie*, 6(4), 276. <https://doi.org/10.3917/rne.064.0276>
- Moreaud, O., Belliard, S., Snowden, J., Auriacombe, S., Basaglia-Pappas, S., Bernard, F., ... Virat-Brassaud, M.-E. (2008). Démence sémantique : réflexions d'un groupe de travail pour des critères de diagnostic en français et la constitution d'une cohorte de patients. *Revue Neurologique*, 164(4), 343–353. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.02.031>

- Muller, F., Simion, A., Reviriego, E., Galera, C., Mazaux, J.-M., Barat, M., & Joseph, P.-A. (2010). Exploring theory of mind after severe traumatic brain injury. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *46*(9), 1088–1099.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.08.014>
- Nakajima, R., Yordanova, Y. N., Duffau, H., & Herbet, G. (2018). Neuropsychological evidence for the crucial role of the right arcuate fasciculus in the face-based mentalizing network: A disconnection analysis. *Neuropsychologia*, *115*, 179–187.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.024>
- Narme, P., Mouras, H., Roussel, M., Devendeville, A., & Godefroy, O. (2013). Assessment of socioemotional processes facilitates the distinction between frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *35*(7), 728–744. <https://doi.org/10.1080/13803395.2013.823911>
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., ... Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*(6), 1546–1554. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1546>
- Neary, D., Snowden, J., & Mann, D. (2005). Frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology*, *4*(11), 771–780. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70223-4)
- Nedjam, Z., Devouche, E., & Dalla Barba, G. (2004). Confabulation, but not executive dysfunction discriminate AD from frontotemporal dementia. *European Journal of Neurology*, *11*(11), 728–733. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00981.x>
- Newman, L. S., & Uleman, J. S. (1990). Assimilation and Contrast Effects in Spontaneous Trait Inference. *Personality and Social Psychology Bulletin*, *16*(2), 224–240.
<https://doi.org/10.1177/0146167290162004>

- Ng, R., Allore, H. G., Trentalange, M., Monin, J. K., & Levy, B. R. (2015). Increasing negativity of age stereotypes across 200 years: evidence from a database of 400 million words. *PLoS One*, *10*(2), e0117086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117086>
- Noh, S. R., & Isaacowitz, D. M. (2013). Emotional faces in context: Age differences in recognition accuracy and scanning patterns. *Emotion*, *13*(2), 238–249. <https://doi.org/10.1037/a0030234>
- Nunnemann, S., Kurz, A., Leucht, S., & Diehl-Schmid, J. (2012). Caregivers of patients with frontotemporal lobar degeneration: a review of burden, problems, needs, and interventions. *International Psychogeriatrics*, *24*(9), 1368–1386. <https://doi.org/10.1017/S104161021200035X>
- Oliver, L. D., Virani, K., Finger, E. C., & Mitchell, D. G. V. (2014). Is the emotion recognition deficit associated with frontotemporal dementia caused by selective inattention to diagnostic facial features? *Neuropsychologia*, *60*, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.020>
- Olson, I. R., Heide, R. J. Von Der, Alm, K. H., & Vyas, G. (2015). Development of the uncinate fasciculus: Implications for theory and developmental disorders. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *14*, 50–61. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.06.003>
- Olson, I. R., McCoy, D., Klobusicky, E., & Ross, L. A. (2013). Social cognition and the anterior temporal lobes: A review and theoretical framework. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(2), 123–133. <https://doi.org/10.1093/scan/nss119>
- Omar, R., Henley, S. M. D., Bartlett, J. W., Hailstone, J. C., Gordon, E., Sauter, D. A., ... Warren, J. D. (2011). The structural neuroanatomy of music emotion recognition: evidence from frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage*, *56*(3), 1814–1821. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.002>

- Onyike, C. U. (2011). What Is the Life Expectancy in Frontotemporal Lobar Degeneration? *Neuroepidemiology*, *37*(3–4), 166–167. <https://doi.org/10.1159/000333347>
- Onyike, C. U., & Diehl-Schmid, J. (2013). The epidemiology of frontotemporal dementia. *International Review of Psychiatry*, *25*(2), 130–137. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.776523>
- Panman, J. L., Jiskoot, L. C., Bouts, M. J. R. J., Meeter, L. H. H., van der Ende, E. L., Poos, J. M., ... Papma, J. M. (2019). Gray and white matter changes in presymptomatic genetic frontotemporal dementia: a longitudinal MRI study. *Neurobiology of Aging*, *76*, 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.017>
- Papma, J. M., Jiskoot, L. C., Panman, J. L., Dopper, E. G., den Heijer, T., Donker Kaat, L., ... van Swieten, J. C. (2017). Cognition and gray and white matter characteristics of presymptomatic *C9orf72* repeat expansion. *Neurology*, *89*(12), 1256–1264. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004393>
- Pardini, M., & Nichelli, P. F. (2009). Age-related decline in mentalizing skills across adult life span. *Experimental Aging Research*, *35*(1), 98–106. <https://doi.org/10.1080/03610730802545259>
- Parlatini, V., Radua, J., Dell'Acqua, F., Leslie, A., Simmons, A., Murphy, D. G., ... Thiebaut de Schotten, M. (2017). Functional segregation and integration within fronto-parietal networks. *NeuroImage*, *146*, 367–375. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.031>
- Pellicano, E. (2007). Links between theory of mind and executive function in young children with autism: Clues to developmental primacy. *Developmental Psychology*, *43*(4), 974–990. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.43.4.974>
- Perner, J., & Ruffman, T. (1995). Episodic memory and auto-noetic consciousness:

- developmental evidence and a theory of childhood amnesia. *Journal of Experimental Child Psychology*, 59(3), 516–548. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7622991>
- Perner, J., Kloo, D., & Gornik, E. (2007). Episodic memory development: theory of mind is part of re-experiencing experienced events. *Infant and Child Development*, 16(5), 471–490. <https://doi.org/10.1002/icd.517>
- Perner, J., & Wimmer, H. (1985). “John thinks that Mary thinks that...” attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39(3), 437–471. [https://doi.org/10.1016/0022-0965\(85\)90051-7](https://doi.org/10.1016/0022-0965(85)90051-7)
- Perry, D. C., Whitwell, J. L., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Knopman, D. S., Petersen, R. C., ... Josephs, K. A. (2012). Voxel-based morphometry in patients with obsessive-compulsive behaviors in behavioral variant frontotemporal dementia. *European Journal of Neurology*, 19(6), 911–917. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03656.x>
- Perry, R. J., Rosen, H. R., Kramer, J. H., Beer, J. S., Levenson, R. L., & Miller, B. L. (2001). Hemispheric Dominance for Emotions, Empathy and Social Behaviour: Evidence from Right and Left Handers with Frontotemporal Dementia. *Neurocase*, 7(2), 145–160. <https://doi.org/10.1093/neucas/7.2.145>
- Philippi, C. L., Mehta, S., Grabowski, T., Adolphs, R., & Rudrauf, D. (2009). Damage to Association Fiber Tracts Impairs Recognition of the Facial Expression of Emotion. *Journal of Neuroscience*, 29(48), 15089–15099. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0796-09.2009>
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *The Lancet Neurology*, 10(2), 162–172. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70299-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70299-4)

- Pinto, S., & Sato, M. (2016). *Traité de neurolinguistique : du cerveau au langage*. De Boeck supérieur. Retrieved from <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782353273393-traite-de-neurolinguistique>
- Pitcher, D., Walsh, V., & Duchaine, B. (2011). The role of the occipital face area in the cortical face perception network. *Experimental Brain Research*, 209(4), 481–493. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2579-1>
- Poletti, M., Enrici, I., & Adenzato, M. (2012). Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2147–2164. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.004>
- Popuri, K., Dowds, E., Beg, M. F., Balachandar, R., Bhalla, M., Jacova, C., ... Hsiung, G.-Y. R. (2018). Gray matter changes in asymptomatic C9orf72 and GRN mutation carriers. *NeuroImage. Clinical*, 18, 591–598. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.017>
- Possin, K. L., Feigenbaum, D., Rankin, K. P., Smith, G. E., Boxer, A. L., Wood, K., ... Kramer, J. H. (2013). Dissociable executive functions in behavioral variant frontotemporal and Alzheimer dementias. *Neurology*, 80(24), 2180–2185. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318296e940>
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Querin, G., Bede, P., El Mendili, M. M., Li, M., Péligrini-Issac, M., Rinaldi, D., ... Predict to Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group. (2019). Presymptomatic spinal cord pathology in c9orf72 mutation carriers: A longitudinal neuroimaging study. *Annals of Neurology*, 86(2), 158–167.

<https://doi.org/10.1002/ana.25520>

- Rabinovici, G. D., & Miller, B. L. (2010). Frontotemporal Lobar Degeneration. *CNS Drugs*, *24*(5), 375–398. <https://doi.org/10.2165/11533100-000000000-00000>
- Rakoczy, H., Harder-Kasten, A., & Sturm, L. (2011). The decline of theory of mind in old age is (partly) mediated by developmental changes in domain-general abilities. *British Journal of Psychology*, *103*(1), 58–72. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.2011.02040.x>
- Rankin, K. P., Salazar, A., Gorno-Tempini, M. L., Sollberger, M., Wilson, S. M., Pavlic, D., ... Miller, B. L. (2009). Detecting sarcasm from paralinguistic cues: Anatomic and cognitive correlates in neurodegenerative disease. *NeuroImage*, *47*(4), 2005–2015. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.077>
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain : A Journal of Neurology*, *134*(Pt 9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Rhodes, M. G., & Anastasi, J. S. (2012). The own-age bias in face recognition: A meta-analytic and theoretical review. *Psychological Bulletin*, *138*(1), 146–174. <https://doi.org/10.1037/a0025750>
- Rizzolatti, G., & Fogassi, L. (2014). The mirror mechanism: recent findings and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *369*(1644), 20130420. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0420>
- Roberson, E. D., Hesse, J. H., Rose, K. D., Slama, H., Johnson, J. K., Yaffe, K., ... Miller, B. L. (2005). Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*, *65*(5), 719–725. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000173837.82820.9f>

- Rohrer, J. D. (2012). Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, *1822*(3), 325–332.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.07.014>
- Rosen, H. J., Perry, R. J., Murphy, J., Kramer, J. H., Mychack, P., Schuff, N., ... Miller, B. L. (2002). Emotion comprehension in the temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, *125*(10), 2286–2295. <https://doi.org/10.1093/brain/awf225>
- Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Goldman, W. P., Perry, R. J., Schuff, N., Weiner, M., ... Miller, B. L. (2002). Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*, *58*(2), 198–208. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.2.198>
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*, *128*(11), 2612–2625. <https://doi.org/10.1093/brain/awh628>
- Rosen, H. J., Pace-Savitsky, K., Perry, R. J., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Levenson, R. W. (2004). Recognition of Emotion in the Frontal and Temporal Variants of Frontotemporal Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *17*(4), 277–281.
<https://doi.org/10.1159/000077154>
- Rosenbaum, R. S., Stuss, D. T., Levine, B., & Tulving, E. (2007). Theory of Mind Is Independent of Episodic Memory. *Science*, *318*(5854), 1257–1257.
<https://doi.org/10.1126/science.1148763>
- Rouillard, M., Audiffren, M., Albinet, C., Ali Bahri, M., Garraux, G., & Collette, F. (2017). Contribution of four lifelong factors of cognitive reserve on late cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *39*(2), 142–162. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1207755>

- Rowe, J., & Kahn, R. (1987). Human aging: usual and successful. *Science*, 237(4811), 143–149. <https://doi.org/10.1126/science.3299702>
- Ruffman, T., Henry, J. D., Livingstone, V., & Phillips, L. H. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: Implications for neuropsychological models of aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 863–881. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.01.001>
- Russell, J. (1997). *Autism as an executive disorder*. Oxford University Press.
- Sabbagh, M. A. (2004). Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: Implications for autism. *Brain and Cognition*, 55(1), 209–219. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2003.04.002>
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.103.3.403>
- Salthouse, Timothy A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30(4), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023>
- Samson, D. (2009). Reading other people's mind: Insights from neuropsychology. *Journal of Neuropsychology*, 3(1), 3–16. <https://doi.org/10.1348/174866408X377883>
- Samson, D., Apperly, I. A., Kathirgamanathan, U., & Humphreys, G. W. (2005). Seeing it my way: a case of a selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain*, 128(5), 1102–1111. <https://doi.org/10.1093/brain/awh464>
- Sandoz, M., Démonet, J.-F., & Fossard, M. (2014). Theory of mind and cognitive processes in aging and Alzheimer type dementia: a systematic review. *Aging & Mental Health*, 18(7), 815–827. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.899974>
- Saxe, R., & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people. The role of the

- temporo-parietal junction in “theory of mind”. *NeuroImage*, *19*(4), 1835–1842. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12948738>
- Schank, R. C., & Abelson, R. P. (1977). Scripts, plans, goals, and understanding : an inquiry into human knowledge structures. Retrieved from <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00692030>
- Schmahmann, J., & Pandya, D. (2008). Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrocerebellar systems. *Cortex*, *44*(8), 1037–1066.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.04.004>
- Scholl, B. J., & Leslie, A. M. (1999). Modularity, Development and “Theory of Mind.” *Mind and Language*, *14*(1), 131–153. <https://doi.org/10.1111/1468-0017.00106>
- Schroeter, M. L., Raczka, K., Neumann, J., & von Cramon, D. Y. (2008). Neural networks in frontotemporal dementia—A meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, *29*(3), 418–426.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.023>
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *42*, 9–34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.009>
- Seeley, W. W., Bauer, A. M., Miller, B. L., Gorno-Tempini, M. L., Kramer, J. H., Weiner, M., & Rosen, H. J. (2005). The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, *64*(8), 1384–1390.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C>
- Seeley, W. W., Allman, J. M., Carlin, D. A., Crawford, R. K., Macedo, M. N., Greicius, M. D., ... Miller, B. L. (2007). Divergent Social Functioning in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease: Reciprocal Networks and Neuronal

Evolution. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 21(4), S50–S57.

<https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815c0f14>

Seeley, W. W., Carlin, D. A., Allman, J. M., Macedo, M. N., Bush, C., Miller, B. L., & DeArmond, S. J. (2006). Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Annals of Neurology*, 60(6), 660–667. <https://doi.org/10.1002/ana.21055>

Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative Diseases Target Large-Scale Human Brain Networks. *Neuron*, 62(1), 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.024>

Seeley, W. W., Zhou, J., & Kim, E.-J. (2012). Frontotemporal Dementia. *The Neuroscientist*, 18(4), 373–385. <https://doi.org/10.1177/1073858411410354>

Seeley, W. W. (2008). Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Current Opinion in Neurology*, 21(6), 701–707. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283168e2d>

Seeley, W. W., Allman, J. M., Carlin, D. A., Crawford, R. K., Macedo, M. N., Greicius, M. D., ... Miller, B. L. (2007). Divergent social functioning in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer disease: reciprocal networks and neuronal evolution. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21(4), S50-7. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815c0f14>

Seeley, W. W., Crawford, R., Rascovsky, K., Kramer, J. H., Weiner, M., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2008). Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Archives of Neurology*, 65(2), 249–255. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2007.38>

Seeley, W. W., Zhou, J., & Kim, E.-J. (2012). Frontotemporal dementia: what can the

behavioral variant teach us about human brain organization? *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 18(4), 373–385.
<https://doi.org/10.1177/1073858411410354>

Sha, S. J., Takada, L. T., Rankin, K. P., Yokoyama, J. S., Rutherford, N. J., Fong, J. C., ... Boxer, A. L. (2012). Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations: Clinical and imaging features. *Neurology*, 79(10), 1002–1011.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318268452e>

Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Berger, B. D., Goldsher, D., & Aharon-Peretz, J. (2005). Impaired “affective theory of mind” is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18(1), 55–67.
<https://doi.org/10.1097/01.wnn.0000152228.90129.99>

Shamay-Tsoory, S. G. (2011). The Neural Bases for Empathy. *The Neuroscientist*, 17(1), 18–24. <https://doi.org/10.1177/1073858410379268>

Shamay-Tsoory, S. G., & Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia*, 45(13), 3054–3067. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.021>

Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Goldsher, D., Berger, B. D., & Aharon-Peretz, J. (2004). Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: Anatomical and cognitive correlates. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(8), 1113–1127. <https://doi.org/10.1080/13803390490515531>

Sharp, C., Pane, H., Ha, C., Venta, A., Sturek, J., & Fonagy, P. (2011). Theory of Mind and Emotion With Borderline Traits. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50, 563–574. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.017>

- Sieben, A., Van Langenhove, T., Engelborghs, S., Martin, J.-J., Boon, P., Cras, P., ... Cruts, M. (2012). The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica*, *124*(3), 353–372. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1029-x>
- Siegal, M., Carrington, J., & Radel, M. (1996). Theory of Mind and Pragmatic Understanding Following Right Hemisphere Damage. *Brain and Language*, *53*(1), 40–50. <https://doi.org/10.1006/brln.1996.0035>
- Slessor, G., Phillips, L. H., & Bull, R. (2007). Exploring the specificity of age-related differences in theory of mind tasks. *Psychology and Aging*, *22*(3), 639–643. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.3.639>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.018>
- Snowden, J. S., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z. C., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *70*(3), 323–332. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.3.323>
- Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., ... Neary, D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *41*(6), 688–701. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00221-x](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00221-x)
- Snowden, J. S., Neary, D., Mann, D. M. A., Goulding, P. J., & Testa, H. J. (1992). Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Annals of Neurology*, *31*(2), 174–183. <https://doi.org/10.1002/ana.410310208>

- Sollberger, M., Neuhaus, J., Ketelle, R., Stanley, C. M., Beckman, V., Growdon, M., ... Rankin, K. P. (2011). Interpersonal traits change as a function of disease type and severity in degenerative brain diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(7), 732–739. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.205047>
- Sollberger, M., Rankin, K. P., & Miller, B. L. (2010). Social Cognition. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 16(4 Behavioral Neurology), 69–85. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000368261.15544.7c>
- Sollberger, M., Stanley, C. M., Wilson, S. M., Gyurak, A., Beckman, V., Growdon, M., ... Rankin, K. P. (2009). Neural basis of interpersonal traits in neurodegenerative diseases. *Neuropsychologia*, 47(13), 2812–2827. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2009.06.006>
- Sturm, V. E., Ascher, E. A., Miller, B. L., & Levenson, R. W. (2008). Diminished self-conscious emotional responding in frontotemporal lobar degeneration patients. *Emotion (Washington, D.C.)*, 8(6), 861–869. <https://doi.org/10.1037/a0013765>
- Sullivan, S., & Ruffman, T. (2004). Social understanding: How does it fare with advancing years? *British Journal of Psychology (London, England : 1953)*, 95(Pt 1), 1–18. <https://doi.org/10.1348/000712604322779424>
- Tager-Flusberg, H., & Sullivan, K. (2000). A componential view of theory of mind: evidence from Williams syndrome. *Cognition*, 76(1), 59–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822043>
- Tager-Flusberg, H. (2007). Evaluating the Theory-of-Mind Hypothesis of Autism. *Current Directions in Psychological Science*, 16(6), 311–315. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00527.x>

- Takeuchi, H., Taki, Y., Thyreau, B., Sassa, Y., Hashizume, H., Sekiguchi, A., ... Kawashima, R. (2013). White matter structures associated with empathizing and systemizing in young adults. *NeuroImage*, 77, 222–236. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.004>
- Tangney, J. P., Stuewig, J., & Mashek, D. J. (2007). Moral emotions and moral behavior. *Annual Review of Psychology*, 58, 345–372. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070145>
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(2), 647–654. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00428-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00428-2)
- Thompson, S. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*, 61(9), 1196–1203. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8>
- Tomporowski, P. D., & Audiffren, M. (2014). Dual-task performance in young and older adults: speed-accuracy tradeoffs in choice responding while treadmill walking. *Journal of Aging and Physical Activity*, 22(4), 557–563. <https://doi.org/10.1123/japa.2012-0241>
- Torralva, T., Gleichgerrcht, E., Torres Ardila, M. J., Roca, M., & Manes, F. F. (2015). Differential Cognitive and Affective Theory of Mind Abilities at Mild and Moderate Stages of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Cognitive And Behavioral Neurology*, 28(2), 63–70. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000053>
- Torralva, T., Kipps, C. M., Hodges, J. R., Clark, L., Bekinschtein, T., Roca, M., ... Manes, F. (2007). The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia*, 45(2), 342–349. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.031>

- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T., & Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*, *132*(5), 1299–1309. <https://doi.org/10.1093/brain/awp041>
- Tranel, D., Bechara, A., & Denburg, N. L. (2002). Asymmetric Functional Roles of Right and Left Ventromedial Prefrontal Cortices in Social Conduct, Decision-Making, and Emotional Processing. *Cortex*, *38*(4), 589–612. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70024-8](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70024-8)
- Troiani, V., Dougherty, C. C., Michael, A. M., & Olson, I. R. (2016). Characterization of Face-Selective Patches in Orbitofrontal Cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 279. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00279>
- Unger, A., Alm, K. H., Collins, J. A., O’Leary, J. M., & Olson, I. R. (2016). Variation in White Matter Connectivity Predicts the Ability to Remember Faces and Discriminate Their Emotions. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *22*(2), 180–190. <https://doi.org/10.1017/S1355617715001009>
- Valdés-Sosa, M., Bobes, M. A., Quiñones, I., Garcia, L., Valdes-Hernandez, P. A., Iturria, Y., ... Asencio, J. (2011). Covert face recognition without the fusiform-temporal pathways. *NeuroImage*, *57*(3), 1162–1176. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.04.057>
- van der Schalk, J., Hawk, S. T., Fischer, A. H., & Doosje, B. (2011). Moving faces, looking places: Validation of the Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (ADFES). *Emotion*, *11*(4), 907–920. <https://doi.org/10.1037/a0023853>
- Van Overwalle, F. (2011). A dissociation between social mentalizing and general reasoning. *NeuroImage*, *54*(2), 1589–1599. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.043>

- Varley, R., & Siegal, M. (2000). Evidence for cognition without grammar from causal reasoning and ‘theory of mind’ in an agrammatic aphasic patient. *Current Biology*, *10*(12), 723–726. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00538-8](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00538-8)
- Velakoulis, D., Walterfang, M., Mocellin, R., Pantelis, C., & McLean, C. (2009). Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *British Journal of Psychiatry*, *194*(4), 298–305. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.057034>
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary score: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, *18*(2), 332–339. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.2.332>
- Vieira, R. T., Caixeta, L., Machado, S., Silva, A. C., Nardi, A. E., Arias-Carrión, O., & Carta, M. G. (2013). Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, *9*(1), 88–95. <https://doi.org/10.2174/1745017901309010088>
- Villeneuve, S., & Belleville, S. (2010). Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement. *Psychologie & NeuroPsychiatrie Du Vieillissement*, *8*(2), 133–140. <https://doi.org/10.1684/PNV.2010.0214>
- Walker, L. C., & Jucker, M. (2015). Neurodegenerative Diseases: Expanding the Prion Concept. *Annual Review of Neuroscience*, *38*(1), 87–103. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033828>
- Wandell, B. A. (2016). Clarifying Human White Matter. *Annual Review of Neuroscience*, *39*(1), 103–128. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-013815>
- Wang, Y., Metoki, A., Alm, K. H., & Olson, I. R. (2017). White Matter and Social Cognition. *BioRxiv*, 179473. <https://doi.org/10.1101/179473>

- Wang, Z., & Su, Y. (2013). Age-related differences in the performance of theory of mind in older adults: A dissociation of cognitive and affective components. *Psychology and Aging, 28*(1), 284–291. <https://doi.org/10.1037/a0030876>
- Werner, K. H., Roberts, N. A., Rosen, H. J., Dean, D. L., Kramer, J. H., Weiner, M. W., ... Levenson, R. W. (2007). Emotional reactivity and emotion recognition in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology, 69*(2), 148–155.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265589.32060.d3>
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin, 120*(2), 272–292. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.120.2.272>
- Weston, C. S. E. (2018). Amygdala Represents Diverse Forms of Intangible Knowledge, That Illuminate Social Processing and Major Clinical Disorders. *Frontiers in Human Neuroscience, 12*, 336. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00336>
- Whitwell, J. L., Avula, R., Senjem, M. L., Kantarci, K., Weigand, S. D., Samikoglu, A., ... Jack, C. R. (2010). Gray and white matter water diffusion in the syndromic variants of frontotemporal dementia. *Neurology, 74*(16), 1279–1287.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d9edde>
- Whitwell, J. L., Boeve, B. F., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Baker, M. C., ... Josephs, K. A. (2015). Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *European Journal of Neurology, 22*(5), 745–752. <https://doi.org/10.1111/ene.12675>
- Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Boeve, B. F., Senjem, M. L., Gunter, J. L., DeJesus-Hernandez, M., ... Josephs, K. A. (2012). Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain, 135*(3), 794–806.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws001>

- Whitwell, J. L., Sampson, E. L., Loy, C. T., Warren, J. E., Rossor, M. N., Fox, N. C., & Warren, J. D. (2007). VBM signatures of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage*, *35*(1), 207–213.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.12.006>
- Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, *13*(1), 103–128. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(83\)90004-5](https://doi.org/10.1016/0010-0277(83)90004-5)
- Wittenberg, D., Possin, K. L., Rascovsky, K., Rankin, K. P., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2008). The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychology Review*, *18*(1), 91–102. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9056-z>
- Wolkenstein, L., Schönenberg, M., Schirm, E., & Hautzinger, M. (2011). I can see what you feel, but i can't deal with it: Impaired theory of mind in depression. *Journal of Affective Disorders*, *132*(1–2), 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.010>
- Wood, A., Rychlowska, M., Korb, S., & Niedenthal, P. (2016). Fashioning the Face: Sensorimotor Simulation Contributes to Facial Expression Recognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *20*(3), 227–240. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.12.010>
- Wood, J. N., & Grafman, J. (2003). Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(2), 139–147.
<https://doi.org/10.1038/nrn1033>
- Woolley, J. D., Gorno-Tempini, M.-L., Seeley, W. W., Rankin, K., Lee, S. S., Matthews, B. R., & Miller, B. L. (2007). Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*, *69*(14), 1424–1433.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277461.06713.23>

- Woolley, J. D., Khan, B. K., Murthy, N. K., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2011). The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *72*(2), 126–133.
<https://doi.org/10.4088/JCP.10m06382oli>
- Yang, A. C., Tsai, S.-J., Liu, M.-E., Huang, C.-C., & Lin, C.-P. (2016). The Association of Aging with White Matter Integrity and Functional Connectivity Hubs. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2016.00143>
- Yokoyama, J. S., & Rosen, H. J. (2012). Neuroimaging features of C9ORF72 expansion. *Alzheimer's Research & Therapy*, *4*(6), 45. <https://doi.org/10.1186/alzrt148>
- Yordanova, Y. N., Duffau, H., & Herbet, G. (2017). Neural pathways subserving face-based mentalizing. *Brain Structure and Function*, *222*(7), 3087–3105.
<https://doi.org/10.1007/s00429-017-1388-0>
- Yu, J., & Lee, T. M. C. (2019). The longitudinal decline of white matter microstructural integrity in behavioral variant frontotemporal dementia and its association with executive function. *Neurobiology of Aging*, *76*, 62–70.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.005>
- Zahn, R., Green, S., Beaumont, H., Burns, A., Moll, J., Caine, D., ... Lambon Ralph, M. A. (2017). Frontotemporal lobar degeneration and social behaviour: Dissociation between the knowledge of its consequences and its conceptual meaning. *Cortex*, *93*, 107–118.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.05.009>
- Zahn, R., Moll, J., Iyengar, V., Huey, E. D., Tierney, M., Krueger, F., & Grafman, J. (2009). Social conceptual impairments in frontotemporal lobar degeneration with right anterior temporal hypometabolism. *Brain*, *132*(3), 604–616.

<https://doi.org/10.1093/brain/awn343>

Zahn, R., Moll, J., Paiva, M., Garrido, G., Krueger, F., Huey, E. D., & Grafman, J. (2009).

The Neural Basis of Human Social Values: Evidence from Functional MRI. *Cerebral Cortex February, 19*, 276–283. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn080>

Zamboni, G., Huey, E. D., Krueger, F., Nichelli, P. F., & Grafman, J. (2008). Apathy and

disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology, 71*(10), 736–742. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324920.96835.95>

Zhang, H., Japee, S., Nolan, R., Chu, C., Liu, N., & Ungerleider, L. G. (2016). Face-selective regions differ in their ability to classify facial expressions. *NeuroImage, 130*, 77–90.

<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.01.045>

Zhou, J., Greicius, M. D., Gennatas, E. D., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Rabinovici, G. D., ...

Seeley, W. W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain, 133*(5), 1352–1367.

<https://doi.org/10.1093/brain/awq075>

Ziaei, M., Burianová, H., von Hippel, W., Ebner, N. C., Phillips, L. H., & Henry, J. D. (2016).

The impact of aging on the neural networks involved in gaze and emotional processing. *Neurobiology of Aging, 48*, 182–194.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.026>

Zsoldos, I., Cousin, E., Klein-Koerkamp, Y., Pichat, C., & Hot, P. (2016). Age-related

differences in brain activity during implicit and explicit processing of fearful facial expressions. *Brain Research, 1650*, 208–217.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.09.004>

6. Annexes

6.1. Publication en tant que second auteur

Les substrats cérébraux de la Théorie de l'esprit

Alexandre Bejanin, Rémi Laillier, Marie Caillaud, Francis Eustache et Béatrice Desgranges

LES SUBSTRATS CÉRÉBRAUX DE LA THÉORIE DE L'ESPRIT

Alexandre Bejanin, Rémi Laillier, Marie Caillaud, Francis Eustache et Béatrice Desgranges

John Libbey Eurotext | « [Revue de neuropsychologie](#) »

2016/1 Volume 8 | pages 6 à 15

ISSN 2101-6739

Article disponible en ligne à l'adresse :

<https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2016-1-page-6.htm>

Distribution électronique Cairn.info pour John Libbey Eurotext.

© John Libbey Eurotext. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

Les substrats cérébraux de la théorie de l'esprit

Neural substrates for theory of mind

Alexandre Bejanin^{1,2,3,4},
Rémi Laillier^{1,2,3,4},
Marie Caillaud^{1,2,3,4,5},
Francis Eustache^{1,2,3,4},
Béatrice Desgranges^{1,2,3,4}

¹ Inserm U1077, 2, rue des Rochambelles
Caen, 14032, France

² Université de Caen Basse-Normandie,
UMR-S1077, Caen, France

³ École pratique des Hautes Études,
UMR-1077, Caen, France

⁴ CHU Caen, UMR-S1077, Caen, France
<beatrice.desgranges@unicaen.fr>

⁵ Université d'Angers, EA 4638,
Angers, 49045 Angers, France

Pour citer cet article : Bejanin A, Laillier R, Caillaud M, Eustache F, Desgranges B. Les substrats cérébraux de la théorie de l'esprit. *Rev Neuropsychol* 2016 ; 8 (1) : 6-15 doi:10.1684/nrp.2016.0369

Résumé

La théorie de l'esprit correspond à la capacité à inférer et à attribuer à autrui des états mentaux (e.g. croyances, intentions, sentiments). C'est sur la base de ces états que nous pouvons comprendre les déterminations des actions des autres et interagir avec eux de façon appropriée. Depuis plus d'une vingtaine d'années, des travaux d'imagerie fonctionnelle en activation explorent les corrélats neuronaux sous-tendant cette capacité. Malgré la diversité des paradigmes expérimentaux utilisés et l'évolution des techniques d'imagerie cérébrale, ces études rapportent de façon robuste l'implication de certaines régions cérébrales telles que le cortex préfrontal médian, la jonction temporo-pariétale ou encore les pôles temporaux. Dans cet article, nous nous proposons de montrer l'apport de cette littérature et des travaux auprès de patients cérébrolésés dans la compréhension des substrats cérébraux sous-tendant la théorie de l'esprit.

Mots clés : théorie de l'esprit • cognition sociale • neuro-imagerie fonctionnelle • imagerie par résonance magnétique

Abstract

Theory of mind corresponds to the ability to infer and represent another person's mental states. It is on the basis of these mental states that we are able to give meaning to others' action. For over twenty years now, several functional neuroimaging studies have explored the neural correlates underlying this ability. Despite the diversity of the experimental paradigms and the evolution of brain neuroimaging techniques, these studies have constantly reported the involvement of some brain regions including the medial prefrontal cortex, the temporo-parietal junction and the temporal poles. In this article, we will review how this literature together with studies of brain-damaged patients has contributed to a further understanding of the neural substrates of theory of mind.

Key words: theory of mind • social cognition • functional neuroimaging • magnetic resonance imaging

■ Introduction

Dans la littérature spécialisée, le concept de « théorie de l'esprit » (TdE) est généralement entendu comme la capacité mentale à inférer ses propres états mentaux et ceux d'autrui, à raisonner sur ces états et à comprendre leur articulation avec la réalité [1]. Plus précisément, cette capacité permet de décoder, d'interpréter et de manipuler des contenus mentaux tels que des pensées, des croyances, des désirs ou encore des sentiments et des émotions. À cet égard, elle

constitue une capacité de métacognition puisqu'elle sert à former des représentations sur l'état mental (représentation) d'une personne. De par ces processus, la TdE permet de comprendre le comportement des autres, d'expliquer et de prédire leurs actions dans une situation donnée et d'adapter nos propres réactions et comportements.

S'il est un domaine de la TdE qui a connu un essor considérable ces dernières années, c'est bien celui de la neuro-imagerie. En témoigne, ces cinq dernières années, le nombre de méta-analyses sur les travaux d'imagerie durant la réalisation d'une tâche de TdE [2-7]. Depuis l'étude princeps de Baron-Cohen *et al.* [8] en tomographie d'émission monophotonique, on peut dénombrer plus d'une centaine d'études ayant exploré les substrats cérébraux de cette

Correspondance :
B. Desgranges

capacité. Ainsi, il serait illusoire de chercher à réaliser une revue exhaustive d'une littérature d'une telle envergure, ayant utilisé une variété de tâches différentes. L'objectif de cet article est plutôt de synthétiser les principaux résultats d'imagerie en mettant en exergue les différentes régions cruciales aux processus de TdE.

Dès les premiers travaux, plusieurs régions cérébrales sont apparues comme fortement impliquées dans la capacité à attribuer des états mentaux aux autres : le cortex préfrontal médian (CPFm), la jonction temporo-pariétale (JTP) et le pôle temporal. Ce pattern de régions s'est montré robuste malgré la diversité des paradigmes utilisés, parmi lesquels les tâches d'inférence d'émotions à partir de regards, d'attribution d'intentions, de dessins humoristiques impliquant des états mentaux, des histoires verbales et non verbales de fausses croyances, des animations avec des formes géométriques interagissant ou encore des jeux stratégiques impliquant d'anticiper les pensées et stratégies de l'autre. D'autres régions cérébrales, moins systématiquement retrouvées, semblent également contribuer au fonctionnement de la TdE : le cortex orbitofrontal, le sillon temporal supérieur (STS), l'amygdale et le précuneus/cortex cingulaire postérieur (*figure 1*).

■ Le cortex préfrontal médian

Très tôt, les travaux de neuro-imagerie ont souligné l'implication du CPFm dans la TdE. La première étude ayant utilisé une tâche impliquant de comprendre des fausses croyances a montré que seule cette région était plus activée lorsque des sujets devaient inférer les états mentaux d'autrui par rapport à une condition contrôlée, ne requérant pas de raisonner sur des contenus mentaux [9]. Nous pouvons également citer l'étude de Gallagher *et al.* [10] qui utilisèrent un paradigme expérimental ingénieux pour sonder les régions impliquées dans la TdE. Dans ce travail, les sujets étaient invités, sous tomographie par émission de positons, à jouer à *Pierre, feuille, ciseaux*, soit contre l'ordinateur soit contre une personne, les séquences de réponses étant aléatoires pour les deux conditions. L'unique différence était donc l'attitude adoptée par les sujets pensant jouer contre un adversaire humain et pouvoir déceler ses stratégies. Les résultats mettent en avant que seul le CPFm est davantage recruté lorsque les sujets pensent jouer contre une personne.

L'activation du CPFm durant le traitement d'états mentaux d'autrui a été très largement retrouvée par la suite.

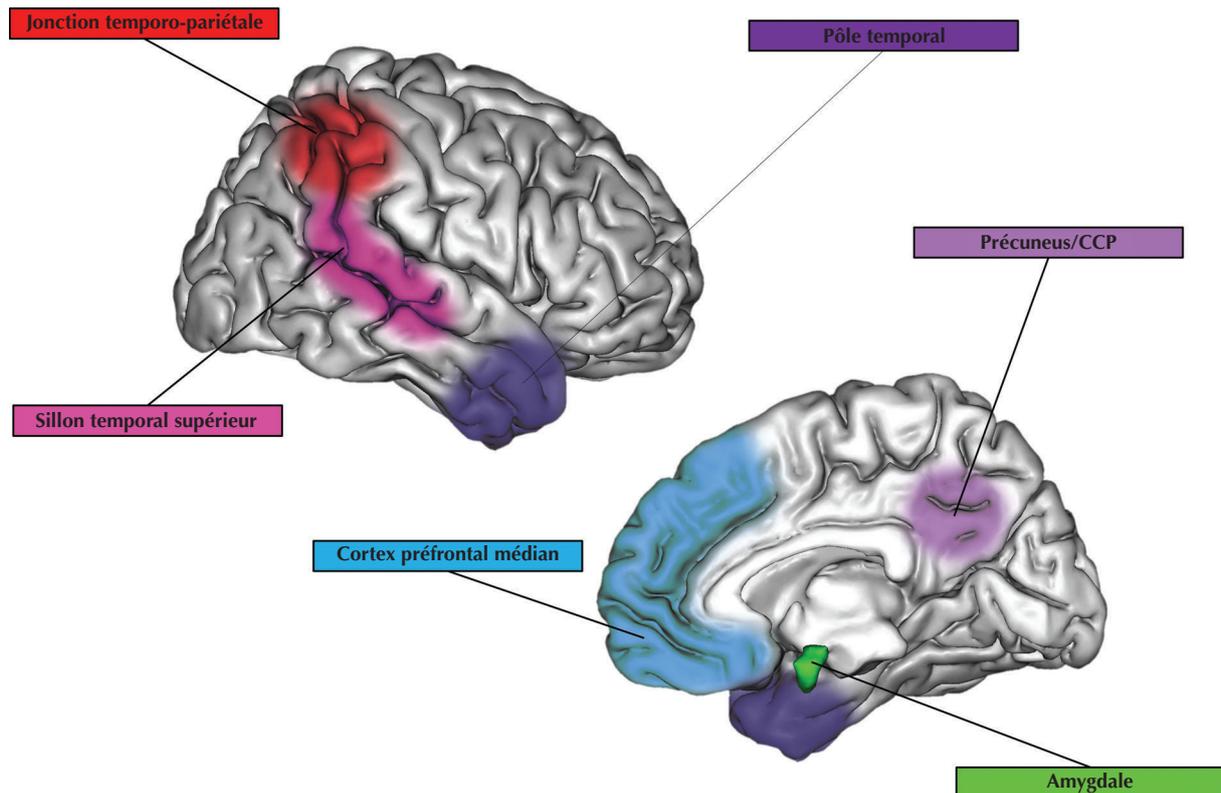


Figure 1. Régions clés de la théorie de l'esprit.
CCP : cortex cingulaire postérieur.

Ainsi, dans une revue portant sur une quarantaine d'études sur la neuro-imagerie de la TdE, le CPFm apparaît comme la région la plus systématiquement activée lors de l'inférence d'états mentaux, et ce indépendamment de la tâche [2]. Le fait que son activation soit observée même pour des jugements TdE *online* (comme dans la tâche de *Pierre, feuille, ciseaux*), en l'absence d'indices corporels, a conduit à l'idée que le CPFm est nécessaire pour découpler les représentations de la réalité et maintenir, simultanément, plusieurs perspectives sur le monde [10, 11]. Cette interprétation a toutefois été remise en cause par l'étude d'une patiente, G.T., atteinte de très vastes lésions dans le CPFm, consécutives à un accident vasculaire cérébral, mais ne présentant pas pour autant de déficit à diverses tâches de TdE [12]. De plus, plusieurs résultats de neuro-imagerie ont remis en cause la spécificité des activations de cette région pour le traitement des états mentaux. Il a par exemple été mis en évidence que le CPFm est engagé de façon équivalente lorsque l'on propose à des sujets de lire des histoires portant soit sur l'apparence d'un personnage, soit sur ses sensations corporelles ou encore sur ses pensées, cette dernière condition étant la seule à impliquer la TdE [13]. Les auteurs proposent alors un rôle plus global du CPFm dans la représentation des informations sociales et émotionnelles concernant les autres.

Actuellement, de plus en plus de chercheurs explorent les conditions expérimentales qui influencent l'activation de cette région durant des tâches de TdE, afin de mieux en appréhender sa complexité. Ainsi, sur la base d'études lésionnelles [e.g. 14], il a été proposé que différentes parties du CPFm sous-tendent la TdE selon la nature des représentations mentales engagées. En effet, tandis que la TdE affective (associée à l'inférence des états émotionnels des autres) impliquerait davantage le CPFm ventral et les régions orbitofrontales, la TdE cognitive (associée à l'inférence des états mentaux épistémiques et intentionnels d'autrui) reposerait plus sur la portion dorsale du CPFm [15]. Les quelques travaux d'imagerie qui ont directement comparé les activations cérébrales durant l'inférence d'états mentaux émotionnels *versus* épistémiques ne corroborent qu'en partie cette hypothèse. Ils rapportent en effet un engagement préférentiel du CPFm ventral lors de tâches de TdE affective [16-18]. Ce recrutement additionnel pourrait refléter le rôle de cette région dans l'intégration des informations cognitives et affectives. En revanche, l'engagement plus prononcé de la portion dorsale du CPFm pour la TdE cognitive n'a été observé que dans une seule étude [18]. Selon certains auteurs, l'activation du CPFm dorsal durant des tâches de TdE refléterait divers processus, dont l'inhibition de sa propre perspective ou la distinction entre soi et les autres [19]. Ces processus pourraient contribuer à la TdE, indépendamment de la nature des états mentaux traités.

De façon intéressante, les différences d'activations au sein du CPFm pourraient également dépendre de la cible de l'inférence (soi ou l'autre). Bien qu'ils partagent un réseau commun, les jugements sur soi et ceux sur les autres dépendraient aussi de différentes régions cérébrales. Plus

précisément, la partie ventrale du CPFm serait davantage recrutée lorsque l'on se juge soi-même, tandis que les jugements sur autrui solliciteraient plus fréquemment le CPFm dorsal. Aussi, il n'est pas surprenant que les activations au sein du CPFm soient influencées, durant une tâche de TdE, par le degré de similitude que perçoit la personne qui fait l'inférence entre elle-même et la cible de cette inférence. Mitchell et ses collaborateurs [20] furent les premiers à montrer que l'activité au sein du CPFm ventral varie selon cette dimension. Ces auteurs utilisèrent une tâche de jugement sur des visages par rapport à des aspects mentaux (« À quel point la personne est contente ? ») *versus* physiques (« À quel point son visage est symétrique ? »). Après cette tâche, les sujets étaient invités à effectuer un jugement sur la similarité qu'ils percevaient entre les visages présentés et leurs propres visages. Les résultats montrent que l'intensité des activations dans le CPFm ventral corrèle, durant la condition portant sur les états mentaux, avec les jugements de similitude effectués par les sujets. Autrement dit, l'activation du CPFm ventral est d'autant plus forte que les sujets se jugent similaires à la personne. Un an plus tard, ces auteurs étendirent ces observations en manipulant les opinions politiques de la cible de l'inférence [21]. Les sujets devaient évaluer des opinions (ex. conduire une petite voiture pour des raisons écologiques) exprimées par un individu présenté comme libéral ou comme conservateur. Les activations du CPFm ventral étaient plus importantes en cas de parenté idéologique entre la source et la cible de l'inférence. À l'inverse, les jugements portant sur les opinions d'individus jugés dissemblables de soi recrutaient la région dorsale du CPFm et non sa partie ventrale (voir *figure 2*). Plus récemment, il a été montré à travers une série d'expériences que l'importance personnelle de la cible de l'inférence (amis *versus* étranger) influence les activations du CPFm davantage que sa similitude par rapport à soi (en termes de style de vie, d'opinion politique, etc.) [22]. Ensemble, ces résultats montrent donc que des facteurs propres à l'autre, et à ses liens avec soi, influencent les activations dans le CPFm selon un gradient ventro-dorsal.

Finalement, il a également été proposé que les activations le long de l'axe ventro-dorsal du CPFm dépendraient, respectivement, du caractère automatique *versus* contrôlé des processus [23] et du fait que l'inférence implique de comprendre les conséquences *versus* les buts d'actions [24]. Selon cette dernière hypothèse, les activations seraient préférentiellement localisées dans le CPFm dorsal lorsque les connaissances sur les buts des actions sont mises en jeu, et dans le CPFm ventral lorsque l'inférence porte sur la valeur affective ou sur le bénéfice associé à la réalisation de ces actions (*i.e.* lorsque les connaissances sur les conséquences des actions sont mises en jeu).

■ La jonction temporo-pariétale

La JTP apparaît également comme une région critique au fonctionnement de la TdE. L'implication de cette région

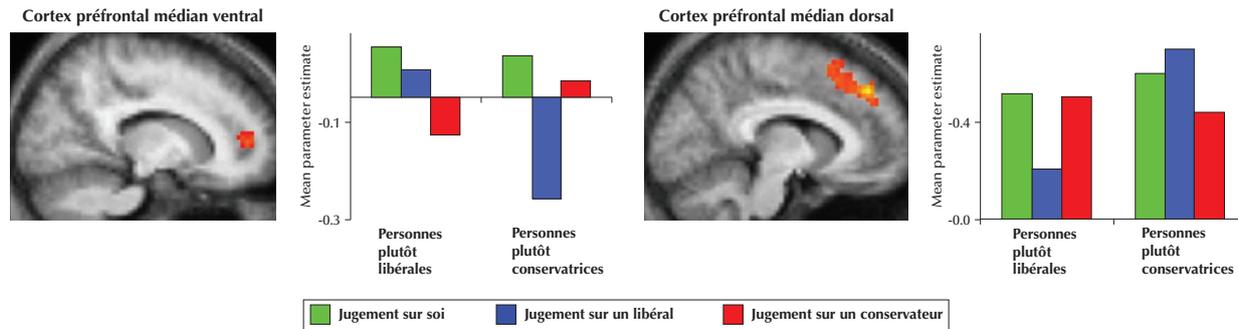


Figure 2. Dissociation des activations durant une tâche de jugement sur des opinions selon le degré de similitude entre soi et les autres dans l'idéologie politique [21]. Tandis que le cortex préfrontal ventro-médian s'active davantage pour les personnes dont on partage les opinions politiques, le cortex préfrontal dorso-médian est préférentiellement impliqué dans le cas contraire.

a particulièrement été mise en lumière par Rebecca Saxe, qui développe depuis plusieurs années l'idée que la JTP droite joue un rôle spécifique (*domain-specific*) dans le traitement des états mentaux [25]. Cet auteur et ses collaborateurs ont montré que la JTP est sélectivement activée lors de la lecture d'histoires de fausses croyances comparativement à la lecture d'histoires impliquant des personnages mais ne faisant pas référence à des états mentaux [26]. De façon intéressante, ils rapportèrent également davantage d'activation dans la JTP bilatérale lors du raisonnement sur des états mentaux par rapport à une condition contrôle de *fausses photographies*. Cette condition implique de trouver ce qu'une photographie représente alors que la réalité photographiée a changé. À cet égard, elle est particulièrement intéressante car elle correspond en de nombreux points à une tâche de fausses croyances, à cela près que l'inférence ne porte pas sur un état mental mais sur une photographie. Par la suite, l'équipe de Rebecca Saxe a montré dans une série d'expériences que seule la réponse dans la JTP droite, et non d'autres régions clés de la TdE, était sélective de l'attribution d'états mentaux à autrui [13]. Le rôle de cette région dans la TdE a également été conforté par le fait que sa stimulation transcrânienne induit une diminution de la prise en considération des états mentaux d'autrui lors de jugements moraux [27].

Cependant, cette interprétation a aussi été remise en cause par plusieurs travaux. Tout d'abord, cette région pourrait être spécifiquement impliquée dans l'attribution d'intentions mais pas d'émotions [28]. Par ailleurs, il a été observé que la JTP droite s'active plus lors de l'inférence de fausses croyances que durant l'inférence de vraies croyances [29]. Ce résultat soulève donc la possibilité que le recrutement de cette région soit spécifique au traitement de fausses croyances plutôt qu'à celui des états mentaux en général. Toutefois, les travaux plus récents ayant répliqué des comparaisons entre vraies et fausses croyances tendent à montrer une sollicitation semblable de la JTP droite pour ces deux types de croyances [30]. Le rôle bien établi de cette

région dans des processus attentionnels questionne également la spécificité de son implication dans le traitement des états mentaux. Mitchell [31] a ainsi observé que la JTP droite, activée lors d'une tâche de TdE de fausses croyances, se montre également sensible à une tâche attentionnelle de détection de cibles visuelles. Ce résultat a été répliqué par Rothmayr *et al.* [32] qui rapportent un chevauchement des activations dans la JTP droite entre une tâche de fausses croyances et une tâche de go/no-go, appariées pour la nature du matériel. Tentant de répondre aux critiques, l'équipe de Saxe a montré à l'aide d'un paradigme similaire, opposant une tâche de fausses croyances et une tâche attentionnelle, que même si elles se chevauchent un peu, des régions spatialement distinctes sont sollicitées par les processus attentionnels et de TdE [33]. De façon intéressante, cette même équipe a manipulé les processus attentionnels en faisant varier le degré d'attente (*d'expectation*) de croyances ou de faits quant à l'inférence d'états mentaux (exemple : « Maya pense que la plante va fleurir plusieurs fois si elle est arrosée/brûlée régulièrement ») ou physiques (« La plante va fleurir plusieurs fois si elle est arrosée/brûlée régulièrement ») [34]. Comme cela pouvait être attendu, la JTP droite se montre sensible aux deux types d'inférence, avec une implication plus marquée pour les états mentaux. En revanche, aucune différence n'est observée selon que les histoires soient inattendues ou non.

Une attention toute particulière a été portée à la JTP droite du fait de sa plus grande spécificité dans le raisonnement sur les états mentaux, indiquée par les études d'imagerie chez le sujet sain. Néanmoins, des études lésionnelles ont souligné l'importance de la JTP gauche dans l'inférence de fausses croyances. Samson *et al.* [35] ont en effet constaté des difficultés spécifiques de TdE chez trois patients présentant des lésions dans la JTP gauche. De cette observation, les auteurs ont émis l'hypothèse que cette région est nécessaire au traitement des états mentaux. Le profil neuropsychologique de ces patients fut par la suite exploré en détail et le déficit apparut relativement

indépendant de troubles d'inhibition, de mémoire de travail ou encore de langage [36]. Contrairement à un patient souffrant de lésions fronto-temporales droites [37], les patients atteints de lésions dans la JTP gauche ne semblent pas manifester de difficultés pour inhiber leur propre perspective [36, 37]. L'exploration approfondie d'une patiente incluse dans cette étude montre plutôt des erreurs attestant d'une simplification des processus de TdE [37]. En effet, ses inférences sur les croyances d'un personnage s'appuient principalement sur l'apparence des objets (e.g. une boîte à pizza contient une pizza) et ne tiennent pas compte de ce que le protagoniste voit ou croit (e.g. le protagoniste a vu que la pizza dans la boîte à pizza a été remplacée par un passeport). Néanmoins, il a par la suite été remarqué que ces patients échouent également pour la condition contrôle de *fausses photographies* [38], ce qui interroge sur la spécificité des traitements de cette région pour les états mentaux.

La tâche de fausses photographies présente cependant des limites. En effet, bien qu'elle soit appariée en termes de demande mnésique et de raisonnement abstrait, elle diffère au-delà de l'implication d'états mentaux en au moins deux points d'une tâche de fausses croyances. Premièrement, la fausse photographie n'est pas fausse : elle représente seulement une réalité qui a changé. Par ailleurs, tandis que la photographie porte sur l'état de la réalité avant qu'il ne change, la croyance porte sur l'état de la réalité après qu'il ait changé, et c'est pour ça qu'elle est fausse. Aussi, afin de pallier ces limites, il a été proposé d'introduire la tâche de faux signes. En voici un exemple : « Le panneau indiquant le monastère pointe vers une piste à travers les bois. En jouant, des enfants tournent le panneau pour qu'il pointe vers le golf. D'après le panneau, le monastère se situe dans la direction du bois ou du golf ? ». Ici, un élément devient donc erroné quant à l'état de cette réalité. Avec cette tâche pour condition contrôle, une dissociation entre JTP droite et gauche a été mise en évidence dans un travail d'IRMf

d'activation [39]. Tandis que la JTP droite était sélectivement activée pour la tâche de fausses croyances, la JTP gauche répondait à la fois pour la tâche de TdE et pour celle des faux signes. Cela suggère que cette région est responsable d'un traitement commun à ces deux tâches : selon les auteurs, il s'agirait de la prise en compte de perspectives différentes. Même si cette interprétation ne s'accorde pas totalement avec le profil des patients cérébrólésés, capables d'inhiber leur propre perspective [37], elle a récemment été étayée par une méta-analyse montrant que les tâches de fausses croyances et de prise de perspective visuelle sollicitent toutes deux la JTP gauche, mais pas la droite (celle-ci étant seulement recrutée lors du raisonnement sur de fausses croyances) [5].

■ Le pôle temporal

Les portions antérieures du lobe temporal ou pôle temporal, classiquement impliquées dans la mémoire sémantique, sont très régulièrement sollicitées durant la réalisation de tâches de TdE. Ainsi, leur activation a été retrouvée durant des tâches d'attribution d'intentions ou d'états affectifs, de fausses croyances ou encore d'interactions entre des formes géométriques. Ces régions apparaissent également impliquées dans divers traitements émotionnels [40]. La *figure 3* présente les pics d'activations, dans le pôle temporal, associés aux processus émotionnels et de TdE.

Du fait de leur position anatomique, et de leurs connexions privilégiées avec le CPFm et le cortex orbitofrontal, le STS, le gyrus fusiforme et le lobe temporal interne, les pôles temporaux constituent un haut lieu d'intégration des informations, notamment sociales [40]. Deux grandes hypothèses ont été avancées sur le rôle des pôles temporaux dans la TdE. Selon la première, ces régions permettraient un accès aux souvenirs autobiographiques qui enrichiraient

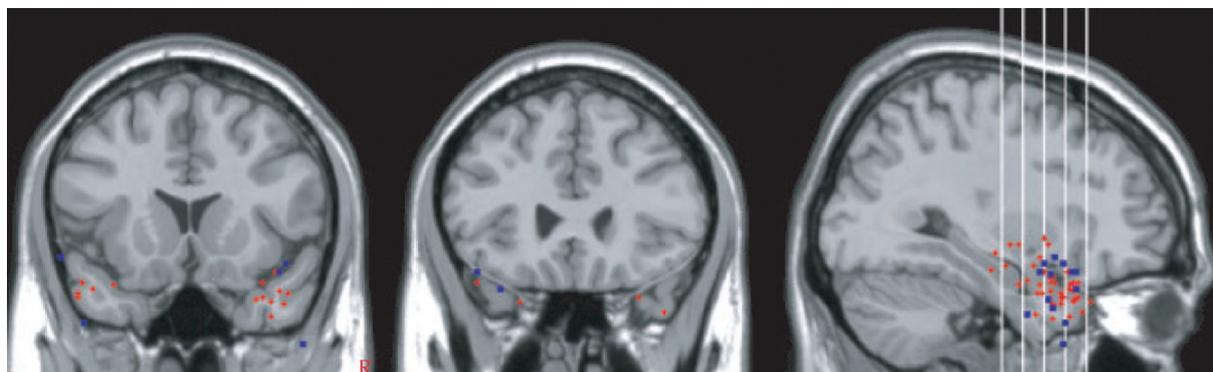


Figure 3. Illustration des activations observées dans le pôle temporal [40]. Les points rouges représentent les pics d'activation durant des tâches émotionnelles et les points bleus les pics d'activation durant des tâches de théorie de l'esprit.

le processus d'inférence sur les états mentaux [11]. Ainsi, l'individu pourrait se souvenir de situations passées dans lesquelles le comportement observé était associé à un certain état mental [41]. Cette hypothèse postule donc un lien étroit entre le processus de mentalisation et celui de mémoire épisodique : en nous appuyant sur nos souvenirs, nous pourrions nous imaginer dans la situation d'une autre personne et ainsi simuler l'état mental qui est associé à cette situation. Elle s'accorde avec les travaux soulignant le recouvrement des réseaux impliqués dans la TdE et la mémoire autobiographique [7] ou encore le rôle de la mémoire épisodique dans la cognition sociale (voir, par exemple, le numéro spécial de *Front Psychol* à ce sujet [42]).

La seconde hypothèse postule quant à elle que l'implication des pôles temporaux permettrait un accès aux connaissances sémantiques. La nature des informations sollicitées par les tâches de TdE diffère toutefois selon les auteurs. D'après certains, les pôles temporaux permettraient un accès aux scripts [41]. Construits sur la base de notre expérience passée, les scripts constituent une représentation structurée décrivant les différentes séquences d'événements associées à un contexte particulier. Ainsi, le « script du restaurant » constitue le savoir sur la séquence attendue d'événements qui vont se succéder lorsque l'on arrive dans un restaurant : être placé, regarder le menu, commander les plats, goûter le vin, etc. Frith et Frith [41] proposent que l'identification des scripts en jeu dans une situation spécifique concoure à la prédiction des actions et buts d'autrui. Toutefois, cette interprétation rend mal compte de l'activation spécifique des pôles temporaux lors de tâches de TdE et non lors des tâches contrôlées, où la demande sémantique est semblable. Selon d'autres auteurs, les pôles temporaux constitueraient un lieu privilégié pour la représentation et le traitement des concepts sociaux [43]. Ces concepts correspondent aux informations abstraites nécessaires pour décrire les états psychologiques et les comportements d'une personne. À cet égard, ils pourraient être associés à différents contextes sociaux et émotionnels pour permettre, via une intégration par les circuits frontolimbiques, une évaluation flexible des comportements sociaux. Autrement dit, les pôles temporaux pourraient permettre la récupération des concepts sociaux nécessaires pour interpréter le sens social des informations et comprendre le comportement social d'autrui.

De façon intéressante, une étude de cas d'un patient atteint de démence sémantique suggère que le pôle temporal gauche n'est pas indispensable au fonctionnement de la TdE [44]. Souffrant de lésions étendues dans le lobe temporal gauche, sans atteinte majeure du lobe contralatéral, ce patient s'avérait capable de réaliser diverses tâches non verbales de TdE cognitive mettant en jeu des intentions, des connaissances ou des fausses croyances. Ce résultat soulève donc la question de la nécessité des traitements sous-tendus par les pôles temporaux dans la TdE ou, tout du moins, pose la possibilité d'une différence fonctionnelle selon la latéralité. En accord avec cette dernière hypothèse,

Zahn *et al.* [43] ont montré, dans une étude auprès de patients souffrant de démence frontotemporale et combinant tests cognitifs et mesure du métabolisme cérébral, que les déficits dans l'appariement de concepts sociaux reposent sur les anomalies fonctionnelles dans le pôle temporal droit.

■ Autres régions impliquées dans la théorie de l'esprit

■ Le cortex orbitofrontal

L'un des premiers modèles sur la neurobiologie de la TdE suggérait l'implication du cortex orbitofrontal [45]. Cette supposition reposait sur les résultats de la première étude en imagerie de la TdE [8] ainsi que sur les travaux auprès de patients cérébrolésés ayant mis en évidence les conséquences de lésions dans cette région, notamment sur le jugement et le comportement social. Des performances déficitaires à la tâche des faux-pas ont ainsi été décrites chez des patients atteints de lésions orbitofrontales. Toutefois, les lésions des patients sont rarement limitées à cette région et peuvent s'étendre au CPFm qui lui est adjacent (et dont le rôle dans la TdE est bien établi, *cf. supra*). À titre d'exemple, les patients inclus sur la base de leurs lésions orbitofrontales dans une étude Shamay-Tsoory *et al.* [46] l'avaient également été dans une autre étude portant, elle, sur les lésions du cortex préfrontal ventro-médian [14]. Il est donc difficile de déterminer le rôle spécifique du cortex orbitofrontal. En outre, le développement de la littérature sur la neuro-imagerie de la TdE a conduit à remettre en cause l'idée d'un rôle majeur du cortex orbitofrontal dans le fonctionnement de la TdE. Ainsi, la méta-analyse de Carrington et Bayley [2] a montré que cette région était impliquée dans seulement cinq études d'imagerie en activation sur les 40 incluses. Il fut alors proposé que cette région joue un rôle secondaire dans la TdE [11]. Le cortex orbitofrontal pourrait intervenir dans le traitement des signaux sociaux, tels la direction du regard, le comportement d'autrui, le ton de la voix ou les expressions faciales et c'est à ce titre qu'il serait impliqué dans la TdE affective.

■ Le sillon temporal supérieur

Le STS est une région particulièrement sensible aux informations ayant une valeur communicative, aux indices sociaux et aux mouvements biologiques [47]. Par conséquent, son activation a été retrouvée lorsque des points lumineux reproduisent la cinématique d'un corps en mouvement, durant la perception ou le traitement de regards, de bouches ou encore de mains. Cette région semble également coder des aspects plus complexes que la simple perception biologique puisque son activité est plus forte lorsque des mouvements sont physiquement possibles que lorsqu'ils sont impossibles ou s'ils ont du sens par rapport à s'ils n'en n'ont pas. En outre, le recrutement de

cette région est également constaté lorsque des sujets voient des triangles interagir ensemble « avec des pensées et des émotions » *versus* de façon aléatoire [48]. Ainsi, il a été proposé qu'elle serve à la détection des comportements des individus et à l'analyse des buts et des conséquences de ces comportements [49], ou encore qu'elle sous-tende les processus précurseurs de la TdE [11].

Une problématique propre au STS, notamment dans sa portion postérieure, tient de sa proximité avec la JTP (qui est plus postérieure). Comme l'indique la méta-analyse de Bahnmann *et al.* [50], les pics d'activations durant des tâches de TdE, de jugements moraux ou de perception de mouvements biologiques se chevauchent et se situent à la fois le long du STS postérieur et dans la JTP. D'ailleurs une certaine confusion terminologique est parfois observée dans la littérature avec des auteurs parlant de la région JTP/STS ou employant un seul de ces deux termes pour désigner ces deux régions. Bien que spatialement très proches, ces régions pourraient néanmoins avoir des rôles distincts.

Ainsi, en employant deux tâches distinctes de TdE, Gobbini *et al.* [51] ont mis en évidence une dissociation fonctionnelle entre JTP et STS. Tandis qu'une tâche avec des formes géométriques interagissant activait le STS postérieur, celle de fausses croyances recrutait la JTP. Ainsi, ce résultat suggère une implication particulière du STS postérieur dans le système de compréhension des actions et un rôle plus spécifique de la JTP dans la TdE. Il a par la suite été montré que le STS postérieur droit pouvait être sollicité à la fois durant des tâches de mouvements biologiques, de jugements moraux et de TdE [50]. Dans cette étude, les sujets visualisaient deux images successives illustrant une interaction sociale entre deux personnages. Ils devaient par la suite répondre à une question portant soit sur la direction du mouvement d'un des personnages (condition mouvements biologiques), soit sur la présence ou non d'une violation de normes (condition jugement moral) ou sur l'état mental d'un des personnages (condition TdE). L'activation du STS postérieur droit à travers ces trois conditions pourrait refléter un processus commun, à savoir une première analyse des indices sociaux (les mouvements des personnages). En revanche, la JTP n'était recrutée que lors des jugements moraux (bilatéralement) et des raisonnements sur les états mentaux (à gauche). Ce résultat renforce donc l'idée d'une dissociation fonctionnelle entre JTP et STS postérieur. Cette dissociation est également étayée par des travaux d'IRMf au repos qui montrent que la JTP peut être divisée en sous-régions distinctes (postérieure versus antérieure), sur la base de leur connectivité fonctionnelle avec le STS postérieur [52].

■ L'amygdale

L'amygdale a très tôt été désignée comme l'une des structures clés de la cognition sociale [53]. Son rôle dans le traitement des informations sociales et émotionnelles a été largement étayé [54]. Elle permettrait notamment de diminuer l'ambiguïté de certains stimuli, tels que des visages

émotionnels, et d'étiqueter la saillance ou la pertinence des informations entrantes. Ses denses interconnexions avec le CPFm et le cortex orbitofrontal confèrent à cette structure une position privilégiée dans la représentation et la régulation des états socio-émotionnels et donc un potentiel rôle dans la TdE affective [15]. Aussi, il n'est pas surprenant que son activation soit spécialement observée durant des tâches impliquant l'inférence d'états mentaux complexes à partir de regards. En accord avec ce résultat, plusieurs travaux de neuropsychologie ont montré que des atteintes unilatérales ou bilatérales de l'amygdale entraînaient des troubles dans la reconnaissance des émotions basiques et complexes [e.g. 55]. Quelques études de cas ont également mis en évidence que des lésions amygdaliennes précoces [56] ou acquises à l'âge adulte [57] pouvaient conduire plus largement à une altération de la capacité à se représenter les états mentaux et ce, indépendamment de la couleur émotionnelle de ces états. Toutefois, ces résultats ont été questionnés par une étude de groupe montrant que les déficits de TdE sont uniquement retrouvés lors de lésions congénitales et non en cas de lésions acquises [58]. Selon les auteurs, l'amygdale serait une structure clé dans le développement des précurseurs de la TdE tels que la détection du regard ou encore la reconnaissance des émotions faciales. Des lésions précoces dans cette région perturberaient ces processus et entraveraient le développement de compétences plus sophistiquées permettant le traitement des états mentaux des autres. Au final, l'amygdale ne ferait pas partie du réseau *per se* de la TdE mais pourrait contribuer à l'inférence d'états mentaux chez les autres, surtout s'ils sont émotionnels, de par son rôle prépondérant dans le traitement des émotions et la perception des signaux sociaux.

■ Le cortex cingulaire postérieur et le précuneus

Le cortex cingulaire postérieur et le précuneus sont fréquemment omis des revues portant sur la TdE ou demeurent peu discutés [e.g. 2, 11]. Pourtant, comme le signale Mar [3], cette omission est quelque peu surprenante puisque ces régions pariétales sont régulièrement activées lors de l'inférence d'états mentaux [2-4]. À titre d'exemple, Atique *et al.* [16] rapportent l'activation du précuneus durant l'inférence d'états mentaux intentionnels et affectifs comparée à une condition contrôle. De façon intéressante, ces auteurs montrent que la connectivité entre la JTP, le précuneus et le CPFm ventral augmente lorsque les jugements portent sur des émotions plutôt que sur des intentions. Les forts liens structuraux qui unissent ces différentes régions ont conduit Abu-Akel et Shamay-Tsoory [15] à proposer que les régions pariétales médianes (précuneus et cortex cingulaire postérieur) servent de relais entre la JTP et les régions limbiques/préfrontales dans le traitement des représentations sur les états mentaux.

Du fait du rôle établi du précuneus dans la mémoire épisodique, son implication durant des tâches de TdE pourrait refléter la récupération de situations encodées en mémoire pour les comparer au contexte dans lequel se trouve le

sujet et enrichir l'inférence sur les états mentaux des autres [4]. Le recrutement des régions pariétales médianes pourrait aussi sous-tendre les processus d'imagination ou d'imagerie mentale requis lors de tâches de TdE [3].

Modélisation du fonctionnement de la théorie de l'esprit

Les différents travaux de la littérature ont amené certains auteurs à regrouper ces résultats pour proposer des modèles permettant de distinguer les différents processus de TdE en les rattachant aux substrats qui les sous-tendent. Les travaux d'Abu-Akel et Shamay-Tsoory [15] ont notamment permis d'entrevoir l'organisation des processus de TdE selon deux grandes voies, l'une ventrale, l'autre dorsale. Selon cette conception, les processus relatifs à la TdE affective dépendent de la voie ventrale qui comprend les parties ventrales du CPFm, du cortex cingulaire antérieur et du pôle temporal ainsi que le cortex orbitofrontal et l'amygdale. Les processus de TdE cognitive dépendent quant à eux de la voie dorsale qui comprend notamment les parties dorsales du CPF médian et latéral, du cortex cingulaire et du pôle temporal (voir la *figure 4* pour une description plus détaillée des régions composant les deux voies). Bien

qu'elles reposent sur des circuits indépendants, ces deux composantes de la TdE peuvent malgré tout interagir et s'influencer mutuellement. Le modèle décline également les processus de TdE selon que les inférences soient inhérentes à soi ou à autrui. Deux modes d'accès à ce système de méta-représentation sont alors décrits. Le premier, basé sur la perception, s'appuie sur les informations provenant de l'environnement (e.g. expressions faciales) et serait davantage sollicité lorsque les inférences portent sur les états mentaux d'autrui. Le second, introspectif, s'appuie principalement sur des informations internalisées en mémoire et serait davantage impliqué lors du traitement des états mentaux relatifs à soi.

Selon les auteurs, les représentations des états mentaux seraient construites au niveau de la JTP. Cette région jouerait un rôle décisif dans la distinction entre soi et autrui et initierait un traitement différentiel des représentations selon qu'elles portent sur soi ou les autres. Ainsi, les représentations seraient relayées *via* le STS pour les états mentaux d'autrui *versus* le précuneus/cortex cingulaire postérieur et le lobule pariétal inférieur pour les états mentaux relatifs à soi. Elles seraient ensuite véhiculées vers les régions limbiques et paralimbiques où elles se verraient attribuer une valence affective ou cognitive. Le traitement de ces

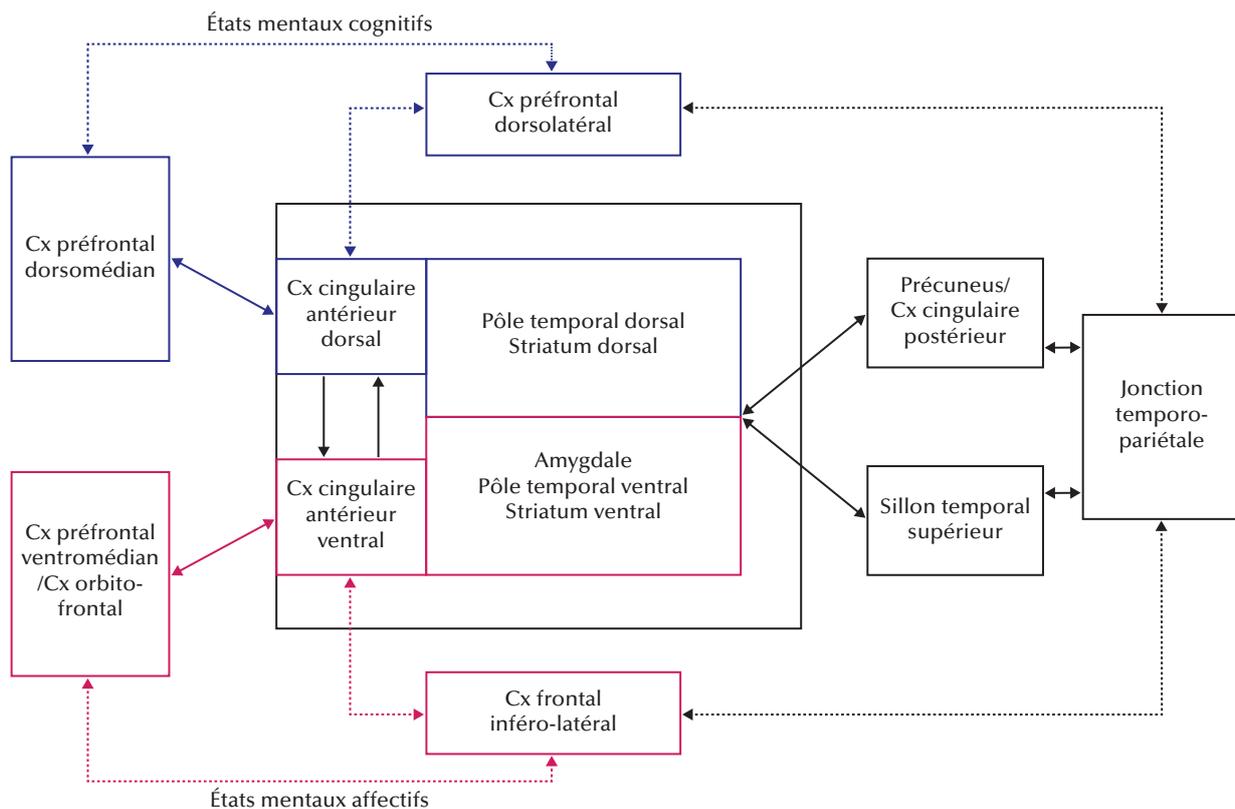


Figure 4. Représentation schématique du modèle de Abu-Akel et Shamay-Tsoory [15].

représentations se poursuivrait finalement au sein des régions préfrontales de la voie ventrale ou dorsale, selon la valence qui leur a été assignée.

Conclusion

Les travaux de neuro-imagerie et les études auprès de patients cérébrolésés ont permis de préciser l'implication de nombreuses régions cérébrales lors de l'inférence et l'attribution d'états mentaux à autrui. Cette revue suggère l'existence d'un vaste réseau de structures cérébrales, certaines paraissant jouer un rôle prédominant (CPFm, JTP et pôle temporal), tandis que d'autres auraient un rôle plus subtil ou indirect ou, même encore, seraient impliquées en fonction des modalités d'évaluation (cortex orbitofrontal, STS, amygdale, cortex cingulaire postérieur et précuneus). Malgré cette meilleure caractérisation, le rôle exact de ces structures demeure encore incertain. Par ailleurs, la néces-

sité de toutes ces régions au bon fonctionnement de la TdE reste encore questionnée, comme en témoigne l'étude du patient G.T. présentant de vastes lésions du CPFm sans présenter de déficit de TdE [12]. L'utilisation d'épreuves plus fines, décomposant davantage les différents processus impliqués dans la TdE, ainsi que la confrontation à des données issues de la pathologie devraient offrir, dans les années à venir, une meilleure compréhension des fonctions remplies par les substrats cérébraux de la TdE. Il semble également indispensable que les futures études d'imagerie en activation explorent non seulement la dynamique des interactions au sein du réseau de la TdE, mais également les liens avec d'autres réseaux cérébraux, tel que le système miroir. ■

Liens d'intérêts

les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Duval C, Piolino P, Bejanin A, et al. La théorie de l'esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Rev Neuropsychol* 2011 ; 3 : 41-51.
2. Carrington SJ, Bailey AJ. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp* 2009 ; 30 : 2313-35.
3. Mar RA. The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annu Rev Psychol* 2011 ; 62 : 103-34.
4. Van Overwalle F, Baetens K. Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *Neuroimage* 2009 ; 48 : 564-84.
5. Schurz M, Aichhorn M, Martin A, et al. Common brain areas engaged in false belief reasoning and visual perspective taking: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Front Hum Neurosci* 2013 ; 7 : 712.
6. Schurz M, Radua J, Aichhorn M, et al. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014 ; 42 : 9-34.
7. Spreng RN, Mar RA, Kim ASN. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 2009 ; 21 : 489-510.
8. Baron-Cohen S, Ring H, Moriarty J, et al. Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *Br J Psychiatry* 1994 ; 165 : 640-9.
9. Fletcher PC, Happé F, Frith U, et al. Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition* 1995 ; 57 : 109-28.
10. Gallagher HL, Jack AI, Roepstorff A, et al. Imaging the intentional stance in a competitive game. *Neuroimage* 2002 ; 16 : 814-21.
11. Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of "theory of mind". *Trends Cogn Sci* 2003 ; 7 : 77-83.
12. Bird CM, Castelli F, Malik O, et al. The impact of extensive medial frontal lobe damage on "Theory of Mind" and cognition. *Brain* 2004 ; 127 : 914-28.
13. Saxe R, Powell LJ. It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychol Sci* 2006 ; 17 : 692-9.
14. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia* 2007 ; 45 : 3054-67.
15. Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 2011 ; 49 : 2971-84.
16. Atique B, Erb M, Gharabaghi A, et al. Task-specific activity and connectivity within the mentalizing network during emotion and intention mentalizing. *Neuroimage* 2011 ; 55 : 1899-911.
17. Völlm BA, Taylor ANW, Richardson P, et al. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 90-8.
18. Corradi-Dell'Acqua C, Hofstetter C, Vuilleumier P. Cognitive and affective theory of mind share the same local patterns of activity in posterior temporal but not medial prefrontal cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014 ; 9 : 1175-84.
19. Isoda M, Noritake A. What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? *Front Neurosci* 2013 ; 7 : 232.
20. Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN. The link between social cognition and self-referential thought in the medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2005 ; 17 : 1306-15.
21. Mitchell JP, Macrae CN, Banaji MR. Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron* 2006 ; 50 : 655-63.
22. Krienen FM, Tu P-C, Buckner RL. Clan mentality: evidence that the medial prefrontal cortex responds to close others. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 13906-15.
23. Lieberman MD. Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu Rev Psychol* 2007 ; 58 : 259-89.
24. Krueger F, Barbey AK, Grafman J. The medial prefrontal cortex mediates social event knowledge. *Trends Cogn Sci* 2009 ; 13 : 103-9.
25. Saxe R. The right temporo-parietal junction: a specific brain region for thinking about thoughts. In: *Handbook of Theory of Mind*. Alan Leslie & Tamsin German, 2010.
26. Saxe R, Kanwisher N. People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage* 2003 ; 19 : 1835-42.
27. Young L, Camprodon JA, Hauser M, et al. Disruption of the right temporoparietal junction with transcranial magnetic stimulation reduces the role of beliefs in moral judgments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 6753-8.
28. Zaitchik D, Walker C, Miller S, et al. Mental state attribution and the temporoparietal junction: an fMRI study comparing belief, emotion, and perception. *Neuropsychologia* 2010 ; 48 : 2528-36.
29. Sommer M, Döhl K, Sodian B, et al. Neural correlates of true and false belief reasoning. *Neuroimage* 2007 ; 35 : 1378-84.
30. Aichhorn M, Perner J, Weiss B, et al. Temporo-parietal junction activity in theory-of-mind tasks: falseness, beliefs, or attention. *J Cogn Neurosci* 2009 ; 21 : 1179-92.

31. Mitchell JP. Activity in right temporo-parietal junction is not selective for theory-of-mind. *Cereb Cortex* 2008; 18: 262-71.
32. Rothmayr C, Sodian B, Hajak G, et al. Common and distinct neural networks for false-belief reasoning and inhibitory control. *Neuroimage* 2011; 56: 1705-13.
33. Scholz J, Triantafyllou C, Whitfield-Gabrieli S, et al. Distinct regions of right temporo-parietal junction are selective for theory of mind and exogenous attention. *PLoS One* 2009; 4: e4869.
34. Young L, Dodell-Feder D, Saxe R. What gets the attention of the temporo-parietal junction? An fMRI investigation of attention and theory of mind. *Neuropsychologia* 2010; 48: 2658-64.
35. Samson D, Apperly IA, Chiavarino C, et al. Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nat Neurosci* 2004; 7: 499-500.
36. Apperly IA, Samson D, Chiavarino C, et al. Frontal and temporo-parietal lobe contributions to theory of mind: neuropsychological evidence from a false-belief task with reduced language and executive demands. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 1773-84.
37. Samson D, Apperly IA, Humphreys GW. Error analyses reveal contrasting deficits in "theory of mind": neuropsychological evidence from a 3-option false belief task. *Neuropsychologia* 2007; 45: 2561-9.
38. Apperly IA, Samson D, Chiavarino C, et al. Testing the domain-specificity of a theory of mind deficit in brain-injured patients: evidence for consistent performance on non-verbal, "reality-unknown" false belief and false photograph tasks. *Cognition* 2007; 103: 300-21.
39. Perner J, Aichhorn M, Kronbichler M, et al. Thinking of mental and other representations: the roles of left and right temporo-parietal junction. *Soc Neurosci* 2006; 1: 245-58.
40. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 2007; 130: 1718-31.
41. Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos T Roy Soc B* 2003; 358: 459-73.
42. Spreng RN. Examining the role of memory in social cognition. *Front Psychol* 2013; 4.
43. Zahn R, Moll J, Iyengar V, et al. Social conceptual impairments in frontotemporal lobar degeneration with right anterior temporal hypometabolism. *Brain* 2009; 132: 604-16.
44. Michel C, Dricot L, Lhommel R, et al. Extensive left temporal pole damage does not impact on theory of mind abilities. *J Cogn Neurosci* 2013; 25: 2025-46.
45. Baron-Cohen S, Ring H, et al. A model of the mindreading system: neuropsychological and neurobiological perspectives. In: *Origins of an understanding of mind*, 1994, 183-207.
46. Shamay-Tsoory SG, Harari H, Aharon-Peretz J, Levkovitz Y. The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. *Cortex* 2010; 46: 668-77.
47. Redcay E. The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: implications for the emergence of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 123-42.
48. Castelli F, Happé F, Frith U, et al. Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage* 2000; 12: 314-25.
49. Frith CD, Frith U. Interacting minds—a biological basis. *Science* 1999; 286: 1692-5.
50. Bahnemann M, Dziobek I, Prehn K, et al. Sociotopy in the temporo-parietal cortex: common versus distinct processes. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2010; 5: 48-58.
51. Gobbini MI, Koralek AC, Bryan RE, et al. Two takes on the social brain: a comparison of theory of mind tasks. *J Cogn Neurosci* 2007; 19: 1803-14.
52. Mars RB, Sallet J, Schüffelgen U, et al. Connectivity-based subdivisions of the human right "temporoparietal junction area": evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cereb Cortex* 2012; 22: 1894-903.
53. Brothers L. The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci* 1990; 1: 27-51.
54. Adolphs R. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1191: 42-61.
55. Adolphs R, Baron-Cohen S, Tranel D. Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 1264-74.
56. Fine C, Lumsden J, Blair RJ. Dissociation between "theory of mind" and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain* 2001; 124: 287-98.
57. Stone VE, Baron-Cohen S, Calder A, et al. Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia* 2003; 41: 209-20.
58. Shaw P, Lawrence EJ, Radbourne C, et al. The impact of early and late damage to the human amygdala on "theory of mind" reasoning. *Brain* 2004; 127: 1535-48.

Le langage dans les démences corticales

Rémi Laillier, Vincent de La Sayette, Francis Eustache et Béatrice Desgranges

Le langage dans les démences corticales

Rémi Laillier, Vincent de la Sayette, Francis Eustache,
Béatrice Desgranges

Les troubles du langage font partie intégrante de l'histoire de la neuropsychologie, tant au travers de l'observation clinique des conséquences de lésions focales que dans le cadre des maladies neurodégénératives, bien que pour ces dernières, leur contribution initiale ait été plus modeste (Eustache *et al.*, 2015). Les altérations langagières qui peuvent apparaître dans ces diverses affections sont classiquement regroupées sous le terme générique d'aphasie, désignant une pathologie acquise du langage, consécutive à une atteinte cérébrale (le plus fréquemment de l'hémisphère gauche) pouvant relever de diverses étiologies, y compris dégénératives. L'étude de multiple cas de patients a permis de constater que l'importance et le type de l'atteinte du langage dépendent en partie de celles de la lésion et de sa localisation.

Une aphasie d'origine neurodégénérative peut être constatée dans plusieurs pathologies, dont la maladie d'Alzheimer (MA), qui retiendront notre attention. L'aphasie peut même constituer un déficit cognitif isolé ou largement prédominant auquel cas il est habituel de parler d'aphasie progressive primaire (APP) quelle qu'en soit l'étiologie. Si certains traits linguistiques et sémiologiques (manque du mot, paraphasies, dysarthrie...) sont communs aux aphasies dites lésionnelles (dans les faits presque toujours vasculaires) et aux aphasies dégénératives, les tableaux cliniques sont en fait très différents et la description classique et historique des aphasies vasculaires (Broca, Wernicke, conduction, transcorticales)

ne peut s'appliquer aux aphasies dégénératives. Ceci peut s'expliquer par la survenue soudaine des lésions vasculaires, dans le cas des aphasies dites lésionnelles, l'atteinte fréquente non seulement du cortex, mais aussi des voies d'association (substance blanche sous-corticale) et la possibilité d'amélioration, voire de récupération, des troubles du langage. En revanche, en ce qui concerne les aphasies dégénératives, les lésions s'installent lentement et progressent inexorablement, dans un ou des réseaux neuronaux spécialisés. L'aggravation des troubles aphasiques et l'apparition successive et grandissante d'autres troubles cognitifs avec l'évolution de la maladie sont donc la règle. Ces particularités rendent compte de la nécessité d'appréhender ces atteintes selon une approche spécifique. Nous les aborderons sous l'angle de la neuropsycholinguistique dont Jean-Luc Nespoulous représente une figure emblématique (voir le chapitre de Jean-Luc Nespoulous portant sur l'histoire de la neuropsycholinguistique, ainsi que celui de Nespoulous *et al.* portant sur les aphasies, ce volume), qui concilie et articule la neurolinguistique avec les modélisations neurocognitives de la neuropsychologie clinique, tout en y associant les données récentes de l'imagerie cérébrale.

SOMMAIRE

1. À venir	000	4. À venir	000
2. À venir	000	5. À venir	000
3. À venir	000	6. À venir	000

1. La maladie d'Alzheimer

Décrite en 1907 par Aloïs Alzheimer, la MA se caractérise par une atrophie cérébrale progressive en lien avec deux processus neuro-dégénératifs simultanés que sont la formation de plaques amyloïdes et l'accumulation de dégénérescences neurofibrillaires. Les critères diagnostiques relatifs à cette pathologie ont été récemment révisés (McKhann *et al.*, 2011). Selon ces critères, le diagnostic de MA implique nécessairement au préalable la manifestation des critères de « démence de toute étiologie » évoquant à la fois l'interférence des symptômes sur les habiletés professionnelles et quotidiennes, le déclin par rapport au fonctionnement antérieur, le déficit cognitif étant établi au travers des informations recueillies auprès du patient ou d'un proche bien informé. Ce diagnostic probabiliste se fonde ensuite sur l'existence d'un début insidieux de la maladie, d'une nette détérioration rapportée ou observée. Deux présentations syndromiques existent. La forme classique, amnésique, qui est la plus fréquente est marquée par un déficit de la mémoire épisodique au premier plan et d'autres troubles cognitifs. Les autres formes, particulières, qualifiées de non amnésiques, survenant chez des sujets souvent plus jeunes recouvrent la forme frontale comportementale/dysexécutive, l'atrophie corticale postérieure et l'aphasie progressive primaire (APP). Ces nouveaux critères présentent l'avantage d'envisager la MA autrement que dans sa forme exclusivement amnésique. Cette avancée est notamment due au fait que, conformément à la description initiale, plusieurs études portant sur les troubles du langage dans la MA ont souligné l'importance de ces symptômes et leur existence parfois précoce (Joanette *et al.*, 2006).

Dans cette section, nous abordons les troubles du langage dans la MA « classique ». Dans cette forme, contrairement à l'APP décrite par Mesulam (1982) ou à la démence sémantique (DS) (Snowden *et al.*, 1992), toutes deux caractérisées par la présence d'un trouble du langage précoce isolé ou prédominant (voir infra), les troubles du langage sont inéluctablement rattachés à une atteinte cognitive plus globale (Collette *et al.*, 2008). Ils font partie, avec les troubles de la mémoire et des fonctions exécutives, des premiers signes cliniques cognitifs de la maladie (Eustache *et al.*, 1992; Derouesné *et al.*, 2006). Ils peuvent même constituer les symptômes initiaux de la maladie, bien que, en dépit de l'hétérogénéité de leur évolution et de celle des autres atteintes cognitives (Cardebat *et al.*, 1995), les troubles de la mémoire restent le plus souvent au premier plan. Les études neuropsycholinguistiques ont fortement contribué à l'identification des altérations, selon le stade de la maladie, des diverses composantes du langage dans la MA.

1.1. Description et évolution des troubles du langage oral

L'une des plaintes initiales la plus fréquemment émise dans cette pathologie concerne le manque du mot. Cette plainte peut être objectivée par une anomie dans les épreuves de dénomination, mais le manque du mot peut n'être perceptible que dans le discours et non en dénomination. Au stade débutant de la pathologie, les difficultés les plus prononcées sont celles en lien avec les processus lexico-sémantiques tandis que la compréhension, la répétition et les aspects instrumentaux du langage tels que les processus phonologiques et morpho-syntaxiques sont généralement préservés. L'aphasie touche ainsi davantage le versant expressif du langage et les aspects sémantiques. Ces composantes peuvent toutefois

être affectées précocement dans certaines formes moins typiques de la MA. Les habiletés discursives font quant à elles l'objet d'une perturbation précoce (Joanette *et al.*, 2006). Le tableau clinique inaugural le plus fréquemment identifié est caractérisé par des troubles relativement discrets qui se traduisent par des paraphasies lexico- et visuo-sémantiques avec un délai dans la production de réponses, sans atteinte de la compréhension lexicale. L'emploi de circonlocutions est par ailleurs fréquent dans une perspective compensatoire et l'aide apportée par l'ébauche orale est relativement efficace. Avec l'évolution de la maladie, les troubles du langage oral et écrit vont s'accroître. Le discours devient moins fluent, s'appauvrit du point de vue lexico-syntaxique et laisse place qualitativement à des productions répétitives, persévératives, incohérentes et digressives, le rendant de plus en plus chaotique et confus. Progressivement, les habiletés pragmatiques et instrumentales du langage se détériorent. La formation et la compréhension des intentions communicatives s'amenuisent alors peu à peu, le déclin des habiletés pragmatiques étant à mettre en parallèle avec celui des processus de théorie de l'esprit nécessaires à cette finalité (Cuerva *et al.*, 2001). Des troubles de la compréhension apparaissent et viennent se superposer à ces difficultés à un stade modéré, d'abord pour les phrases complexes puis pour les mots. À ce stade, les troubles de la compréhension orale conduisent à un tableau clinique s'apparentant à une aphasie transcorticale sensorielle. À un stade avancé de la maladie, les patients peuvent éventuellement conserver une production restreinte avec l'apparition de conduites écholaliques ou palilaliques, mais aussi devenir mutiques, l'ensemble des capacités linguistiques étant touché. On parle alors d'aphasie globale ou mixte. Il est toutefois possible que quelques automatismes verbaux et expressions émotionnelles soient conservés et compréhensibles par quelques interlocuteurs privilégiés.

1.2. Hypothèses explicatives des troubles du langage

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour rendre compte des troubles linguistiques décrits dans la MA et expliquer l'origine du manque du mot. La première d'entre elles stipule un déficit des représentations structurales perceptives (Hajilou et Done, 2006). Elle s'appuie sur la mise en évidence de performances déficitaires chez les patients aux tests de décision d'objets et de dénomination de dessins complets/incomplets qui montrent une consistance de l'échec item par item, alors que les résultats sur des tâches visuo-perceptives sont équivalents aux sujets contrôles. Les auteurs interprètent ainsi les erreurs aux tests de langage (y compris sémantiques) comme ne résultant pas d'un déficit sémantique.

Les deux autres hypothèses partagent la conception d'un lien plus ou moins direct avec la sémantique. La mémoire sémantique faisant référence, indépendamment de leur contexte spatio-temporel d'acquisition, à l'ensemble des connaissances que nous avons sur le monde et sur nous-mêmes, aux mots, aux idées, aux concepts, il ne fait aucun doute qu'elle joue un rôle majeur dans le langage. La seconde hypothèse avance ainsi une difficulté d'accès au stock sémantique ne permettant plus la récupération de la forme phonologique du mot ciblé (Ousset *et al.*, 2002), qui s'expliquerait par les difficultés exécutives et attentionnelles. Cette hypothèse est confortée par l'absence de trouble de la compréhension au moins au début de la maladie, par la présence des circonlocutions et par le fait que les patients peuvent être aidés lorsqu'on leur fournit le premier phonème du mot à récupérer.

Enfin, la troisième hypothèse stipule l'altération per se du système sémantique, tant sur le plan organisationnel que structurel (Salmon *et al.*, 1999). Elle se base sur le constat que, si les troubles sémantiques ne sont pas nécessairement très marqués en début de maladie, ils sont souvent déjà présents (Hodges *et al.*, 2001) et s'amplifient avec la progression de la maladie. Cette hypothèse est étayée par le profil des résultats obtenus par les patients à plusieurs types de tâches (dénomination d'images, appariement mot/image, connaissances générales et vocabulaire notamment) ou encore par le constat que les performances aux tâches de fluence catégorielle sont plus faibles que celles de fluence formelle. Cette atteinte dite centrale se caractérise par une constance des erreurs et un effet de fréquence des mots cibles par opposition aux troubles d'accès où le profil est inverse et où il existe un effet d'amorçage (Warrington et Cipolotti, 1996). Il convient toutefois de préciser que ces deux hypothèses prépondérantes ne sont pas nécessairement exclusives l'une de l'autre et qu'elles décrivent deux niveaux d'atteintes différents dans la pathologie.

Les analyses de la neuropsychologie cognitive ont permis de mieux comprendre la nature des déficits de langage dans la MA. Les troubles sémantiques existent dès le début de la pathologie et sous-tendent les difficultés des patients à trouver les mots ou l'utilisation de mots inappropriés dans le langage spontané (Laisney *et al.*, 2010). La dégradation des connaissances sémantiques et les difficultés qu'éprouvent les patients à y accéder expliqueraient par ailleurs certaines des erreurs langagières commises comme la production d'hyperonymes et les circonlocutions¹. Dans les tâches de dénomination, ces déficits se manifestent par des paraphasies sémantiques (« banane » pour « pomme ») et des réponses superordonnées (« fruit » pour « pomme ») ou, dans les tâches d'évocation lexicale catégorielle, par une production anormalement faible d'exemplaires, et ce de façon très précoce (Amieva *et al.*, 2008). Selon une étude, le déficit d'accès aux représentations sémantiques précéderait leur dégradation (Cardebat *et al.*, 1995), ce qui justifierait la chronologie de l'atteinte, la perte des attributs des concepts étant suivie par celle des informations superordonnées (Giffard *et al.*, 2005, pour revue). Certaines catégories conceptuelles pourraient aussi s'avérer plus sensibles que d'autres à ces phénomènes de dégradation. Ainsi, des difficultés plus manifestes pour les items d'ordre biologique/vivant que pour les items manufacturés/non vivants ont été mises en évidence (Tippett *et al.*, 1996). Cependant, les tâches usuellement utilisées pour statuer sur les atteintes sémantiques dans la MA sont composites et sollicitent des fonctions cognitives variées comme les processus exécutifs.

Une façon pertinente d'évaluer la mémoire sémantique est l'utilisation de paradigmes d'amorçage sémantique, qui permettent une mesure plus « pure » en minimisant l'intervention d'autres processus. Ces épreuves permettent d'apprécier la modification du traitement d'un stimulus par la présentation préalable d'un autre stimulus relié sémantiquement. Pour des raisons méthodologiques et inhérentes aux groupes inclus (pour revue, voir Laisney *et al.*, 2004), les études ayant employé ce type de tâches dans le cadre de la MA ont d'abord montré des résultats a priori contradictoires. Alors que certaines d'entre elles évoquaient en effet une diminution, voire une disparition, des effets d'amorçage dans des

1. Hyperonyme: terme dont le sens inclut le sens d'un ou plusieurs autres termes (par exemple oiseau est l'hyperonyme de perroquet, canari, etc.). Circonlocution: expression employée pour remplacer un mot (par exemple « pour couper la viande » pour couteau).

situations où l'amorce et la cible entretiennent une relation d'attribution (tigre/rayure), d'autres basées cette fois sur une relation de coordination entre les concepts (tigre/lion) mentionnaient un effet d'hyperamorçage (pour revue, voir Laisney *et al.*, 2010). En réalité, ces résultats soutiennent l'hypothèse d'une dégradation du système sémantique. Ces résultats refléteraient ensemble la perte progressive des caractéristiques spécifiques des items s'exprimant par un effet d'amorçage différent en fonction de la nature du lien sémantique entre l'amorce et la cible (Giffard *et al.*, 2001). De fait, dans le cas d'une relation d'attribution, la perte précoce de ces critères spécifiques conduit à un hypoamorçage (le lien entre le tigre et les rayures tend à disparaître) alors qu'elle se traduit par un effet d'hyperamorçage dans une relation de coordination (le lion et le tigre ayant perdu leurs aspects spécifiques, les deux concepts sont plus proches sémantiquement et il devient plus difficile de les distinguer). De façon intéressante, l'utilisation de ces paradigmes dans une approche longitudinale permet de statuer sur l'impact de l'évolution de la maladie sur la mémoire sémantique. Une étude montre ainsi qu'avec le temps, l'on observe inévitablement un effet d'hypoamorçage et ce quelle que soit la nature du lien sémantique (Giffard *et al.*, 2002). Ce résultat va donc bien dans le sens d'une dégradation du stock sémantique et se rapproche des conceptions connexionnistes de la mémoire sémantique en nuancant la nature des critères progressivement altérés, les attributs distinctifs disparaissant vraisemblablement avant les attributs communs (Laisney *et al.*, 2013).

Si l'exploration des troubles du langage oral dans la MA, particulièrement l'évaluation des aptitudes lexico-sémantiques, joue un rôle important dans l'établissement d'un diagnostic à un stade précoce, les troubles du langage écrit apportent également des arguments diagnostiques décisifs à ce même stade de la pathologie.

1.3. Les troubles du langage écrit dans la MA

Dans une démarche diagnostique, il est important de procéder à l'évaluation du langage écrit, parfois négligée aux dépens de l'exploration des autres capacités cognitives, notamment parce qu'ils ne font pas spécifiquement l'objet d'une plainte contrairement au manque du mot. Ceci s'explique probablement par la longue préservation des capacités de lecture, même lorsqu'elle est associée à des troubles de la compréhension. Les troubles de l'écriture en revanche apparaissent précocement, et semblent plus spécifiques à cette affection. La dysorthographe peut en effet se manifester à des stades peu avancés (pour une revue, voir Neils-Strunjas *et al.*, 2006). L'étude de Lambert et collaborateurs (2007) a notamment mis en lumière l'altération de différents processus dans l'écriture. Elle atteste de la dégradation des processus centraux qui s'observe aussi bien (et de façon équivalente) dans les épreuves de dictée et d'épellation orale. On constate ainsi l'existence d'un effet de régularité orthographique qui se traduit par une atteinte plus marquée de l'écriture des mots irréguliers que réguliers (il s'agit d'une régularisation de l'écriture²), un effet de lexicalité correspondant à de moindres performances pour les non-mots que pour les mots, ainsi qu'un effet de longueur de mots qui engendre de plus amples difficultés pour les mots longs comparativement aux mots courts (Lambert *et al.*, 2007). Cette étude est aussi en faveur d'une perturbation des processus périphériques touchant le sys-

2. Une régularisation de l'écriture est une transformation des mots respectant la forme phonologique, par exemple « éléfant » ou « ognon ».

tème allographique sous-tendant la représentation mentale de lettres et les patrons moteurs graphiques. Les difficultés se manifestent sous la forme d'un mélange de lettres majuscules et de lettres minuscules au sein d'un même mot ou d'une même phrase. L'altération des processus périphériques est généralement plus tardive, même si elle peut survenir à un stade débutant de la maladie. Ainsi, l'atteinte de la voie lexico-sémantique est habituellement observée avant les troubles périphériques, mais la succession de ces événements n'est pas systématique (Lambert *et al.*, 2010). Une étude en imagerie cérébrale fonctionnelle (Penniello *et al.*, 1995) montre que les déficits phonologiques d'écriture sont à mettre en lien avec un hypométabolisme du gyrus supramarginal gauche alors que celles relatives aux processus lexico-sémantiques sont liées à un hypométabolisme du gyrus angulaire gauche. Au final, tandis que l'écriture des patients prend finalement l'allure d'une dysorthographe de surface, la lecture semble quant à elle prendre la forme d'une dyslexie de même type comportant de fréquentes erreurs de régularisation.

2. Les aphasies progressives primaires (APP)

La première description d'un patient présentant une aphasie progressive primaire revient probablement à Arnold Pick en 1892 (Mesulam *et al.*, 2014a). D'autres descriptions de cas uniques suivront à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle, attribuées à « une démence présénile consécutive à une atrophie lobaire ». En 1982, Marsel Mesulam rapporte l'observation de 6 patients présentant une aphasie lentement progressive sans démence généralisée et forge le concept et l'expression d'aphasie progressive primaire (APP) pour désigner un déficit du langage acquis et isolé, consécutif à une atrophie lobaire d'apparition et d'aggravation lente et insidieuse attribuée à une dégénérescence fronto-temporale. Dès lors, les critères diagnostiques des APP (voir tableau 1), qui sont des pathologies du présénium, ont été énoncés et, même s'ils ont été enrichis, ils n'ont au final que peu varié. Ils sont rappelés par Mesulam en 2014a : altération progressive et insidieuse du langage, très souvent marquée au début par un manque du mot, et survenant chez des sujets sans déficit prémorbide ni anomalie développementale du langage, à l'exception éventuellement d'une dyslexie. L'aphasie reste isolée, au moins au début de l'évolution de la maladie et ce, indépendamment de la survenue éventuelle d'autres déficits cognitifs ou moteurs, constituant par là même le syndrome dominant le plus handicapant chez des patients dont l'autonomie reste longtemps préservée. La cause en est toujours une maladie neurodégénérative, le plus souvent une dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) et parfois une MA, excluant donc toutes autres pathologies, vasculaire, traumatique, inflammatoire ou infectieuse. Les différentes composantes du langage peuvent être affectées, l'anomie étant le noyau sémiologique le plus constant. Au cours de l'évolution, de durée très variable, d'autres domaines de la cognition peuvent être affectés aboutissant à une démence globale de type frontal, après 6 ou 7 ans d'évolution (David, 2006) ou s'apparentant à la MA par la survenue de déficits instrumentaux (apraxie, agnosie, troubles visuo-spatiaux) et de troubles de la mémoire. La survenue de syndromes moteurs, sclérose latérale amyotrophique ou syndrome parkinsonien, est également possible selon le type de l'APP.

Bien que beaucoup d'auteurs aient distingué les APP en fonction d'un même attribut, la fluence du discours, les systèmes de classification varient considérablement dans leur complexité, certains proposant de trois à six sous-types de syndromes cliniques (Kertesz *et al.*, 2003). Néanmoins trois grands types sémiologiques d'APP sont généralement reconnus : APP non fluente (APPNF) ; variante sémantique de l'APP et DS ; et APP logopé- nique (APPI).

TABLEAU 1. Critères diagnostiques des aphasies progressives primaires basés sur les travaux de Mesulam (Gorno-Tempini *et al.*, 2011)

Inclusion : présence de trois critères
<ol style="list-style-type: none"> 1) La caractéristique clinique principale est un déficit acquis du langage 2) Ce déficit est la principale cause de réduction des activités de la vie quotidienne 3) L'aphasie est isolée ou très prédominante à la phase initiale de la maladie (deux ans)
Exclusion : absence de quatre critères
<ol style="list-style-type: none"> 1) Pathologie cérébrale vasculaire, inflammatoire, infectieuse ou autre pouvant rendre compte de l'aphasie 2) Troubles psychiatriques 3) Déficit de la mémoire épisodique, troubles visuo-perceptifs ou praxiques initiaux 4) Troubles comportementaux initiaux (notamment frontaux)

2.1. APP et dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT)

Deux grandes catégories cliniques d'APP ont été initialement décrites et distinguées l'une de l'autre : la forme non fluente (APPNF) (Knibb *et al.*, 2006) et la forme fluente comportant essentiellement des troubles sémantiques. L'une et l'autre ont d'emblée été reconnues comme appartenant aux dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) (Neary *et al.*, 1998) et ont contribué à forger le concept de DLFT. Effectivement, parallèlement à la description des APP, l'observation de nombreux cas neuropathologiques de démence frontale permettait la publication des premiers critères opérationnels des démences fronto-temporales (DFT) (Lund et Manchester, 1994), révisés et étendus par la suite au terme plus générique de dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) (Neary *et al.*, 1998). Ce regroupement conceptuel a priori étrange entre APP et DFT dans le cadre plus large des DLFT (DFT, APPNF et DS représentant alors les expressions phénotypiques différentes d'une même maladie, la DLFT) se justifiait à la fois par : 1) le chevauchement à des degrés variables des symptômes cliniques entre les trois « variantes », 2) l'existence dans certaines familles, de cas d'APP ou de DFT, 3) l'atteinte pré-frontale et/ou temporale antérieure constante, 4) et argument définitif, des lésions neuropathologiques pouvant être communes aux APP et aux DFT. La DLFT renvoie donc à des syndromes clinico-pathologiques complexes, caractérisés par une atrophie frontale et temporale dont l'expression clinique se traduit par un

déclin des aspects comportementaux et/ou langagiers (Rabinovici et Miller, 2010). Aux trois grandes présentations cliniques (APPNF, DS et DFT) se sont depuis agrégées la paralysie supra-nucléaire progressive et la dégénérescence cortico-basale qui l'une et l'autre comportent un syndrome extrapyramidal souvent prédominant. D'autres tableaux cliniques comme l'anarthrie progressive, caractérisée par une atteinte longtemps isolée de la motricité de la parole entraînant des erreurs articulatoires et régulièrement associée à une apraxie bucco-faciale (Assal et Pasquier, 2009), et la prosopagnosie progressive, caractérisée par une prosopagnosie,

des signes dépressifs et des difficultés d'interprétation et d'expression des émotions (Hy *et al.*, 2001), appartiendraient également aux DLFT (Deramecourt *et al.*, 2007).

Les critères diagnostiques de la forme comportementale des DLFT (DFT) sont repris dans le tableau 2 (Rascovski *et al.*, 2011). L'orientation très comportementale de ces critères rend compte de la prédominance de ces aspects dans le tableau clinique de la DFT. Par conséquent, les troubles du langage ne figurent pas au premier plan de ce syndrome de DLFT, contrairement aux deux autres. Cette dimension peut toutefois être précocement altérée,

TABLEAU 2. Critères diagnostiques révisés de la variante comportementale de démence fronto-temporale (DFT) : variante comportementale de DFT possible et probable (Rascovski *et al.*, 2011)

Critères de DFT possible	
Trois des symptômes comportementaux/cognitifs (A-F) doivent être présents. Ces symptômes doivent être persistants, plutôt qu'isolés ou rares	
A.	Désinhibition comportementale précoce (un des symptômes suivants doit être présent) <ul style="list-style-type: none"> - Comportement social inapproprié - Perte des convenances - Actes compulsifs, irréfléchis, voire imprudents
B.	Apathie/Inertie précoce (un des symptômes suivants doit être présent) <ul style="list-style-type: none"> - Inertie - Apathie
C.	Perte de sympathie ou d'empathie précoce (un des symptômes suivants doit être présent) <ul style="list-style-type: none"> - Réponse diminuée aux besoins et sentiments des autres personnes - Désintérêt social, altération des relations interpersonnelles, émoussement affectif
D.	Comportement persévératif, stéréotypé ou compulsif/obsessionnel précoce (un des symptômes suivants doit être présent) <ul style="list-style-type: none"> - Mouvements répétitifs simples - Comportements complexes compulsifs, rituels - Stéréotypies verbales
E.	Hyperoralité et changement des habitudes alimentaires (un des symptômes suivants doit être présent) <ul style="list-style-type: none"> - Modifications des goûts alimentaires - Gloutonnerie, consommation augmentée d'alcool ou de cigarettes
F.	Profil neuropsychologique : déficit exécutif avec respect relatif de la mémoire et des fonctions visuo-spatiales (tous les symptômes doivent être présents) <ul style="list-style-type: none"> - Déficit des fonctions exécutives - Respect relatif de la mémoire épisodique - Respect relatif des fonctions visuo-spatiales
Exclusion : présence d'un des critères suivants	
A.	Le pattern de déficit est mieux expliqué par une pathologie non dégénérative du système nerveux ou une autre affection médicale
B.	Les modifications comportementales sont mieux expliquées par une pathologie psychiatrique
C.	Biomarqueurs fortement indicatifs de la MA ou d'autres pathologies neurodégénératives
Critères de DFT probable (les critères ci-dessous doivent tous être présents)	
A.	Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible
B.	Présence d'un déclin fonctionnel significatif
C.	Résultats d'imagerie compatibles avec le diagnostic de variant comportemental de DFT (un des critères suivants) <ul style="list-style-type: none"> - Atrophie frontale et/ou temporale antérieure en IRM ou Scanner - Hypométabolisme frontal et/ou temporal antérieur en Tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou tomographie par émission de positons (TEP)

conduisant à une anomie, une réduction de l'expression orale marquée par l'utilisation fréquente de paraphrasies, de stéréotypies ainsi que par une spontanéité ou une logorrhée. À un stade plus tardif, des conduites verbales écholaliques et persévératives peuvent survenir conférant au discours un caractère stéréotypé. Généralement, les capacités de dénomination et de compréhension du sens des mots sont préservées, mais avec l'évolution de la maladie, les patients peuvent devenir mutiques.

D'un point de vue physiopathologique, les anomalies communes et l'accumulation de la protéine Tau (Knibb *et al.*, 2005) ont été initialement considérées comme spécifiques des DLFT. Néanmoins, elles ne pouvaient rendre compte que d'environ 30 % des cas neuropathologiques de DLFT. Depuis, deux autres protéines ont été identifiées dans la physiopathologie des DLFT : la protéine TDP43 impliquée avec une fréquence égale à la protéine Tau et la protéine FUS avec une moindre fréquence. Ainsi, à la complexité phénotypique des DLFT se superpose « la complexité protéique » et il est d'usage de parler de DLFT-TAU, DLFT-TDP43 et DLFT-FUS. Pour autant, il n'existe pas de correspondance absolue entre les différentes étiologies et les formes cliniques. Ainsi, si l'APPNF est le plus souvent liée à la protéine Tau et la DS à la protéine TDP43, ce lien est loin d'être constant.

2.2. APP et maladie d'Alzheimer

La correspondance parfaite APP – DLFT fut rapidement battue en brèche. Dans une série de 100 observations neuropathologiques de patients décédés d'un « syndrome d'atrophie lobaire » ou « syndrome cortical focal », Alladi *et al.* (2007) montraient que 34 % des patients présentaient une MA et non une DLFT et parmi ces patients, 19 des 53 présentant une APP avec une large prédominance des APP qualifiées de « mixtes » (cf ci-dessous). Dans une autre série de 23 APP, le diagnostic neuropathologique de MA concernait 11 cas, soit presque la moitié (Mesulam *et al.*, 2008).

D'autre part, sur le plan clinique, certaines APP, qualifiées de mixtes, ne vérifiaient ni les critères d'APPNF ni ceux de DS. Un troisième type d'APP, l'aphasie logopénique (APPl) fut donc ultérieurement individualisé (Gorno-Tempini *et al.*, 2004) et considéré, le plus souvent, comme une forme particulière de MA (Gorno-Tempini 2008). En 2014b, Mesulam *et al.* ont rapporté une seconde série neuropathologique de 35 patients souffrant d'APP. Sur les 58 cas cumulés des publications de Mesulam *et al.* en 2008 et 2014b, 25 d'entre eux, soit 45 %, présentaient une MA. La répartition des patients MA par type d'APP était la suivante : 67 % des patients avec des APP mixtes présentaient une MA, comme 56 % des cas pour la variante logopénique, 33 % pour la variante sémantique et 12 % pour la variante agrammatique.

En conclusion, la MA est également une cause fréquente d'APP même si sa fréquence est moindre que la DLFT. Les formes familiales d'APP, déterminées par une mutation génétique, avec éventuellement des phénotypes différents dans une même famille, ont la même fréquence et relèvent des mêmes mutations génétiques que celles des DLFT et de la MA. Là encore, si l'APPl est souvent associée à une MA, la correspondance clinique est loin d'être parfaite. Devant une APP, la démarche diagnostique est double : décrire le plus précisément possible la forme syndromique de l'aphasie, gage d'un suivi adapté et d'une bonne prise en charge orthophonique ; et déterminer l'étiologie la plus probable. Reconnaître le type clinique est un élément essentiel, mais insuffisant dans la recherche de l'étiologie qui ne peut se passer pour diffé-

rentier DLFT et MA, outre l'imagerie cérébrale, du recours fréquent aux biomarqueurs de la MA, et le cas échéant aux explorations génétiques.

2.3. Description des APP

2.3.1. L'aphasie progressive non fluente/agrammatique (APPNF)

Grossman *et al.* (1996) décrivent une variante de l'APP dite non fluente ou agrammatique (voir tableau 3 pour les critères). La plainte typique qui y est rattachée concerne des difficultés d'expression, d'articulation et un manque du mot, particulièrement quand il s'agit de noms de personnes. Les patients disent souvent ne pas mémoriser leurs lectures et avoir des problèmes pour écrire. En langage spontané, le discours est réduit, hésitant et laborieux, marqué par un manque du mot que les patients tentent de compenser par l'usage de circonlocutions et de mimes d'utilisation (Deramecourt *et al.*, 2007). On y note une segmentation des syllabes, avec une construction par tâtonnements et des faux départs (Duffy et Josephs, 2012). Le discours prend alors une forme « hachée » et se trouve entaché d'erreurs phonologiques, lexicales et syntaxiques. Sur le plan phonologique, il devient de moins en moins fluent avec la progression de la maladie, laissant place à des pauses anormalement longues (Wilson *et al.*, 2010). Une étude montre que les performances en production de mots des sujets atteints d'APPNF restent significativement inférieures à celles des sujets témoins, même lorsque l'on contrôle la durée des pauses (Gunawardena *et al.*, 2010). La parole est également caractérisée par l'accentuation des troubles articulatoires et prosodiques. On parle dans cette affection d'apraxie de la parole à laquelle est fréquemment associée une apraxie buco-linguo-faciale. Elle constitue parfois les premiers signes de la maladie et résulte d'une altération des processus de planification et d'organisation des mouvements de la parole (Amici *et al.*, 2006), entraînant des transformations phonétiques et la production de paraphrasies phonémiques (David, 2006). Sur le plan lexical, les épreuves de dénomination objectivent le manque du mot, mais l'ébauche orale ou le choix de mots sémantiquement proches facilitent la production du mot adéquat (David *et al.*, 2006). Ce profil est en faveur d'une atteinte au niveau lexical plutôt que sémantique. Les difficultés à assembler les phonèmes pourraient être à l'origine du manque du mot (Bonner *et al.*, 2010). L'anomie est particulièrement prononcée pour les verbes (Hillis *et al.*, 2004), ce qui explique leur moindre usage dans le discours des patients.

Une autre difficulté caractéristique de cette affection est à mettre en lien avec les aptitudes syntaxiques et grammaticales. Mesulam *et al.* (2014a) font de ce déficit qui peut initialement ne concerner que le langage écrit, le trait caractéristique et spécifique de l'APPNF y compris s'il n'existe pas de trouble arthrique. L'agrammatisme aboutit à une mauvaise conjugaison des verbes, ainsi qu'à l'omission ou la substitution de mots dits de classes fermées comme les pronoms, prépositions, articles, ou déterminants (Bonner *et al.*, 2010). Ces erreurs sont significativement plus fréquentes dans l'APPNF que dans les autres formes d'APP (Ganawerdana *et al.*, 2010; Wilson *et al.*, 2010). La construction syntaxique est d'autant plus altérée que les phrases sont complexes et contiennent plusieurs prépositions. Cet effet de complexité des structures syntaxiques se répercute sur la compréhension. Bien qu'elle soit généralement préservée au moins au début de la pathologie (David, 2006), la compréhension des structures syn-

taxiquement ou grammaticalement complexes s'altère progressivement. La compréhension des mots est meilleure que celle des phrases. Cependant, même à un stade avancé où le patient devient mutique, il semble que le niveau de compréhension orale reste supérieur à celui de l'expression. Les connaissances sémantiques sont généralement préservées (Gorno-Tempini *et al.*, 2011). Concernant le langage écrit, les capacités de lecture ne sont pas nécessairement perturbées, mais on observe chez les patients une tendance à produire, en plus des erreurs phonétiques, des paralexies phonologiques. La production écrite est quant à elle

affectée dans la majorité des cas, notamment en raison de l'agrammatisme écrit et de la production de paragraphes phonologiques (Sepelyak *et al.*, 2011). En outre, il convient de préciser que la conscience du trouble est conservée, ce qui peut amener à un retrait social (David, 2006).

Les études en neuroimagerie (pour revue, voir Grossman *et al.*, 2012) soulignent la présence d'une atrophie corticale et/ou un hypométabolisme de la région fronto-insulaire postérieure gauche (Gorno-Tempini *et al.*, 2004); le gyrus frontal inférieur étant la structure la plus affectée. L'APPNF entretient une correspondance étroite avec les DLFT déterminées par une accumulation anormale de protéine TAU (Rohrer *et al.*, 2009). L'APPNF peut d'ailleurs être la forme inaugurale d'une paralysie supra-nucléaire progressive (maladie de Steele-Richardson-Olszewski) ou d'une dégénérescence cortico-basale qui l'une et l'autre constituent des formes particulières de DLFT-TAU. Pour autant les APPNF ne sont pas spécifiques d'une DLFT-TAU et dans environ 30 % des cas il s'agit d'une pathologie différente, soit une DLFT avec accumulation de protéine TDP43, soit une MA (Mesulam *et al.*, 2014b).

TABLEAU 3. Critères diagnostiques de la variante non fluente/agrammatique de l'aphasie progressive primaire (Gorno-Tempini *et al.*, 2011)

I. Diagnostic clinique de la variante agrammatique/non fluente de l'APP	
<i>Au moins un des critères suivants doit être présent :</i>	
1.	Un agrammatisme en production du langage
2.	Un effort, des pauses dans le discours avec des erreurs de sons inconstantes et des distorsions (apraxie du discours)
<i>Au moins deux des critères suivants doivent être présents :</i>	
1.	Déficit de la compréhension des phrases syntaxiquement complexes
2.	Préservation de la compréhension des mots isolés
3.	Préservation des connaissances sur les objets (connaissances sémantiques)
II. Critères à l'imagerie pour le diagnostic de la variante agrammatique/non fluente de l'APP	
<i>Les deux critères suivants doivent être présents :</i>	
1.	Diagnostic clinique de la variante agrammatique/non fluente de l'APP (<i>critère I ci-dessus</i>)
2.	L'imagerie doit montrer un ou plusieurs des résultats suivants : a. une atrophie fronto-insulaire postérieure prédominant à gauche à l'IRM, b. une hypoperfusion ou un hypométabolisme fronto-insulaire prédominant à gauche en TEMP ou en TEP
III. Diagnostic neuropathologique certain de la variante agrammatique/non fluente de l'APP	
<i>Le diagnostic clinique (critère I) et l'un ou l'autre des critères II ou III doivent être présents :</i>	
1.	Diagnostic clinique de la variante agrammatique/non fluente de l'APP (<i>critère I ci-dessus</i>)
2.	Preuve histopathologique d'une pathologie neurodégénérative spécifique (ex : DLFT-tau, DLFT-TDP, maladie d'Alzheimer, autre)
3.	Présence d'une mutation pathogénique responsable d'une des pathologies énoncées ci-dessus.

2.3.2. La variante sémantique des APP et la démence sémantique

Bien que Mesulam en ait vulgarisé le concept au travers de la description des APP (Mesulam, 1982), on doit à Snowden *et al.*, (1989) le terme de « démence sémantique » pour décrire les aspects nosologiques du syndrome évoqué par les travaux de Warrington (Warrington, 1975). Les études menées par la suite ont permis d'en dégager les caractéristiques principales (Hodges *et al.*, 1992). La DS s'identifie par une atteinte sélective de la mémoire sémantique résultant de lésions dégénératives asymétriques, le plus souvent prédominant à gauche, et affectant surtout les lobes temporaux antérieurs. Il est rapidement devenu évident que cette affection partageait des points communs avec d'autres atrophies focales touchant les lobes frontaux et/ou temporaux, en particulier la démence fronto-temporale et l'APPNF. Ces similarités lui ont ainsi valu d'être reconnue comme la variante temporelle des DLFT (Neary *et al.*, 1998). D'une façon générale, elle y est décrite comme un trouble du langage de début insidieux et d'évolution progressive et/ou par un trouble agnosique (voir tableau 4). L'élaboration de ces critères s'est basée sur l'articulation de deux conceptions différentes. Certains auteurs défendent en effet l'idée que toutes les APP fluentes comportant des troubles de compréhension des mots sont des DS (Adlam *et al.*, 2006). Si l'APP fluente et la DS présentent de nombreuses similitudes cliniques sur le versant linguistique, cette volonté d'assimiler ces deux concepts est cependant source d'ambiguïtés (Belliard *et al.*, 2007; 2010; Moreaud *et al.*, 2008). L'APP fluente renvoie en effet à la perte du sens des mots. Cela laisse entendre que la DS peut se traduire par une atteinte unimodale, lexicale ou visuelle, occultant par là même la composante multimodale et extralinguistique des symptômes de la DS. Toujours selon cette approche dans laquelle les notions de langage et sémantique se confondent, l'atteinte plurimodale retrouvée chez la plupart des patients avec DS s'expliquerait alors par la détérioration conjointe, mais distincte d'un système langagier sous-tendu par l'hémisphère gauche et d'un système perceptif sous-tendu par l'hémisphère droit. Or, si l'atteinte cérébrale est généralement asymétrique, les patients présentant une atteinte cognitive strictement unimodale sont rares.

La DS affecte les connaissances en rapport avec les objets, les lieux et les personnages, c'est-à-dire les connaissances verbales et

non verbales (Didic et Poncet, 2012), et cette pathologie dépasse le cadre des aphasies. Il s'agit d'une atteinte des savoirs et non du langage en tant que tel et employer le terme d'aphasie reviendrait à « avoir une vision tronquée et superficielle du problème » (Belliard *et al.*, 2007, page 135). Le caractère fluent du langage tend par ailleurs à s'estomper avec l'évolution de la maladie. Ce constat, combiné avec celui de la survenue rapide de l'atteinte multimodale et du développement d'autres troubles cognitifs, s'oppose aux critères d'APP soulignant l'exclusivité du trouble du

langage au moins pendant les deux premières années (Belliard *et al.*, 2008). Certains auteurs (Knibb *et al.*, 2005; David *et al.*, 2006; Belliard *et al.*, 2010) insistent donc sur l'importance de distinguer l'APP fluente de la DS, toutefois reliées dans le cadre des DLFT. Le Groupe de Réflexion sur les Évaluations Cognitives (GRECO) s'est lui aussi investi dans l'élaboration de critères consensuels français sur le diagnostic de DS (Moreaud *et al.*, 2008) en tenant compte du caractère uni- ou plurimodal des symptômes. Il décline une forme typique et une forme atypique de la DS: typique si le déficit est multimodal (même s'il est asymétrique), car cela va dans le sens d'une perte globale des connaissances sémantiques, et atypique si l'atteinte est restreinte à une seule modalité. On pourra alors distinguer des formes verbales, marquées par une aphasie très prédominante (également appelées formes gauches car l'atteinte cérébrale prédomine à gauche) et des formes visuelles, marquées par une agnosie des personnes (également appelées formes droites car l'atteinte cérébrale prédomine à droite).

Quoi qu'il en soit, une mauvaise compréhension des mots isolés est habituellement la manifestation la plus précoce et la plus évidente de l'altération de la mémoire sémantique qui, par ailleurs, entraîne généralement des troubles de la reconnaissance des personnes. Le trouble du langage est le motif de consultation le plus souvent habituel. La plainte émise par les patients avec une DS concerne des troubles du langage, et plus précisément un manque du mot. Les patients rapportent également avoir des difficultés pour retrouver le nom des personnes et pour les identifier sur la base de leur nom ou de leur visage. Une plainte mnésique plus générale peut parfois être relevée. À noter que dans la DS, la conscience des difficultés est bonne et que la consultation est motivée par le patient lui-même.

Le tableau clinique est largement dominé par un trouble de nature sémantique dont les répercussions sur le langage conversationnel sont manifestes. Le discours du patient est initialement fluent, grammaticalement correct, et ne montre pas de trouble phonologique (Kirshner *et al.*, 2010) ou syntaxique (Belliard *et al.*, 2007). Le sujet peut cependant exprimer un sentiment d'étrangeté caractéristique de cette pathologie face à certains mots concrets. Cette attitude perplexe quant au sens des mots s'explique par la perte progressive des concepts et des attributs qui y sont rattachés. En dépit des problèmes de compréhension, le sujet montre de bonnes capacités d'articulation et de répétition.

Les difficultés les plus saillantes ont donc trait aux processus lexicaux comme en attestent les performances déficitaires en définition de mots concrets simples (moins pour les mots abstraits, mais cette dissociation est contestée) et en dénomination d'images et d'objets. Dans ces dernières épreuves, les troubles sont sévères, quelle que soit la modalité d'entrée et ni l'ébauche orale, ni l'appréhension d'un objet par une autre modalité sensorielle ne sont bénéfiques. Cette atteinte est par ailleurs plus marquée pour les concepts d'ordre biologique, ce qui se voit également au travers des tâches d'évocation lexicale avec des critères usuels, comme les animaux, les performances en modalité catégorielle étant inférieures à celles en modalité alphabétique (Didic et Poncet, 2012). Dans le langage conversationnel, les difficultés lexicales se traduisent par de nombreuses paraphrasies sémantiques, le patient remplaçant le mot cherché par un autre mot.

En réalité, la perte du sens des mots n'est que le début d'un processus évolutif qui conduira à une agnosie dite « sémantique ». Le défaut d'identification n'est pas lié à une atteinte perceptive puisqu'il contraste avec la préservation des capacités de reproduction ou de description du dessin à dénommer. Plusieurs facteurs

TABLEAU 4. Critères diagnostiques de la variante sémantique de l'APP (Gorno-Tempini <i>et al.</i> , 2011)
I. Diagnostic clinique de la variante sémantique de l'APP
<i>Les deux critères suivants doivent être présents :</i>
1. Déficit en dénomination
2. Trouble de la compréhension du mot isolé
<i>Au moins trois des critères suivants doivent être présents :</i>
1. Déficit des connaissances sur les objets, en particulier sur les items peu fréquents ou peu familiers
2. Dyslexie ou dysorthographe de surface
3. Préservation de la répétition
4. Préservation de la production du discours (grammaire et articulation)
II. Critères à l'imagerie pour le diagnostic de la variante sémantique de l'APP
<i>Les deux critères suivants doivent être présents :</i>
1. Diagnostic clinique de la variante sémantique de l'APP (<i>critère I ci-dessus</i>)
2. L'imagerie doit montrer un ou plusieurs des résultats suivants : a. une atrophie prédominante au niveau du lobe temporal antérieur b. une hypoperfusion ou un hypométabolisme prédominant au niveau du lobe temporal antérieur en TEMP ou en TEP
III. Diagnostic neuropathologique certain de la variante sémantique de l'APP
<i>Le diagnostic clinique (critère I) et l'un ou l'autre des critères II ou III doivent être présents :</i>
1. Diagnostic clinique de la variante sémantique de l'APP (<i>critère I ci-dessus</i>)
2. Preuve histopathologique d'une pathologie neurodégénérative spécifique (ex : DLFT-tau, DLFT-TDP, maladie d'Alzheimer, autre)
3. Présence d'une mutation pathogénique responsable d'une des pathologies énoncées ci-dessus.

ont été avancés pour rendre compte de ce défaut d'identification (pour une revue, voir Belliard *et al.*, 2007). La classe de l'objet, sa familiarité et sa fréquence de rencontre, l'ancienneté du contact, le contexte d'identification influencent ainsi cette aptitude d'identification. Certains auteurs évoquent la pertinence de l'objet dans la biographie du sujet, ce qui se rattache à la notion d'égoïsme cognitif souvent associée à cette pathologie, le patient identifiant plus facilement les concepts ayant fait l'objet d'une expérience personnelle (Péron *et al.*, 2015).

L'exploration du langage écrit montre une dyslexie et une dysorthographe de surface. Les troubles dépendent de l'étendue de l'altération sémantique. La compréhension du langage écrit est également perturbée, les mots faisant l'objet de difficultés d'évocation dans le langage oral semblant par ailleurs être les mêmes que ceux affectés dans le langage écrit. Pareillement, les capacités syntaxiques, phonologiques et grammaticales restent longtemps préservées dans le langage écrit.

Selon les critères nosographiques de Gorno-Tempini *et al.* (2011), deux caractéristiques doivent être présentes dans le tableau clinique pour établir un diagnostic de DS/variante sémantique d'APP : atteinte des capacités de dénomination des objets et atteinte de la compréhension des mots isolés. De plus, au moins deux des caractéristiques cliniques suivantes doivent être identifiées pour établir ce diagnostic : atteinte des connaissances relatives aux objets plus marquée pour les objets peu familiers ; présence de dyslexie et/ou de dysorthographe de surface ; préservation des capacités de répétition ; absence d'agrammatisme et production de la parole préservée. L'atrophie et l'hypométabolisme des régions ventrales et latérales des lobes temporaux antérieurs (pôle temporal) sont importants, habituellement asymétriques, le plus souvent aux dépens de l'hémisphère gauche. L'atrophie temporale interne, affectant l'hippocampe et le gyrus parahippocampique, est également marquée (La Joie *et al.*, 2014), mais contraste avec l'absence de troubles de la mémoire épisodique dans la vie quotidienne.

La DS se caractérise aussi par l'apparition progressive d'autres altérations cognitives et de modifications comportementales. Ainsi, des troubles du comportement se manifestent par un égoïsme comportemental, une rigidité mentale, une intolérance aux frustrations et, plus tardivement, une désinhibition.

La DLFT avec accumulation de protéine TDP43 est responsable d'environ 80 % des cas de variante sémantique des APP et des DS (Mesulam *et al.*, 2014b). L'association à une sclérose latérale amyotrophique (SLA) n'est pas rare et très évocatrice de cette forme de DLFT-TDP43. Les cas familiaux doivent faire rechercher une mutation C9ORF72. La MA représente environ 20 % des variantes sémantiques d'APP et des DS.

2.3.3. Le cas particulier de la variante logopénique de l'APP

Initialement employé par Mesulam (2001) puis par Kertesz *et al.* (2003) pour décrire un syndrome marqué par une pauvreté dans la production verbale sans altération des compétences grammaticales, des éléments moteurs de la parole ou de la mémoire sémantique, le terme *logopénique* n'a que récemment été individualisé comme une entité nosologique au sein des APP (Gorno-Tempini *et al.*, 2004). Les deux caractéristiques essentielles pour en poser le diagnostic sont la présence d'une anomie dans le langage spontané et la dénomination, ainsi qu'un trouble de la répétition des phrases longueur-dépendant (voir tableau 5 pour les critères diagnostiques ; Gorno-Tempini *et al.*, 2011).

TABLEAU 5. Critères diagnostiques de la variante logopénique de l'APP (Gorno-Tempini *et al.*, 2011)

I. Diagnostic clinique de la variante logopénique de l'APP	
<i>Les deux critères suivants doivent être présents :</i>	
1.	Déficit de récupération lexicale en dénomination et dans le discours spontané
2.	Déficit de la répétition de locutions et de phrases
<i>Au moins trois des critères suivants doivent être présents :</i>	
1.	Erreurs phonologiques en dénomination et dans le discours spontané
2.	Préservation de la compréhension du mot isolé et des connaissances sur les objets
3.	Préservation de l'articulation
4.	Absence d'agrammatisme franc
II. Critères à l'imagerie pour le diagnostic de la variante logopénique de l'APP	
<i>Les deux critères suivants doivent être présents :</i>	
1.	Diagnostic clinique de la variante logopénique de l'APP (<i>critère I ci-dessus</i>)
2.	L'imagerie doit montrer un ou plusieurs des résultats suivants : <ol style="list-style-type: none"> une atrophie prédominante au niveau pariétal ou périsylvien postérieur gauche à l'IRM une hypoperfusion ou un hypométabolisme prédominant au niveau pariétal ou périsylvien postérieur gauche en TEMP ou en TEP
III. Diagnostic neuropathologique certain de la variante logopénique de l'APP	
<i>Le diagnostic clinique (critère I) et l'un ou l'autre des critères II ou III doivent être présents :</i>	
1.	Diagnostic clinique de la variante logopénique de l'APP (<i>critère I ci-dessus</i>)
2.	Preuve histopathologique d'une pathologie neurodégénérative spécifique (ex : DLFT-tau, DLFT-TDP, maladie d'Alzheimer, autre)
3.	Présence d'une mutation pathogénique responsable d'une des pathologies énoncées ci-dessus.

L'APP logopénique est caractérisée par un langage ralenti, hésitant et entrecoupé de pauses. Des paraphrasies, notamment phonologiques, sont observées que ce soit dans le discours spontané, la répétition ou la dénomination orale. Plusieurs éléments permettent toutefois de différencier l'APP logopénique des deux autres variantes (pour une revue, voir Magnin *et al.*, 2015). Bien que les phrases formulées soient simples, elles restent grammaticalement correctes. Comparativement à l'APP non fluente, les

éléments moteurs de la production de la parole, la perception de la prosodie et la mémoire sémantique sont relativement bien préservées dans ce tableau clinique.

L'anomie observée par le biais des performances déficitaires aux tâches de dénomination orale d'images pourrait s'expliquer par des difficultés à récupérer la forme phonologique du mot. Il est toutefois difficile d'écarter l'implication d'autres processus de dénomination étant donné l'étendue des atteintes cérébrales dans cette variante d'APP (cf. infra), qui impliquent également les régions en lien avec les processus lexico-sémantiques. Par ailleurs, l'anomie est présente à des degrés variables et les tâches de dénomination d'images ne permettent pas toujours d'objectiver un manque du mot. D'autres investigations nécessitant des capacités d'auto-génération de mots (fluences, définition de mots) peuvent se révéler plus pertinentes pour rendre compte d'un tel trouble. Ainsi, dans les tâches de fluence, les performances de patients avec APP logopénique sont significativement plus faibles que celles des patients atteints de la forme amnésique de la MA, sans atteinte préférentielle de la modalité catégorielle ou lexicale. Ces résultats pourraient témoigner de difficultés d'accès au lexique ou d'une atteinte de la mémoire de travail. Cette hypothèse est étayée par l'atténuation de l'effet de facilitation phonologique lors de la présentation d'une amorce en dénomination d'images, contrairement à ce que l'on observe dans l'APP non fluente.

La compréhension orale et écrite, les capacités de répétition de mots, de phrases et de logatomes dépendent de la longueur des items présentés, le traitement des items longs faisant l'objet de difficultés accrues. En revanche, la complexité syntaxique des items n'influence en rien les performances. Cet effet témoigne de la détérioration de plusieurs processus cognitifs incluant la mémoire de travail (notamment au travers du fonctionnement des processus phonologiques, Leyton et Hodges, 2013) ou ceux en rapport avec la récupération lexicale (Leyton *et al.*, 2012), plutôt que de troubles morpho-syntaxiques authentiques. L'absence d'agrammatisme compte tenu de la bonne conjugaison des verbes en constitue un indice tangible. De façon identique à l'empan de mots, la répétition de chiffres est soumise à l'effet de longueur des items. L'analyse qualitative des productions des patients semble par ailleurs indiquer l'utilisation privilégiée d'une stratégie sémantique plutôt que phonologique pour compenser les troubles, comme en attestent les multiples substitutions lors du traitement de phrases non plausibles et la rareté des déformations phonémiques.

Le langage écrit est également perturbé. La lecture présente habituellement les caractéristiques d'une dyslexie phonologique affectant surtout le déchiffrement des non-mots tandis que l'atteinte est plus légère pour les mots réguliers et irréguliers (Brambati *et al.*, 2009). Ce profil d'atteinte s'expliquerait par une correspondance graphème-phonème de la voie non lexicale (dite aussi phonologique ou d'assemblage) déficiente. Un déficit en production orthographique est également rapporté lors de l'épellation de mots. La production écrite fait apparaître une dysorthographe phonologique, suggérant là aussi, une altération de la voie non lexicale d'écriture (Faria *et al.*, 2013), même si d'autres formes de dysorthographe acquise peuvent être recensées dans la variante logopénique de l'APP.

La variante logopénique occupe une place spéciale dans les APP sans doute du fait de sa description assez tardive et de son appartenance à la MA plutôt qu'aux DLFT. L'atrophie de la jonction temporo-pariétale représente la signature distinctive de l'APP logopénique. Le recrutement de ces régions cérébrales dans les

processus de représentation lexicale et la mémoire de travail phonologique est bien connu. Néanmoins, l'étendue neuroanatomique de l'affection, lorsqu'elle est appréhendée au cas par cas, suggère une variabilité interindividuelle importante (Warren *et al.*, 2012) dont les conséquences sont visibles sur le profil clinique (Machulda *et al.*, 2013). Du point de vue étiologique, la MA est la cause la plus fréquente des APP logopéniques ce que prouvent les observations autopsiques (Chare *et al.*, 2014; Mesulam *et al.*, 2014b), l'étude des biomarqueurs du liquide cérébro-spinal (Rohrer *et al.*, 2012), ou l'observation de l'accumulation de plaques amyloïdes (Leyton *et al.*, 2013). Ces résultats suggèrent que l'APP logopénique est sous-tendue par une MA dans 50 à 100 % des cas selon les études. Le « profil aphasique » y est différent des troubles du langage rencontrés dans la MA typique; Ahmed *et al.* (2012) ont montré que sur 18 patients souffrant d'une MA classique, un seul présentait des critères compatibles avec une APP logopénique, les autres ayant des troubles du langage différents ou même une absence de trouble pour 6 d'entre eux. L'APP logopénique représente ainsi avec la forme comportementale frontale/dysexécutive et l'atrophie corticale postérieure une des trois formes particulières d'atrophies lobaires de la MA survenant le plus souvent chez des sujets jeunes. Pour autant l'APP logopénique n'est pas non plus spécifique de la MA et peut aussi relever d'une DLFT.

2.3.4. Limite de la classification des APP

Certaines APP qualifiées de mixtes regroupent, de façon a priori aléatoire, différents symptômes des trois variétés d'APP ne permettant pas de les classer précisément. Il est alors classique de parler d'APP mixtes qui représenteraient jusqu'à 40 % des APP (Sajjadi *et al.*, 2012) et seraient sans doute plus fréquemment des formes de MA que des DLFT. L'analyse sémiologique des APP est également difficile voire impossible, dans les formes évoluées, souvent associées à d'autres troubles cognitifs ou chez des sujets quasiment mutiques. À l'opposé, au début de la maladie, les symptômes peuvent se limiter à un manque du mot, sorte d'APP logopénique sans trouble phonémique, susceptible d'évoluer à une échéance variable vers un des trois types d'APP, mais aussi de rester limitée à ce seul déficit sur une longue période (Mesulam *et al.*, 2014a).

3. Conclusion

Les troubles du langage dans les démences corticales occupent une place importante de la sémiologie, même s'ils ne sont pas toujours présents ou marqués à des stades précoces. Leur exploration soignée est indispensable à une prise en charge adaptée. Il convient de distinguer les troubles du langage qui se développent progressivement et parallèlement aux autres déficits cognitifs (il s'agit habituellement d'une MA) des APP où l'aphasie est le symptôme premier, primordial et unique les premières années de la maladie. L'exploration clinique du langage revêt alors un intérêt majeur pour établir un diagnostic. En effet, et en dépit d'une évolution commune pouvant conduire à un mutisme, le développement des classifications relatives aux DLFT et aux APP, guidé par les nombreuses recherches conduites dans ces domaines, permet l'identification de profils cliniques distincts. Il convient de continuer à étayer les données relatives aux troubles

du langage dans les démences puisque les classifications actuelles et leurs critères laissent subsister quelques ambiguïtés conceptuelles comme en témoigne le débat toujours actuel autour de la DS. Ces travaux doivent aussi servir de support au développement de techniques de prise en charge pluridisciplinaire les plus adaptées et les plus personnelles possible pour pallier au mieux les déficits constatés. Conformément aux descriptions de la littérature dans le cadre de la prise en charge des troubles linguistiques, ces techniques doivent permettre de tenir compte de la nature des troubles relatifs à chacune des pathologies et à chaque patient en mettant à disposition des méthodes variées et différentes en fonction du stade d'évolution de la pathologie. S'il semble plus aisé de travailler sur le langage en tant que tel au début de l'évolution d'une pathologie neurodégénérative, l'objectif réside davantage dans la mise en place de stratégies de communication permettant de pallier, du mieux possible, la perte des capacités linguistiques, de favoriser l'interaction du patient avec son entourage, de limiter le retrait familial et social et, en conséquence, d'améliorer le comportement et l'humeur. Il apparaît donc important de s'employer à mieux comprendre les effets de la dynamique dégénérative sur ces capacités et à poursuivre les travaux visant à optimiser les thérapies qui peuvent s'avérer efficaces.

Références bibliographiques

- Adlam, A.L., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P. et Hodges, J.R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, 42(5), 675-684.
- Ahmed, S., de Jager, C.A., Haigh, A.M.F. et Garrard, P. (2012). Logopenic aphasia in Alzheimer's disease: clinical variant or clinical feature? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 83(11), 1056-1060.
- Amici, S., Dronkers, N., Gorno-Tempini, M.-L., Miller, B. & Ogar, J. (2006). An overview on Primary Progressive Aphasia and its variants. *Behavioural neurology*, 17(2), 77-87.
- Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K. et Hodges J.R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 130(10), 2636-2645.
- Amieva H., Le Goff M., Millet X., Orgogozo J.-M., Peres K., Baberger-Gateau, P., ... Dartiques, J.F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, 64(5), 492-498.
- Assal, F. & Paquier, C. (2009). L'aphasie (primaire) progressive: un diagnostic simple ou complexe? *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 160(7), 275-79.
- Belliard, S., Bon, L., LeMoal, S., Jonin, P.Y., Vercelletto, M. & LeBail, B. (2007). La démence sémantique. *Psychologie et NeuroPsychiatrie du Vieillessement*, 5(2), 127-138.
- Belliard, S., Jonin, P.Y. & Merck, C. (2010). Actualités sur la démence sémantique. *Revue de neuropsychologie*, 1(2), 31-37.
- Bonner, M., Ash, S. & Grossman, M. (2010). The new classification of Primary Progressive Aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Current Neurology and Neuroscience reports*, 10(6), 484-490.
- Botha, H., Duffy, J.R., Whitwell, J.L., Strand, E.A., Machulda, M.M., Schwarz, C.G., ... Josephs, K.A. (2015). Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech. *Cortex*, 69, 220-236.
- Brambati, S.M., Ogar, J., Neuhaus, J., Miller, B.L. & Gorno-Tempini, M.L. (2009). Reading disorders in primary progressive aphasia: a behavioral and neuroimaging study. *Neuropsychologia*, 47(8-9), 1893-1900.
- Chare, L., Hodges, J.R., Leyton, C.E., McGinley, C., Tan, R.H., Kril, J.J. & Halliday, G.M. (2014). New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 85 (8), 865-870.
- Cardebat, D., Aithamon, B. & Puel, M. (1995). Les troubles du langage dans les démences de type Alzheimer. Dans F. Eustache et A. Agniel (dir.), *Neuropsychologie clinique des démences: évaluations et prises en charge* (p.213-223). Marseille: Solal éditeur.
- Collette, F., Feyers, D. & Bastin, C. (2008). La maladie d'Alzheimer. Dans K. Dujardin et P. Lemaire (dir.), *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique* (p. 105-122). Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Cuerva, A., Sabe, L., Kuzis, G., Tiberti, C., Dorrego, F. & Starkstein, S.E. (2001). Theory of mind and pragmatic abilities in dementia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology*, 14 (3), 153-158.
- David, D. (2006). Aphasies progressives primaires. Dans C. Belin, S.A.-M. Ergis et O. Moreaud (dir.), *Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques* (p. 309-334). Marseille: Solal éditeur.
- David, D., Moreaud, O. & Charnallet, A. (2006). Les aphasies progressives primaires: aspects cliniques. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement*, 4 (3), 189-200.
- Deramecourt, V., Lebert, F. & Pasquier, F. (2007). *Démences fronto-temporales*. Encyclopédie médico-chirurgicale Neurologie (p. 17057-17030). Paris, Elsevier Masson.
- Derouesné, C. (2006). Maladie d'Alzheimer: données épidémiologiques, neuropathologiques et cliniques. Dans C. Belin, S.A.-M. Ergis et O. Moreaud (dir.), *Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques* (p. 25-34). Marseille: Solal éditeur.
- Didic, M. & Poncet, M. (2002). *Démence sémantique*. Dans C. Duyckaerts et F. Pasquier (dir.), *Démences* (p. 235-242). Rueil-Malmaison.
- Duffy, J.R. et Josephs, K.A. (2012). The diagnosis and understanding of apraxia of speech: why including neurodegenerative etiologies may be important. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 55(5), 1518-1522.
- Eustache, F. (1992). Les troubles de la mémoire et du langage dans les démences de type Alzheimer. *Revue Neurologique*, 148, 184-192.
- Eustache, F., Bejanin, A., Lambert, J., Laisney, M. & Desgranges, B. (2015). Langage et démences: quelques illustrations dans la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique. *Revue de Neuropsychologie*, 7(1), 56-62.
- Faria, A.V., Crinion, J., Tsapkini, K., Newhart, M., Davis, C., Cooley, S., ... Hillis, A.E. (2013). Pattern of dysgraphia in primary progressive aphasia compared to poststroke aphasia. *Behavioural Neurology*, 26(1-2), 21-34.
- Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., de La Sayette, V., Pasquier, F., ... Eustache, F. (2001). The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease: New insights from hyperpriming effects. *Brain*, 124(8), 1522-1532.
- Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., Beaunieux, H., de La Sayette, V., ... Eustache, F. (2002). The dynamic time course of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Clues from hyper priming and hypoprimeing effects. *Brain*, 125(9), 2044-2057.
- Giffard, B., Desgranges, B. & Eustache, F. (2005). Semantic memory disorders in Alzheimer's disease: clues from semantic priming effects. *Current Alzheimer Research*, 2(4), 425-435.
- Gorno-Tempini, M.L., Dronkers, N.F., Rankin, K.P., Ogar, J.M., Phengrasamy, L., Rosen, H., ... Miller, B.L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55(3), 335-346.

- Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F., ... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006-1014.
- Grossman, M., Mickanin, J., Onishi, K., Hughes, E., D'Esposito, M., Ding, X.S., ... Reivich, M. (1996). Progressive non-fluent aphasia: Language, cognitive and PET measures contrasted with probable Alzheimer's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(2), 135-54.
- Grossman, M. (2012). The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Lancet Neurology*, 11(6), 545-555.
- Gunawardena, D., Ash, S., McMillan, C., Avants, B., Gee, J. & Grossman, M. (2010). Why are patients with progressive nonfluent aphasia nonfluent? *Neurology*, 75(7), 588-594.
- Hajilou, B.B. & Done, D.J. (2007). Evidence for a dissociation of structural and semantic knowledge in dementia of the Alzheimer type (DAT). *Neuropsychologia*, 45(4), 810-816.
- Hy, F., Medjahed, S., Pariel-Madjlessi, S. & Belmin, J. (2001). Les démences frontotemporales : un diagnostic à bien connaître en gériatrie. *La revue de gériatrie*, 26(8), 641-652.
- Hodges, J.R., Patterson, K., Oxbury, S. & Funnell, E. (1992). Semantic dementia : progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115(6), 1783-1806.
- Hodges, J.R., Patterson, K., Ward, R., Garrard, P., Bak, T., Perry, R. & Gregory, C. (1999). The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease : a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology*, 13(1), 31-40.
- Joanette, Y., Kahlaoui, K., Champagne-Lavau, M. & Ska, B. (2006). *Troubles du langage et de la communication dans la maladie d'Alzheimer*. Dans C. Belin, A.M. Ergis, O. Moreaud (dir). Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques. Marseille, Solal éditeur, p. 223-245.
- Kertesz, A., Davidson, W., McCabe, P., Takagi, K., et Munoz, D. (2003). Primary progressive aphasia: diagnosis, varieties, evolution. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(5), 710-719.
- Kirshner, H.S. (2010). Frontotemporal dementia and Primary Progressive Aphasia : An Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10(6), 504-511
- Knibb, J.A. & Hodges, J.R. (2005). Semantic dementia and primary progressive aphasia : a problem of categorization? *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 19, S7-14.
- Laisney, M., Giffard, B. & Eustache, F. (2004). Semantic memory in Alzheimer's disease : contributions of semantic priming. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 2(2), 107-115.
- Laisney, M., Desgranges, B., Eustache, F. & Giffard, B. (2010). L'altération du réseau lexico-sémantique dans la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique à travers le prisme des effets d'amorçage sémantique. *Revue de Neuropsychologie*, 2(1), 46-54.
- Laisney, M., Giffard, B., Belliard, S., de La Sayette, V., Desgranges, B. & Eustache, F. (2011). When the zebra loses its stripes: Semantic priming in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex*, 47(1), 35-46.
- Lajoie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pélerin, A., ... Chételat, G. (2014). Intrinsic connectivity identifies the hippocampus as a main crossroad between Alzheimer's and semantic dementia-targeted networks. *Neuron*, 81(6), 1417-1428.
- Lambert, J., Giffard, B., Nore, F., de La Sayette, V., Pasquier, F. & Eustache, F. (2007). Central and peripheral agraphia in Alzheimer's disease : from the case of Auguste D. to a cognitive neuropsychology approach. *Cortex* 43(7), 935-51.
- Lambert, J., Descat, C. & Eustache, F. (2010). Les troubles des processus centraux et périphériques de l'écriture dans la maladie d'Alzheimer. *Revue de Neuropsychologie*, 2(1), 70-79.
- Leyton, C.E. & Hodges, J.R. (2013). Towards a clearer definition of logopenic progressive aphasia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(11), 396.
- Leyton, C.E., Hsieh, S., Mioshi, E. & Hodges, J.R. (2013). Cognitive decline in logopenic aphasia : more than losing words. *Neurology*, 80(10), 897-903.
- Leyton, C.E., Pigué, O., Savage, S., Burrell, J. & Hodges, J.R. (2012). The neural basis of logopenic progressive aphasia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(4), 1051-1059.
- The Lund and Manchester Groups (1994). Clinical and neuro-pathological criteria for frontotemporal dementia, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(4), 416-8.
- Machulda, M.M., Whitwell, J.L., Duffy, J.R., Strand, E.A., Dean, P.M., Senjem, M.L., ... Josephs, K.A. (2013). Identification of an atypical variant of logopenic progressive aphasia. *Brain and Language*, 127(2), 139-144.
- Magnin, E., Teichmann, M., Martinaud, O., Moreaud, O., Ryff, I., Belliard, S., ... Démonet, J.-F. (2015). Particularités du variant logopénique au sein des aphasies progressives primaires. *Revue neurologique*, 171(1), 16-30.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Jr, Kawas, C.H., ... Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-9.
- Mesulam, M.M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 11(6), 592-598.
- Mesulam, M.M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 49(4), 425-432.
- Mesulam, M., Wicklund, A., Johnson, N., Rogalski, E., Léger, G.C., Rademaker, A., ... Bigio, E.H. (2008). Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 63(6), 709-719.
- Mesulam, M.M., Rogalski, E.J., Wieneke, C., Hurley, R.S., Geula, C., Bigio, E.H., ... Weintraub S. (2014). Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nature Reviews Neurology*, 10(10), 554-69.
- Mesulam, M.M., Weintraub, S., Rogalski, E.J., Wieneke, C., Geula, C., Bigio, E.H. (2014). Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain*, 137(4), 1176-1192
- Moreaud, O. & GRECO (2008). Démence sémantique : réflexions d'un groupe de travail pour des critères de diagnostic en français et la constitution d'une cohorte de patients. *Revue Neurologique*, 164(4), 343-353.
- Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., ... Benson, D.F. (1998). Fronto-temporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546-1554.
- Neils-Strunjas, J., Groves-Wright, K., Mashima, P. et Harnish, S. (2006). Dysgraphia in Alzheimer's disease : A review for clinical and research purposes. *Journal of Speech, Language, and Hearing research*, 49(6), 1313-1330.
- Ousset, P.J., Viallard, G., Puel, M., Celsis, P., Demonet, J.F. & Cardebat, D. (2002). Lexical therapy and episodic word learning in dementia of the Alzheimer type. *Brain and Language*, 80(1), 14-20.
- Penniello, M.-J., Lambert, J., Eustache, F., Petit-Taboué, M.C., Barré, L., Viader, F., ... Baron, J.-C. (1995). A PET study of the functional neuroanatomy of writing impairment in Alzheimer's disease : The role of the left supramarginal and left angular gyri. *Brain*, 118(3), 697-706.
- Péron, J.A., Piolino, P., Moal-Boursiquot, S.L., Biseul, I., Leray, E., Bon, L., ... Belliard, S. (2015). Preservation of person-specific semantic knowledge in semantic dementia : does direct personal experience have a specific role? *Frontiers in Human Neuroscience*, 19(9), 625.

Rabinovici, G.D. & Miller, B.L. (2010). Fronto-temporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*, 24(5), 375-398.

Rabinovici, G.D., Rosen, H.J., Alkalay, A., Kornak, J., Furst, A.J., Agarwal, N., ... Jagust, W.J. (2011). Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*, 77(23), 2034-2042.

Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D., Mendez, M.F., Kramer, J.H., Neuhaus, ... Miller, B.L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456-2477.

Rohrer, J.D., Warren, J.D., Modat, M., Ridgway, G.R., Douiri, A., Rossor, M.N., ... Fox, N.C. (2009). Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 72(18), 1562-1569.

Rohrer, J.D., Rossor, M.N. & Warren, J.D. (2012). Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiology of Aging*, 33(4), 744-752.

Salmon, D.P., Butters, N. & Chan, A.S. (1999). The deterioration of semantic memory in Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 53(1), 108-116.

Sajjadi, S.A., Patterson, K., Arnold, R.J., Watson, P.C. & Nestor, P.J. (2012). Primary progressive aphasia: a tale of two syndromes and the rest. *Neurology*, 78(21), 1670-1677.

Sepelyak, K., Crinion, J., Molitoris, J., Epstein-Peterson, Z., Bann, M., Davis, C., ... Hillis, A.E. (2011). Patterns of breakdown in spelling in primary progressive aphasia. *Cortex: A Journal Devoted to the study of the Nervous System and Behaviour*, 47(3), 342-352.

Snowden, J.S., Goulding, P.S. & Neary, D. (1989). Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2, 167-82.

Snowden, J.S., Neary, D., Mann, D.M.A., Goulding, P.J. & Testa, H.J. (1992). Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Annals of Neurology*, 31(2), 174-183.

Tippett, L.J., Grossman, M. & Farah, M.J. (1996). The semantic memory impairment of Alzheimer's disease: Category-specific? *Cortex*, 32(1), 143-153.

Warren, J.D., Fletcher, P.D. et Golden, H.L. (2012). The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nature Review Neurology*, 8(8), 451-464.

Warrington E.K. et Cipolotti L. (1996). Word comprehension: the distinction between refractory and storage impairments. *Brain*, 119(2), 611-625.

Wilson, S.M., Henry, M.L., Besbris, M., Ogar, J.M., Dronkers, N.F., Jarrold, W., ... Gorno-Tempini, M.L. (2010). Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain*, 133(7), 2069-2088.



Normandie Université

Titre : La cognition sociale et neuroimagerie dans le vieillissement normal et les dégénérescences lobaires fronto-temporales

Résumé : La cognition sociale réfère à l'ensemble des processus qui nous permettent d'interagir et d'adapter nos comportements dans le monde social. Il a été suggéré que les modifications de ces aptitudes, en particulier de la Théorie de l'esprit (TdE), pouvaient être à l'origine des changements comportementaux observés dans le vieillissement normal et pathologique. L'étude de la cognition sociale dans le cadre des dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT), maladies neurodégénératives associées à des troubles comportementaux importants, prend tout son sens. Toutefois, les interactions entre la TdE et les autres fonctions cognitives demeurent encore incomprises tant sur le plan cognitif que cérébral. L'objectif de cette thèse était de contribuer à une meilleure compréhension du fonctionnement conjoint de ces aptitudes en s'appuyant sur l'imagerie cérébrale. En adoptant une perspective écologique, nos résultats soulignent les liens entre les processus qui contribuent aux déficits de TdE et les bases neurales qui les sous-tendent. Ils mettent par ailleurs en évidence des déficits subtils et précoces de la TdE chez des sujets porteurs d'une mutation génétique, responsable du développement d'une forme particulière de DLFT, à la phase présymptomatique de la maladie.

Title : Social cognition and neuroimaging in normal aging and frontotemporal dementias.

Abstract : Social cognition refers to the set of processes that allow us to interact and to adjust our behaviours in the social world. It has been suggested that behavioural modifications observed in normal and pathological aging can be due to changes in social cognition abilities, in particular in Theory of mind (ToM). The study of social cognition within the framework of frontotemporal lobar degenerations (DLFT), pathologies associated with important behavioural disturbances, takes its full meaning. However, relationships between ToM and other cognitive functions are still poorly understood, both on cognitive and cerebral levels. The main aim of these thesis was to contribute to broader understanding of joint working of those processes with the support of brain imaging. By adopting an ecological approach, our results have underlined links between the processes that contribute to ToM deficits and the neural basis on which they rely. They further highlighted subtle and early ToM dysfunctioning in subjects carrying a genetic mutation responsible of the development of a particular FTLTD disease, in a presymptomatic stage.

Mots clés : Cognition sociale, Théorie de l'esprit, démence lobaire frontotemporale, vieillissement normal, imagerie par résonance magnétique

Discipline : Psychologie

Laboratoire : Unité de Recherche 1077 NIMH Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine