



HAL
open science

Cognition sociale et pathologies neurodégénératives : Etude des stratégies d'exploration visuelle et applications cliniques

Kévin Polet

► **To cite this version:**

Kévin Polet. Cognition sociale et pathologies neurodégénératives : Etude des stratégies d'exploration visuelle et applications cliniques. Psychologie. Université Côte d'Azur, 2021. Français. NNT : 2021COAZ2019 . tel-03515070

HAL Id: tel-03515070

<https://theses.hal.science/tel-03515070>

Submitted on 6 Jan 2022

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.

THÈSE DE DOCTORAT

Cognition sociale et pathologies neurodégénératives : étude des stratégies d'exploration visuelle et applications cliniques

Kévin POLET

Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cliniques Cognitives et Sociales (LAPCOS)

**Présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en Psychologie**
d'Université Côte d'Azur

Dirigée par : Pr Galina Iakimova

Co-dirigée par : Pr Alain Pesce

Soutenue le : 17 Septembre 2021

Devant le jury, composé de :

Marie-Christine Gely-Nargeot, Professeure,
Université Paul-Valéry Montpellier.

Pierre Krolak-Salmon, Professeur, Université
Claude Bernard Lyon 1, HCL.

Sophie Rivaud-Pechoux, Docteur, Institut du
Cerveau et de la Moelle épinière Paris, AP-HP.



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

*Cognition sociale et pathologies neurodégénératives :
Étude des stratégies d'exploration visuelle et applications cliniques*

Rapporteurs

Marie-Christine Gely-Nargeot, Professeur, Université Paul-Valéry Montpellier.

Pierre Krolak-Salmon, Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1.

Examineurs

Marie-Christine Gely-Nargeot, Professeur, Université Paul-Valéry Montpellier.

Pierre Krolak-Salmon, Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1.

Sophie Rivaud-Pechoux, Docteur, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière Paris



Résumé

La cognition sociale regroupe plusieurs capacités, comme la reconnaissance des émotions faciales (REF), la Théorie de l'Esprit (TDE) et l'empathie. Celles-ci sont sévèrement altérées dans la variante comportementale de la Dégénérescence Fronto-Temporale (DFT-c) et plus légèrement dans la Maladie d'Alzheimer (MA) et la Maladie de Parkinson (MP), avec pour conséquences des troubles du comportement (TDC), désinhibition et apathie en particulier, qui conduisent à l'épuisement de l'aidant familial. Dans ces trois maladies une diminution des capacités *top-down* et une modification des capacités *bottom-up* de guidage de l'attention lors de la recherche d'informations visuelles sont aussi observées. Or, la REF, la TDE et l'empathie s'appuient sur la détection visuelle d'indices sociaux, sur le visage en particulier. Enfin, de nombreux chevauchements existent entre les structures, les faisceaux et les réseaux cérébraux impliqués dans la cognition sociale et dans l'exploration visuelle.

A travers trois études expérimentales, cette thèse a pour premier objectif de mettre en évidence que l'atteinte de la cognition sociale dans la DFT-c, la MA et la MP, et les TDC qui en découlent, sont liés à une modification des stratégies d'exploration visuelle. L'objectif secondaire est de montrer qu'une remédiation des stratégies d'observation des visages exprimant une émotion chez les personnes atteintes de maladie neurodégénératives permet une amélioration de la REF, entraîne une diminution des TDC et un allègement du fardeau de leurs aidants familiaux.

Nos résultats confirment le triple lien entre stratégies de regard, cognition sociale et TDC. Les difficultés de REF sont associées à une perturbation des mécanismes d'orientation de l'attention sur les régions saillantes du visage liées à chaque émotion. Dans la DFT-c l'altération de ces mécanismes est sévère, le pattern d'exploration des visages exprimant une émotion étant similaire à celui d'un visage neutre. Pour la MA et la MP, cela concerne une perte d'attractivité de la région des yeux et une capture attentionnelle accrue de la région de la



bouche. La TDE quant à elle est principalement impactée par une altération des stratégies *top-down* de recherche d'indices visuels permettant de prendre la perspective d'autrui et d'inférer ses états mentaux. Là aussi c'est dans la DFT-c que le pattern d'observation est le plus perturbé, avec une perte de stratégies d'observations et une insensibilité aux informations données qui conduisent à une prise de perspective d'autrui décalée dans le temps. Ces types d'observations de scènes sociales sont corrélés à la production de TDC. Enfin, la remédiation de la REF menée auprès d'un groupe MA montre que l'amélioration des performances est conjointe à une modification des stratégies d'observation des visages, avec une observation plus importante de la région des yeux, et entraîne une diminution des TDC et du fardeau de l'aidant.

Nos résultats suggèrent donc une forte participation des mécanismes attentionnels dans le déficit de cognition sociale dans les maladies neurodégénératives. Par conséquent une prise en charge des TDC axée sur une remédiation des stratégies de recherche d'indices visuels sociaux semble être une piste intéressante afin de prévenir l'épuisement de l'aidant familial et de retarder l'institutionnalisation.

Mots clés : Cognition sociale, Maladies neurodégénératives, Eye-tracking, Attention visuelle, Troubles du comportement, Fardeau de l'aidant.



Abstract:

Social cognition encompasses a wide range of abilities, such as facial emotion recognition (FER), Theory of Mind (ToM) and empathy. These are severely impaired in behavioral variant of frontotemporal dementia (bv-FTD) and mildly impaired in Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD), and leads to behavioral disorders, disinhibition and apathy especially, which lead to family caregiver burden. In all these three diseases a decrease in top-down abilities and a change in bottom-up attention-guiding abilities when searching for visual information are also observed. However, FER, ToM and empathy relies on visual detection of social cues, especially on the face. Finally, there are many overlaps between structures, fascicles and networks of the brain used for social cognition and for visual exploration.

Through three experimental studies, this thesis aims firstly to demonstrate that social cognition impairment in bv-FDT, AD and PD, and the resulting behavioural disorders, are linked to a modification of visual exploration strategies. The secondary objective is to show that a rehabilitation of gaze strategies during observation of emotional faces in people with neurodegenerative disease improves FER, leads to a decrease in behavioral disorders and in the burden of their family caregivers.

Our results confirm the triple interaction between gaze strategies, social cognition and behavioural disorders. FER difficulties are associated with disruption of attention directing mechanisms to salient areas of the face for each emotion. Impairment of these mechanisms is severe in bv-FTD, with similar visual exploration pattern for faces expressing emotion and for neutral faces. For AD and PD, it concerns a loss of attractiveness of the eye area and an increased attentional capture from the mouth area. On the other hand, ToM is mainly impacted by an alteration in top-down strategies for finding visual cues that allow to take perspective of others and to infer their mental states. Again, it is in bv-DFT that observation pattern is the



most disturbed, with a loss of exploration strategies and an insensitivity to information given, which leads to a perspective taking of others shifted in time. These types of social scene observations are correlated with the behavioral disorders. Finally, facial emotion recognition rehabilitation, carried out with an AD group, highlights that improvement in performances is combined with a modification of observation strategies of faces, with a greater observation of the eye area, and leads to a decrease in behavioral disorders and caregiver burden.

Our results suggest a strong involvement of attentional skills in social cognition impairments in neurodegenerative diseases. Therefore, behavioral disorders management based on a rehabilitation of strategies to search for social visual cues seems to be interesting in order to prevent the family caregiver burden and to delay institutionalization.

Keywords: Social cognition, Neurodegenerative disease, Eye-tracking, Visual attention, Behavior disorders, Caregiver burden.



Remerciements

Aux membres du jury,

Aux Professeurs Marie-Christine Gely-Nargeot, et Pierre Krolak-Salmon. Je vous suis reconnaissant d'avoir examiné ce travail. J'ajoute à ces remerciements le Docteur Sophie Rivaud-Pechoux, je suis très honoré que vous soyez réunis au sein de mon jury. Un grand merci à vous trois.

Au Professeur Galina Iakimova. Tu me suis depuis 2008-2009, année de mon mémoire de Master 1, déjà sur le thème de la cognition sociale. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour ta confiance tout au long de ces années.

Au Professeur Alain Pesce. Merci d'avoir accepté de co-diriger ce travail. Vous m'avez mis dans les meilleures conditions pour que cette thèse voit le jour et puisse aboutir. Merci pour votre disponibilité, vos réflexions et votre soutien. Je suis fier d'avoir réalisé ce travail avec vous et je vous suis infiniment reconnaissant.

A la Fondation Médéric Alzheimer,

Merci à la Fondation pour son soutien. Merci au Professeur Jean-Luc Novella de m'avoir accordé sa confiance en ayant sélectionné et soutenu ce travail. Un merci amical également pour Federico Palermittí. Je remercie toute l'équipe pour sa disponibilité et sa bienveillance. J'espère avoir été digne de votre confiance.

A l'Association Monégasque Pour la Recherche sur la Maladie d'Alzheimer (AMPA),

Merci à l'AMPA, à sa Présidente, Catherine Pastor, et à son Vice-Président, le Professeur Alain Pesce. Merci pour votre soutien au cours de ces années. J'espère avoir porté haut les couleurs de l'association Monégasque dans les différents congrès.

A mes collègues et amis du Centre Rainier III du Centre Hospitalier Princesse Grace de Monaco,

*A la modestement auto-proclamée *Dream Team* : Professeur Alain Pesce, Docteur Sandrine Louchart de la Chapelle, Docteur Benoît Kullmann, Solange Hesse et Adéline Morisot, je suis fier d'avoir la chance de travailler parmi une telle équipe !*

Je tiens à vous adresser un petit mot à chacun d'entre vous :

Mr Pesce et Mr Kullmann, mes deux « papas ». Ce travail est aussi le vôtre. Je me souviendrai toujours le jour où, au détour d'un café à l'entresol, vous m'avez conseillé (forcé ?!) de valoriser nos recherches par une thèse... Merci de m'avoir encouragé de la sorte, j'espère avoir été à la hauteur de vos espérances, vous êtes mes modèles.



« **Chéf** », je ne sais comment vous remercier. Voilà 10 ans que vous m'avez recruté (et viré 10 fois !). Depuis lors il n'y a pas eu le moindre jour où je n'ai pas eu de plaisir à venir travailler et apprendre à vos côtés. Merci de m'avoir toujours fait confiance et de m'avoir mis dans les meilleures conditions. Je vous dois l'homme que je suis devenu.

Mr Kullmann, il n'y a pas un jour sans une pensée pour vous. Pas une ligne écrite de cette thèse sans me demander si celle-ci est à la hauteur de vos exigences. J'espère que vous êtes fier de moi de là-haut. Ce travail vous est dédié. Merci aussi à toi **Mumu**.

Sandrine, ou devrais-je dire « **Cheffe** », merci pour ta confiance et ta disponibilité. Merci de faire perdurer l'esprit « **Dream Team** ». Tant que tu seras la cheffe je ne partirai pas au Canada c'est promis et pas de procrastination non plus !

Solange, comment te remercier ? 10 ans que tu me supportes dans le même bureau. Merci pour tout ce que tu as fait : le travail à l'hôpital jusqu'au milieu de la nuit, les rushs pour les congrès et les articles, l'organisation militaire des protocoles, les relectures et les critiques impitoyables, les likes sur les posters en congrès... la liste est infinie. Mais surtout merci d'être là au quotidien, je te considère comme mon binôme, impossible de concevoir travailler sans toi. **MERCI**.

Adeline, je t'ai beaucoup embêté avec mes masses de données. Merci d'avoir toujours trouvé la solution à mes soucis statistiques et ce, malgré des délais parfois impossibles. C'est toujours un plaisir d'échanger avec toi. Hâte de travailler avec toi sur nos prochains projets...

P & P

A **Naz Mirzaï**, merci pour ton implication dans l'étude « **Eye-TAR** ». Courage pour ton **PhD**, tu le mérites ! *Teşekkür ederim*.

A tous les médecins du **CRIII** pour leur implication, leur soutien et leur aide pour le recrutement des patients. Merci aux **Docteurs Stéphanie Roth, Deborah Cohen, Adrian Enica, Stéphanie Thévenon, Marie Pierre Putetto, Véronique Obrecht, Corinne Furdérer, Vito Curiale, Benjamin Jacquet, Sylvie Chailloux, Philippe Barrès, Benoît Paulmier et Camille Vincent** (tu feras toujours partie de la team !).

A tout le personnel de l'entresol et du **CRIII** pour leur aide et leur implication au bon déroulement des différentes études. Remerciements particuliers à mes collègues Neuropsychologues : **Laura Siccardi, Vanessa Boyeldieu & Svetlana Dimitrova**, Orthophoniste : **Isabelle Mouradian**, et secrétaires : **Clotilde Cottereau & Sabrina Deker**.

A la direction du Centre Hospitalier Princesse Grace, **Laure Santorì** (Directrice Adjointe) & **Benoîte De Sevelinges** (Directrice), merci pour votre soutien.

A mes collègues du service de Neurologie du **CHU Pasteur de Nice**,

Au **Professeur Christine Lebrun-Frenay**, au **Docteur Mikhaël Cohen** et à **Héloïse Joly**. Collaborer avec vous nous a amené au sommet (les prix **JNLF** et **CNOF**, **l'AAN**, la **SFSEP**...). Les articles arrivent c'est promis !



Au LAPCOS,

A Dirk Steiner (Directeur), et à Isabelle Milhabet (Vice-Présidente). Remerciements particuliers à Isabelle Milhabet pour l'organisation chaque année du colloque des Doctorants, à Edith Galy et à Damien Vistolí pour leurs interventions dans le Comité de Suivi de Thèse, merci de votre soutien.

A mes collègues de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM),

Au Docteur Sophie Rivaud-Pechoux et au Docteur Bertrand Gaymará. Merci de nous avoir formé à l'eye-tracking et de nous avoir transmis autant de connaissances. Vous nous avez montré la voie. Grâce à vous cette technologie fait partie de notre routine clinique et scientifique. Merci pour ta bienveillance Sophie.

Aux patients, sujets contrôles et familles qui ont accepté de participer à ce travail,

A mes amis,

A mes frères Villeneuvois : Clément Filippi, Adrien Gauchard, Tiffen Derichbourg, Arnaud Truchi, Clément Pradier & Nicolas Jover (a.k.a. KIKI). Vous voyez, je ne vous mentais pas lorsque je disais « je ne peux pas, je révise ». Promis c'est terminé. Plus de 20 ans que notre amitié m'est si précieuse.

A mes amies et camarades de promo : Christelle Martucci, Romina Duca, Nathalie Camus, Gaëlle Garguillo. Vous me connaissez, je n'ai pas réussi à faire simple... bonne lecture ☺.

A ma famille,

Merci d'avoir été compréhensif et d'avoir toujours cru en moi.

A Emeline, Louis & Victoire,

Vous faites de moi un Homme heureux. Emeline, ma chérie, je ne sais comment te remercier. Tu m'as toujours soutenu et encouragé. Merci de ton abnégation au cours de ces années, si j'ai réussi c'est grâce toi. Tu es ma force.

Louis, un grand MERCI pour avoir décidé enfin de faire tes nuits alors que j'entamais la rédaction de la partie Discussion de la thèse. Ton papa t'es très très très reconnaissant.

Victoire, ta venue au monde très prochaine a fortement contribué à ce que je termine cette thèse dans les délais. Merci pour ce grand regain de motivation.

J'espère vous rendre fiers.





Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

A Emeline

Louis & Victoire



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la
[Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Liste des abréviations

AD :	<i>Alzheimer's Disease</i>
bvFTD :	<i>Behavioral Variant Frontotemporal Dementia</i>
CHPG :	Centre Hospitalier Princesse Grace
COD :	Comportement Oculaire Déviant
DFT-c :	Variante comportementale de la Dégénérescence Fronto-Temporale
DO 80 :	Dénomination Orale d'images 80
DTA :	Démence de Type Alzheimer
FER :	<i>Facial Emotion Recognition</i>
GDS :	<i>Geriatric Depression Screening Scale</i>
HC :	<i>Healthy Elderly Control Subjects</i>
NPI :	<i>Neuropsychiatric Inventory</i> (Inventaire Neuropsychiatrique)
MA :	Maladie d'Alzheimer
MMS-E :	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MP :	Maladie de Parkinson
PD :	<i>Parkinson's Disease</i>
QE :	Quotient d'Empathie
REF :	Reconnaissance des Emotions Faciales
RI :	Région d'Intérêt
ROI :	<i>Region Of Interest</i>
RME :	<i>Reading the Mind in the Eyes test</i>
TAR :	<i>Training of Affect Recognition program</i> (Programme d'entraînement à la reconnaissance des émotions)
TDC :	Troubles Du Comportement



TDE : Théorie De l'Esprit

ToM : *Theory of Mind*

VOSP : *Visual Object and Space Perception Battery*



Communications scientifiques en lien avec ce travail de Thèse

Articles

Polet, K., Hesse, S., Morisot, A., Kullmann, B., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. & Iakimova, G. (2021). Eye Gaze Strategies During Facial Emotion Recognition in Neurodegenerative Diseases and Links with Neuropsychiatric Disorders. *Cognitive and Behavioral Neurology*, accepté le 31/03/2021.

Polet, K., Hesse, S., Morisot, A., Kullmann, B., Louchart de la Chapelle, S., Iakimova, G. & Pesce, A. (2021). Théorie de l'esprit, empathie et stratégies de regard durant l'observation d'une œuvre d'art dans les pathologies neurodégénératives. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, soumis.

Polet, K., Mirzai, N., Hesse, S., Morisot, A., Kullmann, B., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A., & Iakimova, G. (2021). Remédiation de la reconnaissance des émotions faciales dans la maladie d'Alzheimer et effets sur les stratégies d'observation, les troubles du comportement et le fardeau de l'aidant. *Neurologie Psychiatrie Gériatrie*, 21(121), 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2020.08.003>.

Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. (2017). Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice en tâche de cognition sociale chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives. *Neurologie Psychiatrie Gériatrie*, 17(99), 188-195. <http://dx.doi.org/10.1016/j.npg.2016.03.012>

Communications orales

Polet, K. (2020, Décembre). *Réhabilitation de la reconnaissance des émotions faciales dans la Maladie d'Alzheimer et conséquences sur l'aidant familial* [communication]. Congrès national des Unités de Soins, d'évaluation et de Prise en charge Alzheimer (USPALZ), Paris, France.



- Polet, K. (2020, Mars). *L'eye-tracking au Centre Rainier III : de l'étude de l'oculomotricité à la reconnaissance des émotions dans les pathologies neurodégénératives* [communication]. 22ème rencontres Inter-régionales de Médecine Physique et de Réadaptation, Nice, France.
- Polet, K. (2019, Novembre). *Cognition sociale et pathologies neurodégénératives : exploration des mécanismes neurofonctionnels et applications cliniques* [communication]. Fondation Mederic Alzheimer, Paris, France.
- Polet, K. (2019, Avril). *L'eye tracking au Centre Rainier III : un nouveau regard sur les pathologies neurodégénératives* [communication]. L'Homme Cérébral, Monaco, Monaco. https://www.homme-cerebral.org/2019/indexf227.html?page_id=617.
- Polet, K. (2018, Octobre). *Eye-tracking et troubles socio-émotionnels au cours des maladies neuro-évolutives* [communication]. Journée de la recherche Clinique, Centre de la Recherche Scientifique de Monaco, Monaco, Monaco.
- Polet, K. (2018, Avril). *L'eye-tracking au centre mémoire* [communication]. Institut de Gérontologie des Alpes Maritimes (IGAM) 2018, Monaco, Monaco.
- Polet, K. (2018, Février). *L'affect perçu par le regard : la reconnaissance des émotions faciales dans les maladies neurodégénératives* [communication]. Formation Médicale Continue à la clinique du lien, Nice, France.
- Polet, K. (2017, Novembre). *Les stratégies d'exploration visuelles pendant les situations sociales chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et de syndromes apparentés* [communication]. Edition 2017 du Séminaire des Désordres Oculomoteurs (SDO), Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, France.



Polet, K. (2017, Septembre). *Visual scan-path study of social cognition tasks in neurodegenerative diseases: a link between behavior disorders and atypical gaze strategy in social situations* [communication]. European Union Geriatric Medicine Society 2017 (EUGMS), Nice, France.

Polet, K. (2017, Septembre). *L'expérience du monde d'un patient Alzheimer nous est-elle accessible ? : Focus sur ce que l'on fait au Centre mémoire en termes d'innovation : l'Eye-Tracking* [communication]. World Alzheimer's day Monaco 2017, Monaco, Monaco.

Polet, K. (2017, Septembre). *Intérêt de l'Eye-Tracking dans le diagnostic des troubles cognitifs* [communication]. 33^e congrès de la Société de Psychogériatrie de Langue Française (SPLF), Limoges, France.

Polet, K. (2016, Octobre). *Etude de la cognition sociale auprès de patients atteints de pathologies neurodégénérative : analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice (Etude EyeToM)* [communication]. Edition 2016 du Séminaire des Désordres Oculomoteurs (SDO), Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, France.

Polet, K. (2016, Septembre). *Apports de l'électro-oculographie motrice dans les pathologies neurodégénératives* [communication]. 32^e congrès de la Société de Psychogériatrie de Langue Française (SPLF), Bruxelles, Belgique.

Polet, K. (2015, Septembre). *Etude de la cognition sociale auprès de patients atteints de pathologies neurodégénérative : analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice* [communication]. 31^e congrès de la Société de Psychogériatrie de Langue Française (SPLF), Nice, France.



Communications affichées

Mirzai, N., Polet, K., Hesse, S., Morisot, A., Iakimova, I., Pesce, A., Louchart de la Chapelle, S. (2021, Mars). *Rehabilitation of emotion recognition in Alzheimer's disease and study of the consequences on gaze strategy, social cognition, behavior disorders and family caregivers' burden* [affiche]. Royal College of Psychiatrists, Faculty of Old Age Psychiatry annual conference, Londres, Angleterre.

Mirzai, N., Polet, K., Hesse, S., Morisot, A., Iakimova, G., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. (2019, Décembre). *Réhabilitation de la reconnaissance des émotions dans la Maladie d'Alzheimer et étude des conséquences sur la stratégie du regard, les troubles du comportement et le fardeau des aidants familiaux* [affiche]. 11ème Congrès Français de Psychiatrie (CFP), Nice, France.

Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. (2018, Avril). *Étude « Eye-Empath » : comment à travers l'observation d'une œuvre picturale, des patients atteints de pathologies neurodégénératives se mettent à la place d'autrui ?* [affiche]. Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF), Bordeaux, France.

Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. (2017, Septembre). *Visual scan-path study of social cognition tasks in neurodegenerative diseases: a link between behavior disorders and atypical gaze strategy in social situations* [affiche]. European Union Geriatric Medicine Society 2017 (EUGMS), Nice, France.

Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. (2017, Mars). *L'altération de la reconnaissance des émotions faciales dans les pathologies neurodégénératives : résultats de l'étude Eye-ToM* [affiche]. Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF) 2017, Toulouse, France.



Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. (2016, Octobre). *Visual exploration analysis by eye-tracking in social cognition tasks in patients with neurodegenerative diseases* [affiche]. European Union Geriatric Medicine Society 2016 (EUGMS), Lisbonne, Portugal.

Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. (2016, Juin). *Etude de la cognition sociale auprès de patients atteints de pathologies neurodégénérative : analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice (Etude EyeTom)* [affiche]. 13eme Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés (RFMASA), Lyon, France.

Résumés de communications affichées publiés

Mirzai, N., Polet, K., Hesse, S., Morisot, A., Iakimova, G., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. (2019). Rehabilitation of emotion recognition in Alzheimer's disease and study of the consequences on gaze strategy, behavior disorders and family caregivers' burden. *French Journal of Psychiatry*, 1(2), 156-157.

Polet, K., Hesse, S., Morisot, A., Kullmann, B., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. (2018). Étude « Eye-Empath » : comment à travers l'observation d'une oeuvre picturale, des patients atteints de pathologies neurodégénératives se mettent à la place d'autrui ? *Revue Neurologique*, 174, S2-54. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.076>

Polet, K., Hesse, S., Morisot, A., Kullmann, B., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. (2017). L'altération de la reconnaissance des émotions faciales dans les pathologies neurodégénératives : résultats de l'étude « Eye-ToM ». *Revue Neurologique*, 173, S36-S80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2017.01.056>



Autres travaux issus de cette thèse (études élargies à la Sclérose en Plaques)

Article

Polet, K., Hesse, S., Cohen, M., Morisot, A., Joly, H., Kullmann, B., Mondot, L., Pesce, A. & Lebrun-Frenay, C. (2020). Video-oculography in multiple sclerosis: Links between oculomotor disorders and brain magnetic resonance imaging (MRI). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 40, 101969. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101969>.

Communications orales

Polet, K. (2020, Janvier). *Troubles oculomoteurs aux différents stades de la Sclérose en Plaques* [communication]. Réunion annuelle du Club de Neuro-Ophtalmologie Francophone (CNOF), Rouen, France.

Polet, K. (2019, Septembre). *Résultats de l'étude Eye-SEP* [communication]. Société Française de Sclérose en Plaques (SFSEP), La Baule, France.

Polet, K. (2018, Septembre). *Vidéo-oculographie motrice et cognition sociale dans le spectre des maladies démyélinisantes* [communication]. Société Française de Sclérose en Plaques (SFSEP), Caen, France.

Communications affichées

Polet, K., Hesse, S., Joly, H., Morisot, A., Cohen, M., Kullmann, B., Lebrun-Frenay, C. & Pesce, A. (2020, Avril). *Video oculography as a complementary tool to Brain MRI to confirm early demyelinating process in Multiple Sclerosis Subtypes* [affiche]. American Academy of Neurology (AAN), annual meeting 2020, Toronto, Canada



Polet, K., Hesse, S., Joly, H., Morisot, A., Cohen, M., Kullmann, B., Lebrun-Frenay, C. & Pesce, A. (2020, Avril). *Modification of Facial emotion observation strategies in demyelinating disease spectrum: an eye-tracking study* [affiche]. American Academy of Neurology (AAN), annual meeting 2020, Toronto, Canada.

Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Bresch, S., Cohen, M., Joly, H., Lebrun-Frenay, C. & Pesce, A. (2019, Avril). *Modification des stratégies d'observation des émotions faciales aux différents stades de la sclérose en plaques* [affiche]. Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF) 2019, Lille, France.

Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Bresch, S., Cohen, M., Joly, H., Lebrun-Frenay, C. & Pesce, A. (2019, Avril). *Troubles oculomoteurs (TOM) aux différents stades de la sclérose en plaques* [affiche]. Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF) 2019, Lille, France.

Résumés de communications affichées publiées

Polet, K., Hesse, S., Joly, H., Morisot, A., Cohen, M., Kullmann, B., Lebrun-Frenay, C. & Pesce, A. (2020). Video oculography as a complementary tool to Brain MRI to confirm early demyelinating process in Multiple Sclerosis Subtypes. *Neurology*, 94(S15), 3952.

Polet, K., Hesse, S., Joly, H., Morisot, A., Cohen, M., Kullmann, B., Lebrun-Frenay, C. & Pesce, A (2020). Modification of Facial emotion observation strategies in demyelinating disease spectrum: an eye-tracking study. *Neurology*, 94(S15), 4213.

Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Bresch, S., Cohen, M., Joly, H., Lebrun-Frenay, C. & Pesce, A. (2019). Modification des stratégies d'observation des émotions faciales aux différents stades de la Sclérose en Plaques. *Revue Neurologique*, 175, S45-102.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.01.234>



Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Bresch, S., Cohen, M., Joly, H., Lebrun-Frenay, C. & Pesce, A. (2019). Troubles oculomoteurs (TOM) aux différents stades de la Sclérose en Plaques : liens avec l'IRM. *Revue Neurologique*, 175, S45-102.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.01.239>



Table des matières

INTRODUCTION GÉNÉRALE	2
PARTIE I : CADRE THÉORIQUE.....	8
CHAPITRE 1 : LA COGNITION SOCIALE.....	9
1. DÉFINITION	9
1.1. Les capacités de cognition sociale.....	9
1.2. Les mécanismes cérébraux impliqués dans la cognition sociale	11
2. LA RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS FACIALES	17
2.1. Les émotions : généralités.....	17
2.2. Les modèles de reconnaissance et de traitement des émotions.....	20
2.3. Mécanismes cérébraux impliqués dans la reconnaissance des émotions faciales	21
3. LA THÉORIE DE L'ESPRIT	25
3.1. Définition : « les » Théories de l'Esprit.....	25
3.2. Prise de perspective d'autrui et production d'inférences	27
3.3. Mécanismes cérébraux impliqués dans la Théorie de l'Esprit	29
3.4. Liens entre Théorie de l'Esprit et les autres fonctions cognitives	32
4. L'EMPATHIE	34
4.1. Définition : « les » empathies.....	34
4.2. Mécanismes cérébraux impliqués dans l'empathie.....	35
4.3. Empathie / Théorie de l'Esprit / Reconnaissance des émotions faciales : liens et recouvrements	37
5. COGNITION SOCIALE ET VIEILLISSEMENT NORMAL.....	38
5.1. Vieillesse normale et reconnaissance des émotions faciales.....	39
5.2. Vieillesse normale et Théorie de l'Esprit	43
5.3 Vieillesse normale et Empathie	45
6. COGNITION SOCIALE ET PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES.....	45
6.1. La Dégénérescence Fronto-Temporale	45
6.2. La maladie d'Alzheimer	53
6.3. La maladie de Parkinson.....	59
7. CONSÉQUENCES D'UN DEFICIT DE COGNITION SOCIALE DANS LA VIE QUOTIDIENNE.....	67
7.1. Les troubles du comportement.....	67
7.2. Le fardeau de l'aidant.....	69
CHAPITRE 2 : L'EXPLORATION VISUELLE : LES STRATÉGIES DE REGARD	71

1. LES MÉCANISMES DE L'EXPLORATION VISUELLE	71
1.1. Les mouvements oculaires	71
1.2. L'attention visuelle	74
1.3. Mesure de l'exploration visuelle : <i>l'eye-tracking</i>	82
2. L'EXPLORATION DE SCÈNES VISUELLES	84
3. L'EXPLORATION VISUELLE DE VISAGES	86
4. STRATÉGIES D'EXPLORATION VISUELLE ET VIEILLISSEMENT NORMAL.....	88
5. STRATÉGIES D'EXPLORATION VISUELLE ET PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES... 89	
5.1. Stratégies d'exploration visuelle et Dégénérescence Fronto-Temporale	89
5.2. Stratégies d'exploration visuelle et maladie d'Alzheimer	90
5.3. Stratégies d'exploration visuelle et maladie de Parkinson	91
CHAPITRE 3 : COGNITION SOCIALE ET STRATÉGIES DE REGARD	93
1. EXPLORATION VISUELLE ET INDICES SOCIAUX.....	93
2. BALAYAGE VISUEL ET RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS FACIALES.....	95
2.1. Exploration visuelle et décodage des émotions faciales	95
2.2. Décodage des émotions faciales dans le vieillissement normal	100
2.3. Altération des stratégies de décodage des émotions faciales dans des pathologies psychiatriques et neurologiques	102
2.4. Et dans les maladies neurodégénératives ?	104
3. AMELIORATION DES PERFORMANCES DE RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS FACIALES.....	105
PARTIE II : PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE	110
CHAPITRE 4 : PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE	111
1. UN LIEN ENTRE STRATEGIE D'EXPLORATION VISUELLE, RECONNAISSANCE DES EMOTIONS FACIALE ET TROUBLES DU COMPORTEMENT ? (ETUDE EYE-TOM)	115
2. UN LIEN ENTRE STRATEGIE D'EXPLORATION VISUELLE, THEORIE DE L'ESPRIT/EMPATHIE ET TROUBLES DU COMPORTEMENT ? (ETUDE EYE-EMPATH).....	116
3. REMEDIATION DES STRATÉGIES D'OBSERVATION DES VISAGES : UN EFFET SUR LE FARDEAU DE L'AIDANT ? (ETUDE EYE-TAR)	117
PARTIE III : ÉTUDES EXPÉRIMENTALES	120
CHAPITRE 5 : ÉTUDE 1 (Eye-ToM). EYE GAZE STRATEGIES DURING FACIAL EMOTION RECOGNITION IN NEURODEGENERATIVE DISEASES AND LINKS WITH NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS.	121
1. INTRODUCTION	124
2. METHODS	127
3. RESULTS.....	131
4. DISCUSSION	150

5. CONCLUSION	159
CHAPITRE 6 : ÉTUDE 2 (eye-empath). THÉORIE DE L'ESPRIT, EMPATHIE ET STRATÉGIES DE REGARD DURANT L'OBSERVATION D'UNE ŒUVRE D'ART DANS LES PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES.....	161
1. INTRODUCTION	164
2. MÉTHODES	166
3. RÉSULTATS.....	172
4. DISCUSSION	182
5. CONCLUSION	186
6. RÉFÉRENCES	187
CHAPITRE 7 : ÉTUDE 3 (EYE-TAR). REMÉDIATION DE LA RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS FACIALES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER ET EFFETS SUR LES STRATÉGIES D'OBSERVATION, LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ET LE FARDEAU DE L'AIDANT	193
1. INTRODUCTION	195
2. MÉTHODES	196
3. RÉSULTATS.....	200
4. DISCUSSION	211
5. CONCLUSION	213
6. RÉFÉRENCES	214
PARTIE IV : DISCUSSION GÉNÉRALE	218
CHAPITRE 8 : DISCUSSION GÉNÉRALE	219
1. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX	220
1.1. Etude « Eye-ToM » : le déficit de reconnaissance des émotions faciales est lié à une perturbation des stratégies d'exploration visuelles des visages dans les maladies neurodégénératives.	220
1.2. Etude « Eye-Empath » : le déficit de Théorie de l'Esprit et d'empathie est lié à une perturbation des stratégies d'exploration visuelle des scènes sociales dans les maladies neurodégénératives.....	224
1.3. Etude « Eye-TAR » : la modification des stratégies d'observation des visages émotionnels entraîne une amélioration de la reconnaissance des émotions faciales dans la maladie d'Alzheimer.	229
2. IMPLICATIONS THÉORIQUES	231
2.1. Une origine attentionnelle au trouble de la reconnaissance des émotions faciales dans les maladies neurodégénératives ?	232
2.2. Un manque d'inhibition ?.....	240
2.3. L'amygdale : le coupable idéal ?	243
3. LIMITES	249
4. PERSPECTIVES.....	251

CONCLUSION	256
RÉFÉRENCE	260
ANNEXES	366
1. PARTICIPANTS.....	367
1.1. Critères d’inclusion et recrutement des participants	367
1.2. Notices d’informations et formulaires de consentement des études cliniques.	369
2. EYE TRACKING	383
2.1. Dispositif d’enregistrement des mouvements oculaires	383
2.2. Calibration	384
2.3. Examen de vidéo-oculographie.....	384
2.4. Recueil et analyse des données des paradigmes expérimentaux.....	386
3. ANALYSES STATISTIQUES.....	387
4. ETUDE PRÉLIMINAIRE : ANALYSE DE L’EXPLORATION VISUELLE PAR ÉLECTRO- OCULOGRAPHIE MOTRICE EN TACHE DE COGNITION SOCIALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES.	389
4.1. Introduction.....	390
4.2. Méthode	392
4.3. Résultats	397
4.4. Discussion	401
4.5. Conclusions.....	404
4.6. Références	405
5. INDEX DES TABLEAUX.....	409
6. INDEX DES FIGURES	413

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans un contexte de vieillissement de la population, la prise en charge des personnes atteintes de pathologies neurodégénératives constitue une problématique majeure pour notre société. A l'échelle mondiale, la prévalence d'état de démence en lien avec ces maladies est estimée à 35.6 millions en 2010, et les projections font état d'un doublement tous les 20 ans pour atteindre 65.7 millions en 2030 et 115.4 millions en 2050 (Prince et al., 2013). En France, plus d'un million de personnes sont touchées par une maladie neurodégénérative (Wanneveich et al., 2018), les plus fréquentes étant la Maladie d'Alzheimer (MA), qui représente 70% des cas (Ramaroson et al., 2003; Helmer et al., 2006), et la Maladie de Parkinson (MP), qui représente environ 20% des cas, soit à peu près 200000 personnes en 2020 (Moisan et al., 2018).

La cognition sociale, ensemble des capacités impliquées dans les relations sociales, est altérée dans les maladies neurodégénératives (Christidi et al., 2018), et est à l'origine de nombreux troubles du comportement (TDC) (Gregory et al., 2002), en particulier dans le variant comportemental de la Dégénérescence Fronto-Temporale (DFT-c). Une étude récente (Martinez et al., 2018) a par ailleurs montré un lien direct entre déficit de cognition sociale et niveau de fardeau et de dépression de l'aidant.

Les aidants familiaux, généralement le conjoint et/ou le(s) enfant(s), font partie intégrante de la prise en charge des personnes atteintes de maladies neurodégénératives. De par leur rôle actif auprès de leur proche en perte d'autonomie, ils sont exposés à un stress chronique qui accroît leur propre vulnérabilité à développer des problèmes de santé, comme une dépression, une fatigue chronique ou encore des troubles du sommeil, et leur propre risque de développer une maladie neurodégénérative (Vitaliano et al., 2011). Selon Boutoleau-Bretonnière & Vercelletto (2009), la cause principale de l'épuisement de l'aidant est la gestion des TDC, devant la perte d'autonomie et les troubles cognitifs.

Ces pathologies neurodégénératives ont aussi en commun une altération des réseaux attentionnels impliqués dans les stratégies d'exploration visuelle (Christidi et al., 2018). Une

hypothèse serait que les personnes atteintes de maladies neurodégénératives appliquent des stratégies d'exploration visuelle inappropriées pour décoder les émotions et les intentions d'autrui, ce qui entraînerait une mauvaise interprétation des états mentaux des autres personnes et par conséquent des comportements sociaux inadaptés, causes principales du fardeau des aidants.

Ainsi, la compréhension des liens existant entre stratégies d'exploration visuelle, cognition sociale et TDC pourrait aboutir à la proposition d'une prise en charge non-médicamenteuse adaptée aux TDC. En modifiant les stratégies de regard, les capacités de cognition sociale pourraient être améliorées et, par « effet cascade », entraîneraient une diminution des TDC et donc un allègement du fardeau de l'aidant.

Ce travail de thèse se décline en quatre parties.

La première partie consiste en une revue de la littérature scientifique en lien avec le contexte théorique de ce travail de thèse. Dans le **chapitre 1**, nous décrivons les capacités de cognition sociale et leurs substrats neuroanatomiques, en particulier la reconnaissance des émotions faciales (REF), la Théorie de l'Esprit (TDE) et l'empathie, capacités les plus en lien avec la modalité visuelle. Nous présenterons les conséquences du vieillissement normal et pathologique (DFT-c, MA et MP) sur ces capacités, ainsi que les répercussions d'un déficit de la cognition sociale sur le comportement et sur le fardeau de l'aidant.

Le **chapitre 2** sera consacré aux mécanismes impliqués dans l'exploration visuelle, de l'oculomotricité à l'attention visuelle engagée sur des scènes complexes ou des visages. Ici aussi nous présenterons l'évolution de ces capacités au cours du vieillissement normal et leurs perturbations dans les maladies neurodégénératives.

Le **chapitre 3** aura pour but de dresser l'état de l'art des connaissances scientifiques sur les stratégies d'exploration visuelle impliquées dans la cognition sociale, à savoir la recherche d'indices sociaux et les stratégies de balayage visuel lors de la REF, dans le vieillissement

normal, dans les maladies neurodégénératives, mais aussi dans d'autres pathologies associées à un déficit de REF. Nous verrons que pour certaines pathologies, autisme et schizophrénie en particulier, il existe des remédiations de la REF par modification des stratégies de regard.

Dans la seconde partie de ce travail, nous détaillerons notre problématique générale et nos hypothèses (**chapitre 4**).

Dans la troisième partie nous présenterons, sous la forme d'articles scientifiques, les travaux de recherche que nous avons menés. L'étude 1, intitulée « *Eye-ToM* », (**chapitre 5**) (Polet et al., 2021) examine les stratégies de regard lors de la REF dans les pathologies neurodégénératives ainsi que leurs liens avec les TDC. Les résultats préliminaires de cette étude ont fait l'objet d'une publication (**Annexe 4**) (Polet et al., 2017). L'étude 2, intitulée « *Eye-Empath* », (**chapitre 6**) (Polet et al., 2021) explore les stratégies de regard en situation de TDE et d'empathie via l'observation d'un tableau au sein de ces mêmes populations. L'étude 3, intitulée « *Eye-TAR* », (**chapitre 7**) (Polet et al., 2021) examine les effets d'un programme de remédiation de la REF sur les performances de cognition sociale, les stratégies de regard, les TDC et l'épuisement de l'aidant dans un groupe de personnes atteintes de MA.

Enfin, dans la quatrième partie (**chapitre 8**), nous discuterons l'ensemble des résultats obtenus et les limites de ce travail. Nous proposerons aussi une application de ce travail pour une utilisation en pratique clinique.

PARTIE I : CADRE THÉORIQUE

CHAPITRE 1 : LA COGNITION SOCIALE

1. DÉFINITION

1.1. Les capacités de cognition sociale

La cognition sociale désigne l'ensemble des aptitudes et expériences émotionnelles et sociales régulant les relations entre les individus (Allain et al., 2012). Elle rassemble les capacités qui permettent d'identifier, de percevoir et d'interpréter les informations socialement pertinentes afin d'adapter les comportements d'un individu à la situation sociale (Fiske & Taylor, 2013) et d'anticiper les comportements des autres (Chaby, 2012). Elle comprend un large éventail de capacités cognitives qui permettent aux humains d'interagir les uns avec les autres en adoptant un comportement approprié (Adolphs, 2009).

A ce jour, il n'y a pas de consensus autour des capacités cognitives incluses au sein de la cognition sociale. Dernièrement, un panel d'experts a reconnu quatre domaines de capacités considérées comme centraux pour les pathologies psychiatriques ou neurologiques, et a identifié plusieurs autres sous-domaines (Pinkham et al., 2014).

Les quatre domaines centraux sont :

- ***Le traitement des émotions*** : domaine regroupant les capacités qui permettent de reconnaître et de gérer les émotions (Pinkham et al., 2014). Celles-ci sont distinguées en processus de bas et de haut niveau de traitement. Les capacités permettant de reconnaître les émotions simples à partir de l'expression faciale, de la prosodie ou de la posture constituent les processus de bas niveau. La reconnaissance et la compréhension d'émotions plus complexes, et les stratégies de régulation de ses propres émotions font partie des traitements de haut niveau

- ***La perception sociale*** : domaine le moins bien défini, il regroupe les processus impliqués dans le décodage, la compréhension et l'interprétation des indices sociaux. Il inclut aussi les connaissances sociales, à savoir les connaissances des règles, des rôles et des

comportements sociaux liées à des situations sociales spécifiques (Achim et al., 2013; Pinkham et al., 2014).

- **La Théorie de l'Esprit (TDE)** : domaine défini plus loin dans la sous partie 3. de ce chapitre.

- **Le style attributionnel** : domaine désignant les biais d'interprétation des causes des évènements ou des interactions sociales (Pinkham et al., 2014). Par exemple certains individus interprètent les situations plus négativement (biais négatif), d'autres individus ont tendance à critiquer facilement autrui dans des situations négatives au lieu de prendre en compte les circonstances de la situation (biais de personnalisation) (Achim et al., 2016).

Les autres domaines également identifiés sont :

- **La cognition et le raisonnement moraux** : ces deux capacités sont très proches. La cognition morale désigne les processus à l'œuvre dans la moralité (Casebeer, 2003), alors que le raisonnement moral désigne les capacités impliquées lorsqu'une prise de décision en lien avec la moralité doit être réalisée (Dooley et al., 2010).

- **L'alexithymie** : incapacité à reconnaître et à exprimer ses propres émotions (Guilbaud et al., 2009).

- **La réciprocité sociale** : niveau d'engagement approprié sur le plan social et émotionnel durant une interaction avec autrui (Pinkham et al., 2014).

- **L'empathie** : définie plus loin dans la sous partie 4. de ce chapitre.

- **La métacognition sociale** : capacité d'évaluation des pensées, les siennes et celles des autres (Pinkham et al., 2014).

D'autres dimensions de la cognition sociale sont décrites, comme les aptitudes pragmatiques du langage qui regroupent des processus impliqués dans l'ironie, la tromperie ou encore la compréhension de l'humour ou du sarcasme (Allain et al., 2012). La cognition sociale

est donc multidimensionnelle composée de dimensions elles-mêmes multi-déterminées (Duclos et al., 2015).

1.2. Les mécanismes cérébraux impliqués dans la cognition sociale

De par son caractère multidimensionnel, la cognition sociale implique de nombreuses aires cérébrales. Certaines d'entre elles ont été identifiées comme structures clés de la cognition sociale et regroupées au sein du « *social brain* » (cerveau social) (Frith, 2007). Ces structures principales sont : l'amygdale ; les pôles temporaux ; la jonction temporo-pariétale ; le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire antérieur, auxquelles se sont rajoutées dernièrement le cortex préfrontal ventromédian (dont le cortex orbitofrontal) ; l'insula ou encore le gyrus fusiforme (Amodio & Frith, 2006; Adolfi et al., 2017).

- ***l'amygdale*** : impliquée dans le conditionnement de la peur et dans l'attribution d'une valeur positive ou négative à un stimuli (dont les stimuli sociaux) (Frith, 2007). L'amygdale est une structure centrale dans le traitement des émotions. Elle module notre perception en favorisant la détection de stimuli socialement saillants dans notre environnement, en particulier les stimuli à valence négative comme la peur par exemple, ces stimuli étant dans la plupart des cas les informations les plus pertinentes à traiter (Sander, 2012). Elle joue aussi un rôle dans le déclenchement de la réponse émotionnelle et dans l'exécution de comportements sociaux (Adolphs et al., 2002; 2010; Haxby et al., 2000).

- ***les pôles temporaux*** : siège de nos connaissances générales sur les situations sociales (Frith, 2007).

- ***la jonction temporo-pariétale*** : impliquée dans deux types de traitement déterminants de la cognition sociale. Tout d'abord, cette région permet de prédire les trajectoires et les mouvements complexes et permet par exemple d'anticiper où va se porter le regard d'autrui (Frith, 2007). Elle est aussi impliquée fortement dans la prise de perspective d'autrui et permet de se représenter ce qu'autrui peut percevoir (Frith, 2007; Hill, 2017). Cette double capacité est

centrale pour le comportement social. Par exemple, face à une personne exprimant de la peur, cette structure va permettre de rapidement savoir vers où se porte son regard et d'imaginer ce qu'elle peut voir afin d'identifier la cause de ce sentiment. Cette capacité à se représenter le monde du point de vue d'autrui laisse également supposer que la jonction temporo-pariétale nous permet d'avoir conscience que les autres peuvent avoir une perception et des connaissances différentes des nôtres dans une même situation (Frith, 2007) et aurait donc un rôle dans l'attribution d'intentions, de croyance et d'émotions aux autres (Saxe & Kanwisher, 2003; Morelli et al., 2012; Morelli & Lieberman, 2013; Skerry & Saxe, 2015).

- *le cortex préfrontal (médian et ventromédian) et le gyrus cingulaire antérieur* : le cortex préfrontal ventromédian joue un rôle majeur dans l'attribution d'un sens à un stimulus affectif (Roy et al., 2012) via des connexions réciproques avec l'amygdale (traitement émotionnel), les hippocampes (mémoire épisodique) et le cortex préfrontal dorsolatéral (fonctions exécutives) (Decety & Jackson, 2004). Le cortex orbitofrontal en particulier est un régulateur des émotions, des comportements et des jugements moraux (Decety & Jackson, 2004). Une lésion du cortex préfrontal ventromédian et plus particulièrement du cortex orbitofrontal entraîne d'importants troubles psycho-comportementaux et des troubles des comportements sociaux (Decety & Jackson, 2004; Beer et al., 2006; Cristofori et al., 2016). Le cortex préfrontal ventromédian serait également le siège du stockage des marqueurs somatiques (Decety & Jackson, 2004). Le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire antérieur quant à eux, permettent de faire la différence entre soi et autrui lors de la production d'inférences en inhibant notre propre perspective (Ruby & Decety, 2001; Frith, 2007). En d'autres termes, ces structures cérébrales permettent de séparer notre pensée de celle des autres (Vuadens, 2005).

- *l'insula* : recrutée dans de nombreuses dimensions de la cognition sociale en raison de ses connexions réciproques avec l'amygdale, le cortex préfrontal ventromédian et le cortex cingulaire antérieur (Couto et al., 2013; Hill et al., 2017; Tippett et al., 2018). Elle intervient

dans la détection et la pertinence d'expressions faciales et plus globalement dans le traitement émotionnel contextuel, en particulier pour les émotions négatives (Couto et al., 2013; Tippett et al., 2018). Elle est activée lors de l'expérience et du partage émotionnel (Boucher et al., 2017). Enfin, l'insula intervient dans la prise de décisions à risques (Boucher et al., 2017).

- *le gyrus fusiforme* : localisé dans le lobe temporal latéral, c'est une aire cérébrale spécialisée dans le traitement des visages (Kanwisher et al., 1997) qui constitue donc une structure indispensable dans la détection des expressions faciales (Adolphs, 1999).

Récemment, grâce à l'avènement de la tractographie (ou IRM en Tenseur de Diffusion) permettant de modéliser les patterns de fibres de substance blanche d'associations et de projections entre les aires cérébrales (Jbabdi et al., 2015), le « *social brain* » et sa conception modulaire de la cognition sociale répartie en zones corticales clés, a cédé sa place au « *social brain networks* » (Kennedy & Adolphs, 2012) avec une modélisation « connectomique » (c'est-à-dire en circuits et en réseaux) (Bassett & Sporns, 2017) de la cognition sociale.

Trois réseaux sous-tendant les relations sociales ont été décrits (Van Overwalle, 2009; Van Overwalle & Baetens, 2009; Kennedy & Adolphs, 2012; Yang et al., 2015; Cross et al., 2016) (Figure 1) :

- « *face perception network* » (*réseau de la perception des visages*) (Haxby et al., 2000; Gobbini & Haxby, 2007; Duchaine & Yovel, 2015) : les interactions sociales débutent souvent par la perception d'informations sur le visage d'autrui. D'après ces auteurs, cette capacité est la compétence sociale la plus développée chez l'humain et dépend d'un large réseau distribué d'aires cérébrales ayant chacune un traitement particulier du visage. Les régions postérieures de ce réseau sont impliquées dans le traitement des caractéristiques visuelles du visage : le lobule fusiforme réalise un traitement de bas niveau des caractéristiques du visage (Pitcher et al., 2011) ; Le gyrus fusiforme permet de discerner l'âge ou le genre du visage et de l'identifier

(Haxby et al., 2000) ; Le sillon temporal supérieur est sensible aux éléments en mouvement sur le visage tels que les expressions faciales ou le mouvement des lèvres (Gobbini & Haxby, 2007). Les régions antérieures de ce réseau interviennent dans des traitements de haut niveau des caractéristiques du visage : l'amygdale est associée aux aspects émotionnels du visage (Mende-Siedlecki et al., 2013) ; les pôles temporaux sont les lieux de stockage des informations sémantiques associées au visage identifié (Collins & Olson, 2014; Wang et al., 2017) ; le gyrus frontal inférieur à également un rôle dans le traitement sémantique du visage et traite aussi la direction du regard d'autrui (Ishai, 2008; Chan & Downing, 2011; Duchaine & Yovel, 2015) ; le cortex orbitofrontal a un rôle d'évaluateur des aspects du visage et en évalue par exemple la beauté ou encore la franchise (Mende-Siedlecki et al., 2013; Troiani, Dougherty, Michael, & Olson, 2016).

- « *mirroring network* » (*réseau miroir*) (Rizzolatti & Craighero, 2004; Iacoboni, 2009a; Molenberghs et al., 2012; Bonini, 2017) : ce réseau s'appuie sur les neurones miroirs qui, lorsque nous observons quelqu'un, nous permettent de simuler rapidement son fonctionnement en activant nos propres systèmes moteurs et/ou émotionnels (Gallese, 2007). Ce mécanisme serait à la base de la compréhension des actions (Rizzolatti & Craighero, 2004; Rizzolatti & Sinigaglia, 2010; Rizzolatti, et al., 2014), de l'imitation (Iacoboni, 2009b; Caspers et al., 2010), de la reconnaissance des émotions (Van der Gaag et al, 2007; Bastiaansen et al, 2009; Niedenthal et al., 2010; Banissy et al., 2011; Braadbaart et al., 2014; Wood et al, 2016), et de l'empathie (Iacoboni, 2009a; Shamay-Tsoory, 2011; Bernhardt & Singer, 2012; Corradini & Antonietti, 2013; Gonzalez-Liencre et al., 2013). Ce réseau comprend le gyrus frontal inférieur, qui permet de se représenter les séquences motrices d'une action (Rizzolatti et al., 2014) ; le lobule pariétal inférieur qui permet de se représenter les objectifs d'une action (Hamilton & Grafton, 2006) ; le sillon temporal postérieur sert d'entrée sensorielle au réseau (Rizzolatti & Craighero, 2004) ; le cortex cingulaire antérieur pour l'empathie pour la douleur

(Bernhardt & Singer, 2012) ; l'insula antérieure pour l'empathie pour le dégoût (Bernhardt & Singer, 2012) ; et l'amygdale pour l'empathie pour la peur (Bastiaansen et al, 2009).

- « *mentalizing network* » (*réseau de la Théorie de l'Esprit*) (Mar, 2011; Schurz et al., 2014) : ce réseau sous-tend la production d'inférences à propos des états mentaux d'autrui. Nous définirons plus en détails la TDE au point 3. de ce chapitre. Ce réseau s'appuie sur le cortex préfrontal médian, la jonction temporo-pariétale, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus, les pôles temporaux, le gyrus frontal inférieur et l'amygdale (Van Overwalle, 2009; Van Overwalle & Baetens, 2009; Mar, 2011; Molenberghs et al., 2016; Schurz et al., 2014). D'après Wang et al. (2018), le rôle spécifique de chacune de ces régions n'est pas encore bien défini. Toutefois le cortex préfrontal ventromédian et la jonction temporo-pariétale sont activés quel que soit le type de tâche de TDE (Schurz et al., 2014) alors que les autres régions semblent s'activer en fonction du type de tâche de TDE (Carrington & Bailey, 2009; Molenberghs et al., 2016).

La méta-analyse de Wang et al. (2018) a identifié trois faisceaux majeurs de fibres blanches impliqués dans le « *face perception network* » : le faisceau longitudinal inférieur, le faisceau fronto-occipital inférieur et le faisceau longitudinal supérieur. Pour le « *mirroring network* », le faisceau longitudinal supérieur est désigné comme faisceau principal de la mise en miroir (en particulier pour l'imitation, l'empathie et la reconnaissance des émotions) et le faisceau unciné, la radiation thalamique antérieure et le fornix comme faisceaux secondaires. L'altération de ces faisceaux entraînent d'importantes difficultés de reconnaissance des émotions et d'empathie. Enfin, concernant le « *mentalizing network* » le cingulum et le faisceau arqué (partie du faisceau longitudinal supérieur) sont désignés comme centraux. Les faisceaux liés à l'amygdale, c'est-à-dire les faisceaux unciné, fronto-occipital inférieur et longitudinal inférieur semblent également jouer un rôle important.

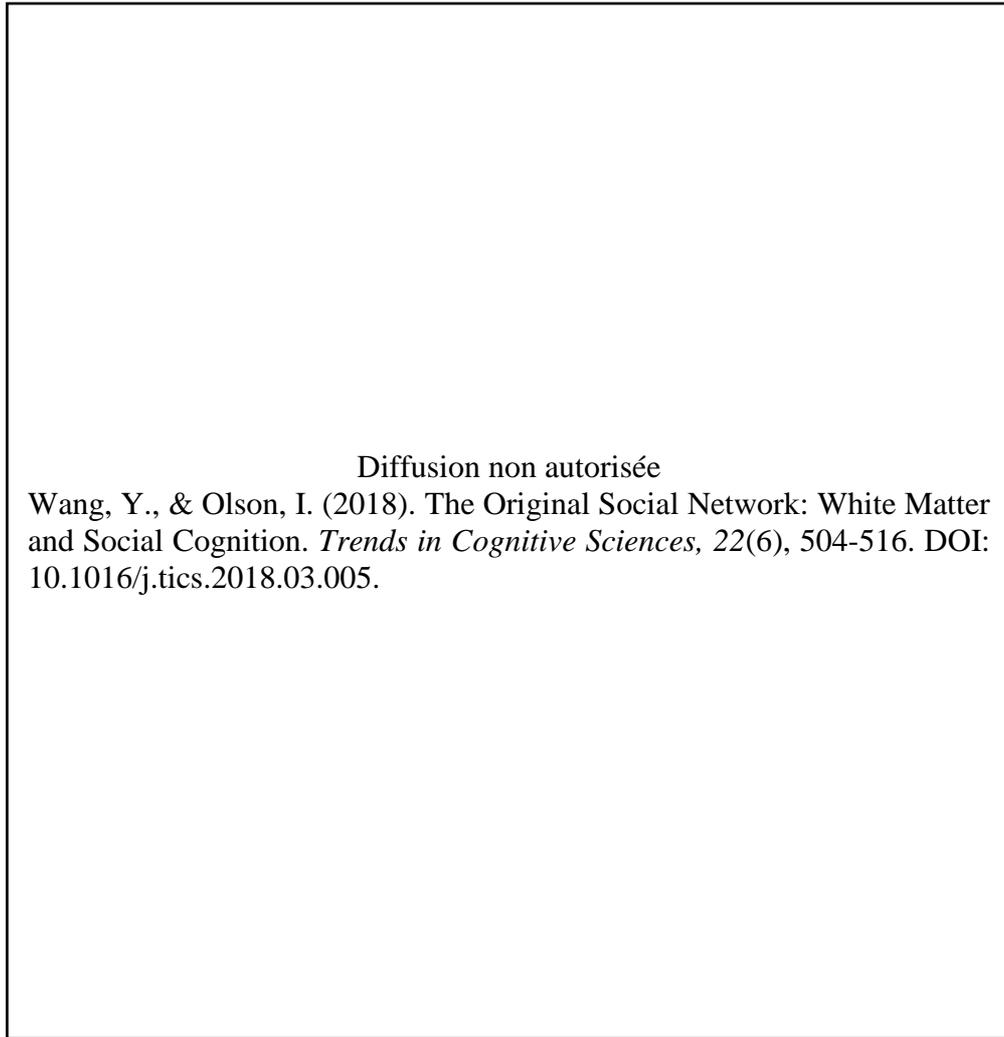


Fig. 1. Structures de matière grise et de matière blanche constituant le « *social brain networks* » (Wang & Olson, 2018). (A) Aires corticales activées dans les trois réseaux de cognition sociale. (B) Principaux faisceaux de substance blanche associés aux réseaux de cognition sociale. ACC, cortex cingulaire antérieur; AI, insula antérieure; AMG, amygdale; ATL, pôle temporal; dmPFC, cortex préfrontal dorsomédian; FFA, gyrus fusiforme; IFG, gyrus frontal inférieur; IPL, lobule pariétal inférieur; OFA, lobule fusiforme; OFC, cortex orbitofrontal; PCC, cortex cingulaire postérieur; STS, sillon temporal supérieur; TPJ, jonction temporo-pariétale; vmPFC, cortex préfrontal ventromédian; Superior longitudinal fasciculus, faisceau longitudinal supérieur; Inferior fronto-occipital fasciculus, faisceau fronto-occipital inférieur; Inferior longitudinal fasciculus, faisceau longitudinal inférieur; Uncinate fasciculus, faisceau unciné; Cingulum bundle, cingulum; Anterior thalamic radiation, radiation thalamique antérieure.

Une autre méta-analyse (Christidi et al., 2018) décrit quatre réseaux. Les auteurs distinguent le « *mentalizing network* » (centré autour de la jonction temporo-pariétale) (Hill et al., 2017) et le « *mirroring network* » (impliquant le gyrus frontal inférieur, le lobule pariétal inférieur, le gyrus fusiforme et le sillon temporal supérieur) (Iacoboni et al., 1999; Decety et al., 2002) qui sont similaires aux réseaux décrits plus haut. Et deux autres réseaux. L'un centré autour de l'amygdale, structure pivot connectée à de multiples régions impliquées dans le traitement des émotions (cortex préfrontal médian, cortex orbitofrontal, cortex cingulaire antérieur, jonction temporo-pariétale, gyrus frontal inférieur et sillon temporal supérieur) (LeDoux, 2000; Pessoa, 2008). L'amygdale aurait un rôle central dans ce réseau, de la détection de stimuli socialement saillants, au déclenchement de la réponse émotionnelle et de l'exécution de comportements sociaux (Haxby et al., 2000; Adolphs et al., 2002; Adolphs, 2010). L'autre, le « *empathy network* », organisé autour des structures cingulo-insulaires (Lamm et al., 2011).

Cette revue de la littérature nous montre que les réseaux identifiés du « *social brain network* » concernent principalement la REF, la TDE et l'empathie, et que ces capacités s'appuient elles-mêmes sur le « *mirroring network* », réseau de base de la cognition sociale. Ces trois capacités (REF, TDE et empathie) sont celles que nous allons décrire ci-après. Nous allons voir aussi comment ces fonctions évoluent dans le vieillissement normal et pathologique.

2. LA RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS FACIALES

2.1. Les émotions : généralités

L'étude scientifique des émotions a débuté avec Darwin (Darwin, 1872). D'après les théories évolutionnistes, les émotions présentes chez l'humain d'aujourd'hui seraient des traits ayant contribué à améliorer le succès reproducteur de nos ancêtres (Darwin, 1872; Nesse, 1990; Tooby & Cosmides, 1990; Griffiths, 1997; 2004; Keltner et al., 2005).

Il n'existe pas de définition scientifique consensuelle de ce qu'est une émotion (Mulligan & Scherer, 2012). Kleinginna et Kleinginna (1981) ont tenté de définir ce terme à partir d'une liste de 92 définitions : « les émotions sont le résultat de l'interaction de facteurs subjectifs et objectifs, réalisés par des systèmes neuronaux ou endocriniens, qui peuvent : a) induire des expériences telles que des sentiments d'éveil, de plaisir ou de déplaisir ; b) générer des processus cognitifs tels que des réorientations pertinentes sur le plan perceptif, des évaluations, des étiquetages ; c) activer des ajustements physiologiques globaux ; d) induire des comportements qui sont, le plus souvent, dirigés vers un but adaptatif. ». Etymologiquement le mot émotion vient du latin *motio*, qui signifie mouvement. L'émotion est donc à l'origine de modifications internes (rythme cardiaque, respiration, rougeurs, sudation...) et externes (comportement de fuite, expression corporelle, expression faciale...). C'est pourquoi, d'après Ekman (1992), une émotion est une manifestation somatique de courte durée et de survenue automatique. Il a identifié six émotions primaires et universelles : **colère**, **dégoût**, **peur**, **tristesse**, **joie** et **surprise**, correspondantes à une expression faciale spécifique (Ekman, Sorenson & Friesen, 1969; Ekman & Friesen, 1976; Ekman, Friesen & Hagar; 1978; Ekman, 1992). Chacune de ces expressions faciales est associée à une configuration des muscles du visage particulière ce qui constitue les indices émotionnels permettant à autrui d'identifier ces six émotions (Ekman & Friesen, 1976; Ekman, 1992). Ekman et Friesen (1978) ont décrit tous les changements des muscles faciaux visibles (appelés unités d'action) et ont élaboré un système de codage (le Facial Action Coding System) qui associe chaque émotion à une combinaison d'unités d'action précise. Par exemple, la surprise renvoie à une combinaison d'unités d'actions impliquant un mouvement de la mâchoire, des lèvres et des sourcils (Ekman & Rosenberg, 2005). Il existe aussi des émotions dites secondaires ou complexes, comme la honte, la jalousie ou l'admiration par exemple, qui seraient issues de la combinaison d'émotions

primaires et seraient dépendantes de la culture et de l'expérience (Damasio, 1994; Nugier, 2009).

La REF est une capacité cognitive en soi, bien que très reliée aux capacités de perception des visages neutres, de mémoire des visages neutres, de mémoire des visages exprimant des émotions et des capacités cognitives en général (Hildebrandt et al., 2015). La REF est un processus rapide, intervenant généralement en moins d'une seconde (De Sonnevile et al., 2002). La REF d'autrui constitue un avantage adaptatif car les expressions faciales d'autrui représentent son état émotionnel et motivationnel, les décoder correctement permet de prédire ses intentions sur le monde, sur soi ou sur autrui (Grèzes & Dezechache, 2012) et donc de se préparer à réagir en pré-activant un répertoire de réponses comportementales potentielles (Levenson & al., 1990; Frijda, 2007). Ainsi ces émotions ont des rôles spécifiques : la REF de joie permet de comprendre que l'objet qui en est la source est agréable, au contraire du dégoût ou de la peur qui permettent de comprendre que cet objet est à éviter (Grèzes & Dezechache, 2012). La peur, lorsqu'elle est reconnue, est l'émotion qui déclenche une réponse comportementale la plus rapide car elle a une valeur adaptative supérieure aux autres (Ohman & Mineka, 2001). La colère est une autre émotion à haute valeur adaptative et est reconnue plus rapidement que les émotions positives (Pinkham et al., 2010). Les performances de REF sont hétérogènes dans la population générale. La joie est généralement l'émotion la mieux reconnue (Edwards et al., 2002; Granato et al., 2014), tandis que les autres sont plus difficiles à reconnaître, probablement en raison de confusions entre émotions proches : peur/surprise, dégoût/colère, neutre/tristesse (Edwards et al., 2002). D'autres auteurs émettent que le traitement des émotions positives serait plus facile que celui des émotions négatives (Goutte & Ergis, 2011).

2.2. Les modèles de reconnaissance et de traitement des émotions

A la suite du modèle évolutionniste (décrit précédemment), plusieurs modèles théoriques modélisant la reconnaissance des émotions ont vu le jour. La « *simulation theory* », ou théorie de la simulation, soutient l'idée que la REF résulterait de la confrontation de la simulation de l'état d'autrui à notre propre expérience (Gallese, 2003; Gallese et al., 2004; Gallese & Sinigaglia, 2011; Goldman, 2006; Goldman et de Vignemont, 2009; Niedenthal, 2007; Niedenthal et al., 2010). Ce modèle somatique stipule que la perception d'un stimulus émotionnel provoque une réponse somatique automatique (Robinson, 2003; Prinz, 2006) et s'appuie sur le fait que les personnes produisent spontanément des mimiques faciales lorsqu'elles observent les expressions faciales des autres (Dimberg, 1982; Hess et al., 1999; Hess and Fischer, 2014). Cette imitation automatique, via l'activation des neurones miroirs (Wicker et al., 2003; Winston et al., 2003; Avenanti et al., 2005; Gallese et al., 2004; Keysers et al., 2004; Singer et al., 2004), permettrait de simuler l'état émotionnel d'autrui afin d'identifier son émotion (Oberman et al., 2007; Niedenthal et al., 2010; Hess & Fischer, 2013; Künecke et al., 2014).

La grande théorie concurrente est la « *theory-theory* », ou théorie de la théorie. Ce modèle cognitiviste, stipule que le traitement des émotions, même à un niveau précoce, implique déjà un traitement cognitif en mobilisant les connaissances conceptuelles liées aux émotions (Lazarus & Folkman, 1984; Roseman, 1984; Gopnik & Meltzoff, 1997; Gopnik & Wellman, 1992; Scholl & Leslie, 1999; Scherer, 2001).

Récemment des modèles hybrides utilisant les concepts de ces deux théories ont vu le jour (Nichols & Stich, 2003, Goldman & De Vignemont, 2009, Scherer, 2009; 2013; Barlassina, 2013). Ces modèles de REF supposent que la simulation des états émotionnels d'autrui se déroule en combinaison et sous la supervision de processus cognitifs associatifs. Citons en exemple le « *component process model* » (Scherer, 2001; 2009; 2013). Dans ce modèle, le

traitement des émotions serait un processus dynamique et récursif dépendant de cinq composants chacun liés à des sous-systèmes de traitement : 1. le stimulus est évalué, en lien avec le sous-système de traitement perceptif ; 2. le répertoire d'actions potentielles en fonction de l'émotion identifiée est activé, en lien avec le sous-système exécutif ; 3. une réponse physiologique est produite (ex : rougeur), en lien avec le sous-système de « soutien » ; 4. une réponse motrice émotionnelle est produite (ex : expression faciale), en lien avec le sous-système d'action ; 5. une expérience émotionnelle subjective est produite, liée au sous-système de « surveillance ».

2.3. Mécanismes cérébraux impliqués dans la reconnaissance des émotions faciales

De même qu'il n'y a pas de structure cérébrale unique de la cognition sociale, il n'y a pas non plus de région unique de traitement des émotions (Frith, 2007). La REF s'appuie sur certaines structures cérébrales clés, quelle que soit l'émotion à identifier :

- *le gyrus fusiforme* est systématiquement impliqué puisque qu'il est activé lorsque nous observons un visage (Kanwisher et al., 1997; Adolphs, 1999).

- *l'amygdale* (Adolphs, 1999) modulerait notre perception et notre attention en privilégiant la détection des stimuli présentant une pertinence affective en agissant sur les réseaux attentionnels fronto-pariétaux (Pourtois & Vuilleumier, 2006). Elle guiderait l'attention vers la région des yeux pour faciliter la REF (Adolphs & Spezio, 2006).

- *le cortex somatosensoriel* est activée également, car, comme nous l'avons vu précédemment, dès qu'une émotion faciale est perçue elle est mimée et simulée (Pitcher et al., 2008). Cette aire corticale, en lien avec le *gyrus supramarginal* et *l'insula*, semble jouer un rôle majeur pour identifier les émotions ambiguës (Adolphs et al., 2000). Cette dernière structure cérébrale est également activée lors de la REF de manière générale en lien avec l'amygdale et paraît impliquée dans la détection de stimuli émotionnels pertinents (Tippett et al., 2018).

- *le cortex préfrontal médian* (Phan et al., 2002) joue aussi un rôle clé dans la REF en traitant les informations des stimuli émotionnels visuels relayées par l'amygdale et le cortex occipital.

Une étude récente a aussi mis en évidence une corrélation positive entre l'épaisseur corticale du gyrus frontal inférieur droit et les performances de REF chez le sujet sain (Uono et al., 2017).

Enfin, d'autres études (lésionnelles ou méta-analyses) rapportent, en plus des régions déjà citées, une intervention de la jonction temporo-pariétale, du cortex orbitofrontal, des noyaux gris centraux (en particulier le striatum et plus spécifiquement le putamen) et du cervelet (Fusar-Poli et al., 2009; Adenzato et al., 2010; Seeley, 2010; Haxby et al., 2011; Poletti et al., 2012; Day et al., 2013; Kumfor et al., 2013; Mather, 2016; Garcia-Cordero et al., 2016; Omar et al., 2016; Baez et al., 2019).

Bien qu'il n'y ait pas de région cérébrale unique dédiée à la REF en général, certaines structures ont un rôle spécifique pour l'identification de certaines émotions primaires :

- *pour la Peur*, la littérature scientifique est abondante pour désigner l'amygdale comme structure spécifique de la reconnaissance de cette émotion (Scott et al., 1997; Phan et al., 2002; Krolak-Salmon et al., 2004; Adolphs et al., 2005; Fusar-Poli et al., 2009), notamment en raison du célèbre patient SM qui était incapable de la reconnaître après une lésion bilatérale des amygdales (Adolphs et al., 1994). Comme nous l'avons vu, le rôle de cette structure cérébrale dans la REF a été discuté récemment. L'amygdale pondérerait l'orientation de l'attention vers des stimuli présentant une pertinence émotionnelle (Pourtois & Vuilleumier, 2006), c'est pourquoi elle aurait un rôle dans la détection des émotions négatives et plus particulièrement de la peur, cette dernière ayant la plus grande valeur adaptative (la détection d'un visage exprimant de la peur signifie qu'un danger est proche) et constitue donc généralement l'information la plus pertinente à traiter (Sander, 2012).

- **pour le Dégoût**, comme pour la peur, la littérature est très riche. Certains auteurs imputent la reconnaissance de cette émotion à l'insula (Krolak-Salmon et al., 2003; Fusar-Poli et al., 2009), d'autres aux noyaux gris centraux (Cancelliere & Kertesz, 1990; Phan et al., 2002; Suzuki et al., 2006) et enfin d'autres à ces deux structures conjointement (Calder et al., 2001; Wooley et al., 2015).

- **pour la Colère**, les régions cérébrales les plus reliées au traitement de cette émotion sont la région ventromédiane du cortex préfrontal, en particulier le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur (Blair et al., 1999; Blair & Cipolotti, 2000), et l'insula (Fusar-Poli et al., 2009). Le cortex somatosensoriel aurait un rôle particulier lorsque la colère ou la peur sont détectées. Celui-ci serait d'avantage activé pour ces deux émotions dans le but de préparer l'organisme à fuir ou à réagir (Pitcher et al., 2008).

- **pour la Tristesse**, l'amygdale et le pôle temporal droits (Blair et al., 1999) ainsi que le cortex cingulaire subgénéral (Phan et al., 2002) seraient les régions les plus reliées au traitement de cette émotion.

- **pour la Joie**, les noyaux gris centraux et l'amygdale sont les deux structures les plus impliquées dans le traitement de cette émotion (Breiter et al., 1996; Whalen et al., 1998; Phan et al., 2002). Le cortex orbitofrontal est également cité dans la méta-analyse de Goutte & Ergis (2011).

- **pour la Surprise**, peu d'études ont démontré une association entre la reconnaissance de cette émotion et l'implication d'une aire cérébrale en particulier. Citons tout de même Schroeder et al. (2004) qui établissent un rôle particulier du gyrus parahippocampique dans la reconnaissance de cette émotion.

Récemment, des études de neuroimagerie et de neuropsychologie ont décrit un large réseau cortico-sous cortical sous-tendant le traitement des émotions faciales comprenant les régions occipito-temporales, le cortex cingulaire, le cortex préfrontal, l'amygdale et les noyaux

gris centraux (Adolphs, 2002; Mattavelli et al., 2014; 2019). Plusieurs faisceaux de substance blanche jouant un rôle déterminant dans la REF ont ainsi été identifiés. Tout d'abord deux faisceaux de fibres d'association à longue distance qui relient les structures visuelles aux structures émotionnelles : le faisceau longitudinal inférieur et le faisceau fronto-occipital inférieur. Ils jouent un rôle majeur en permettant aux différentes structures du réseau de communiquer et d'aboutir à la REF (Unger et al., 2016) en particulier pour la peur, la colère et la tristesse (Philippi et al., 2009; Genova et al., 2014). Plus précisément, le faisceau longitudinal inférieur relie le cortex occipital avec le lobe temporal antérieur (Coad et al., 2020). Le faisceau fronto-occipital relie quant à lui la plupart des structures du réseau, en commençant dans le cortex occipital, en parcourant le lobe temporal jusqu'au faisceau unciné (autre faisceau clé du réseau), et en se terminant au niveau du cortex orbitofrontal (Coad et al., 2020). Ensuite, le faisceau unciné, qui connecte le cortex préfrontal au lobe temporal (dont l'amygdale) et qui joue un rôle majeur dans la régulation du traitement de la REF (Nguyen et al., 2017; Coad et al., 2020). Puis un autre long faisceau de fibres d'association, le faisceau longitudinal supérieur, qui relie les lobes temporal et frontal en passant par le lobe pariétal (Nakajima et al., 2020), et qui est impliqué dans la reconnaissance des émotions au sens large, qu'elles soient faciales (Philippi et al., 2009; Radoeva et al., 2012; Crespi et al., 2014), véhiculées par un récit (Crespi et al., 2016) ou par une voix (Ethofer et al., 2012; 2013). Enfin, une voie afférente reliant le pulvinar à l'amygdale faciliterait la reconnaissance de la peur (McFadyen et al., 2019).

Des études remettent en question l'idée de zones cérébrales ou même de réseaux particuliers associés au traitement d'une et/ou des six émotions primaires (Kober et al., 2008; Lindquist et al., 2012; Touroutoglou et al., 2015). Inversement d'autres études continuent d'essayer d'identifier des aires cérébrales hyper-spécialisées dans le traitement des émotions. Par exemple Lettieri et al. (2019) désignent la jonction temporo-pariétale droite comme siège de l'*emotionototy*, par analogie aux régions sensorielles, organisées selon des propriétés

psychophysiques (ex : la somatotopie, la rétinotopie, mototopie...). Ainsi, d'après ces auteurs, cette zone cérébrale serait une sorte de topographie des états émotionnels, organisée en trois gradient orthogonaux superposés spatialement permettant chacun de coder la polarité, la complexité et l'intensité d'une expérience émotionnelle.

3. LA THÉORIE DE L'ESPRIT

3.1. Définition : « les » Théories de l'Esprit

Le concept de « *Theory of Mind* » (*ToM*, TDE en français) a été introduit pour la première fois par les primatologues Premack et Woodruff (1978). Dans leur étude, ils ont montré que le chimpanzé Sarah pouvait résoudre des problèmes en comprenant quelles étaient les intentions d'un humain. Sous le terme de TDE, ces auteurs désignaient donc la capacité à comprendre les conduites des autres en s'appuyant sur la production d'inférences d'états mentaux. Le concept de TDE a beaucoup évolué depuis. Actuellement, la TDE désigne l'habileté d'inférer des états mentaux (intentions, croyances, désirs, connaissances, croyances, émotions) à soi-même et à autrui, et de les comprendre (Duval et al., 2011; Achim et al., 2013; Pinkham et al., 2014). Elle permet de mentaliser, conceptualiser et se représenter les états mentaux d'autrui en adoptant sa perspective (Premack & Woodruff, 1978). Cette aptitude vise à prédire, anticiper, juger et interpréter les actions et les intentions d'autrui dans une situation particulière afin de faciliter les interactions sociales (Duval et al., 2011; Le Gall et al., 2012). C'est donc une capacité indispensable à toute relation sociale car elle intervient dans la régulation de nos conduites lorsque nous sommes en interaction avec autrui (Duval et al., 2011). La TDE consiste donc à élaborer des pensées sur les pensées d'autrui afin de raisonner sur ce qu'autrui croit, ressent ou feint (Duval et al., 2011). Ce mécanisme de « penser sur des pensées » fait de la TDE une capacité métacognitive (Le Gall et al., 2012). Elle nécessite que le sujet ait conscience qu'il est en train de se représenter l'état mental d'une autre personne, ce qui revient

à construire une méta-représentation (Le Gall et al., 2012). Cet effort de méta-représentation fait de la TDE une fonction cognitive « coûteuse », de haut niveau (Samson, 2012; Achim et al., 2020).

Il existe plusieurs niveaux possibles de représentations, on parle alors de TDE de 1^{er} et de 2nd ordre (Perner & Wimmer, 1985). La TDE de 1^{er} ordre correspond aux inférences de type « je pense que X pense que... ». Elles permettent de nous représenter l'état mental d'autrui en prenant sa perspective et de prendre conscience qu'autrui peut avoir des représentations différentes des nôtres (Duval et al., 2011). Cette TDE de 1^{er} ordre est acquise aux alentours de 4 ans (Wimmer & Perner, 1983). La TDE de 2nd ordre correspond aux inférences de type « je pense que X pense que Y pense que... ». Autrement dit, il s'agit de l'élaboration d'une représentation mentale qu'un sujet a sur les représentations mentales d'une autre personne et nécessite donc de prendre simultanément la perspective de plusieurs personnes (Perner & Wimmer, 1985; Duval et al., 2011). Un tel niveau de représentation nécessite d'importantes ressources cognitives (Miller, 2009) et se mettrait en place vers 7-8 ans (Perner & Wimmer, 1985). Cette TDE de 2nd ordre semble indispensable à une compréhension plus précise du comportement humain (Laisney & Desgranges, 2014).

Il y a également deux types de TDE : la TDE cognitive et la TDE affective (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007; Kalbe et al., 2010). La TDE cognitive, également appelée TDE froide (Coricelli, 2005), renvoie à l'inférence de ce qu'une personne pense (Samson, 2012), alors que la TDE affective, également appelée TDE chaude (Coricelli, 2005), renvoie à l'inférence de ce que l'autre ressent (Samson, 2012). Plus précisément la TDE cognitive consiste à se représenter les connaissances qu'ont les individus sur le monde afin de comprendre et de raisonner sur leurs pensées, intentions ou croyances indépendamment de leur état émotionnel (Coricelli, 2005). Inversement, la TDE affective consiste à se représenter les états émotionnels d'autrui afin de comprendre et de raisonner sur ce qu'ils ressentent (Coricelli, 2005). La

distinction de ces deux TDE est issue d'études portant sur des patients atteints de troubles psychiatriques ou neurologiques : les patients atteints de schizophrénie ou de syndrome d'Asperger ont un déficit de TDE plus important en TDE affective qu'en TDE cognitive (Shamay-Tsoory et al., 2002), tandis que le profil de performance inverse est observé dans la MA (Gregory et al., 2002). Ces études ont permis d'identifier des dissociations au niveau des aires cérébrales impliquées dans ces deux types de TDE. Ainsi, l'inférence d'états mentaux cognitifs est liée au cortex préfrontal dorsolatéral (Kalbe et al., 2010) alors que l'inférence d'états mentaux affectifs dépend du cortex préfrontal ventromédian (Völlm et al., 2006; Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007).

3.2. Prise de perspective d'autrui et production d'inférences

Avant de pouvoir prendre la perspective d'autrui et de se représenter son état mental, il est nécessaire de percevoir et d'identifier tous les indices sociaux pertinents présents dans l'environnement tels que la direction de son regard, son expression faciale, son action ou tout autre élément contextuel significatif (Samson et al., 2004; 2007; Duval et al., 2011; Achim et al., 2013).

Comme nous l'avons vu, la capacité de TDE se développe autour de 4 ans (Wimmer & Perner, 1983). Auparavant, les enfants utilisent leur propre perspective pour inférer celle d'autrui. Ce mécanisme de pensée s'appelle le biais d'égoцентриté (Moore, 1995). Ce biais diminue au fur et à mesure que la capacité de prise de perspective d'autrui se développe (Frick et al., 2014) : avant 4 ans il n'y a pas de réelle prise de perspective d'autrui ; vers 6 ans il y a une augmentation des capacités d'inhibition du biais d'égoцентриté pour les situations les plus simples ; vers 7 ans il y a une baisse importante de l'apparition de ce biais ; à 8 ans il reste tout de même une importante hétérogénéité de fréquence d'apparition de ce biais entre les enfants. Ce biais d'égoцентриté met en évidence que pour pouvoir prendre la perspective d'autrui il

faut au préalable développer des capacités d'introspection dans le but de prendre conscience de son propre état mental (métacognition) afin de pouvoir attribuer un état mental différent à l'autre (Gallup, 1998; Humphrey, 2002). Ainsi il y aurait nécessité de prendre conscience que « soi » et « autrui » sont similaires mais séparés afin d'éviter les confusions entre les informations nous concernant de celles qui concernent autrui (Decety & Jackson, 2004). Des études chez l'adulte montrent que ce biais d'égoцентриté est toujours présent (Van Boven & Loewenstein, 2003; Birch & Bloom, 2007; Riva et al., 2016) ce qui laisse penser que les personnes sont fondamentalement égoцентриques et ont des difficultés à inhiber leur propre perspective pour se représenter l'état mental d'autrui (Royzman et al., 2013).

Pour pouvoir élaborer une inférence sur l'état mental d'autrui, il est donc nécessaire au préalable d'inhiber sa propre perspective, c'est-à-dire ses propres représentations et connaissances, afin d'adopter le point de vue d'autrui (Fliss et al., 2016).

L'élaboration d'une inférence d'un état mental est donc un processus en plusieurs étapes :

1. Nécessité d'inhiber sa propre perspective pour pouvoir adopter celle d'autrui (Samson et al., 2005; Fliss et al., 2016)
2. Orientation de l'attention vers des indices sociaux pertinents, comme le regard, les expressions faciales, la posture ou toute autre source d'information sociale significative (Samson et al., 2004; 2007; Duval et al., 2011; Achim et al., 2013).
3. Elaboration temporaire et manipulation d'une représentation (plus ou moins complexe, ex : TDE de 2nd ordre) de l'état mental d'autrui, étape plus ou moins « coûteuse » cognitivement au niveau de la mémoire de travail (Samson, 2012).
4. Accès à la mémoire sémantique en lien avec la TDE, ou « sémantique sociale », et aux connaissances sémantiques en lien avec la personne, afin de guider ses

inférences et de donner un sens au comportement d'autrui dans le contexte social identifié (Duval et al., 2012; Achim et al., 2013).

3.3. Mécanismes cérébraux impliqués dans la Théorie de l'Esprit

Comme nous l'avons vu dans la partie 1.2., la TDE recrute de nombreuses structures cérébrales réparties au sein du « *mentalizing network* ».

Dans ce réseau, certaines structures clés ont été décrites comme la **jonction temporo-pariétale** (Apperly et al., 2004; Samson et al., 2004; 2007; Saxe & Wexler, 2005; Hynes et al., 2006; Decety & Lamm, 2007; Mitchell, 2008), le **cortex préfrontal ventromédian, dorsolatéral, ventrolatéral et orbitofrontal** (Adenzato et al., 2010; Seeley, 2010; Poletti et al., 2012; Day et al., 2013; Kumfor et al., 2013; Garcia-Cordero et al., 2016; Baez et al., 2019), les **pôles temporaux** (Frith & Frith, 2003; Van Overwall, 2009), le **sillon temporal supérieur**, le **cortex cingulaire postérieur et le précunéus** (Poletti et al., 2012). D'autres auteurs y ajoutent le **gyrus frontal inférieur, l'hippocampe et le cervelet** (Adams et al., 2010; Castelli et al., 2010; Moor et al., 2012; Schiffer et al., 2013).

La différence fonctionnelle entre TDE cognitive et TDE affective s'établit au niveau du cortex préfrontal. La TDE cognitive fait appel au cortex préfrontal dorsolatéral (Kalbe et al., 2010) alors que la TDE affective implique le cortex préfrontal ventromédian (Hynes et al., 2006).

Pour la prise de perspective d'autrui, des études ont montré qu'imaginer vivre une expérience émotionnelle selon sa propre perspective ou selon la perspective d'une autre personne active des patterns similaires d'activité cérébrale (Ruby & Decety, 2004). Cette étude met en lumière le rôle fondamental des régions cérébrales impliquées dans l'inhibition de sa propre perspective et dans la distinction entre soi/autrui afin de pouvoir prendre la perspective d'autrui. Le cortex frontopolaire et le cortex cingulaire antérieur (Ruby & Decety, 2001; Decety & Jackson, 2004), le gyrus frontal inférieur droit (Vogeley, 2001) et le cortex préfrontal latéral

(Samson, 2005) sont les structures cérébrales identifiées pour inhiber « l'auto-perspective ». Le cortex pariétal droit en lien avec le cortex somatosensoriel sont les structures responsables de la différenciation entre soi et autrui lors de la prise de perspective d'autrui (Benton & Silvan 1993; Ruby & Decety, 2001; 2003; 2004). Ainsi, la prise de perspective d'autrui implique majoritairement l'activation du cortex frontopolaire et du cortex pariétal inférieur droit, avec l'intervention de l'amygdale et des pôles temporaux en situation émotionnelle (Ruby & Decety, 2004).

La région cérébrale responsable de la recherche d'indices sociaux pertinents dans l'environnement (ex : orienter l'attention dans la direction du regard d'autrui pour pouvoir se représenter ce qu'il perçoit) afin de guider et de conforter les inférences des états mentaux d'autrui, serait la jonction temporo-pariétale gauche (Samson, et al., 2004; 2007).

L'élaboration et le maintien de représentations des états mentaux d'autrui fait appel à la mémoire de travail, d'autant plus que le niveau de représentation est complexe (ex : TDE de 2nd ordre) (Samson, 2012), et implique le cortex préfrontal (Curtis & D'Esposito, 2003).

Enfin, comme nous l'avons vu, le pôle temporal, siège de la « sémantique sociale » guide nos inférences et donne un sens au comportement d'autrui (Duval et al., 2012; Achim et al., 2013).

La Figure 2 représente et résume les connaissances actuelles à propos des différentes aires cérébrales impliquées dans la TDE (Strikwerda-Brown et al., 2019).

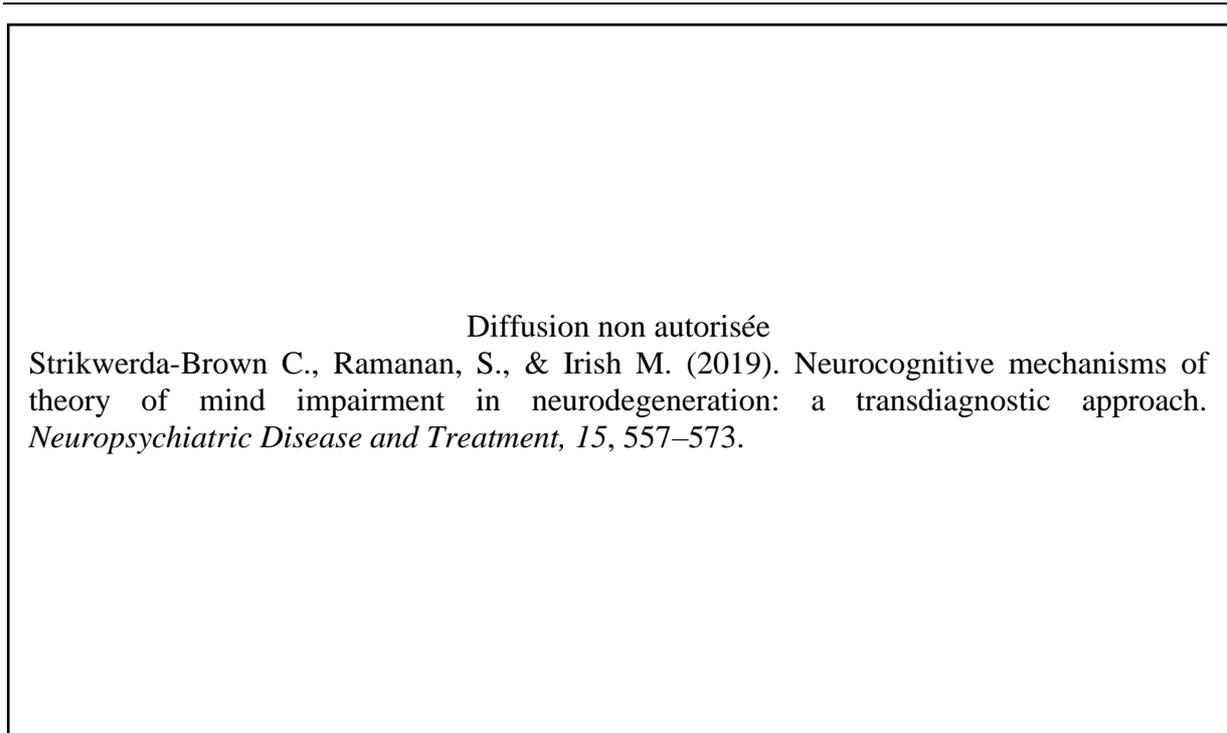


Fig. 2. Distribution des aires cérébrales de la TDE, rôle général dans le fonctionnement cognitif et rôle spécifique dans la TDE de chacune de ces aires (Strikwerda-Brown et al., 2019). Note : le bleu clair correspond aux régions médianes, le bleu foncé aux régions latérales. ACC, cortex cingulaire antérieur; ATL, pôle temporal; fIN, cortex frontoinsulaire; mPFC, cortex préfrontal médian; PCC, cortex cingulaire postérieur; TPJ, jonction temporo-pariétale.

Enfin, concernant la substance blanche, nous avons vu précédemment que le faisceau arqué et le cingulum étaient les deux faisceaux d'association soutenant le « *mentalizing network* », le réseau de la TDE (Wang et al., 2018). Le cingulum, allant du cortex préfrontal médian au cortex cingulaire postérieur, semble être le faisceau le plus important de la TDE, car il est désigné comme le « squelette » (Wang et al., 2017) à la fois du « *mentalizing network* » (Yordanova et al., 2017) et du « *default mode network* » (Van den Heuvel et al., 2008), que nous décrirons plus loin.

3.4. Liens entre Théorie de l'Esprit et les autres fonctions cognitives

Actuellement, il existe encore un débat entre les chercheurs qui considèrent la TDE comme une fonction cognitive autonome ou comme un module cognitif à part entière, et ceux qui soutiennent que la TDE est une capacité interdépendante du fonctionnement d'autres capacités cognitives (Duval et al., 2011). Les partisans d'une vision modulaire de la TDE s'appuient sur de nombreux travaux issus de la psychologie du développement (Baron-Cohen, 2001), d'études lésionnelles du lobe frontal (Happé et al., 2001) ou de pathologies neurologiques et/ou psychiatriques (Baron-Cohen et al., 2001; Gregory, 2002; Zaitchik et al., 2006), qui montrent que cette capacité se développe et/ou est préservée ou altérée indépendamment des autres fonctions cognitives. Inversement, les chercheurs qui considèrent que la TDE n'est pas une fonction autonome s'appuient sur des études de corrélations entre la TDE et d'autres capacités cognitives, et sur des études de neuroimagerie qui montrent que l'activité cérébrale liée à la TDE se superpose à celle d'autres capacités cognitives (Frith & Frith, 2003).

Liens avec les fonctions exécutives. Fonctions exécutives et TDE se développent en parallèle durant l'enfance conjointement au développement du cortex préfrontal (Pellicano, 2007). La tâche de fausses croyances est corrélée aux performances de fonctions exécutives, que ce soit chez l'enfant (Apperly et al., 2009) ou chez l'adulte (German & Hehman, 2006; McKinnon & Moscovitch, 2007; Bull et al., 2008; Apperly et al., 2009), ce qui semblerait indiquer que les fonctions exécutives soient nécessaires au fonctionnement de la TDE, en particulier pour la TDE de 2nd ordre (Miller, 2009). Parmi les différentes capacités exécutives, l'inhibition semble indispensable pour la TDE, car elle permet d'inhiber notre propre perspective, nos représentations et nos connaissances afin de pouvoir inférer un état mental à autrui (Fliss et al., 2016). Cette capacité paraît plus importante pour inférer un état mental émotionnel (Bull et al., 2008; Bailey & Henry, 2008). Les fonctions exécutives en général

semblent plus impliquées pour l'inférence d'états mentaux émotionnels que pour des états mentaux cognitifs (Bottiroli et al., 2016). La mémoire de travail, permettant de maintenir en mémoire la perspective d'autrui et de manipuler les informations nécessaires à l'élaboration d'inférences, est une autre capacité exécutive indispensable corrélée aux performances de TDE affective (Bora et al., 2006; Eddy & Hansen, 2020). Inversement, de nombreuses études menées auprès de patients cérébrolésés ou atteints de pathologies neurodégénératives mettent en évidence un lien entre syndrome dysexécutif et déficit de TDE (Stone et al., 2003; Aboulafia-Brakha et al., 2011; Henry et al., 2006; Duval et al., 2011; Ziv et al., 2011; Fliss et al., 2016 ; Ramanan et al., 2017).

Liens avec le langage. La littérature montre également un développement conjoint entre la sémantique du langage et la TDE chez l'enfant (Apperly et al., 2009). Chez l'adulte, le lien entre langage et TDE est plus subtil. La méta-analyse de Apperly et al. (2009) met en évidence que ce serait la pragmatique du langage qui interviendrait dans le raisonnement des états mentaux d'autrui.

Liens avec la mémoire épisodique. La TDE se développe aussi en interdépendance de la mémoire épisodique chez l'enfant (Perner et al., 2007). Le lien entre ces deux fonctions repose avant tout sur de nombreuses régions cérébrales en commun, en particulier lorsque l'on compare les zones cérébrales impliquées dans la mémoire autobiographique et dans la TDE (Maguire et al., 2001; Frith & Frith, 2003; Buckner & Carroll, 2007). En effet, d'après Buckner & Carroll (2007), l'évocation d'un souvenir autobiographique nécessiterait de faire appel au processus de projection de soi (dans un autre contexte spatio-temporel) tout comme la TDE (se projeter dans la perspective d'autrui).

4. L'EMPATHIE

4.1. Définition : « les » empathies

L'empathie est considérée comme une fonction indispensable pour une coexistence harmonieuse entre individus en permettant par exemple l'émergence de comportements prosociaux comme l'altruisme (Decety, 2010). Elle correspond à la capacité de partager et de ressentir les émotions des autres, et de produire des inférences sur l'état émotionnel de l'autre afin de le comprendre (Decety & Lamm, 2006). Cette aptitude nous permet de comprendre ce qu'autrui pense et ce qu'il ressent sans confusion avec soi (Decety & Lamm, 2006). Le processus empathique nécessite de reconnaître autrui comme similaire à soi tout en maintenant une distance claire entre soi et autrui (Decety & Jackson, 2004). L'empathie ne se restreint donc pas à l'appréhension du ressenti d'autrui, mais à une entité plus globale nécessitant d'identifier les émotions d'autrui, d'analyser la situation sociale (indices sociaux, normes sociales en vigueur...) et de prendre la perspective d'autrui (Shamay-Tsoory, 2011).

Tout comme pour la TDE, l'empathie n'est pas une capacité unitaire. Elle se subdivise en une composante affective et une composante cognitive (Shamay-Tsoory et al., 2004; 2009; Narme et al., 2012). L'empathie affective (ou empathie émotionnelle, contagion émotionnelle ou résonance affective) correspond à la réponse affective automatique de l'observateur en réponse à l'émotion d'autrui (Shamay-Tsoory, 2009). La perception d'une émotion activerait automatiquement les propres représentations de cette émotion chez l'observateur (Decety & Lamm, 2006), comme par exemple le fait de se sentir triste à la vue d'un visage triste. C'est un mécanisme de bas niveau à la base de la « *simulation theory* » (cf 2.2) et qui s'appuie sur les neurones miroirs (Leslie et al., 2004 ; Gallese, 2007; Gallagher, 2008). Ainsi, la perception d'une expression faciale entraîne automatiquement une imitation de cette expression, ce qui provoquerait chez l'observateur une émotion lui permettant alors d'identifier l'émotion exprimée (Dimberg et al., 2000). Ce mimétisme automatique, impliquant les mêmes réseaux

cérébraux et les mêmes muscles du visage entre la personne qui exprime une émotion et une personne qui l'observe, est nommé « l'effet caméléon » (Dimberg, 1982; Sonnby-Borgstrom, 2002; Wicker et al., 2003) et favoriserait les relations sociales (Sonnby-Borgstrom, 2002). L'intensité du partage émotionnel est régulée par les capacités d'inhibition, et peut être influencée par plusieurs facteurs comme la proximité avec la personne (Singer et al., 2006).

L'empathie cognitive correspond à la prise de perspective d'autrui et à la capacité à lui attribuer une émotion (Decety & Jackson, 2004; Decety & Lamm, 2006; Narme & al., 2010). Contrairement à la composante affective, il n'y a pas de partage du ressenti émotionnel (Decety & Jackson, 2004). C'est un mécanisme de haut niveau de traitement qui implique les fonctions exécutives, en particulier les capacités d'inhibition et de flexibilité mentale, pour inhiber son propre point de vue et attribuer à autrui des états mentaux émotionnels différents, en mobilisant l'habileté de distinction soi/autrui et la capacité à prendre la perspective d'autrui (Decety & Lamm, 2006; Narme & al., 2010). Ces capacités ont pour but de se représenter l'état mental affectif d'autrui afin de le comprendre (Shamay-Tsoory, 2011).

4.2. Mécanismes cérébraux impliqués dans l'empathie

L'empathie est donc une capacité faisant appel à la fois à l'imitation automatique d'autrui, à la prise de perspective d'autrui et au partage émotionnel. Ainsi, cette capacité hétérogène implique plusieurs réseaux du « *social brain network* » (voir 1.2) : le « *mirroring network* », engageant le gyrus frontal inférieur, le lobule pariétal inférieur, le gyrus fusiforme et le sillon temporal supérieur ; le « *mentalizing network* », centré autour de la jonction pariétale et du cortex préfrontal en particulier ; et enfin le « *empathy network* », organisé autour des structures cingulo-insulaires (Lamm et al., 2011).

Des études ont souligné le rôle clé de régions cérébrales particulières nécessaires à l'empathie en général. Nombre d'entre elles montrent que l'empathie est altérée dans des

pathologies neurodégénératives en cas d'atteinte du **cortex cingulaire antérieur** et du **cortex fronto-insulaire** (Seeley, 2010; Day et al., 2013; Kumfor et al., 2013; Cerami et al., 2014; Garcia-Cordero et al., 2016; Dermody et al., 2016; Baez et al., 2019). D'autres études lésionnelles mettent en évidence une dominance hémisphérique droite dans le traitement de l'empathie, notamment au niveau du **cortex préfrontal ventromédian** et du **cortex orbitofrontal** (Shamay-Tsoory et al., 2005), et aussi au niveau des régions **frontale médiane et temporale antérieure** (Rankin et al., 2006).

Concernant l'empathie affective plus précisément, les structures cérébrales clés identifiées sont le **gyrus frontal inférieur**, le **lobule pariétal inférieur**, ainsi que **l'insula** et le **cortex cingulaire antérieur** (rôle dans l'empathie pour la douleur) (Singer et al., 2004; Jackson et al., 2006; Shamay-Tsoory et al., 2009, Shamay-Tsoory, 2011). Une autre étude met aussi en évidence l'implication des **noyaux gris centraux** et du **lobe temporal** (Hornak et al., 2003). Rappelons que le mécanisme de partage émotionnel s'appuierait sur les neurones miroirs (Leslie et al., 2004 ; Gallese, 2007; Gallagher, 2008) localisés dans le gyrus frontal inférieur et le lobule pariétal inférieur chez l'humain (Rizzolatti et al., 2009).

Concernant l'empathie cognitive les structures cérébrales clé se situent au niveau du **cortex préfrontal**, tout particulièrement le **cortex préfrontal ventromédian et orbitofrontal** pour inférer les émotions (Hornak et al., 2003; Hynes et al., 2006; Shamay-Tsoory et al., 2007; 2009; Shamay-Tsoory, 2011), et de la **jonction temporo-pariétale** pour la prise de perspective d'autrui et la distinction soi/autrui (Shamay-Tsoory, 2011). Comme nous l'avons vu précédemment, la prise de perspective d'autrui associe aussi les structures cérébrales impliquées dans la mémoire autobiographique, à savoir le lobe temporal médian et le cortex préfrontal médian (Buckner & Carroll, 2007; Rabin et al, 2010; Shamay-Tsoory, 2011).

La Figure 3 résume les sous-processus impliqués dans l'empathie et leurs substrats neuroanatomiques (Shamay-Tsoory, 2011).

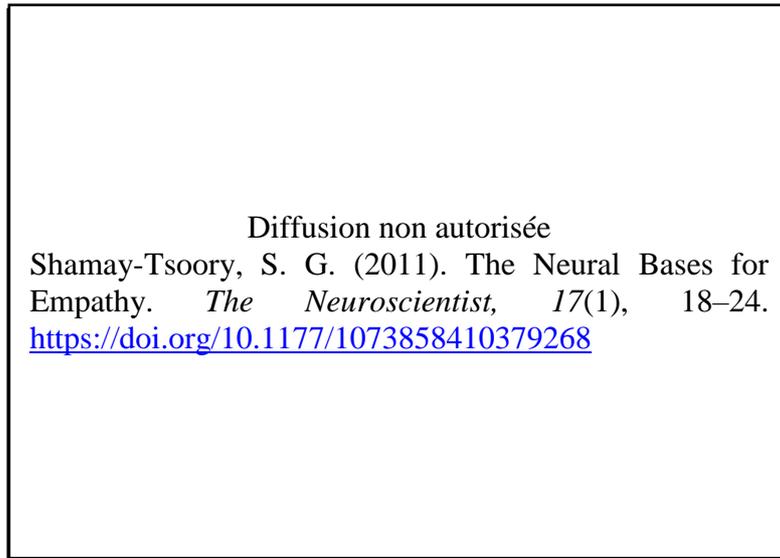


Fig. 3. Composants associés aux réseaux d'empathie cognitive et affective (Shamay-Tsoory, 2011). IFG-IPL, gyrus frontal inférieur – lobule pariétal inférieur ; ACC, cortex cingulaire antérieur ; VM, cortex préfrontal ventromédian ; TPJ, jonction temporo-pariétale ; MTL-mPFC, lobe temporal médian - cortex préfrontal médian.

4.3. Empathie / Théorie de l'Esprit / Reconnaissance des émotions faciales : liens et recouvrements

Bien que considérées comme des capacités distinctes, nous avons pu constater qu'il y avait de nombreuses similitudes, voire des chevauchements, dans la définition de l'empathie, de la TDE et de la REF. Mais aussi que ces trois capacités faisaient appel à de nombreuses aires cérébrales communes.

Au niveau conceptuel, on perçoit qu'il y a une grande proximité entre l'empathie cognitive et la TDE affective. Certains auteurs parlent d'une limite floue entre ces deux concepts (Samson, 2012), quand d'autres considèrent empathie cognitive et TDE affective comme des capacités identiques (Decety & Jackson, 2006; Dvash & Shamay-Tsoory, 2014) s'appuyant sur les mêmes réseaux cérébraux. L'empathie en général est une capacité très proche

de la TDE affective. Le *Reading the Mind in the Eye test* (RME) (Baron-Cohen et al., 2001), test de référence de la TDE affective, est corrélé avec le Quotient d'Empathie (QE) (Baron-Cohen S & Wheelwright, 2004) et l'Interpersonal Reactivity Index (Davis, 1980; 1983) questionnaires de référence pour mesurer les capacités d'empathie.

Il y aussi une grande similarité entre empathie affective et REF. Comme évoqué précédemment, « l'effet caméléon » consistant à mimer automatiquement les mimiques faciales d'autrui, est un prérequis pour le partage émotionnel (= empathie affective) mais il serait aussi un prérequis pour la REF. Ainsi la simulation de l'émotion d'autrui permettrait à la fois de la ressentir en retour et de la reconnaître, ces deux capacités étant corrélées par ailleurs (Shamay-Tsoory, 2009).

De plus, tout comme la simulation de l'émotion d'autrui est nécessaire pour la REF, la REF constitue un aspect basique de la TDE affective (Coricelli, 2005), ce qui en font deux capacités très proches (Coricelli, 2005; Henry et al., 2006; Mier et al., 2010; Turner & Felisberti, 2017; Spunt & Adolphs, 2017; Hiser & Koenigs, 2018). Ces deux capacités sont d'ailleurs corrélées (Henry, Phillips, Crawford, Ietswaart, & Summers, 2006; Turner & Felisberti, 2017) et s'appuient sur des régions cérébrales similaires (Mier et al., 2010; Spunt & Adolphs, 2017; Hiser & Koenigs, 2018).

5. COGNITION SOCIALE ET VIEILLISSEMENT NORMAL

L'avancée en âge s'accompagne de modifications physiologiques et cognitives en l'absence de maladie neurodégénérative. Le volume cérébral diminue globalement, en particulier au niveau du lobe frontal (Schneider & Pichora-Fuller, 2000; Raz, 2000; Raz et al., 2007). Le cortex préfrontal ventromédian par exemple, structure clé de la REF (Phan et al., 2002), de la TDE (Adenzato et al., 2010; Seeley, 2010; Poletti et al., 2012; Day et al., 2013; Kumfor et al., 2013; Garcia-Cordero et al., 2016; Baez et al., 2019) et de l'empathie (Hornak

et al., 2003; Hynes et al., 2006; Shamay-Tsoory et al., 2007; 2009; Shamay-Tsoory, 2011), montre des signes de dysfonctionnement vers 70 ans (Phillips et al., 2002). Des études ont mis en évidence que, pour une même tâche cognitive, comparativement aux adultes jeunes, les personnes âgées recrutent des régions cérébrales différentes ou de manière plus intense, avec une augmentation de l'activité dans le cortex préfrontal par exemple (Cabeza, 2002). Ainsi, certaines fonctions cognitives comme les fonctions exécutives, l'attention et la mémoire épisodique sont sensibles à l'avancée en âge (Salthouse et al., 2003; Stanziano et al., 2010; Staub et al., 2013; Collette & Salmon, 2014), alors que d'autres comme la mémoire sémantique le sont beaucoup moins (Rönnlund et al., 2005), avec une grande hétérogénéité entre les personnes (Krauss, 1980) principalement en raison de la réserve cognitive propre à chaque individu (Stern, 2002).

Dans cette partie, nous allons exposer l'évolution des capacités de REF, de TDE et d'empathie au cours de l'avancée en âge.

5.1. Vieillesse normale et reconnaissance des émotions faciales

Bien qu'innée et universelle (Ekman, Sorenson & Friesen, 1969; Ekman & Friesen, 1976; Ekman, Friesen & Hagar, 1978; Ekman, 1992), la capacité de REF continue à se développer lors de la petite enfance. Ainsi, les bébés sont capables de discerner joie/surprise/tristesse vers 3-4 mois, peur/surprise vers 4-6 mois (Soken & Pick, 1992) et joie/colère/peur vers 7 mois (Peltola et al., 2009). La progression de la performance de REF est constante durant l'enfance et s'accélère sous l'influence de la puberté avant de se stabiliser (Lawrence et al., 2015).

L'étude d'Olderbak et al. (2018), basée sur les réponses de 100.257 téléspectateurs d'une émission TV intitulée « Tout le Monde Joue », dans laquelle les participants devaient reconnaître des émotions faciales et répondre via leur smartphone, montre que les performances

de REF sont optimales entre 15 et 30 ans puis déclinent progressivement. Cette étude montre aussi que les femmes ont des performances de REF supérieures aux hommes tout au long de la vie. Cet avantage pour les femmes est présent dès la petite enfance (McClure, 2000) et se retrouve encore dans le grand âge (Abbruzzese et al., 2019). L'étude d'Olderbak et al. (2018) corrobore les méta-analyses qui mettaient en évidence un déclin des capacités de REF au cours de l'avancée en âge (Ruffman et al., 2008; Fortier et al., 2016), lequel débiterait entre 30 et 45 ans (Brosigle & Weisman, 1995; Kiss & Ennis, 2001; Isaacowitz et al., 2007; Mill et al., 2009; Lambrecht et al., 2012; Chaby, 2012; Olderbak, et al., 2018) et s'accélérerait vers 70 ans (Chaby, 2012). Bien que quelques études ne retrouvent pas de différence de performances de REF (Ziaei et al., 2016), une majorité montrent que les jeunes adultes sont plus performants que les adultes âgés (Leim et al., 2013; Chaby et al., 2017), que les émotions soient présentées de manière statique ou dynamique (Grainger et al., 2017).

Bien que la REF dans sa globalité décline avec l'avancée en âge, les performances de REF de chaque émotion primaire évoluent de manière hétérogène au cours du vieillissement. Ainsi la REF se dégraderait principalement pour les émotions négatives (Virtanen et al., 2017), cela étant interprété selon certains auteurs comme l'effet du biais de positivité, phénomène qui stipule que les personnes âgées auraient tendance à favoriser les émotions positives tout en rejetant les émotions négatives dans leur environnement (Kennedy et al., 2004). Néanmoins, au regard de la littérature, il n'y a pas de consensus concernant les capacités de REF de chaque émotion primaire spécifiquement :

- **pour la Peur** : la plupart des études montrent que cette émotion est moins reconnue chez les personnes âgées (Sullivan & Ruffman, 2004a; Chaby et al., 2017; Abbruzzese et al., 2019), alors qu'une étude met en évidence que la reconnaissance de cette émotion est indépendante de l'âge dès lors que les capacités cognitives restent optimales (Granato et al., 2014).

- **pour le Dégoût** : les données de la littérature sont contradictoires. Certaines études montrent que les performances de REFS s'améliorent avec l'âge (Suzuki et al., 2007; Ruffman et al., 2008), d'autres qu'elles sont stables (Granato et al., 2014; Fortier et al., 2016; Chaby et al., 2017) et d'autres qu'elles déclinent (Lambrecht et al., 2012; Suzuki & Akiyama, 2013; Carvalho et al., 2014; Demenescu et al., 2014; Guarnera et al., 2018) devenant l'une des émotions les plus difficiles à reconnaître. Pour cette émotion aussi Granato et al. (2014) stipulent que la performance de reconnaissance est stable au cours du temps dès lors que les capacités cognitives sont optimales.

- **pour la Colère et la Tristesse** : les études mettent en évidence une détérioration de la reconnaissance de ces émotions (Brosigole & Weisman, 1995; Kiss & Ennis, 2001; Isaacowitz et al., 2007; Mill et al., 2009; Lambrecht et al., 2012; Leime et al., 2013; Suzuki & Akiyama, 2013; Carvalho et al., 2014; Demenescu et al., 2014; Chaby et al., 2017; et Abbruzzese et al., 2019, pour la tristesse uniquement) faisant de la colère et la tristesse les émotions les plus difficiles à reconnaître avec l'avancée en âge.

- **pour la Joie** : les résultats des études sont également contradictoires. Certaines montrent une amélioration (Suzuki et al., 2007, Ruffman et al., 2008), une stabilité (Leime et al., 2013; Fortier et al., 2016; Chaby et al., 2017, Guarnera et al., 2018), ou une dégradation (Brosigole & Weisman, 1995; Kiss & Ennis, 2001; Isaacowitz et al., 2007; Mill et al., 2009; Lambrecht et al., 2012) des capacités de reconnaissance de la joie au cours du vieillissement. Leime et al. (2013) et Guarnera et al. (2018) indiquent que cette émotion est la plus simple à reconnaître pour les personnes âgées.

- **pour la Surprise** : la reconnaissance de cette émotion semble se dégrader au cours du temps (Abbruzzese et al., 2019).

Bien que hétérogènes, les données de la littérature semblent indiquer des capacités de reconnaissance relativement préservées pour la joie et le dégoût (tout au moins ces deux

émotions semblent plus faciles à reconnaître que les autres), déficitaires pour la colère et la tristesse (tout au moins ces deux émotions semblent plus difficiles à reconnaître que les autres) et plus légèrement déficitaires pour la peur et la surprise.

Plusieurs facteurs influant les performances de REF au cours du vieillissement ont été identifiés. Certaines études ont mis en évidence une corrélation entre les capacités cognitives et la REF (Suzuki & Akiyama, 2013; Granato et al., 2014; Murphy et al., 2019), en particulier la vitesse de traitement de l'information, l'intelligence fluide et les fonctions exécutives (Van Hooren et al., 2008; Horning et al., 2012; Circelli et al., 2013; Murphy et al., 2019). Nous avons vu que les personnes âgées étaient en difficulté pour la REF lorsque les visages sont présentés sans autre source d'information. Il semblerait que ces difficultés puissent être compensées lorsque plusieurs sources d'informations émotionnelles sont disponibles. Ainsi Chaby et al. (2015) ont montré que lorsque l'on présente les visages accompagnés d'expression émotionnelles vocales, les personnes âgées normalisent leurs performances, à l'exception de la colère. Enfin, d'autres études ont montré que les performances de REF du sujet âgé étaient corrélées positivement à la qualité de vie (Phillips et al., 2010; Abbruzzese et al., 2019) et négativement à la dépression (Phillips et al., 2010; Murphy et al., 2019)

Enfin, le vieillissement normal s'accompagne de modifications des mécanismes cérébraux impliqués dans la REF. Ainsi, Ebner et al. (2012) ont montré que les réseaux cérébraux impliqués différaient entre adultes jeunes et personnes âgées avec un recrutement supérieur du cortex préfrontal dorso-médian (surtout pour la colère). D'après ces auteurs, une émotion demanderait un effort supplémentaire de type cognitif pour être reconnue. En parallèle, il y a une diminution de la réponse neuronale pour la REF négatives au niveau du lobe temporal médian (dont l'amygdale) (Iidaka et al., 2002) et de l'insula (Fischer et al., 2005).

5.2. Vieillesse normale et Théorie de l'Esprit

Les données de la littérature sont contradictoires quant à l'évolution des performances de TDE au cours de l'avancée en âge. La première étude s'intéressant au sujet est celle de Happé et al. (1998), qui concluait à une augmentation de cette capacité avec le vieillissement. Ces résultats ont été réfutés par une autre étude (Maylor et al., 2002) dans laquelle les performances de TDE des personnes âgées étaient comparées à celles d'adultes jeunes et d'adultes d'âge intermédiaire, alors qu'elles avaient uniquement été comparées à un groupe d'adultes jeunes dans l'étude princeps. Ainsi, Maylor et al. (2002) observent que les performances du groupe de personnes âgées sont inférieures à celles du groupe d'adultes d'âge intermédiaire, indiquant un déclin des performances de TDE lors du vieillissement normal. A contrario, l'étude de MacPherson et al. (2002) ne retrouve pas de déficit de TDE dans la « tâche des faux pas », test mobilisant conjointement les capacités de TDE cognitive et affective.

Plusieurs méta-analyses mettent aussi en évidence une grande hétérogénéité des résultats, probablement en lien avec la variabilité des tests de TDE utilisés, mais elles plaident toutefois pour un effet de l'âge sur les capacités de TDE (Duval et al., 2011; Fortier et al., 2016).

Selon la littérature, ce déclin des performances concernerait la TDE de second ordre, mais pas la TDE de premier ordre (McKinnon & Moscovitch, 2007; Castelli et al., 2010) et la baisse des capacités impacterait d'avantage la TDE affective (Sullivan & Ruffman, 2004b; Slessor et al., 2007; Bailey & Henry, 2008; Ziaei et al., 2016). Une étude cependant n'a pas mis en évidence de différence significative de performance au RME entre un groupe de personnes âgées et un groupe d'adultes plus jeunes (Yildirim et al., 2020) mais a toutefois montré que les femmes âgées avaient de meilleures performances que les hommes âgés.

Plus précisément concernant les sous-processus de la TDE, il y aurait un déclin des capacités de production d'inférences (Sullivan & Ruffman, 2004b; Charlton et al., 2009) et de

prise de perspective d'autrui (McKinnon & Loscovitch, 2007; Castelli et al., 2010; Zancada-Menendez et al., 2016). Ces déclin sont conjoints à une diminution progressive de la capacité d'inhibition de l'auto-perspective (Bailey & Henry, 2008) et donc du contrôle du biais d'égoцентриté pour les états mentaux cognitifs (Inagaki et al., 2002) ou émotionnels (Riva et al., 2016). Ce biais est donc présent aux extrêmes de la vie (voir Figure 4) et serait corrélé négativement avec le développement (Steinbeis & Singer, 2014; Hoffmann et al., 2015; Riva et al., 2016), puis l'atrophie (Riva et al., 2016) du gyrus supramarginal droit.

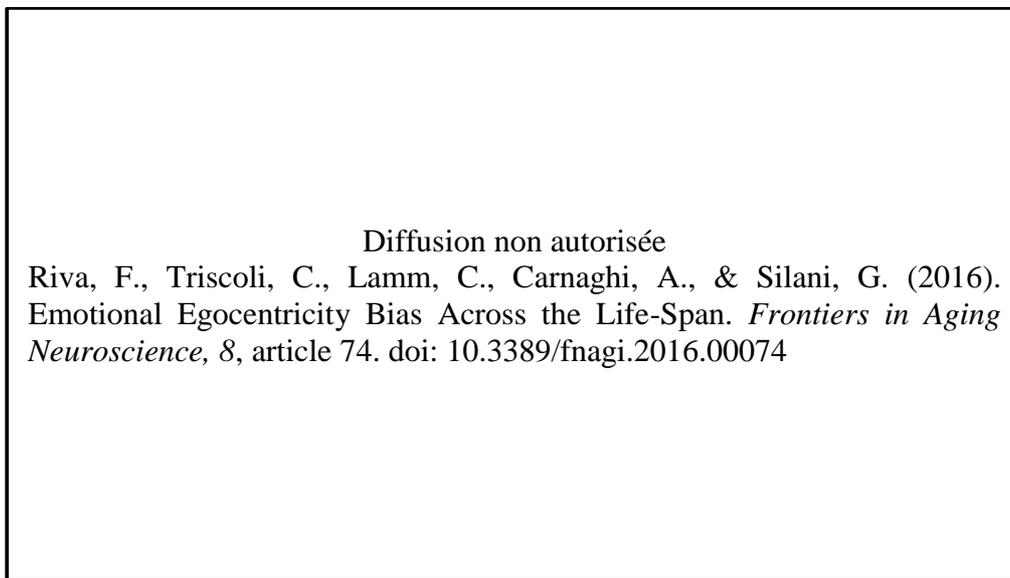


Fig. 4. Evolution du biais d'égoцентриté émotionnel au cours de la vie (Riva et al., 2016). EEB, biais d'égoцентриté émotionnel ; S.E., écart type.

Cette revue de la littérature montre donc une diminution de la TDE avec l'âge, qui semble liée à la dégradation des capacités exécutives, notamment au niveau de la capacité d'inhibition, entraînant des difficultés d'inhibition de sa propre perspective, de la production d'inférences et de la prise de perspective multiple (TDE de 2nd ordre). Néanmoins, indépendamment des fonctions exécutives, la TDE affective paraît fragilisée avec l'avancée en âge.

5.3 Vieillesse normale et Empathie

Il n'y a pas non plus de consensus dans la littérature quant à l'évolution des capacités d'empathie avec le vieillissement. Des études montrent que cette capacité reste stable (Ziaei et al., 2016) alors qu'une majorité d'autres études mettent en évidence qu'elle décline (Labouvie-Vief et al., 2010; Khanjani et al., 2015; Fortier et al., 2016; Riva et al., 2018). Les performances d'empathie au cours de la vie évolueraient selon une courbe en U inversé, avec un pic atteint entre 30 et 45 ans, avant de décroître progressivement (Labouvie-Vief et al., 2010; Fortier et al., 2016). Ce déclin des performances d'empathie au cours du vieillissement est corrélé avec une diminution de l'activité de l'insula antérieure (Riva et al., 2018).

Pour l'empathie affective, les données sont contradictoires. Des études retrouvent des capacités de partage émotionnel inférieures chez les personnes âgées (Riva et al., 2018) et d'autres supérieures (Khanjani et al., 2015) par rapports aux adultes plus jeunes.

Pour l'empathie cognitive, il semble y avoir une diminution des performances avec le vieillissement (cf. 5.2.; Khanjani et al., 2015).

6. COGNITION SOCIALE ET PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Le fait que la cognition sociale soit une capacité si distribuée, la rend très vulnérable face aux lésions cérébrales (Travers et al., 2012; Ameis & Catani, 2015). C'est pourquoi les troubles socio-cognitifs sont fréquents dans les pathologies psychiatriques et neurologiques, dont la DFT-c, la MA et la MP (Kennedy & Adolphs, 2012; Cotter et al., 2018).

6.1. La Dégénérescence Fronto-Temporale

6.1.1. Définition

La DFT-c est un phénotype de la dégénérescence fronto-temporale, elle-même étant un syndrome clinique neurodégénératif regroupant plusieurs entités neuropathologiques (DFT-Tau, DFT-TDP, DFT-FUS) (Bang et al., 2015). L'âge médian de début de la maladie se situe

entre 45 et 60 ans (Mercy et al., 2008), elle constitue la deuxième cause de démence chez l'adulte de moins de 65 ans et représente 5% des démences au-delà de 65 ans (Ratnavalli et al., 2002). La DFT-c se manifeste par une modification progressive du comportement, de la personnalité, des interactions sociales, du langage et par l'apparition de troubles affectifs (Hodges & Miller, 2001; Seeley et al., 2008; Reramecourt, 2015). De fait, cette pathologie est souvent confondue avec des troubles psychiatriques ou avec la MA (Mendez et al., 1993; Knopman et al., 2005). Contrairement à ce qui est observé dans la MA, les manifestations comportementales et affectives dominent la présentation clinique dès le début et tout au long de l'évolution de la DFT-c (Deramecourt, 2015). Au début de la maladie, il y a une dissociation nette entre une relative préservation des fonctions cognitives, à l'exception des fonctions exécutives qui peuvent être altérées de manière non spécifique, et l'intensité du tableau comportemental (Deramecourt, 2015).

Au niveau neuroanatomique, la DFT-c se caractérise par une atrophie cérébrale suivant un gradient antéro-postérieur avec une atrophie des lobes frontaux (particulièrement le cortex préfrontal ventromédian), de la partie antérieure des lobes temporaux, du gyrus cingulaire antérieur et de l'insula (Schroeter et al., 2007; Seeley et al., 2008). Une atrophie de l'amygdale, de l'hippocampe, du striatum (particulièrement le noyau caudé), du thalamus et de l'hypothalamus (Piguet et al., 2011a), à l'origine d'une diminution de la connectivité cortico-sous-corticale (Zhou et al., 2010), ont également été décrits.

Le Tableau 1 présente les critères diagnostiques du FTDC 2011 de la DFT-c (Rascovsky et al., 2011) incluant à la fois des critères cliniques comportementaux, neuropsychologiques et de neuro-imagerie.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du FTDC 2011 du variant comportemental de la Dégénérescence Fronto-Temporale (Rascovsky et al., 2011).

I. Maladie neurodégénérative
Le critère suivant doit être présent : détérioration progressive du comportement et/ou de la cognition, sur la base du suivi ou du témoignage d'un informant.
II. DFT-c possible
Trois des critères suivants doivent être présents :
<ul style="list-style-type: none"> A. Désinhibition comportementale précoce : <ul style="list-style-type: none"> - comportements socialement inappropriés - et/ou perte des convenances ou de la bienséance - et/ou actions impulsives, irréfléchies, imprudentes B. Apathie ou inertie précoce : C. Perte précoce de sympathie ou d'empathie : <ul style="list-style-type: none"> - réponses diminuées aux sentiments et besoins des autres personnes - et/ou perte d'intérêt social, détachement, émoussement des affects D. Comportements stéréotypés, persévératifs, rituels précoces : <ul style="list-style-type: none"> - mouvements répétitifs simples - et/ou comportements complexes, compulsifs ou rituels - et/ou stéréotypies du discours E. Hyperoralité et changement des goûts alimentaires : <ul style="list-style-type: none"> - changements des préférences alimentaires - et/ou gloutonnerie, consommation accrue d'alcool ou de cigarettes - et/ou exploration orale d'objets non alimentaires F. Profil neuropsychologique : <ul style="list-style-type: none"> - déficit des fonctions exécutives - avec préservation relative de la mémoire épisodique - avec préservation relative des fonctions visuospatiales
III. DFT-c probable
<ul style="list-style-type: none"> A. Critères de DFT-c possible remplis B. Avec déclin fonctionnel progressif documenté C. Avec au moins un critère de neuro-imagerie compatible : <ul style="list-style-type: none"> - atrophie frontale et/ou temporale antérieure en IRM ou scanner - ou hypoperfusion/hypométabolisme des régions frontales et/ou temporales antérieures en TEP ou SPECT
IV. DFT-c définie
<ul style="list-style-type: none"> A. Critères de DFT-c possible ou probable remplis B. Preuve histopathologique de la DLFT à la biopsie cérébrale ou en post-mortem C. Présence d'une mutation pathogène connue
V. Critères d'exclusion
Les critères A et B doivent être négatifs pour tous les diagnostics de DFT-c. Le critère C peut être positif pour la DFT-c possible, mais doit être négatif pour la DFT-c probable.
<ul style="list-style-type: none"> A. Les troubles sont mieux expliqués par une autre cause non dégénérative ou médicale B. Les troubles sont mieux expliqués par une pathologie psychiatrique C. Biomarqueurs fortement en faveur du diagnostic de MA ou autre pathologie neurodégénérative
VI. Signes additionnels
<ul style="list-style-type: none"> A. Présence de signes en faveur d'une maladie du motoneurone B. Signes moteurs en faveur d'une dégénérescence corticobasale ou d'une paralysie supranucléaire progressive C. Troubles d'identification de mots ou objets D. Troubles articulatoires E. Déficients grammaticaux significatifs

Les TDC observés dans la DFT-c peuvent être très divers. Les plus fréquents sont l'apathie, présente chez 62% à 89% des patients, et la désinhibition / impulsivité (Mendez et al., 2008; Schroeter et al., 2011; Ibáñez & Manes, 2012; Quaranta et al., 2012; Santamaria-Garcia et al., 2016; Ranasinghe et al., 2016). Apathie, désinhibition et comportements stéréotypés et/ou ritualisés (persévérations motrices ou verbales, collectionnisme, déambulation, rangement, activités répétitives) sont les TDC les plus précoces (Rascovsky et al., 2011; Deramecourt, 2015). Une hyperoralité, une modification des comportements alimentaires (appétence pour le sucré et gloutonnerie), une incurie, des idées délirantes (de type paranoïaque ou somatoforme principalement) ou encore une anosognosie sont également fréquemment présents (Rascovsky et al., 2011; Schroeter et al., 2011; Deramecourt, 2015). Des études basées sur la scintigraphie cérébrale ont établi des corrélations entre hypométabolisme de certaines régions cérébrales et TDC dans la DFT-c. Ainsi, l'apathie est liée à une diminution de l'activité cérébrale au niveau de l'aire tegmentale ventrale et du lobe frontal en général ; la désinhibition aux lobes temporaux antérieurs, au cortex orbitofrontal et à l'insula ; les troubles alimentaires au cortex orbitofrontal latéral droit et à l'insula ; l'incurie au lobe frontal gauche ; l'anosognosie, les comportements stéréotypés et la dépendance environnementale au lobe frontal droit ; les compulsions au lobe temporal antérieur gauche ; la dysthymie et l'anxiété au lobe temporal antérieur droit (McMurtagh et al., 2006; Mendez et al., 2006; Schroeter et al., 2011).

L'altération de la cognition sociale est une particularité centrale du profil clinique de la DFT-c. Ainsi, la perte d'empathie, de sympathie et des conventions sociales sont inclus dans les critères diagnostiques de la pathologie (Rascovsky et al., 2011; Piguet et al., 2011b). Le déficit de cognition sociale est sévère, global, primaire (Gregory et al., 2002; Kemp et al., 2012; Fortier et al., 2016; 2018; Christidi et al., 2018) et semble être le trouble inaugural de la DFT-c (Duclos et al., 2015). Ce profil d'atteinte de la cognition sociale dans la DFT-c permet de la

distinguer des autres pathologies neurodégénératives et psychiatriques (Gossink et al., 2018). Cette altération sévère de la cognition sociale semble liée à un déficit de perception des indices émotionnels et sociaux (Werner et al., 2007; Sturm et al., 2015; Baez et al., 2016a; Cohen et al., 2016). Elle résulte de l'atteinte de l'ensemble des réseaux du « *social brain networks* » et d'autres réseaux impliqués dans l'attention comme le réseau de la saillance (« *saliency network* », le réseau cérébral par défaut (« *default mode network* »), et le réseau attentionnel dorsal (Christidi et al., 2018). Tous ces éléments font de la DFT-c la pathologie modèle pour étudier les interactions entre traitement des émotions, cognition sociale et intéroception (Van den Stock & Kumfor, 2019).

6.1.2. *Dégénérescence Fronto-Temporale et reconnaissance des émotions faciales*

Un trouble sévère et global de REF s'observe dans la DFT-c (Snowden et al., 2003; Savitsky et al., 2004; Diehl-Schmid et al., 2007; Kipps et al., 2009; Kumfor et al., 2011; Kumfor & Piguet, 2012). Il serait le trouble apparaissant en premier au décours de la pathologie (Duclos et al., 2015) et présent que l'émotion soit présentée de manière visuelle ou auditive (expression vocale) (Kean et al., 2002; Snowden et al., 2008), statique (photo) ou dynamique (vidéo) (Johnen & Bertoux, 2019).

La REF des émotions négatives (colère, dégoût, peur et tristesse) est plus impactée que ce soit sur du matériel statique (Lavenu et al., 1999; Keane et al., 2002; Fernandez-Duque & Black, 2005; Diehl-Schmid et al., 2007; Bora et al., 2015a) ou dynamique (Werner et al., 2007; Goodkind et al., 2015).

La littérature scientifique établissant des corrélations entre déficit de la REF et régions cérébrales atrophiées et/ou hypo-activées dans la DFT-c est très riche. Celle-ci incrimine une large atteinte fronto-temporale, à dominance hémisphérique droite, avec une atteinte de

certaines structures cérébrales clés comme le cortex préfrontal (en particulier orbitofrontal et médian), les régions temporales antérieures inférieures et latérales, l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur, l'insula et le striatum (Phillips et al., 1997; Whalen et al., 1998; Blair et al., 1999; Calder et al., 2001; Fernandez-Duque & Black, 2005; Diehl-Schmid et al., 2007; Fusar-Poli et al., 2009; Adenzato et al., 2010; Seeley, 2010; Omar et al., 2011; Hsieh et al., 2012; Rorher, 2012; Day et al., 2013; Kumfor et al., 2013; Garcia-Cordero et al., 2016; Baez et al., 2019), ainsi que du faisceau unciné droit qui relie ces structures (Multani et al., 2017). Plus spécifiquement, des études ont mis en évidence qu'une atrophie du cortex orbitofrontal et insulaire pouvait conduire à un déficit relativement spécifique de la REF de la colère et du dégoût dans la DFT-c (Bertoux et al., 2012; Woolley et al., 2015). Enfin, une étude récente a montré que l'atrophie temporo-médiane antérieure (dont l'amygdale) affectait à distance le traitement des émotions dans les aires postérieures du cerveau par une hypo-activation du gyrus fusiforme (De Winter et al., 2016).

Bien que le trouble de REF soit primaire et indépendant du fonctionnement cognitif global (Bora et al., 2015a) dans la DFT-c, certaines études montrent que la performance de REF peut être modulée par certains facteurs. Ainsi, Snowden et al. (2008) ont mis en évidence une corrélation entre score de REF et performances aux tests exécutifs ; Kumfor et al. (2011) ont montré que les performances de REF étaient améliorées (en particulier pour les émotions négatives) si l'on augmentait l'intensité des émotions exprimées ; et que ces performances pouvaient même être normalisées si le patient pouvait avoir accès au contexte dans lequel l'émotion faciale était exprimée (Kumfor et al., 2018). Kumfor et al. (2011) en concluant que le déficit de REF est probablement augmenté par un déficit attentionnel.

6.1.3. Dégénérescence Fronto-Temporale et Théorie de l'Esprit

A l'instar de la capacité de REF, la TDE est sévèrement et primairement altérée dans la DFT-c, c'est-à-dire que ce trouble est présent indépendamment de l'atteinte des autres fonctions

cognitives et quel que soit le type de tâche de TDE utilisé (Snowden et al., 2003; Fliss & Besnard, 2012; Johen & Bertoux, 2019; Strikwerda-Brown et al., 2019; Van den Stock et al., 2019).

La capacité de production d'inférences serait spécifiquement déficitaire dans la DFT-c (Fliss & Besnard, 2012). La TDE affective serait plus altérée que la TDE cognitive et un test de TDE affective comme le RME a un meilleur pouvoir discriminant que des tests exécutifs afin de distinguer des patients DFT-c de patients MA et de personnes saines (Gregory et al., 2002; Torralva et al., 2007; 2009; Gleichgerrcht et al., 2010; Buhl et al., 2013; Henry et al., 2014).

Les déficits de TDE dans la DFT-c ont été corrélés à un dysfonctionnement du cortex préfrontal (médiat, ventromédiant, ventrolatéral, dorsolatéral et orbitofrontal), du cortex cingulaire antérieur, de la jonction temporo-pariétale et de l'insula (Adenzato et al., 2010; Seeley et al., 2010; Poletti et al., 2012; Day et al., 2013; Kumfor et al., 2013; Garcia-Cordero et al., 2016; Baez et al., 2019). Une étude a également mis en évidence une corrélation entre le volume du cervelet et les performances de TDE dans la DFT-c (Van den Stock et al., 2019). Le cortex fronto-insulaire, atrophié dans la DFT-c, aurait un rôle dans l'élaboration de réponses rapides et intuitives dans des contextes sociaux ambigus, et dans le réseau de la saillance, que nous détaillerons plus loin (Strikwerda-Brown et al., 2019).

La Figure 5 illustre et résume les aires cérébrales altérées intervenant dans la TDE pour la DFT-c, mais aussi pour la MA et la MP (Strikwerda-Brown et al., 2019).

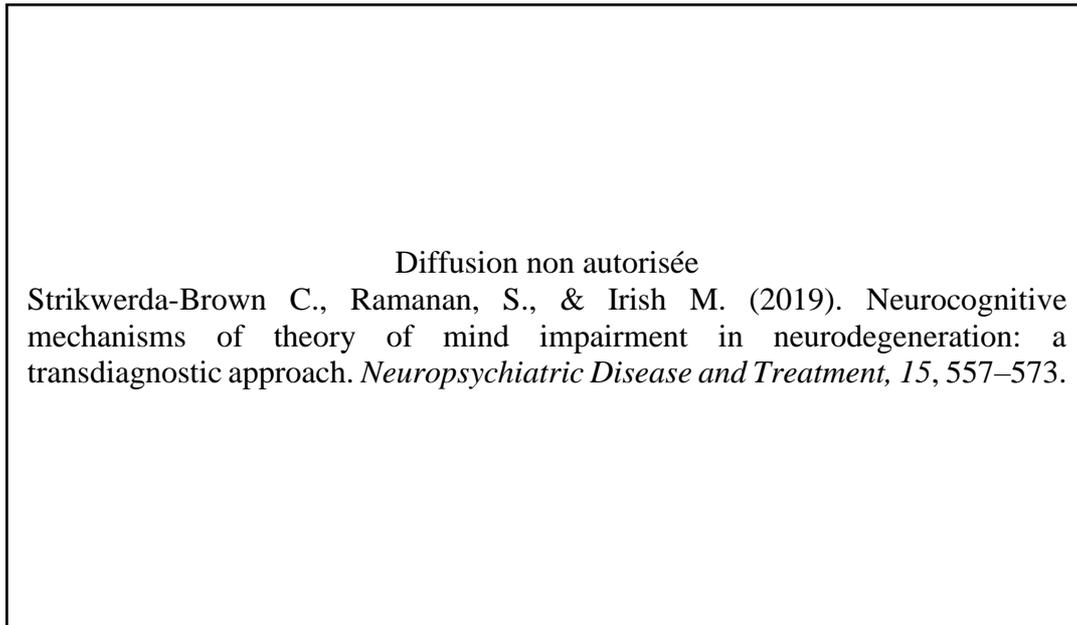


Fig. 5. Théorie de l'Esprit et aires cérébrales altérées dans la DFT-c, la MA et la MP (Strikwerda-Brown et al., 2019). ACC, cortex cingulaire antérieur ; AD, MA ; ATL, pôle temporal ; bvFTD, DFT-c ; fIN, cortex frontoinsulaire ; mPFC, cortex préfrontal médian ; PCC, cortex cingulaire postérieur ; PD, MP ; TPJ, jonction temporo-pariétale.

6.1.4. Dégénérescence Fronto-Temporale et empathie

Il y a un déficit sévère et global de la capacité d'empathie dans la DFT-c (Rankin et al., 2005; Baez et al., 2016a).

Les données de la littérature sont en revanche contradictoires quant à l'atteinte ou l'intégrité des sous processus d'empathie. Ainsi, certaines études mettent en évidence une altération de l'empathie cognitive exclusivement (Rankin et al., 2005), alors que d'autres études mettent en évidence à la fois une atteinte de l'empathie cognitive et de l'empathie affective (Baez et al., 2014; Dermody et al., 2016). D'après Baez et al. (2014), le déficit de partage émotionnel, résultant de l'atteinte de l'empathie affective, constituerait le trouble inaugural de la pathologie et conduirait ces patients à effectuer des choix égoïstes.

Ce profil d'atteinte de l'empathie dans la DFT-c serait la conséquence du dysfonctionnement du cortex fronto-insulaire, du cortex cingulaire antérieur et du lobe temporal antérieur (Seeley, 2010; Day et al., 2013; Kumfor et al., 2013; Cerami et al., 2014; Garcia-Cordero et al., 2016; Dermody et al., 2016; Baez et al., 2019).

6.2. La maladie d'Alzheimer

6.2.1. Définition

La MA est la maladie neurodégénérative la plus fréquente dans le monde et s'identifie comme la première cause de troubles cognitifs (Frisoni et al., 2010). Toutes démences confondues, elle représente 70 % des cas et constitue la première cause de démence après 65 ans (Ramaroson et al., 2003; Helmer et al., 2006). Sa prévalence est estimée à 6.4% après 65 ans (Lobo et al., 2000) et à 17.8% au-delà de 75 ans (Helmer et al., 2006).

Au niveau neuropathologique, elle se caractérise par une accumulation et une propagation de protéines bêta amyloïdes qui s'agrègent en plaques amyloïdes, suivi de l'hyperphosphorylation des protéines tau engendrant une dégénérescence neurofibrillaire (Hardy & Selkoe, 2002). Ces processus pathologiques sont associés à une cascade d'évènements pathologiques secondaires alliant réponses inflammatoires, anomalies vasculaires (dont dépôts vasculaires amyloïdes), stress oxydatif, dérégulation mitochondriale et conduisant à une perte synaptique et neuronale massive (Bateman et al., 2012; Blennow et al., 2015). Cette dégénérescence progressive débute d'abord dans les hippocampes, s'étend par la suite dans les cortex entorhinal et cingulaire postérieur, puis à l'ensemble des cortex temporal, pariétal et frontal (Frisoni et al., 2010). Il existe plusieurs phénotypes cliniques de la MA décrits dans les critères diagnostiques IWG-2 (Dubois et al., 2014) : un phénotype clinique typique et plusieurs phénotypes atypiques. Le phénotype clinique typique, présenté dans le Tableau 2, est caractérisé par un trouble inaugural, progressif et typique de la mémoire

épisode (syndrome amnésique de type hippocampique), restant dominant même aux stades plus avancés de la pathologie. S’y associent par la suite d’autres troubles cognitifs (syndrome dysexécutif, aphasie, apraxie et/ou trouble des fonctions visuo-spatiales) et des TDC.

Tableau 2 : Critères diagnostiques IWG-2 pour la maladie d’Alzheimer typique (Dubois et al., 2014).

A. Phénotype clinique spécifique
<ul style="list-style-type: none"> • Présence d’un déficit mnésique précoce et significatif (isolé ou associé avec des changements cognitifs ou comportementaux suggérant un MCI ou un syndrome démentiel) qui inclut les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ○ Changement graduel et progressif des fonctions mnésiques depuis plus de 6 mois rapporté par le patient ou un informant ; ○ Mise en évidence objective d’un syndrome amnésique de type hippocampique (peut être difficile à identifier dans les étapes modérément sévères à sévères), basé sur un déficit des performances à une tâche de mémoire épisodique spécifique pour la MA telle qu’une procédure comportant un contrôle de l’encodage et un rappel indicé.
B. Mise en évidence <i>in vivo</i> d’une pathologie d’Alzheimer (une parmi ce qui suit) :
<ul style="list-style-type: none"> • Baisse de l’Aβ-42 associée à une augmentation de la T-tau ou P-tau dans le liquide céphalo-rachidien ; • Augmentation de la rétention du traceur lors du PET amyloïde ; • Présence de la mutation autosomique dominante de pathologie d’Alzheimer (dans PSEN1, PSEN2, ou APP).
Critères d’exclusion pour une MA typique
<p><i>Historique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Début soudain • Symptômes suivants ayant lieu précocement : trouble de la marche, épilepsie, changements comportementaux importants et dominants <p><i>Caractéristiques cliniques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques neurologiques focales • Signes extrapyramidaux précoces • Hallucinations précoces • Fluctuations cognitives <p><i>D’autres causes médicales assez sévères pour rendre compte des troubles mnésiques et des symptômes liés</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Démence non Alzheimer • Dépression majeure • Pathologie cérébrovasculaire • Déficit toxique, inflammatoire et métabolique nécessitant des investigations spécifiques • Changement à l’IRM FLAIR ou T2 dans le lobe temporal médian compatible avec des atteintes vasculaires ou infectieuses

Plusieurs phénotypes cliniques atypiques sont décrits dans les critères de l’IWG-2 : la variante postérieure de la MA (incluant la variante occipito-temporale, la variante bipariétale et la variante logopénique), la variante frontale de la MA et la variante du syndrome de Down de la MA. Le diagnostic de la MA selon l’IWG-2 s’appuie sur des critères clinico-biologiques

en exigeant à la fois la mise en évidence d'un syndrome neuropsychologique spécifique (comme un syndrome amnésique de type hippocampique pour la variante typique de la MA), la présence de biomarqueurs de la MA, et la présence d'une atrophie du lobe temporal médian à l'IRM et/ou d'un hypométabolisme temporo-pariétal au TEP-18FDG. Avec l'évolution de la pathologie et l'aggravation des troubles cognitifs, la personne va peu à peu perdre son aptitude à s'engager dans des actes de la vie quotidienne (Graham et al., 2004).

Bien que les TDC ne soient pas inclus dans les critères diagnostiques, ils sont pourtant présents dès le stade débutant de la MA (Fliss & Besnard, 2012). Ils sont présents chez plus de 80% des patients MA, avec une grande variabilité inter-individuelle et une fréquence qui augmente avec l'évolution de la pathologie (McKeith & Cummings, 2005). L'apathie est le TDC le plus fréquent (Kazui et al., 2016). Au moyen de l'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI) (Cummings et al., 1994), une fréquence de 55.5% d'apathie/indifférence, 44.9% de dépression/dysphorie, 42% d'anxiété, 35% d'agitation/agressivité, 30.6% d'irritabilité/instabilité de l'humeur, 24.7% de comportements moteurs aberrants, 22% d'idées délirantes, 21.4% de troubles de l'appétit, 14.3% de troubles du sommeil, 12.4% de désinhibition, 8.5% d'hallucinations et 6.8% d'exaltation de l'humeur/euphorie sont retrouvées chez les personnes atteintes de MA (INSERM, 2007).

D'après certains auteurs, les TDC de la MA pourraient être en partie la conséquence d'un déficit de cognition sociale présent dans cette pathologie (Laisney et al., 2013). Mais, les données de la littérature vis-à-vis des capacités de cognition sociale dans la MA sont contradictoires (Fortier et al., 2018). Il semblerait cependant qu'il y ait tout de même la présence d'un trouble léger et diffus de la cognition sociale, pouvant être présent dès le stade débutant et s'aggravant au décours de la maladie, et dont l'origine serait secondaire aux troubles cognitifs (en opposition à l'origine primaire du déficit de cognition sociale dans la DFT-c) (Kemp et al., 2012; Kumfor et al., 2014; Dodich et al., 2016; Christidi et al., 2018).

6.2.2. *Maladie d'Alzheimer et reconnaissance des émotions faciales*

L'intégrité de la capacité de REF dans la MA est toujours débattue (Fortier et al., 2016). Nombre d'études ne mettent pas en évidence de déficit de REF dans la MA (Lavenu et al., 1999; Burnham & Hogervorst, 2004; Heitz et al., 2016) alors que d'autres concluent à une atteinte globale de cette capacité (Allender & Kaszniak, 1989; Albert et al., 1991; Cadieux & Greve, 1997; Shimokawa et al., 2003; McCade et al., 2011; Klein-Koerhamp et al., 2012). Certains auteurs montrent que la REF est altérée dès le stade prodromal de la pathologie (Teng et al., 2007), tandis que d'autres stipulent qu'elle est préservée au stade débutant et décline progressivement (Bertoux et al., 2015) pour être significativement altérée à un stade modéré de la maladie (Hargrave et al., 2002). Enfin des études montrent que les patients MA ont un déficit de reconnaissance des émotions sur entrée visuelle (REF) exclusivement (Cadieux & Greve, 1997; Drapeau et al., 2009), alors que d'autres mettent en évidence une atteinte de la reconnaissance des émotions quelle que soit l'entrée sensorielle, visuelle ou auditive (Goutte & Ergis, 2011; Templier et al., 2015).

D'après certaines études, il y aurait un déficit de REF dans la MA sans qu'il y ait pour autant un déficit spécifique de reconnaissance d'une émotion primaire en particulier (Klein-Koerkamp et al., 2012). Mais d'autres études au contraire ont mis en évidence une atteinte spécifique d'une émotion en particulier. La peur serait l'émotion la moins reconnue dans cette pathologie (Bediou et al., 2009), la plus précocement altérée (Cadieux & Greve, 1997; Lavenu & Pasquier, 2005), et serait confondue avec la colère au profit de cette dernière (Granato et al., 2009; Morrone et al., 2012). La colère serait également désignée comme émotion spécifiquement et précocement altérée (Brosgole et al., 1983; Brosgole & Weisman, 1995). D'autres recherches montrent une atteinte prépondérante de la reconnaissance de la tristesse (McLellan et al., 2008; Park et al., 2017) et de la surprise (Heitz et al., 2016). La REF du dégoût et de la joie seraient quant à elles préservées (Roudier et al., 1998; Henry et al., 2008; Bediou

et al., 2009; Phillips et al., 2010; Goutte & Ergis, 2011; Morrone et al., 2012). Enfin la REF du dégoût serait efficiente en raison de l'intégrité des ganglions de la base dans la MA (Henry et al., 2008), bien que des études retrouvent un déficit de sa reconnaissance (Hargrave et al., 2002; Drapeau et al., 2009). Une autre étude montre que la REF de la joie et du dégoût deviennent déficitaires lorsque l'intensité de l'émotion est diminuée de 25% (Phillips et al., 2010). Un consensus semble globalement émerger au regard d'études et méta-analyses récentes, qui reconnaît une atteinte de la REF des émotions négatives, une relative préservation du dégoût, et une préservation de la joie (Hargrave et al., 2002; Weiss et al., 2008; Drapeau et al., 2009; Guaita et al., 2009; Goutte et al., 2011; Morrone et al., 2012; Waanders-Oude et al., 2015; Park et al., 2017; Torres Mendonça De Melo Fadel al., 2018).

La cause du déficit de REF de la MA serait principalement dues à un dysfonctionnement des régions temporo-pariétales (Cadieux & Greve, 1997; Teng et al., 2007; Ossenkoppele & al., 2015). Une étude récente indique que la diminution de la REF des émotions négatives serait la conséquence d'une altération du faisceau unciné (Takahashi et al., 2020), qui relie le cortex préfrontal au cortex temporal antérieur.

6.2.3. Maladie d'Alzheimer et Théorie de l'Esprit

De nombreuses études et méta-analyses mettent en évidence une atteinte globale des capacités de TDE (Poletti et al., 2012; Freedman et al., 2013; Henry et al., 2015; Dodich et al., 2016; Moreau et al., 2016; Ramanan et al., 2017), en particulier de TDE cognitive (Laisney et al., 2013; Fliss et al., 2016), dans la MA. Ces difficultés seraient liées à la dégradation des capacités cognitives, principalement des capacités exécutives et de mémoire de travail (Ramanan et al., 2017; Chainay & Gaubert, 2020), et seraient par conséquent corrélées au niveau de difficulté et à la charge cognitive requises par les tâches de TDE (Fliss & Besnard, 2012; Fortier et al., 2016; Strikwerda-Brown et al., 2019). Ainsi, il n'y aurait pas de déficit de

TDE au stade léger de la maladie (Gregory et al., 2002) et les patients MA seraient capables de réussir des tâches cognitivement peu coûteuses comme la TDE de 1^{er} ordre (Fortier et al., 2018). Contrairement à la DFT-c, dans laquelle le déficit de TDE est primaire, le déficit de TDE dans la MA serait donc secondaire aux troubles cognitifs (Fliss et Besnard, 2012). Cette atteinte progressive de la TDE cognitive augmenterait la vulnérabilité sociale des personnes MA, ces dernières devenant de moins en moins compétentes pour reconnaître l'intention de tromperie d'autrui (Yamaguchi et al., 2019).

Plusieurs études viennent toutefois contrebalancer ces conclusions. Cosentino et al. (2014), d'après le suivi d'une cohorte de 517 MA pendant 5.5 ans, concluent à une dégradation de la cognition sociale (dont de la TDE) au cours de la maladie indépendamment de la dégradation des autres capacités cognitives. Heitz et al. (2016) ne retrouvent pas de différence de performances de TDE affective ou cognitive entre MA et personnes âgées saines à plusieurs tâches de TDE : RME, la tâche des Faux Pas et la Mini SEA. D'autres études encore indiquent la présence d'un déficit isolé de la TDE affective (Modinos et al., 2009) en raison de difficultés pour inférer les états émotionnels d'autrui (et leurs expressions faciales), même en tâche de TDE de 1^{er} ordre (Shimokawa et al., 2001; Torres et al., 2015; Sava et al., 2018). Ces derniers résultats sont eux aussi en contradiction avec ceux d'auteurs ayant démontré que la TDE affective était préservée, même dans le phénotype à forme frontale de la MA (Duclos et al., 2017) et que les capacités d'inférence d'états mentaux émotionnels étaient efficaces (Shany-Ur et al., 2012; Freedman et al., 2013; Goodkind, et al., 2015).

Au niveau neuroanatomique, le déficit de TDE présent dans la MA semble corrélé principalement au dysfonctionnement de la jonction temporo-pariétale (et de manière plus étendue au sillon temporal supérieur, cortex pariétal inférieur, au précunéus et au cortex cingulaire postérieur) (Poletti et al., 2012; Strikwerda-Brown et al., 2019), et à moindre mesure à l'hippocampe et au cervelet (Strikwerda-Brown et al., 2019), régions clés impliquées dans la

production d'inférences et dans le maintien d'une représentation de l'état mental d'autrui. Voir Figure 5.

6.2.4. Maladie d'Alzheimer et empathie

L'efficacité de la capacité d'empathie dans la MA est toujours débattue dans la littérature (Fortier et al., 2016). Outre l'hétérogénéité des résultats concernant l'empathie cognitive (correspondant à la TDE affective que nous avons décrit dans la partie 6.2.3), peu d'études se sont intéressées à la capacité d'empathie affective dans la MA. Contrairement à la DFT-c, il semblerait que l'empathie affective soit préservée dans la MA (Dermody et al., 2016), et qu'un déficit de cette capacité corresponde à une détérioration des réseaux fronto-insulaires et des structures temporales, régions indispensables au contrôle et au traitement des informations sociales (Dermody et al., 2016).

6.3. La maladie de Parkinson

6.3.1. Définition

La MP est la deuxième pathologie neurodégénérative la plus commune (Hughes et al., 1992; Chaudhuri et al., 2011) et touche un peu plus de 1% des personnes au-delà de 60 ans (De Lau & Breteler, 2006).

C'est une α -synucléinopathie, c'est-à-dire une maladie neurodégénérative caractérisée par l'accumulation pathologique d'agrégats d' α -synucléine au niveau des neurones, des fibres nerveuses ou des cellules gliales à l'origine de lésions nommées LRP (*Lewy-Related α -synucléin Pathologies*) (McCann et al., 2014). Cette dégénération impacte les neurones dopaminergiques de la substance noire, du striatum, du thalamus et des noyaux sous-thalamiques (Wolters, 2009). La déplétion en dopamine altère le fonctionnement des ganglions de la base et se manifeste cliniquement par des « symptômes moteurs », à savoir : tremblement

de repos, bradykinésie et hypertonie (symptômes constituant le syndrome extrapyramidal), mais également instabilité posturale, hypomimie, dysarthrie, dysphagie, sialorrhée, perte du ballant du bras, marche à petits pas, difficulté à se lever d'un fauteuil ou à se retourner dans le lit, reflexe naso-palpébral persistant, blépharospasme et dystonie (Taylor et al., 1986; Hornykiewicz & Kish, 1987; Hughes et al., 1992; Jankovic, 2008; Wolters, 2009; Chaudhuri et al., 2011). Les autres symptômes de la MP sont rassemblés sous le terme « symptômes non-moteurs », comprenant des troubles cognitifs et neuropsychiatriques (lesquels seraient principalement la conséquence de la désafférentation du cortex frontal en raison de l'atteinte des boucles sous-corticofrontales (Wolters, 2009)), mais également des symptômes sensoriels (anosmie, agueusie, douleurs et paresthésies), une dysautonomie, une perte de poids et des troubles du sommeil (Hughes et al., 1992; Jankovic, 2008; Chaudhuri et al., 2011). Les critères diagnostiques cliniques de la MP selon la MDS (2015) sont présentés dans le Tableau 3.

Le fonctionnement cognitif décline dans la MP (Litvan et al., 2012; Svenningsson et al., 2012), avec une prévalence de démence de 75% après 10 ans d'évolution (Aarsland & Kurz, 2010), et de 83% après 20 ans (Hely et al., 2008). Le déficit cognitif peut être présent dès la phase précoce de la maladie (MP-MCI) et concerne les fonctionnements exécutifs, la mémoire de travail et les fonctions attentionnelles avec un impact sur la mémoire épisodique et le langage, ainsi que les fonctions visuo-spatiales (Ballard et al., 2002; Wesnes et al., 2005; Emre et al., 2007; McKinlay et al., 2010; Archibald et al., 2013; Hodgson et al., 2019). L'atteinte du fonctionnement attentionnel est diffuse, avec à la fois un déficit d'attention soutenue et focalisée, mais aussi la présence de fluctuations et d'un ralentissement (Ballard et al., 2002; Wesnes et al., 2005; Emre et al., 2007). L'altération du fonctionnement exécutif est corrélée avec la réduction du volume des régions fronto-striatales (Filoteo et al., 2014) et avec le niveau de dysfonctionnement dopaminergique du réseau fronto-striatal (Goldman et al., 2014). Les troubles des fonctions postérieures (visuo-spatiaux en particulier) seraient liés aux dépôts

corticaux de corps de Lewy (Goldman et al., 2014). Les difficultés mnésiques seraient la conséquence d'une réduction de volume des régions temporales médianes et de l'amygdale (Filoteo et al., 2014).

Tableau 3 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson de la MDS 2015 (Postuma et al., 2015).

Critères de diagnostic cliniques de la MDS (2015)
<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonisme : bradykinésie associée à une rigidité ou à un tremblement de repos. • Maladie de Parkinson établie sur le plan clinique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Absence de critères d'exclusion absolus ○ Aucun « signal d'alarme » ○ Au moins 2 des critères soutenant la catégorisation • Maladie de Parkinson probable sur le plan clinique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Absence de critères d'exclusion absolus ○ Présence de 1 ou 2 « signaux d'alarme » contrebalancés par un nombre égal de critères soutenant la catégorisation
Critères d'exclusion absolus
<ul style="list-style-type: none"> • Signes cérébelleux • Paralysie du regard supranucléaire • Diagnostic de DFT-c établi • Parkinsonisme restreint aux membres inférieurs uniquement pendant > 3ans • Traitement par un antidopaminergique, ou avec des agents diminuant les taux de dopamine • Absence de réponse à la lévodopa • Perte cortico-sensorielle • Aucun signe de déficit dopaminergique sur l'imagerie fonctionnelle • Autre affection induisant le syndrome parkinsonien
Signaux d'alarme
<ul style="list-style-type: none"> • Détérioration rapide de la marche • Absence de progression des symptômes moteurs pendant 5 ans • Dysfonctionnement bulbaire précoce • Dysfonction respiratoire • Insuffisance autonome sévère précoce • Chutes récurrentes dues à la perte d'équilibre précoces • Flexion du cou en avant disproportionnée • Absence de caractéristiques non motrices fréquentes de la maladie pendant > 5 ans • Signes de la voie pyramidale • Présentation symétrique bilatérale
Critères étayant la catégorisation
<ul style="list-style-type: none"> • Une réponse positive claire et spectaculaire au traitement dopaminergique • Dyskinésies induites par la lévodopa • Documentation de tremblement de repos d'un membre • Un test diagnostique positif de perte de l'olfaction ou dénervation sympathique cardiaque sur la scintigraphie

Les TDC sont fréquents dans la MP (Bodden et al., 2010a; Rihmer et al., 2014; Den Brok et al., 2015) avec, par exemple, une fréquence de 40% de syndrome dysexécutif

comportemental (Narme et al., 2013). Apathie, dépression et anxiété seraient présentes dès le stade débutant de la pathologie (Weintraub et al., 2015), alors que les manifestations psychotiques (hallucinations visuelles, illusions, idées délirantes) et les troubles du sommeil apparaîtraient plus tardivement (Emre et al., 2007), en association avec des difficultés du traitement des informations émotionnelles faisant suspecter une atteinte de la cognition sociale (Bodden et al., 2010a).

Concernant la cognition sociale en général, plusieurs méta-analyses récentes concluent à un déficit global et léger bien qu'il existe de nombreux résultats hétérogènes (Christidi et al., 2018; Fortier et al., 2018). Ce déficit serait la conséquence de l'atteinte des boucles sous-corticofrontales, en particulier la boucle striato-orbitofrontale et la boucle striato-frontale dorsolatérale (Kemp et al., 2012).

6.3.2. Maladie de Parkinson et reconnaissance des émotions faciales

La littérature récente concernant les capacités de REF dans la MP est riche. Quelques études ne retrouvent pas de trouble de la REF (Caekebeke et al., 1991; Adolphs et al., 1998; Madeley et al., 1995; Pell & Leonard, 2005; Ille et al., 2016), mais la majorité d'entre elles, bien que les résultats soient hétérogènes, mettent en évidence un déficit de REF dans cette maladie (Fortier et al., 2016; 2018), avec plus particulièrement une atteinte globale de cette capacité (Beatty et al., 1989; Blonder et al., 1989; Ariatti et al., 2008; Gray & Tickle-Degnen, 2010; Narme et al., 2011; 2013; Herrera et al., 2011; Enrici et al., 2015; Xi et al., 2015; De Risi et al., 2017; Waldthaler et al., 2019; Shaiei et al., 2020; Mattavelli et al., 2021). Ce trouble serait très précoce dans la MP (Seubert-Ravelo et al., 2021; Mattavelli et al., 2021) et la REF serait également altérée lorsque les émotions faciales sont présentées de manière dynamique (Paulman & Pell, 2010; McIntosh et al., 2015; Argaud et al., 2016). Quelques données viennent toutefois nuancer ce dernier point avec une étude qui ne met pas en évidence de différence de

performance de REF entre sujets contrôles et participants MP (Bek et al., 2020), et d'autres études qui montrent que les performances des participants MP sont meilleures en REF dynamique par rapport à une REF statique (Kan et al., 2002; Shafiei et al., 2020).

De nombreux auteurs ont établi un lien entre déficit de REF et hypomimie (conséquence à la bradykinésie faciale) dans la MP. En effet, l'hypomimie entraîne une diminution de l'expression des émotions faciales (Simons et al., 2003; 2004; Bologna et al., 2013) et une diminution de la réponse physiologique face à un stimuli émotionnel (Péron et al., 2012), qui pourraient contribuer au déficit de REF (Tickle-Degnen & Lyons, 2004; Alegre et al., 2011; Péron et al., 2012; Ricciardi et al., 2017). Une méta-analyse a d'ailleurs mis en évidence dans la MP une corrélation entre capacité à reconnaître une émotion et capacité à en produire (Gray & Tickle-Degnen, 2010).

Le déficit de REF concernerait les émotions négatives (dégoût, peur, tristesse et colère) dès le stade précoce de la maladie (Assogna et al., 2008; Gray & Tickle-Degen, 2010; Baggio et al., 2012; Kemp et al., 2012; Kalampokini et al., 2016; Sedda et al., 2017; Argaud et al., 2018; Coundouris et al., 2019; Shafiei et al., 2020), puis la joie et surprise à des stades plus tardifs de la maladie (Lin et al., 2016). Plus en détails, le dégoût et la peur seraient les émotions les moins reconnues (Lachenal-Chevallet et al., 2006; Assogna et al., 2008; Kalampokini et al., 2016), qu'elles soient présentées visuellement (REF) ou auditivement (prosodie) (Ariatti et al., 2008; Goutte & Ergis, 2011). Certains auteurs ont mis en évidence un déficit spécifique de REF du dégoût (Suzuki et al., 2006; Sedda et al., 2017; Fortier et al., 2018) quel que soit le niveau d'intensité auquel cette émotion est présentée (Assogna et al., 2010). D'autres auteurs au contraire désignent la peur comme émotion la plus impactée (Mattavelli et al., 2021). Moins nombreux sont ceux qui indiquent que les difficultés concernaient principalement la REF de la colère (Narme et al., 2011; Fortier et al., 2018; Waldthaler et al., 2019) ou de la tristesse (Ariatti

et al., 2008). Enfin, lorsque seuls les yeux sont visibles, il n'y a que les émotions de dégoût et de joie qui sont moins bien reconnues (Wagenbreth et al., 2016).

Au niveau des mécanismes neurologiques impliqués, un lien direct a été établi entre déplétion en dopamine dans les ganglions de la base et dans l'amygdale, et déficit de REF dans la MP (Lachenal-Chevallet et al., 2006; Gray et al., 2010). Le dégoût est d'ailleurs mieux reconnu par les patients MP sous L-Dopa par rapport aux patients MP sans traitement (Sprengelmeyer et al., 2003). Par ailleurs d'autres dysfonctionnements (atrophie et/ou hypoactivité) de régions cérébrales associés à l'altération de la REF dans la MP ont été décrits au niveau de l'amygdale, du cortex orbitofrontal, du gyrus frontal supérieur et du gyrus cingulaire postérieur (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009; Baggio et al., 2012; Péron et al., 2012; Robert et al., 2014; Wabnegger et al., 2015; Heller et al., 2018), ainsi qu'une augmentation de l'activité du cortex somatosensoriel (Wabnegger et al., 2015). Quelques particularités supplémentaires ont été mises en évidence lors de la REF du dégoût, de la tristesse et de la colère avec un dysfonctionnement du gyrus postcentral, du gyrus fusiforme droit, du striatum ventral, du cortex subgenuel et du cortex cingulaire antérieur (Baggio et al., 2012). Enfin, la diminution de la REF de la tristesse serait aussi une conséquence de l'atteinte du faisceau fronto-occipital droit dans sa partie frontale, où il rejoint le faisceau unciné (Baggio et al., 2012).

Il existe plusieurs données contradictoires dans la littérature vis-à-vis des facteurs influençant le déficit de REF dans la MP. Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation entre le stade de la pathologie et le niveau d'altération de la REF (Pietsching et al., 2016; Argaud et al., 2018; Mattavelli et al., 2021). Ces résultats sont contredits par de nombreux auteurs qui concluent que le trouble de la REF est indépendant des aspects cliniques de la maladie (sévérité, durée d'évolution, niveau de l'atteinte motrice) (Gray & Tickle-Degnen, 2010; Enrici et al., 2015; Coundouris et al., 2019; Shafiei et al., 2020; Seubert-Ravelo et al.,

2021). D'autres études ont établi un lien entre niveau d'atteinte du fonctionnement cognitif et REF dans la MP (Assogna et al., 2008; Gray et al., 2010; Mattavelli et al., 2021). Plus précisément, les performances de REF seraient corrélées avec les fonctions exécutives, la vitesse de traitement et la mémoire de travail (Assogna et al., 2008; Gray & Tickle-Degnen, 2010; Mattavelli et al., 2021), les fonctions visuo-spatiales et visuo-perceptives (Narme et al., 2011; Marneweck & Hammond, 2014; Mattavelli et al., 2021) et la capacité de traitement configural des visages (Narme et al., 2011). Toutefois, tous ces résultats sont contredits par des études montrant que les capacités de REF dans la MP sont indépendantes de l'atteinte de la cognition en général (Herrera et al., 2011; Narme et al., 2013; Alonso-Recio et al., 2014; Enrici et al., 2015; Pietschnig et al., 2016; Seubert-Ravelo et al., 2021), de l'atteinte exécutive (Saenz et al., 2013; Enrici et al., 2015), attentionnelle (Herrera et al., 2011; Alonso-Recio et al., 2014; Pietschnig et al., 2016) et de la capacité de traitement des visages (Gray & Tickle-Degnen, 2010). Enfin, une corrélation entre TDC et capacité de REF dans la MP a été établie (Narme et al., 2013), en particulier pour l'apathie (Martinez-Corral et al., 2010; Robert et al., 2014). Ces résultats sont aussi en contradiction avec des auteurs ne mettant pas en évidence de lien avec les TDC, dont l'apathie (Enrici et al., 2015) et la dépression (Gray & Tickle-Degnen, 2010; Saenz et al., 2013; Enrici et al., 2015; Pietschnig et al., 2016; De Risi et al., 2017).

6.3.3. Maladie de Parkinson et Théorie de l'Esprit

Un déficit global de la TDE est observé dans la MP (Bodden et al., 2010b; Roca et al., 2010; Santangelo et al., 2012; 2014; Poletti et al., 2013; Xi et al., 2015; Seubert-Ravelo et al., 2021). Ce déficit serait primaire et léger (Strikwerda-Brown et al., 2019), présent dès le stade précoce de la maladie (Bora et al., 2015b; Fortier et al., 2016), chez les patients avec ou sans dopa-thérapie (Roca et al., 2010; Yu et al., 2012).

Plus précisément, il semblerait que le profil d'atteinte de la TDE dans la MP soit l'opposé de celui de la MA, à savoir une atteinte prépondérante de la composante affective avec une composante cognitive fragilisée, dépendante du coût cognitif de la tâche (atteinte de la TDE de 2nd ordre) (Fliss & Besnard, 2012; Narme et al., 2013). Néanmoins, les résultats sont une nouvelle fois hétérogènes, avec des études mettant en évidence le profil inverse, à savoir un déficit de TDE cognitif et une fragilité de la TDE affective (Coundouris et al., 2020). En utilisant le RME comme tâche de référence de TDE affective, certains auteurs retrouvent un déficit dans la MP (Enrici et al., 2015), d'autres pas (Kemp et al., 2012) et d'autres encore montrent que les performances sont préservées au stade précoce mais altérées à un stade plus tardif de la maladie (Yu et al., 2018).

Les troubles de TDE dans la MP sont majoritairement imputables à une atteinte des faisceaux fronto-pariétaux du « *mentalizing network* », en particulier le faisceau longitudinal supérieur, avec atteinte associée du gyrus cingulaire antérieur, du gyrus frontal médian et inférieur, du gyrus fusiforme, du gyrus temporal supérieur, du gyrus pré et post-central, du lobe occipital et pariétal (Péron et al., 2010; Díez-Cirarda et al., 2015; Strikwerda-Brown et al., 2019). L'atteinte prédominante de la TDE affective dans la MP serait compatible avec le déficit amygdalien (Péron et al., 2009).

Ce déficit de TDE dans la MP serait présent précocement (Bora et al., 2015b), indépendamment du stade et de la sévérité de la maladie (Roca et al., 2010; Santangelo et al., 2012; 2014; Poletti et al., 2013; Xi et al., 2015), des autres variables cliniques (notamment motrices) (Seubert-Ravelo et al., 2021), des autres troubles cognitifs (Roca et al., 2010; Enrici et al., 2015; Seubert-Ravelo et al., 2021) et des TDC (anxiété, dépression et apathie) (Roca et al., 2010; Enrici et al., 2015). D'autres auteurs au contraire concluent à des résultats opposés en stipulant que le déficit de TDE dans la MP est corrélé à la durée d'évolution de la maladie (Chen et al., 2018), aux symptômes moteurs (Nobis et al., 2017), au dysfonctionnement exécutif

(Santangelo et al., 2012; Yu et al., 2012; Costa et al., 2013; Bora et al., 2015b; Nobis et al., 2017; Strikwerda-Brown et al., 2019), aux TDC (Narme et al., 2013), notamment l'apathie (Bodden et al., 2010b; Santangelo et al., 2012), et à la qualité de vie (Bodden et al., 2010b; Santangelo et al., 2012).

6.3.4. Maladie de Parkinson et empathie

Les capacités d'empathie sont réduites dans la MP (Narme et al., 2013) dès le stade précoce (Fortier et al., 2016). L'empathie cognitive, correspondant à la TDE affective, est altérée (voir partie 6.3.3) tandis que la méta-analyse de Coundouris et al. (2020) semble indiquer que l'empathie affective est préservée.

7. CONSÉQUENCES D'UN DEFICIT DE COGNITION SOCIALE DANS LA VIE QUOTIDIENNE

7.1. Les troubles du comportement

La présence de TDC en conséquence d'un trouble de la cognition sociale a longtemps été un lien seulement inféré (Adolphs, 2003; Frith, 2008). Ce sont les études des populations atteintes de troubles psychiatriques, dont la schizophrénie en particulier, et de lésions cérébrales acquises qui ont principalement permis d'établir un lien direct entre trouble de la cognition sociale et production de TDC (Georgieff, 2005; Couture et al., 2006; Hogeveen et al., 2016; Yassin et al., 2017). Un trouble de la cognition sociale contribue ainsi à l'isolement du patient de ses proches (Georgieff, 2005). Ce lien a aussi été établi récemment dans les maladies neurodégénératives via l'étude de la DFT-c (Torralva et al., 2009; Ibáñez & Manes, 2012; Santamaria-Garcia et al., 2016). Les TDC les plus fréquents dans cette maladie, à savoir l'apathie, l'impulsivité et la désinhibition, sont associés à des difficultés implicites d'interactions sociales et à une altération du traitement des indices sociaux suggérant une

interaction étroite entre cognition sociale et TDC (Ibáñez & Manes, 2012; Santamaria-Garcia et al., 2016).

De nombreuses études sur des patients atteints de troubles psychiatriques ont quant à elles mis en évidence un lien plus précis entre capacités de REF, fonctionnement social, qualité des relations sociales et qualité de vie (Carton et al., 1999; Kornreich et al., 2002; Hofer et al., 2009; Janssens et al., 2012; Kordsachia et al., 2017). Le déficit de REF et d'expression des émotions affecterait les capacités de communication, et par conséquent les relations sociales (Kordsachia et al., 2017). Dans la MA, plusieurs études ont établi une corrélation négative entre REF et TDC en utilisant l'échelle NPI (Shimokawa et al., 2001; Templier et al., 2015). Le même type de lien a été mis en évidence dans la MP (Clark et al., 2008; Narme et al., 2013), maladie pour laquelle le déficit de REF a été corrélé à des difficultés interpersonnelles telles qu'un faible désir d'aller vers les autres, un sentiment de déconnexion sociale, des plaintes et des frustrations vis-à-vis des relations sociales devenues faiblement satisfaisantes (Clark et al., 2008; Buxton et al., 2011). Il semblerait que l'apathie et la désinhibition soient les deux troubles du comportement les plus corrélés au déficit de REF (Kempnich et al., 2018).

L'étude princeps de Gregory et al. (2002) a mis en évidence une corrélation entre déficit de TDE et TDC (évalués avec le NPI) dans la DFT-c et la MA. Cette corrélation a été retrouvée dans de nombreuses autres études et également dans la MP. La méta-analyse de Strikwerda-Brown et al. (2019) met par exemple en évidence une corrélation entre performances de TDE et TDC sociaux dans la MA, et une corrélation entre les performances de TDE et apathie dans la MP avec un impact sur les comportements sociaux (perte de motivation pour les activités sociales, perte de motivation à prendre la perspective d'autrui). Cette méta-analyse retrouve aussi un trouble du jugement moral dans la DFT-c et la MP, une augmentation de la criminalité (37% à 54% dans la DFT-c, 4,5% à 12% dans la MA), et une augmentation de la crédulité en

raison de difficultés à détecter le mensonge et à évaluer le risque d'une décision lorsque la TDE est altérée.

Enfin, concernant le lien entre TDC et empathie, une étude menée auprès de personnes atteintes de dépression majeure a montré qu'elles attribuent une intensité de douleur à autrui inférieure par rapport à un groupe contrôle (Fujino et al., 2014). Ce manque d'empathie entraîne un décalage avec autrui à l'origine d'un manque de tact, entraînant lui-même des comportements sociaux inadaptés, tels qu'observés dans la MA par exemple (Strikwerda-Brown et al., 2019).

7.2. Le fardeau de l'aidant

Les TDC sont la cause principale du fardeau de l'aidant familial d'une personne atteinte de maladie neurodégénérative (Finkel et al., 1996; Andrieu et al., 2003; Boutoleau-Bretonnière & Vercelletto, 2009). Contrairement au niveau de perte d'autonomie fonctionnelle, ils sont corrélés à un fardeau plus lourd (Andrieu et al., 2003; Boutoleau-Bretonnière & Vercelletto, 2009). A niveau de perte d'autonomie équivalent entre un groupe de personnes atteintes de MA et un autre atteintes de DFT-c le fardeau est significativement plus important chez les aidants familiaux de personnes atteintes de DFT-C pour lesquelles les TDC sont beaucoup plus importants (De Vugt et al., 2006; Riedijk et al., 2006; Vercelletto et al., 2006). De plus la présence de TDC augmente significativement le risque d'hospitalisation, ce qui constitue également une source majeure de stress pour l'aidant (Voisin et al., 2010).

Parmi les TDC présents dans la DFT-C, la MA ou la MP, certains ont été identifiés comme des facteurs majeurs d'épuisement de l'aidant. La présence d'une désinhibition par exemple serait prédictive du fardeau de l'aidant (Cheng, 2017). D'autres auteurs pointent le rôle de l'apathie (De Vugt et al., 2006). Enfin, deux méta-analyses identifient l'irritabilité, les comportements moteurs aberrants, l'agitation, les troubles du sommeil, l'anxiété et les idées

délirantes comme étant des TDC corrélés au fardeau de l'aidant et au risque d'institutionnalisation (Zhao et al., 2016; Terum et al., 2017).

Comme évoqué dans la partie précédente (7.1), un déficit de cognition sociale entraîne des TDC, et nous avons aussi constaté qu'il pouvait directement impacter l'aidant familial en raison des difficultés de communication et de comportement social qui en découlent (Kordsachia et al., 2017). Ainsi des études ont montré qu'une altération des capacités de REF (Martinez et al., 2018), de TDE (Briochi Guevara et al., 2015; Formica et al., 2020) et d'empathie (Hsieh et al., 2013; Mioshi et al., 2013; Uflacker et al., 2016) chez une personne atteinte de maladie neurodégénérative entraînait une augmentation significative du fardeau de son aidant familial.

Le stress suscité par le fait d'être un aidant familial, accentué par les TDC et les troubles de cognition sociale du proche malade, vient en retour altérer les capacités de cognition sociale de l'aidant. En effet, dans ce contexte l'aidant devient moins à même de détecter que son proche à un déficit de REF, il reconnaît moins les émotions d'autrui (Martinez et al., 2018), et une diminution des capacités de TDE est aussi constatée (Formica et al., 2020). Ces déficits de cognition sociale chez l'aidant viennent accentuer les difficultés à gérer les TDC, ce qui augmente le niveau de fardeau et de dépression de l'aidant (Martinez et al., 2018; Formica et al., 2020), et accroît sa vulnérabilité à développer lui-même des troubles cognitifs (Vitaliano et al., 2011).

CHAPITRE 2 : L'EXPLORATION VISUELLE : LES STRATÉGIES DE REGARD

1. LES MÉCANISMES DE L'EXPLORATION VISUELLE

L'exploration visuelle d'une scène correspond au parcours oculaire (composante motrice) sur les différents éléments qui la composent, guidé par des processus attentionnels (composante cognitive), eux même influencés par une compétition de processus de bas et de haut niveau de traitement dépendants d'aires cérébrales distinctes. La mesure de l'exploration visuelle vise à modéliser la prise d'information visuelle et à étudier comment cette prise d'informations est contrôlée et intégrée. L'oculométrie, ou *eye-tracking*, est la technologie qui permet d'enregistrer finement les mouvements oculaires et donc d'analyser la prise d'information visuelle.

1.1. Les mouvements oculaires

La majorité des informations visuelles est captée par la fovéa, petite zone centrale de la rétine avec le plus haut niveau d'acuité visuelle (Yamada, 1969), lorsque l'œil est immobile, en **fixation**. C'est lors de la fixation, que le traitement de l'information visuelle va être réalisé (Leigh & Zee, 2015). Avec les mouvements du corps et de la tête, les mouvements oculaires permettent de déplacer la fovéa d'un point de fixation à un autre. Il y a deux sortes de mouvements oculaires : la **saccade** et la **poursuite** oculaire (Leigh & Zee, 2015).

Différentes variables sont mesurées lorsque l'on étudie l'oculomotricité :

- **Les fixations** : périodes de relative stabilité des yeux durant lesquelles la fovéa est focalisée sur un objet, ce qui permet de l'analyser. La durée moyenne d'une fixation se situe entre 200ms et 300ms. Il existe des micros mouvements oculaires durant la fixation qui ont principalement pour but de faire varier la stimulation lumineuse sur la rétine afin d'éviter les mécanismes d'habituation au niveau des photorécepteurs qui provoqueraient un arrêt de la transmission de

l'information jusqu'aux aires cérébrales du traitement visuel (Yarbus, 1967 ; Liversedge et al., 2011 ; Leigh & Zee, 2015).

- *Les saccades* : définies pour la première fois par Dodge (1919), elles consistent en un mouvement rapide (jusqu'à 800°/s) et brusque (durée avoisinant les 150ms) des yeux pour déplacer la fovéa vers un objet d'intérêt ou vers une information nouvelle dans le champ périphérique (Liversedge et al., 2011 ; Leigh & Zee, 2015). Ce mouvement permettant d'aller d'un point de fixation à un autre afin d'explorer l'environnement, nécessite la réalisation de plusieurs saccades par seconde, la plupart planifiées et exécutées avec peu ou pas de conscience par le biais de routines automatiques (Land et al., 1999). Durant le mouvement, la perception est extrêmement réduite en raison de la vitesse de défilement de l'image sur la rétine. Ce phénomène est appelé « suppression saccadique » (Castet, 2010). Différentes variables sont constitutives d'une saccade :

- *Le temps de réaction ou latence* : temps compris entre l'apparition d'un stimulus et le déclenchement effectif de la saccade, généralement situé entre 180ms et 220ms. Ce temps correspond au traitement neuronal nécessaire au niveau de la rétine, du colliculus supérieur, des ganglions de la base, du thalamus, du cervelet et enfin du tronc cérébral (formation réticulée paramédiane) qui déclenchera la commande motrice (Leigh & Zee, 2015). Il existe aussi des saccades avec des temps de latence inférieurs à 80ms dites expresses ou anticipées qui entraînent généralement des erreurs de fixations (Fisher & Ramsperger, 1984).

- *La vitesse* : deux variables de vitesse sont mesurées à savoir la vitesse Max (vitesse maximale atteinte durant le mouvement) et la vitesse moyenne, toutes deux en °/s. Ces vitesses sont toutes deux liées à l'amplitude de la saccade (Bahill et al., 1975).

- *La précision ou gain* : correspond au rapport entre l'amplitude de la saccade (c'est à dire la différence entre la position finale et la position initiale de l'œil) et l'excentration de la

cible (Leigh & Zee, 2015). Si ce chiffre est égal à 1 alors la saccade a permis d'aboutir à une fixation précise, sur la cible. Si ce chiffre est inférieur (hypométrie) ou supérieur (hypermétrie) à 1, alors un ajustement est nécessaire afin d'amener la cible sur la fovéa. Le cervelet est la structure cérébrale la plus impliquée dans la précision des saccades.

Il existe différents types de saccades (d'après Leigh & Zee, 2015) :

- *les saccades réflexes* : saccades générées automatiquement en réponse à l'apparition inattendue d'un stimulus dans le champs visuel (mais aussi suite à l'apparition d'un stimulus auditif ou tactile). Les saccades réflexes sont associées, au niveau cortical, à l'activation du champ oculomoteur pariétal.

- *les saccades volontaires* : saccades générées intentionnellement dans le cadre d'un comportement orienté vers un but, comme l'exploration volontaire de l'environnement par exemple. Ces saccades font intervenir, au niveau cortical, le champ oculomoteur frontal, et ont généralement des temps de latence plus élevés que pour les saccades réflexes (Alahyane et al., 2007) mais sont associées à une meilleure précision (Lemij & Collewijn, 1989).

- *les saccades expresses* : saccades générées extrêmement rapidement avec un temps de latence inférieur à 80ms.

- *les saccades spontanées* : saccades générées aléatoirement lorsque le sujet n'est pas impliqué dans une tâche en particulier.

- *les « scanning saccades » ou « scanpath »* : parcours oculaire réalisé pour explorer ou pour rechercher une information en particulier dans un environnement visuel complexe. Le *scanpath* correspond à l'enchaînement des fixations et des saccades sur la scène visuelle (Noton & Stark, 1971).

- **Les poursuites** : déplacement lent, continu et conjugué des yeux qui permet de maintenir une image sur la fovéa d'un objet en mouvement. La poursuite oculaire permet de suivre un objet en mouvement jusqu'à 40°/s. Cette capacité décline avec l'âge et dépend du cervelet.

La Figure 1 résume les principales structures cérébrales impliquées dans les saccades et la poursuite (Pierrot-Desseilligny et al., 2003).

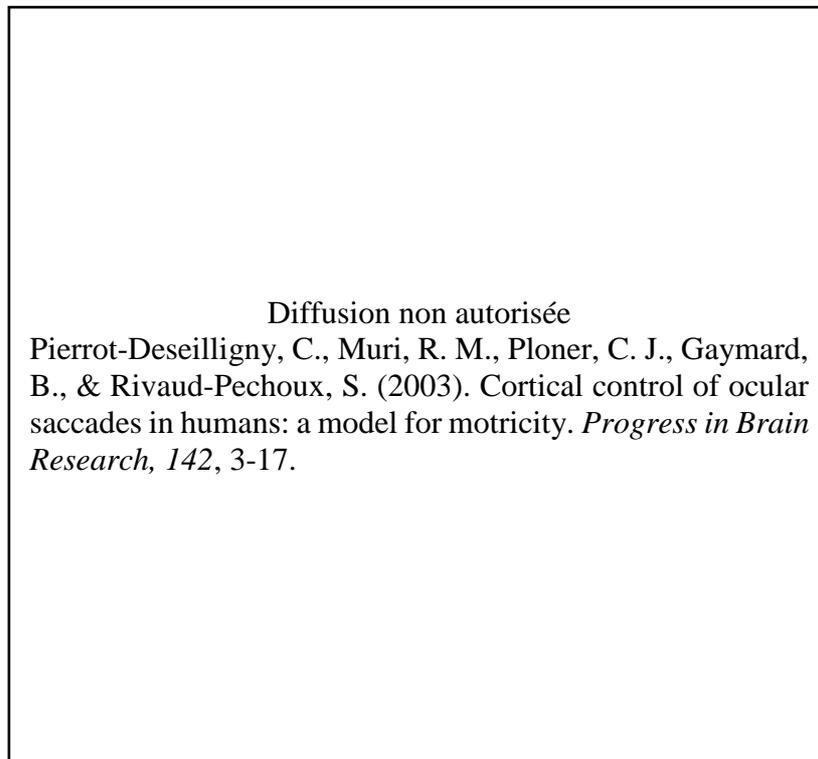


Fig. 1. Principales structures cérébrales impliquées dans l'oculomotricité (Pierrot-Desseilligny et al., 2003). En bleu foncé, structures corticales impliquées dans le déclenchement des saccades (champ oculomoteur frontal pour les saccades volontaires, champ oculomoteur pariétal pour les saccades reflexes [absent du schéma]) ; en orange, les structures du tronc cérébral (principalement pontiques et mésencéphaliques) impliquées dans la génération des saccades ; en bleu clair, le cervelet, structure impliquée dans la précision des saccades (gain) et dans les poursuites oculaires.

1.2. L'attention visuelle

Seule une faible quantité d'informations visuelles peut être traitée lorsque nous explorons une scène visuelle compte tenu du nombre trop important d'informations à disposition (Rensink et al., 1997). Ainsi, différents facteurs sont à l'œuvre pour influencer le

scanpath afin de favoriser la sélection d'informations au détriment d'autres. Ce filtre attentionnel, ou attention sélective, résulte de la compétition de facteurs extrinsèques (facteurs « *bottom-up* »), liés aux caractéristiques visuelles du stimulus, et intrinsèques (facteurs « *top-down* »), liés aux caractéristiques cognitives de l'observateur (Borji et al., 2013).

1.2.1. Guidage *bottom-up* de l'exploration visuelle et concept de saillance

L'exploration visuelle de type *bottom-up* implique des mécanismes attentionnels exogènes, de bas niveau, basée sur les caractéristiques visuelles des stimuli présents (Treisman & Gelade, 1980 ; Nothdurft, 2005). Ce type d'attention est déployé automatiquement, très rapidement, et dépend des propriétés sensorielles des stimuli (Theeuwes, 2010 ; Baluch & Itti, 2011). Le guidage *bottom-up* de l'exploration visuelle est communément appelé « capture attentionnelle » et illustre le fait que l'attention est attirée involontairement par la saillance des stimuli (Theeuwes, 1992; 2010). La saillance désignant l'ensemble des caractéristiques d'un objet qui lui permettent de se distinguer du fond (Theeuwes, 1992; 2010; Itti & Koch, 2001).

Il existe différents types de saillance (Landragin, 2011). La ***saillance perceptive de l'objet ou saillance physique***, qui regroupe les caractéristiques physiques de l'objet qui lui permettent de se distinguer de ce qui l'entoure comme son niveau de luminance, sa couleur, sa taille, son orientation... (Deubel, 1989; Theeuwes 1992; 2010; Itti & Koch, 2001; Landragin, 2011). Ces caractéristiques sont propres à l'objet et ne font pas intervenir les connaissances ou les représentations du sujet (Theeuwes, 1992). Certains objets, de par leur nature, ont une saillance perceptive particulière associée à un traitement cérébral spécifique : un visage ou un texte par exemple, sont captés de manière *bottom-up* lorsqu'ils sont présents dans l'environnement, et sont traités spécifiquement par le gyrus fusiforme et le cortex temporal inférieur (Borji et al., 2013).

Le second type est la *saillance émotionnelle* (Theeuwes, 2010; Landragin, 2011). Elle correspond à la charge émotionnelle associée à chaque objet de la scène visuelle. Ainsi, à chaque objet est associé une valence émotionnelle (positive, négative ou neutre) et une intensité émotionnelle (ou niveau d'activation affective) (Bradley & Lang, 1994). Ce type d'exploration *bottom-up* est majoritairement de type exogène, c'est-à-dire sous l'influence du contenu émotionnel des stimuli (comme la présence d'une expression faciale par exemple), mais dépend également de facteurs endogènes à l'observateur (comme ses expériences passées) pouvant moduler la charge émotionnelle des objets présents et par conséquent modifier leur saillance (Theeuwes, 2010).

Chaque objet présent dans la scène visuelle a donc un niveau de saillance particulier, « un poids », en fonction duquel, l'objet sera plus ou moins facilement capté par l'attention. Ainsi, il est possible de prédire le parcours du regard sur une scène visuelle en modélisant des cartes de saillance (« *saliency map* »). Une carte de saillance est réalisée pour chaque caractéristique physique de bas niveau (trait) : une carte en fonction de la luminance, une carte en fonction de la taille etc..., toutes ces cartes se combinant en une carte de saillance unique, au sein de laquelle, l'objet dont le niveau de saillance est le plus élevé (le plus de poids) sera probablement inspecté en premier (Itti & Koch, 2000; Treue, 2003). Combinée au mécanisme d'inhibition de retour, qui empêche l'attention de revenir vers un élément déjà inspecté, l'exploration s'effectue alors selon le poids de saillance décroissant des différents objets présents dans la scène visuelle (van Koningsbruggen et al., 2010; Hilchey et al., 2012; Luke et al., 2014; Leigh & Zee, 2015).

Ce mode d'exploration visuel aurait un rôle majeur de guide lors de l'exploration visuelle spontanée (Underwood & Foulsham, 2006; Foulsham & Underwood, 2007), mais un rôle mineur lorsqu'un haut niveau de recherche visuel est requis, comme une recherche de cible par exemple (Torralba et al., 2006; Foulsham & Underwood, 2007; Henderson et al., 2007).

1.2.2. Guidage top-down de l'exploration visuelle

L'exploration visuelle de type *top-down* implique des mécanismes attentionnels endogène, de haut niveau, basée sur les caractéristiques cognitives de l'observateur (comme la mémoire ou les connaissances). Elle dépend des attentes, de l'intérêt, de la récompense, des consignes, des croyances... liés à l'exploration de la scène visuelle (Yarbus, 1967; Posner, 1980; Duncan, 1984; Ballard et al., 1995; Land & Hayhoe, 2001; Navalpakkam & Itti, 2005; Navalpakkam et al., 2010; Theeuwes, 2010; Borji et al., 2013). Ce type d'attention est déployé volontairement et plus lentement que l'attention *bottom-up* car elle nécessite d'avantage d'efforts pour l'engager (Theeuwes, 2010; Baluch & Itti, 2011). Les systèmes *top-down* dépendent de l'intégrité des systèmes *bottom-up* (Possin, 2010).

La recherche visuelle de type *top-down* s'appuie sur la *saillance cognitive* (dernier type de saillance, également appelée pertinence) qui attribue un poids aux objets présents dans la scène visuelle en fonction de facteurs cognitifs intrinsèques à l'observateur (Landragin, 2011). Ainsi, les objets ne sont plus explorés en fonction de leurs caractéristiques physiques (saillance perceptive) mais en fonction du sens ou de l'intérêt qu'ils présentent pour pouvoir atteindre le but de la tâche (Landragin, 2011). C'est donc un mécanisme de recherche visuel, propre à chaque individu, qui permet d'adapter l'exploration visuelle en fonction d'un but. Ainsi, Yarbus (1967) a montré que l'observation d'un tableau était très différente en fonction de la consigne donnée aux observateurs : ces derniers avaient des suites de saccades et de fixations dirigées vers des informations pertinentes différentes en fonction de la demande (Serenio et al., 2009).

1.2.3. Structures et réseaux cérébraux impliqués

L'exploration visuelle de type *bottom-up* s'appuie sur le **réseau attentionnel fronto-pariétal ventral** (composé du cortex frontal ventral droit et de la jonction temporo-pariétale droite) alors que l'exploration visuelle de type *top-down* s'appuie sur le **réseau attentionnel**

fronto-pariétal dorsal (composé du lobule pariétal inférieur et supérieur, du champ oculomoteur frontal et du cortex préfrontal dorsolatéral) (Corbetta & Shulman, 2002; Corbetta et al., 2008).

Ces deux mécanismes s'influencent mutuellement lors de toute observation visuelle (Borji et al., 2013) et influencent aussi toutes les étapes d'orientation de l'attention et du traitement de l'information visuelle (Corbetta & Shulman, 2002) :

- *Influences au premier niveau de traitement de l'information visuelle : les **colliculi supérieurs***. Les éléments visuellement saillants sont représentés dans les couches superficielles des colliculi supérieurs (Wurtz & Mohler, 1976; Fecteau & Munoz, 2006) et peuvent se combiner dans des couches plus profondes avec des informations *top-down*, donnant lieu à une carte prioritaire (« *priority map* ») guidant l'attention (Fecteau & Munoz, 2006). Cette carte est probablement partagée au niveau cortical via des connexions directes du cortex (région intrapariétale latérale (Bisley & Goldberg, 2010), champ oculomoteur frontal (Thompson & Bichot, 2005) et cortex visuel) vers les colliculi supérieurs, et via des connexions indirectes des colliculi supérieurs vers le cortex en passant par le pulvinar (Shipp, 2003).

- *Influences au second niveau de traitement de l'information visuelle : le **Thalamus (corps géniculé latéral)***. Le thalamus est impliqué dans le traitement d'informations sensorielles. Le corps géniculé latéral est le noyau thalamique le plus réactif aux informations visuelles. Des études ont montré que le traitement de l'information visuelle y était modulé par des processus attentionnels (O'Connor et al., 2002; McAlonan et al., 2008). Ainsi l'attention favorise les réponses neuronales liées à des stimuli attendus et supprime les réponses neuronales liées à des stimuli non attendus (O'Connor et al., 2002).

- *Influences au troisième niveau de traitement de l'information visuelle : le **traitement cortical***. Les différentes étapes du traitement cortical visuel (V1, V2, V4, cortex temporal inférieur, médian et supérieur) sont modulées par l'attention. Elle influence le traitement de

l'information visuelle en fonction des caractéristiques spatiales ou physiques du stimulus. Lorsque l'attention est focalisée sur une partie de l'espace en particulier, les neurones traitant cette partie de l'espace sont alors favorisés ; lorsque l'attention est focalisée sur une caractéristique physique (couleur, forme, orientation...), les neurones traitant ce type d'informations sont alors favorisés (McAdams & Maunsell, 1999; Martinez-Trujillo & Treue, 2004; Buffalo et al., 2010). Cette modulation du traitement de l'information visuelle par l'attention s'accroît à mesure que le signal cortical progresse des zones corticales inférieures vers les zones corticales supérieures comme le cortex intrapariétal latéral.

Ainsi, l'attention module le traitement de l'information visuelle très précocement au niveau des colliculi supérieurs puis du thalamus, avant de la moduler davantage encore au niveau cortical (O'Connor et al., 2002; Corbetta & Shulman, 2002; McAlonan et al., 2008; Buffalo et al., 2010; Baluch & Itti, 2011). Cette modulation résulte de la fusion des influences *bottom-up* et *top-down* et serait représentée au sein d'une carte de priorité (« *priority map* »). Outre son rôle dans les fonctions exécutives, la mémoire de travail et l'attention sélective (Buschman & Miller, 2007; Lebedev et al., 2004), le cortex préfrontal serait le principal générateur de signaux *top-down* vers le cortex sensoriel et les colliculi (via le pulvinar) (Baluch & Itti, 2011). Ces signaux fusionnent avec d'autres signaux *top-down* liés au système de la récompense, générés par le striatum (Hikosaka et al., 2006; Shires et al., 2010) et aux émotions, générées par l'amygdale (Vuilleumier et al., 2004; Pessoa, 2008) pour former l'influence *top-down* sur le traitement de l'information visuelle et sur l'attention. Plus précisément, une étude (Mohanty et al., 2009) a montré que lorsqu'une recherche de cible s'appuyait sur un indice purement spatial, seul le réseau fronto-pariétal dorsal était activé. Lorsque la recherche s'appuyait sur des indices spatiaux et émotionnels, il y avait en plus l'activation du cortex cingulaire postérieur, de l'amygdale et du cortex orbitofrontal. Enfin lorsque l'indice de recherche était purement émotionnel, il y avait une spécificité du cortex cingulaire pour traiter

ce type de signal. Ces auteurs concluent que cette structure servirait de relai entre l'amygdale et le réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal afin de fusionner les signaux émotionnels et spatiaux en une carte de saillance *top-down* unique.

La Figure 2 schématise les processus à l'œuvre lors d'une recherche visuelle ainsi que leurs substrats neuro-anatomiques (Borji et al., 2013).

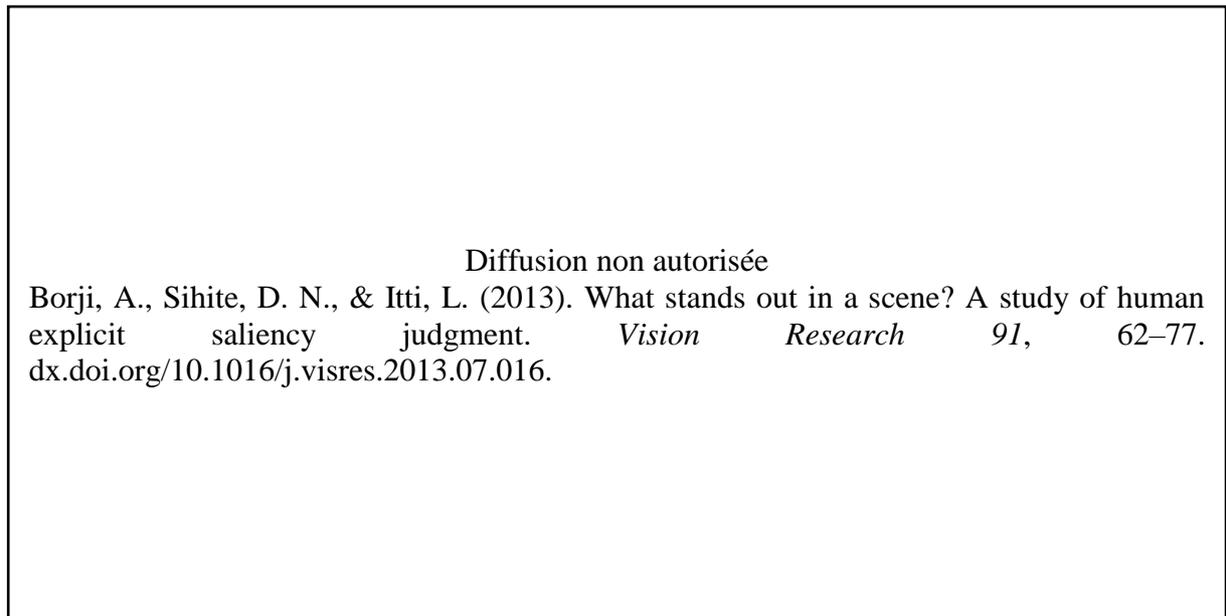


Fig. 2. Mécanismes de l'exploration visuelle et substrats neuro-anatomiques (Borji et al., 2013). (A) Schématisation des mécanismes de contrôle du regard. Les flèches noires pleines indiquent les mécanismes d'exploration visuelle à l'œuvre lors d'une observation libre, sous l'influence de facteurs *bottom-up*. Les flèches noires en pointillés indiquent l'influence des facteurs *top-down*. (B) Circuiterie du contrôle du regard. La nuance de gris indique le niveau d'influence des facteurs *bottom-up* (gris clair) et *top-down* (gris foncé). BU, *bottom-up* ; DLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral ; FEF, champ oculomoteur frontal ; LGN, corps genouillés latéraux ; LIP, lobule intrapariétal ; MD, noyau thalamique médiodorsal ; SC, colliculus supérieur ; TD, *top-down* .

Le mécanisme d'inhibition de retour, qui favorise la recherche d'éléments nouveaux en suivant l'ordre décroissant établi dans la carte de priorité visuelle et en évitant de revenir sur des éléments déjà inspectés (Wang & Klein, 2010; Hilchey et al., 2012; Wang et al., 2012; Satel & Wang, 2012; Luke et al., 2014), dépendrait du cortex orbitofrontal (Bichot & Schall, 2002; Fecteau & Munoz, 2003), du cortex postérieur (Mirpour et al., 2009; Van Koningsbruggen et al., 2010; Bourgeois et al., 2012; 2013) et des colliculi supérieurs (Anderson & Rees, 2011; Wang & Theeuwes, 2012; Shen & Paré, 2014).

Lorsque le réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal est activé (réseau de l'influence *top-down*), le **réseau cérébral par défaut**, ou réseau de repos (« *default mode network* » ou « *resting-state network* ») se désactive, et inversement (Fox et al., 2005). Ce réseau cérébral par défaut, constitué du cortex cingulaire postérieur, du cortex préfrontal médial, du cortex pariétal inférieur et du lobe temporal interne, est plus activé lorsque l'individu est au repos que lorsqu'il est engagé dans une tâche cognitive (Chiong et al., 2013; Baez et al., 2016a; 2016b Bastin, 2018). Il est impliqué dans de nombreuses capacités cognitives centrées sur le sujet (Bressler & Menon, 2010; Uddin et al., 2010), comme l'introspection (Multani et al., 2019) et d'autres capacités faisant appel au processus de projection de soi comme la mémoire autobiographique, la projection dans le futur ou encore la TDE (Bastin, 2018). Ce réseau s'appuie principalement sur le cingulum, faisceau majeur d'association entre le cortex préfrontal médial et le cortex cingulaire postérieur. Ce faisceau est donc désigné à la fois comme « squelette » (Wang et al., 2018) du « *default mode network* » (Van den Heuvel et al., 2008) et du « *mentalizing network* » (Yordanova et al., 2017; Wang et al., 2017), ce qui explique le lien direct entre ce réseau cérébral par défaut et la TDE, et le lien indirect avec le réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal.

Le dernier réseau cérébral significativement impliqué dans l'exploration visuelle est le **réseau de la saillance** (« *saliency network* »). Ce réseau rassemble le cortex cingulaire antérieur, l'insula, le cortex préfrontal ventromédian, le striatum et l'amygdale (Chiong et al.,

2013; Day et al., 2013; Baez et al., 2016a; 2016b), et joue un rôle clé dans l'identification et l'orientation de l'attention vers les stimuli les plus pertinents dans l'environnement afin de guider et d'adapter le comportement (Barrett & Satpute, 2013; Day et al., 2013; Menon, 2015; Multani et al., 2019). Il est impliqué dans la REF de toutes les émotions primaires (Touroutoglou et al., 2015) et fonctionne en influence mutuelle avec le réseau cérébral par défaut (Chiong et al., 2013).

1.3. Mesure de l'exploration visuelle : l'*eye-tracking*

Les premiers appareils d'oculométrie datent de la fin du XIX^{ème} siècle et consistaient en diverses techniques mécaniques de comptabilisation du nombre de saccades (ex : chaque saccade faisait vibrer un dispositif via une sorte de stéthoscope collé sur la rétine). Ces appareils furent, dans un premier temps, utilisés pour étudier les mécanismes de la lecture (Javal, 1906). Depuis la fin du XX^{ème} siècle, les *eye-trackers* s'appuient sur l'utilisation de caméras infrarouges filmant les mouvements des yeux. Un rayon infrarouge est projeté sur l'œil, la caméra détecte et enregistre la réflexion de cette lumière par la pupille ce qui permet d'obtenir la position de l'œil (Holmqvist et al., 2011). La précision de la mesure du déplacement de l'œil dépend de la fréquence d'enregistrement de la caméra (en Hz). Celle-ci varie en fonction du type d'appareil, de 30 Hz, pour une analyse élémentaire permettant d'étudier l'orientation du regard, à 2000 Hz, pour une analyse extrêmement fine des mouvements et micro-mouvements oculaires. Il existe deux sortes de dispositifs, l'un nommé « *static eye-tracker* », pour lequel le matériel (caméra et faisceau infrarouge) est placé à distance du sujet, l'autre nommé « *free head-mounted eye-tracker* » où le matériel est fixé sur la tête du sujet sous forme d'un casque ou d'une paire de lunettes. En fonction de l'*eye-tracker* utilisé, le sujet peut être libre de ses mouvements ou contentonné (utilisation d'une mentonnière par exemple) lors de l'enregistrement.

L'*eye-tracking* peut être considéré comme un « biomarqueur comportemental » (Itti, 2015) permettant une mesure objective directe de l'attention et de la vision fovéale en temps réel (Duchowski, 2002; Armstrong & Olatunji, 2012). Pour l'étude de la REF par exemple, cette technologie permet de révéler vers quelles caractéristiques pertinentes du visage se porte l'attention pour identifier une émotion et par conséquent de comparer le *scanpath* obtenu d'un groupe donné à un autre groupe (Smith et al., 2010; Schurgin et al., 2014; Calvo et al., 2018).

Plusieurs variables et mesures sont classiquement considérées dans l'étude des stratégies de balayage visuel :

- **Les zones d'intérêt (ZI)** : pour l'analyse des stratégies d'exploration visuelle, la scène visuelle peut être considérée en entier, ou être découpée en ZI en fonction de la saillance ou de la pertinence que la zone visuelle représente. Les comportements oculaires peuvent ensuite être comparés d'une ZI à l'autre.

- **Nombre et durées des fixations** : le nombre de fixations donne des indications sur les capacités d'exploration d'une scène, et la durée de fixation sur la capacité de désengagement/réengagement de l'attention d'une cible à l'autre. Généralement, une fixation est comptabilisée dès lors que l'œil reste immobile dans une zone de 1° de côté pendant au moins 100ms (Manor & Gordon, 2003).

- **Temps d'exploration/d'observation** : addition de la durée des saccades et des fixations au sein d'une ZI. Cette variable rend compte de l'importance d'une ZI au sein de la scène visuelle.

D'autres données, comme la chronologie des saccades sur la scène visuelle, le délai de première entrée dans chaque ZI (temps écoulé entre la présentation de la scène et la première saccade au sein de la ZI donnée), nombre d'entrées dans chaque ZI... sont utiles pour étudier les stratégies d'exploration mais sont moins employées.

2. L'EXPLORATION DE SCÈNES VISUELLES

Nous avons vu que l'exploration de scènes visuelles dépendait à la fois de facteurs *bottom-up* et *top-down*. Ces facteurs ont été mis en évidence par les travaux princeps de Yarbus (1967) qui étudiaient les stratégies visuelles lors de l'observation de tableaux et de photographies. Ces travaux ont permis de distinguer l'exploration visuelle spontanée de scènes, de l'exploration visuelle selon un but donné (voir Figure 3 et Figure 4).

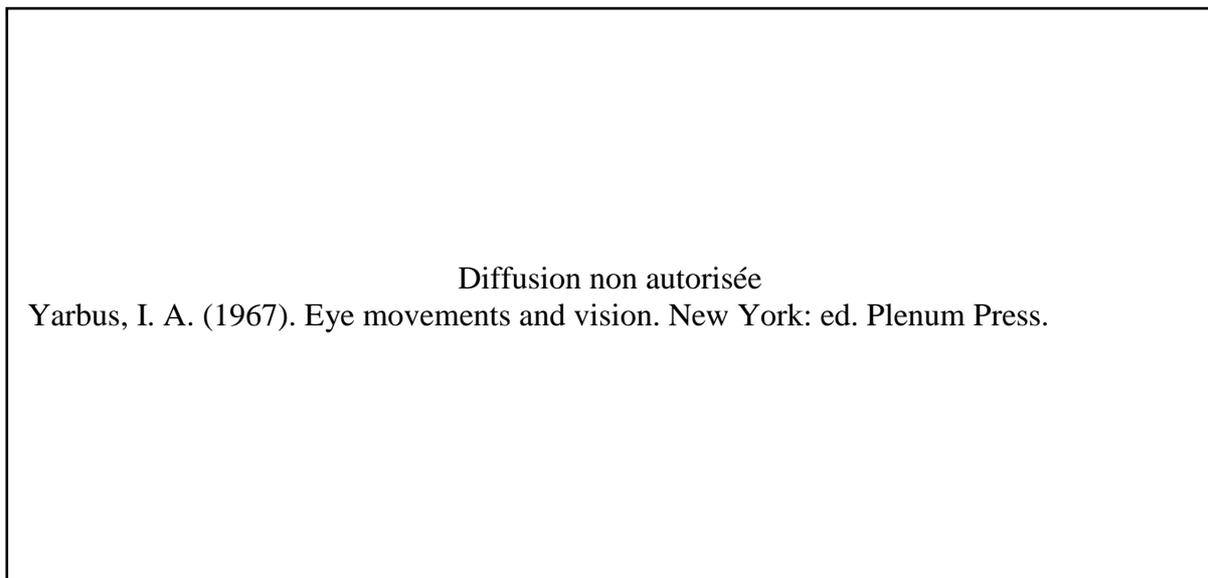


Fig. 3. *Scanpath* suite à l'observation d'un tableau. (A) « Visiteur inattendu », toile du peintre russe, Ilya Répine, peinte entre 1884 et 1888. (B) Enregistrement des mouvements oculaires d'un sujet lors d'une observation libre de l'œuvre durant 3 min (Yarbus, 1967).

Lors d'une exploration libre, pour laquelle les facteurs *bottom-up* prédominent, il semblerait que les stimuli à forte saillance perceptive (nommés stimuli « *pop-out* ») soient traités extrêmement rapidement, sans intervention de l'attention, à l'inverse des stimuli moins saillants nécessitant l'intervention de mécanismes attentionnels pour être pris en compte (Treue & Martinez-Trujillo, 2003). Ainsi, dans les premiers instants, il y aurait une exploration stéréotypée des scènes visuelles. Lors de l'observation d'un tableau par exemple, le regard est immédiatement capté par les zones les plus saillantes, riches en contours et en contrastes, avec

production de saccades amples et de courtes durées. L'observation devient dans un second temps beaucoup plus variable et dépendante des caractéristiques propres au sujet (facteurs *top-down*) comme son intérêt pour l'œuvre, son appréciation, son niveau d'expertise artistique ou encore ses connaissances de l'œuvre, et se matérialise par la production de saccades de plus petites amplitudes mais de plus longues durées sur des éléments spécifiques (Hristova & Grinberg, 2011; Hristova et al., 2011; Quiroga & Pedreira, 2011). Lorsqu'un visage est présent dans la scène visuelle, ce dernier attire immédiatement le regard, et par la suite le sujet à tendance à focaliser son attention dessus lors de l'exploration visuelle, ce qui fait de lui un stimulus différent des autres (Yarbus, 1967), à très forte saillance. La Figure 3 montre que lors d'une exploration visuelle spontanée, le sujet passe la majorité de son temps à fixer les visages présents dans la scène. Ainsi, lorsque seuls des éléments naturels sont représentés, les processus *bottom-up* l'emporteraient, alors que la présence d'une représentation humaine attirerait d'avantage le regard, et les mécanismes *top-down* orientent alors l'attention sur le visage et sur le corps pour simuler les émotions et les actions du personnage (Massaro et al., 2012).

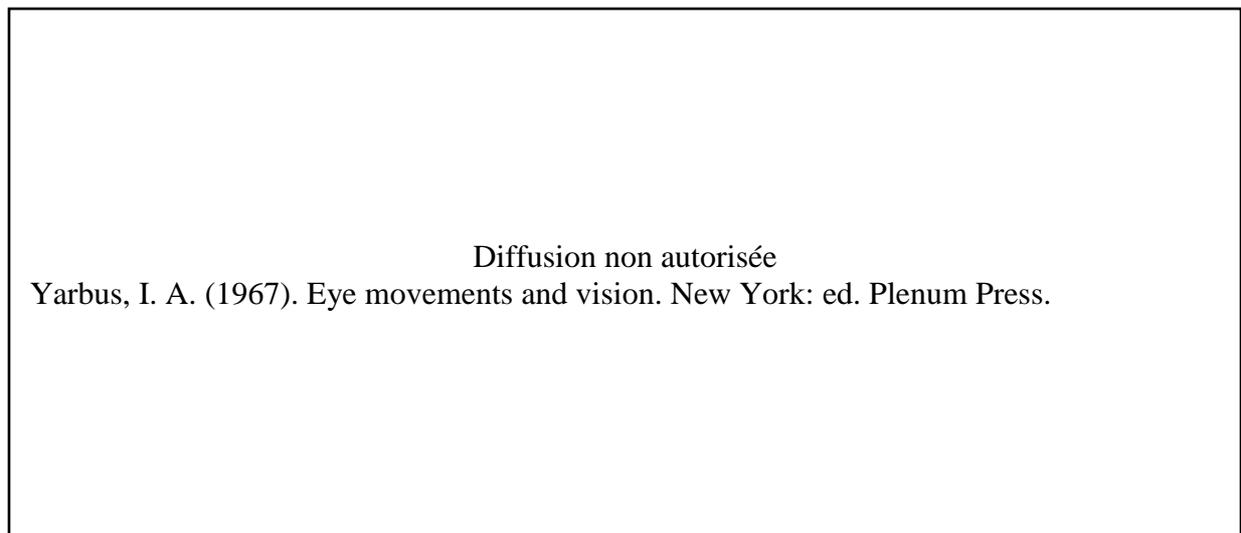


Fig. 4. *Scanpaths* du « Visiteur Inattendu » (3 minutes) en fonction de différentes consignes (Yarbus, 1967). (A) Exploration libre. (B) « Estimez les biens de la famille ». (C) « Donnez l'âge des personnes dans la pièce ». (D) « Estimez ce que faisait la famille avant l'arrivée du

visiteur ». (E) « Mémorisez les habits portés par les personnes ». (F) « Mémorisez la position des personnes et des objets ». (G) « Estimez le nombre de visiteurs reçus par la famille ».

Lors d'une exploration visuelle selon un but précis, pour laquelle les facteurs *top-down* prédominent, le *scanpath* obtenu est très différent de celui d'une observation spontanée. L'exploration visuelle est totalement dépendante des saccades volontaires dirigées vers la recherche d'informations pertinentes en fonction du but poursuivi (Yarbus, 1967; Sereno et al., 2009). Ainsi, comme le montre la Figure 4, l'exploration visuelle sera très différente en fonction du type de tâche, la recherche d'éléments visuels pertinents étant préalablement planifiée par l'observateur pour atteindre son but (Sereno et al., 2009).

3. L'EXPLORATION VISUELLE DE VISAGES

Le visage est un stimulus à part (Yarbus, 1967). Il est capté de manière *bottom-up* dans l'environnement en raison de ses caractéristiques physiques spécifiques et traité par des zones cérébrales spécialisées comme le gyrus fusiforme ou le cortex inférotemporal (Borji et al., 2013) bénéficiant ainsi d'un traitement particulier. Par conséquent, il est l'élément préféré d'une scène visuelle, même lorsqu'il est en présence d'autres éléments fortement saillants (Flechschar et al., 2018). Cette préférence pour les visages apparaît vers l'âge de 6 mois (Kwon et al., 2016).

La Figure 5 illustre l'observation spontanée d'un visage. Durant celle-ci, les fixations se concentrent en grande majorité sur les yeux, le nez et la bouche alors que le reste du visage paraît négligé (Yarbus, 1967). La partie la plus saillante du visage forme un triangle inversé (Mertens et al., 1993; Eisenbarth & Alpers, 2011), dont la région des yeux est la plus importante (Lundqvist et al., 1999) et attire le plus le regard dès la petite enfance (Farroni et al., 2002; Leitzke & Pollak, 2016).

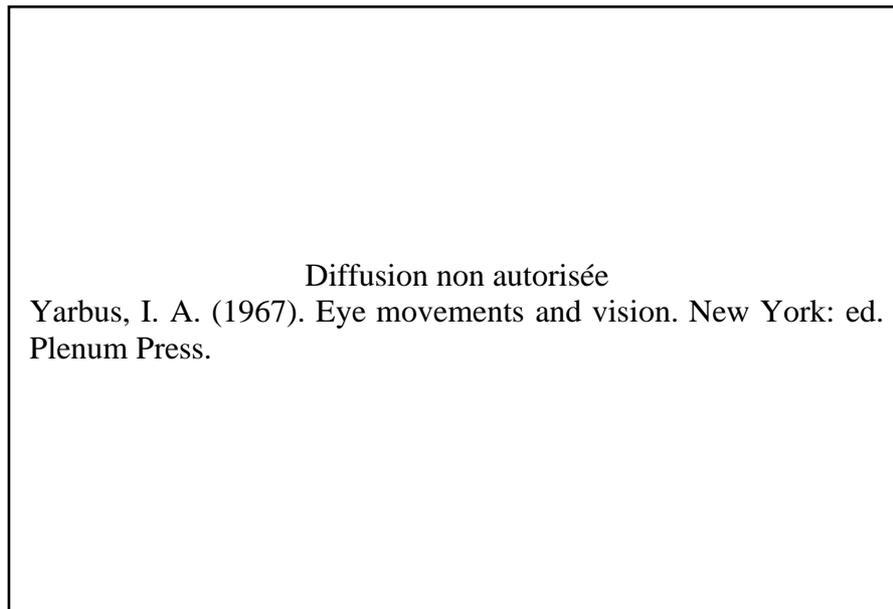


Fig. 5. *Scanpath* durant l'observation libre (3 minutes) d'une photo intitulée « Fille de la Volga ». (Yarbus, 1967).

Plus la région des yeux est observée, plus les performances de reconnaissance et de mémorisation de visages (et de REF comme nous le verrons dans le chapitre suivant) sont élevées (Sekiguchi, 2011; Royer et al., 2018). Les différences de stratégies d'observations des visages, en particulier de la région des yeux, rendraient compte des différentes inter-individuelles des performances de reconnaissance (Royer et al., 2018).

Même si les individus s'appuient sur des routines de balayage visuel, il n'y aurait pas de *scanpath* universel et idéal pour les visages, mais plutôt des *scanpaths* qui dépendraient du type de tâche et de l'expertise du sujet (Kanan et al., 2015). Ainsi, l'exploration visuelle d'un visage est différente si l'on demande d'en estimer l'âge ou de reconnaître le genre ou bien l'émotion (Peterson & Eckstein, 2013). Enfin, les mouvements des yeux pour reconnaître une personne sont idiosyncratiques, mais les individus utilisent les mêmes patterns d'exploration visuelle pour reconnaître les mêmes visages au cours du temps (Peterson & Eckstein, 2013; Mehoudar et al., 2014; Kanan et al., 2015).

4. STRATÉGIES D'EXPLORATION VISUELLE ET VIEILLISSEMENT NORMAL

Il y a une altération de la capacité de recherche d'informations visuelles, en lien avec une diminution de l'attention sélective, avec l'avancée en âge (Madden et al., 1996; Humphrey & Kramer, 1997; Foster et al., 1999; Whiting et al., 2005; Guerreiro et al., 2010). Cette diminution de performances serait imputée à des stratégies de balayage visuel inefficaces (Rösler et al., 2005). Comparativement à des adultes jeunes, les personnes âgées font plus de fixations et ont des temps de fixations plus longs lors de la recherche d'une cible visuelle (Rösler et al., 2000; 2005).

Les difficultés d'exploration visuelle apparaissant avec l'âge semblent liées à une diminution des capacités *top-down* du guidage de l'attention visuelle, entraînant un ralentissement et des difficultés pour déplacer l'attention d'une cible à une autre (Madden et al., 2007; Erel & Levy, 2016). Plus précisément, il n'y aurait pas de difficultés pour diriger l'attention vers une cible, mais il y en aurait en revanche pour la désengager d'où des temps de fixation plus longs (Cosman et al., 2012). Dans des tâches de recherche visuelle ne nécessitant pas de recherche active (*top-down*), comme une recherche de cibles saillantes par exemple (*bottom-up*), les performances des personnes âgées sont similaires à celles d'adultes jeunes (Humphrey & Kramer, 1997; Whiting et al., 2005) ce qui indiquerait que le guidage *bottom-up* de l'attention visuelle est préservé. Toutefois, il semblerait aussi que ce type de traitement soit modifié avec l'avancée en âge. En effet, des études ont mises en évidence que la capture attentionnelle générée par les éléments saillants d'une scène visuelle était supérieure chez les personnes âgées, ce qui entraîne des difficultés pour ignorer ces éléments qui peuvent être potentiellement non pertinents (Theeuwes, 1992; Tsvetanov et al., 2013). Autrement dit, les stimuli à haut niveau de saillance perceptive deviennent trop attirants et peuvent perturber la recherche d'informations dans la scène visuelle.

Pour les visages plus particulièrement, il y aurait une diminution de la capacité de traitement de l'information qui proviennent du regard (Slessor et al., 2008).

Au niveau neuro-anatomique, les réseaux attentionnels fronto-pariétaux seraient peu impactés par l'avancée en âge (Geerligts et al., 2014; Madden et al., 2020). Néanmoins, lors de tâches de recherche de cible, il est observé une augmentation de la connectivité de ces réseaux ce qui semblerait indiquer la présence d'un mécanisme compensatoire, ce type de tâches étant devenues plus coûteux (Geerligts et al., 2014). En parallèle, il est aussi observé une modification de la connectivité au niveau du réseau cérébral par défaut (*default mode network*) et du réseau de contrôle exécutif (Bressler & Menon, 2010; Uddin et al., 2010), réseaux fonctionnant en interaction avec les réseaux attentionnels fronto-pariétaux.

5. STRATÉGIES D'EXPLORATION VISUELLE ET PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

5.1. Stratégies d'exploration visuelle et Dégénérescence Fronto-Temporale

Les capacités d'attention sélective sont altérées dans la DFT-c, dès le stade précoce de la maladie, en lien avec une atteinte des capacités *top-down* de guidage de l'attention visuelle (Rahman et al., 1999; Krueger et al., 2009; Possin, 2010). Ces difficultés sont associées à un déficit d'inhibition et entraînent de nombreuses persévérations sur des éléments peu pertinents et déjà visités (Rahman et al., 1999; Chester et al., 2009; Possin et al., 2012). Par ailleurs, les processus *bottom-up* de guidage de l'attention visuelle seraient préservés (Possin, 2010).

Le déficit d'inhibition dans l'orientation de l'attention résulterait de l'atteinte du cortex préfrontal ventral et médian (Rahman et al., 1999; Krueger et al., 2009) et les persévérations seraient associées à l'atrophie du cortex orbitofrontal (Possin et al., 2012).

Plus globalement, l'atteinte des capacités *top-down* est conjointe à une augmentation anormale de la connectivité du réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal et par conséquent à une augmentation anormale de la connectivité du réseau cérébral par défaut (*default mode*

network) également dans la DFT-c (Zhou et al., 2010; Day et al., 2013; Rytty et al., 2013). D'après certains auteurs, cette augmentation de connectivité de ces deux réseaux serait la cause du déclin des capacités exécutives et attentionnelles, et à l'origine de l'apathie dans la DFT-c (Rytty et al., 2013). Le réseau de la saillance (*saliency network*) est également altéré dans la DFT-c en raison de l'atrophie de ses principaux « *hubs* » (nœuds de communication) (Day et al., 2013). L'insula en particulier, région altérée dans la DFT-c et région clé du réseau, est très connectée dans sa partie antérieure au cortex orbitofrontal, et dans sa partie postérieure avec le cortex temporal supérieur (Seeley, 2010). L'atteinte de ce réseau serait lui aussi à l'origine de difficultés d'attention sélective, de difficultés de flexibilité, d'autorégulation (Day et al., 2013) et de cognition sociale (Baez, et al., 2019) dans la DFT-c.

Pour résumer, il y a un déficit d'exploration visuelle dans la DFT-c en raison d'une perturbation des mécanismes *top-down* en lien avec un déficit d'attention sélective et du fonctionnement exécutif consécutif à l'atteinte de trois réseaux clés : le réseau attentionnel dorsal fronto-pariétal, le réseau cérébral par défaut et le réseau de la saillance.

5.2. Stratégies d'exploration visuelle et maladie d'Alzheimer

Les capacités d'attention sélective sont également altérées dès le stade précoce dans la MA (Foster et al., 1999). Les performances de recherche d'informations visuelles seraient diminuées en raison de stratégies de balayage visuel inefficaces (Rösler et al., 2005). Ainsi, les patients MA font plus de fixations en périphérie qu'en région centrale des scènes visuelles et ont par conséquent plus de difficultés à trouver des cibles lorsqu'elles sont situées au centre de l'image (Vallejo et al., 2016). Les temps de fixations sont plus longs et le nombre de zones explorées pour rechercher une cible est plus important ce qui correspondrait à des difficultés de collecte d'informations durant les fixations et de désengagement de l'attention (Moser et al., 1995; Rösler et al., 2000; 2005).

Bien que les données de la littérature soient hétérogènes, il semblerait que ces difficultés d'exploration visuelle seraient la conséquence à la fois d'une atteinte des mécanismes *bottom-up* et *top-down* du guidage de l'attention (Possin, 2010; Li et al., 2012). L'atteinte des mécanismes *bottom-up* dans la MA entraîne une augmentation de la capture attentionnelle des stimuli saillants (Danckert et al., 1998). Ainsi, une modification de la sensibilité au contraste est observée dans la MA (Hutton et al., 1993) et le remaniement de la saillance des stimuli permet d'améliorer les performances de reconnaissance et de discrimination de visage notamment (Cronin-Golomb et al., 2007). Cette altération des processus *bottom-up* seraient la conséquence de l'atteinte du réseau attentionnel ventral (Zhang et al., 2015).

Le réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal serait également altéré et rendrait compte des difficultés *top-down* du guidage attentionnel dans la MA (Perry & Hodges, 1999; Zhang et al., 2015). Ces difficultés concernent principalement la sélection de l'information pertinente et l'inhibition des informations non pertinentes présentes dans l'environnement visuel (Perry & Hodges, 1999).

Tout comme dans la DFT-c, l'atteinte du réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal est associée à des perturbations du réseau cérébral par défaut (*default mode network*) et du réseau de la saillance (*saliency network*) dans la MA. Le profil d'atteinte est toutefois différent avec une altération du réseau cérébral par défaut et une augmentation de la connectivité du réseau de la saillance (He et al., 2007; Sorg et al., 2007; Wang et al., 2007; Gili et al., 2011; Wu et al., 2011; Agosta et al., 2012; Binnewijzend et al., 2012; Liu et al., 2013; Weiler et al., 2014; Hafkemeijer et al., 2015; Zhou et al., 2015).

5.3. Stratégies d'exploration visuelle et maladie de Parkinson

Les mécanismes de recherche de cibles pertinentes dans un environnement visuel sont aussi altérés dans la MP (Filiteo et al., 2007). Les stratégies d'exploration de scènes visuelles

seraient perturbées en raison des troubles cognitifs (Archibald et al., 2013) de type attentionnels et exécutifs, comme un déficit d'attention sélective (Filoteo et al., 2007), de flexibilité mentale (Downes et al., 1989) et d'inhibition de retour (Possin et al., 2009). Le tout ayant pour conséquence une altération des mécanismes *top-down* du guidage de l'attention visuelle (Possin, 2010). Ainsi, lors d'une exploration visuelle, les patients MP observent des zones plus restreintes et produisent des saccades moins nombreuses, de plus petite amplitude et de plus longue durée que des sujets contrôles appareillés (Matsumoto et al., 2011). Pour l'observation de visages, il n'y a quantitativement pas de différences entre patients MP et participants témoins en termes de fixations, mais qualitativement les stratégies de balayage visuel des visages des patients MP semblent être motivées par des stratégies de traitement perceptifs et cognitifs différents (Clark et al., 2010).

Tout comme dans la DFT-c et la MA, le déficit des mécanismes *top-down* de guidage de l'attention est associé à une atteinte du réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal dans la MP (Possin, 2010). L'atteinte y est importante en raison de la déplétion en dopamine du noyau caudé, et plus particulièrement au niveau de la tête de ce noyau, région éminemment connectée avec le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex pariétal postérieur (Possin, 2010). Conjointement à l'atteinte du réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal, on retrouve aussi une altération du réseau cérébral par défaut (*default mode network*) dans la MP (Campbell et al., 2015; Chen et al., 2015; Gorges et al., 2015). L'interaction de ces deux réseaux serait fortement diminuée dans la MP : chez le sujet sain, lorsque l'un de ces deux réseaux est activé l'autre ne l'est pas et inversement, ce qui ne s'observe plus dans la MP (Boord et al., 2016). Il y aurait également une diminution significative de l'interaction entre le réseau de contrôle exécutif et le réseau de la saillance (*saliency network*) consécutive à une diminution de la connectivité entre le striatum et le réseau de la saillance (Putchá et al., 2015).

CHAPITRE 3 : COGNITION SOCIALE ET STRATÉGIES DE REGARD

1. EXPLORATION VISUELLE ET INDICES SOCIAUX

Le chapitre précédent exposait que les stimuli sociaux (objets chargés émotionnellement et visages) sont considérés comme des informations à traiter en priorité. Ils sont considérés parmi les stimuli les plus saillants de l'environnement et capturent l'attention rapidement de manière *bottom-up* via une carte de saillance émotionnelle (Theeuwes, 2010; Landragin, 2011). Les visages en particulier attirent immédiatement le regard lorsqu'ils sont présents dans une scène visuelle (Yarbus, 1967), bénéficient d'un traitement cérébral particulier (Borji et al., 2013), et restent l'élément qui capture le plus l'attention même en présence d'autres stimuli saillants (Flechsengar et al., 2018). Cette capture émotionnelle sur le visage permet de simuler l'état émotionnel d'autrui afin d'identifier l'émotion exprimée (Oberman et al., 2007; Niedenthal et al., 2010; Hess & Fischer, 2013; Künecke et al., 2014). Dans un second temps, les mécanismes *top-down* orienteraient l'attention sur le visage et sur le corps, et vers tout élément significatif présent dans la scène visuelle, tels que les éléments présents dans la direction du regard par exemple, afin de se représenter l'état émotionnel et les intentions de la personne (Samson et al., 2004; 2007; Duval et al., 2011; Massaro et al., 2012; Achim et al., 2013).

L'amygdale jouerait le rôle de détecteur de stimuli socialement saillants présents dans l'environnement (Adolphs, 1999), en particulier les stimuli ayant une pertinence affective négative, ces derniers étant dans la plupart des cas les plus pertinents à traiter en priorité (Sander, 2012). Elle modulerait, de manière *bottom-up* d'abord, l'orientation de l'attention vers le visage et en particulier vers les yeux (Adolphs & Spezio, 2006), puis serait impliquée dans un second temps dans l'influence *top-down* de l'attention pour la recherche de stimuli sociaux (Vuilleumier et al., 2004; Pessoa, 2008) en agissant sur les réseaux attentionnels fronto-pariétaux (Pourtois & Vuilleumier, 2006).

Tous ces éléments confirment le rôle clé du visage pour les processus sociaux tels que les interactions sociales et la compréhension des émotions d'autrui (Emery, 2000; Baron-Cohen et al., 2001). On comprend alors pourquoi la détection de ce type de stimulus devient une priorité adaptative : le niveau de saillance perceptif élevé, pondéré par l'amygdale, favorise sa détection ; les structures cérébrales qui lui sont spécifiques, comme le gyrus fusiforme, permettent un traitement rapide afin de faciliter la simulation d'autrui (via les neurones miroirs) et l'identification de l'émotion faciale ; enfin cette simulation va faciliter d'une manière *top-down*, et sous l'influence de l'amygdale, la recherche d'indices socialement pertinents dans la scène visuelle afin de se représenter de manière optimale les états mentaux et émotionnels d'autrui en adoptant sa perspective, dans le but d'anticiper ses actions et de pouvoir interagir avec lui de manière optimale.

Plus globalement, l'amygdale est une structure clé du réseau de la saillance (*saliency network*) qui comprend aussi le cortex cingulaire antérieur, l'insula, le cortex préfrontal ventromédian et le striatum (Chiong et al., 2013; Day et al., 2013; Baez et al., 2016a; 2016b). Ce réseau joue un rôle dans la détection et dans l'orientation de l'attention vers les stimuli les plus pertinents de l'environnement (Barrett & Satpute, 2013; Day et al., 2013; Menon, 2015; Multani et al., 2019), et est donc impliqué dans la REF de toutes les émotions primaires (Touroutoglou et al., 2015) et dans la cognition sociale en général (Baez et al., 2019). Ce réseau fonctionne en étroite collaboration avec le réseau cérébral par défaut (*default mode network*) (Chiong et al., 2013), lui-même impliqué dans la cognition sociale et dans la TDE en particulier (Bastin, 2018). « *Default mode network* » et « *mentalizing network* » partagent le même « squelette » (Wang et al., 2018) avec le cingulum, faisceau majeur de ces deux réseaux reliant le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire postérieur (Van den Heuvel et al., 2008; Yordanova et al., 2017; Wang et al., 2017). L'étude de Multani et al. (2019) montre qu'il y a une association fonctionnelle positive entre des structures du réseau cérébral par défaut (gyrus

supramarginal, gyrus angulaire et gyrus temporal inférieur) et des structures clés de la cognition sociale (pôle frontal, lobe temporal et insula), et que cette association fonctionnelle n'est pas retrouvée dans la MA ni dans la MP, alors qu'elle est négative dans la DFT-C.

Il y a donc une interaction étroite des différents réseaux attentionnels entre eux (réseaux attentionnels fronto-pariétaux, réseau de la saillance et réseau cérébral par défaut) et avec les réseaux de la cognition sociale. Nous avons vu que ces différents réseaux attentionnels étaient altérés précocement dans la DFT-c (Zhou et al., 2010; Day et al., 2013; Rytty et al., 2013; Day et al., 2013 ; Christidi et al., 2018; Multani et al., 2019), dans la MA (He et al., 2007; Sorg et al., 2007; Wang et al., 2007; Gili et al., 2011; Wu et al., 2011; Agosta et al., 2012; Binnewijzend et al., 2012; Liu et al., 2013; Weiler et al., 2014; Hafkemeijer et al., 2015; Zhou et al., 2015; Multani et al., 2019) et dans la MP (Campbell et al., 2015; Chen et al., 2015; Gorges et al., 2015; Putcha et al., 2015; Multani et al., 2019). Ces perturbations peuvent altérer la perception des indices sociaux présents dans l'environnement et donc la détection des intentions et des émotions d'autrui dans la DFT-c, et à moindre mesure dans la MA et la MP (Multani et al., 2019). Par exemple, les patients MP ont un balayage visuel différent des personnes témoins lorsqu'ils observent des scènes visuelles chargées émotionnellement : ils effectuent moins de fixations et explorent moins de zones (Dietz et al., 2011).

2. BALAYAGE VISUEL ET RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS FACIALES

2.1. Exploration visuelle et décodage des émotions faciales

Le *scanpath* sur les visages diffère lorsqu'il s'agit d'estimer l'âge, de déterminer le genre ou de reconnaître l'émotion exprimée (Peterson & Eckstein, 2012).

La REF est un processus très rapide (De Sonneville et al., 2002) et les deux premières fixations sur le visage sont les plus prédictives (Schurgin et al., 2014). Les personnes saines utilisent principalement les informations visuelles recueillies dans la région des yeux pour

reconnaitre et distinguer plusieurs catégories d'émotions (Smith et al., 2005; Peterson & Eckstein, 2012; Vaidya et al., 2014). Ainsi, lorsque l'on demande au sujet de ne pas fixer les yeux, ses performances de REF diminuent (Arizpe et al., 2012; Peterson & Eckstein, 2012). Et la performance de REF reste supérieure lorsque tout le visage est visible par rapport aux conditions où seuls les yeux ou la bouche sont apparents (Guarnera et al., 2018). Les parties du visage attirent également différemment le regard en fonction de la valence de l'émotion exprimée. De manière générale, les émotions négatives ont une saillance plus élevée que les émotions positives, et par conséquent attirent d'avantage le regard ce qui leur procure une valeur adaptative plus importante (Eastwood et al., 2001).

La Figure 1 montre qu'il y a initialement une forte préférence à observer la région des yeux lors de la première fixation pour toutes les émotions, puis apparaissent des spécificités en fonction de chaque émotion dès la deuxième fixation. La Figure 2 est une modélisation des zones du visage les plus reliées à la REF de chaque émotion primaire via la « *bubble technique* » (Smith et al., 2005). Cette technique consiste à pondérer les indices visuels significatifs permettant d'établir des cartes de saillance de zones d'informations critiques nécessaires pour réaliser un jugement perceptif (Gosselin & Schyns, 2001).

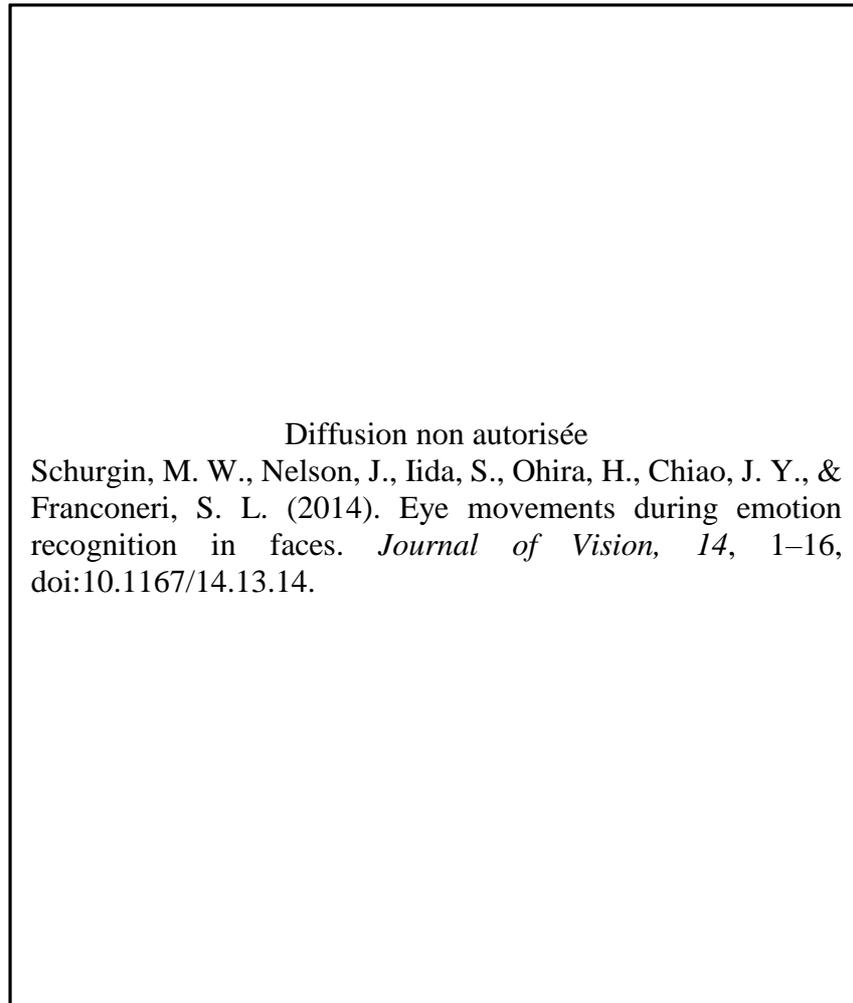


Fig. 1. Distribution des trois premières fixations (« *heat maps* ») lors de la reconnaissance des émotions primaires (à l'exception de la surprise) (d'après Schurgin et al., 2014).

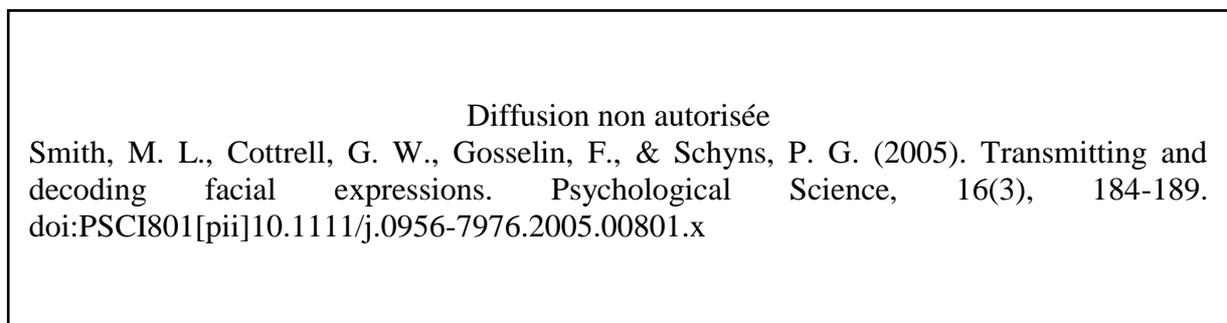


Fig. 2. Cartes de saillance de chaque émotion primaire établies avec la « *bubbles technique* » (d'après Smith et al., 2005). Cette modélisation permet de mettre en évidence les zones critiques permettant de reconnaître chaque émotion.

Différentes études ont permis d'établir des spécificités en fonction de chaque émotion primaire :

- ***pour la Peur*** : en proportion, le nombre de fixations sur les yeux et la bouche est égale pour reconnaître cette émotion (Eisenbarth & Alpers, 2011; Calvo et al., 2018). Toutefois la région des yeux semble être plus importante pour reconnaître cette émotion (Adolphs, et al., 2005; Calder & Young, 2005; Chaby, 2012; Schurgin et al., 2014) avec des temps de fixation plus longs dans cette ZI (Eisenbarth & Alpers, 2011).

- ***pour la Joie*** : comme pour la peur, yeux et bouche sont fixés dans des proportions similaires lors de la reconnaissance de cette émotion (Eisenbarth & Alpers, 2011). Toutefois, la région de la bouche est plus importante et considérée comme critique pour reconnaître la joie (Calvo et al., 2008; Chaby, 2012; Schurgin et al., 2014), cette région étant observée plus précocement (Eisenbarth & Alpers, 2011; Calvo et al., 2018) et avec des temps de fixation plus longs (Eisenbarth & Alpers, 2011) que les autres.

- ***pour le Dégoût*** : la région de la bouche est également celle qui est la plus associée à la reconnaissance de cette émotion (Chaby, 2012; Schurgin et al., 2014). La région de nez paraît aussi importante, cette ZI étant observée précocement et plus longtemps que les autres (Calvo et al., 2018).

- ***pour la Tristesse*** : la reconnaissance de cette émotion est très liée à l'observation de la région des yeux (Eisenbarth & Alpers, 2011; Schurgin et al., 2014; Calvo et al., 2018), celle-ci étant la ZI observée en premier, durant le plus de temps, avec des fixations plus nombreuses et plus longues (Eisenbarth & Alpers, 2011; Calvo et al., 2018). La région de la bouche semble quant à elle constituer une ZI secondaire tout de même nécessaire à la reconnaissance de cette émotion (Calvo et al., 2008).

- ***pour la Colère*** : les caractéristiques d'exploration visuelle liées à la reconnaissance de cette émotion sont similaires à celles de la tristesse. Cette émotion s'identifie principalement par

l'observation de la région des yeux (Chaby, 2012; Schurgin et al., 2014), zone explorée en priorité, durant le plus de temps, et avec le plus de fixations (Eisenbarth & Alpers, 2011; Calvo et al., 2018).

- **pour la Surprise** : l'attention est répartie de manière équilibrée entre les yeux et la bouche (Calvo et al., 2018).

De manière générale, la REF de **Peur**, de **Tristesse** et de **Colère** est associée à des fixations dans la partie supérieure du visage, alors que la REF de **Joie** et de **Dégoût** est associée à des fixations dans la partie inférieure (Ponari et al., 2012; Schurgin et al., 2014). Ainsi, des études ont mis en évidence que les performances de reconnaissance de la **Joie** et du **Dégoût** étaient meilleures dès lors que seule la partie inférieure du visage était visible, de même pour la **Tristesse** lorsque seule la partie supérieure du visage était visible, alors qu'il n'y avait pas d'effet sur les performances de REF de **Colère**, de **Peur** et de **Surprise** (Beaudry et al., 2014; Guarnera et al., 2017), même si Guarnera et al. (2017) montrent tout de même que la région des yeux est plus importante que la bouche pour reconnaître la **Colère** et la **Peur**.

L'intensité de l'expression faciale influence aussi les stratégies d'observation. Ainsi, à l'exception de la joie, la REF des émotions subtiles, c'est-à-dire de faible intensité, est dépendante de l'observation de la région des yeux. Inversement, et à l'exception de la peur, la REF d'émotions extrêmes, de forte intensité, est beaucoup moins dépendante de l'observation de cette région (Vaidya et al., 2014).

Enfin, la direction du regard d'un visage expressif constitue une dernière source d'information pouvant influencer les stratégies d'observation, en particulier pour la peur et la colère. En effet, un visage en colère avec un regard direct est jugé plus menaçant qu'un visage en colère qui regarde ailleurs (Graham & Labar, 2012). La colère est donc plus facilement reconnue en cas de regard direct (Sander et al., 2007), ce dernier constituant un indice visuel facilitant la reconnaissance. En effet, un visage en colère avec un regard direct indique que cet

individu va potentiellement nous nuire (Sander et al., 2007), la facilitation de la REF dans cette condition procure alors un avantage adaptatif afin de réagir plus rapidement. Inversement, une expression faciale de peur avec un regard détourné est plus facilement reconnue qu'avec un regard direct (Sander et al., 2007). La REF de la peur est facilitée en cas de regard indirect car cette situation indique une source potentielle de danger située dans une zone proche (Sander et al., 2007).

2.2. Décodage des émotions faciales dans le vieillissement normal

Nous avons vu que les capacités de REF déclinent au cours de l'avancée en âge (Leim et al., 2013; Chaby et al., 2017) en particulier pour les émotions négatives (Virtanen et al., 2017).

Conjointement à cette baisse de performances, il y a une modification des stratégies d'observation des expressions faciales. Comparativement à des adultes plus jeunes, les sujets âgés observent d'avantage la région de la bouche au détriment de la zone des yeux pour reconnaître une émotion (Wong et al., 2005; Sullivan et al., 2007; Murphy & Isaacowitz, 2010; Chaby, 2012; Circelli et al., 2013; Chaby et al., 2017; Birmingham et al., 2018). Suivant les études, les sujets âgés feraient moins (Schurgin et al., 2014) ou autant (Chaby et al., 2017) de fixations sur le visage pour reconnaître une émotion comparativement aux adultes jeunes. Ces fixations se répartissent de manière stéréotypée sur les visages émotionnels avec un nombre de fixations plus important dans la partie inférieure du visage, quelle que soit l'émotion exprimée, alors que les sujets jeunes ont une exploration visuelle qui dépend de l'émotion exprimée (avec un nombre de fixations plus important dans la partie supérieure du visage pour la colère, la tristesse et la peur, et une répartition plus homogène pour la joie et le dégoût) (Chaby et al., 2017). Les durées de fixation des sujets âgés sont aussi plus courtes dans la partie supérieure et plus longues dans la partie inférieure du visage comparativement aux adultes jeunes (Chaby et

al., 2017). Pour les sujets âgés ces temps de fixation plus importants sur la partie inférieure du visage sont indépendants du type d'émotions, alors que chez l'adulte jeune l'augmentation des temps de fixation sur cette partie du visage n'est observée que pour le dégoût (Chaby et al., 2017). L'étude de Chaby et al. (2017) conclut que les sujets âgés ont une stratégie d'exploration similaire pour reconnaître toutes les émotions en se focalisant sur la partie inférieure du visage (« *focused-gaze strategy* »), contrairement aux sujets adultes plus jeunes qui ont une stratégie dépendante du type d'émotion exprimée en réalisant des va-et-vient entre les régions clés du visage (« *exploratory-gaze strategy* »).

Adultes jeunes et sujets âgés ont donc un comportement d'exploration visuelle qui reste similaire pour reconnaître la joie et le dégoût (Chaby et al., 2017), les deux émotions étant les plus reliées à l'observation de la région de la bouche (Calvo et al., 2008; Chaby, 2012; Schurgin et al., 2014). Ces stratégies d'exploration similaires expliqueraient que la REF de ces deux émotions (et à moindre mesure la surprise (Chaby, 2012)) ne décline pas (Wong et al., 2005; Ruffman, et al., 2008; Chaby, 2012; Circelli et al., 2013; Chaby et al., 2017), voire même s'améliorerait avec l'avancée en âge (Calder et al., 2003; Wong et al., 2005; Suzuki et al., 2007; Ruffman et al., 2008; Circelli et al., 2013). Une dernière explication serait que la REF de ces deux émotions est d'autant plus facilitée que ce biais attentionnel vers la bouche est important (Birmingham et al., 2018).

Inversement, la diminution de l'observation de la partie supérieure du visage, distinguant les sujets âgés des adultes jeunes, rendrait compte de la diminution des performances de REF des émotions négatives (tristesse, peur, colère) principalement reliées à la région des yeux (Wong et al., 2005; Sullivan et al., 2007; Chaby, 2012; Circelli et al., 2013; Chaby et al., 2017).

Cette modification des stratégies d'exploration des visages pourrait être la conséquence d'une modification des « poids » de saillances émotionnelles des différentes parties du visage,

les yeux devenant avec l'avancée en âge une source d'informations moins attractive au bénéfice de la bouche. En effet, il semblerait qu'il y ait une diminution de la capacité de traitement et d'intégration des signaux et des indices émotionnels provenant du regard, plus particulièrement lorsque le visage exprime de la colère (Slessor et al., 2008; 2010). Une perte de sensibilité neuronale à la direction du regard lors de la REF de colère a été mise en évidence chez les sujets âgés (Ziaei et al., 2016), or nous avons vu que la direction du regard était un indice visuel facilitateur de cette émotion (Sander et al., 2007). Les auteurs attribueraient cette perte de sensibilité à la direction du regard, et du traitement des indices faciaux en général, à une modification de l'engagement du « *mentalizing network* » (Ziaei et al., 2016). En parallèle, avec l'avancée en âge, la bouche serait devenue un stimulus de plus en plus attractif pour compenser la perte d'audition et favoriser la lecture labiale (Cienkowski & Carney, 2002). Cette zone devenue plus saillante, faciliterait alors la REF de toutes les émotions dès lors qu'elle est visible (Guarnera et al., 2018).

2.3. Altération des stratégies de décodage des émotions faciales dans des pathologies psychiatriques et neurologiques

Des modifications des stratégies d'exploration visuelle des visages émotionnels ont été mises en évidence dans de nombreuses maladies psychiatriques et neurologiques dans lesquelles la cognition sociale est altérée. L'autisme et la schizophrénie, maladies associées à un trouble sévère de la cognition sociale, font partie des pathologies qui ont permis de mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre. D'après certains auteurs, le déficit d'extraction des indices sociaux contenus dans les visages et de compréhension des émotions d'autrui serait à l'origine des difficultés sociales des autistes (Hobson, 1986). Ainsi, dans cette maladie, il y a une perte de la saillance des régions clés du visage (yeux, nez et bouche) (Pelphrey et al., 2002), et une attirance supérieure pour la partie inférieure du visage, associée à une perte de saillance

plus marquée de la région des yeux lors de la reconnaissance de l'identité ou lors de la REF, (Baron-Cohen et al., 1997; Klin et al., 2002; Pelphrey et al., 2002; Spezio et al., 2007; Hernandez et al., 2009; Jones & Klin, 2013). Conjointement à cette recherche d'information atypique, lors de la REF les personnes autistes privilégieraient un traitement local des informations du visage plutôt qu'un traitement configural, holistique (Labruyère & Hubert, 2009), et il n'y aurait pas non plus d'imitation automatique de l'expression faciale observée (McIntosh et al., 2006). Enfin il y a aussi une perte de saillance pour le visage en général, ce dernier étant moins observé lorsqu'il est présent dans une scène visuelle, contrairement au corps ou aux objets présents qui attirent d'avantage le regard (Klin et al., 2002).

La schizophrénie est aussi associée à un pattern de regard anormal lors de la REF (Streit et al., 1997). Le déficit de REF est associé à une exploration plus courte, restreinte à de petites zones du visage, avec une diminution du nombre de fixations, mais une augmentation de leur durée, cela pour toutes les émotions (Phillips & David, 1997; Loughland et al., 2002).

Dans le syndrome de Rett, le déficit de REF est lié à une baisse du nombre de fixation et à une augmentation de leur durée, ainsi qu'à une diminution de l'observation de la région de la bouche (Djkic et al., 2014).

Dans la phobie sociale, on observe un évitement des ZI du visage (yeux, nez et bouche) accompagné d'un comportement « *d'hyperscanning* » (parcours rapide des yeux sur le visage sans effectuer de réelles fixations) lors de la REF (Horley et al., 2003). Ce type de balayage visuel est encore plus exacerbé lors de la REF d'émotions négatives.

Dans la dépression, un biais attentionnel est observé en fonction de la valence de l'émotion exprimée par le visage. Comparativement à des personnes euthymiques, les patients déprimés observent d'avantage les visages à valence négative (augmentation de la durée d'observation, du nombre et des durées des fixations) et observent moins les visages à valence positive (Kellough et al., 2008; Leyman et al., 2011; Duque & Vázquez, 2015), ce qui

correspondrait à une augmentation du déséquilibre de saillance entre émotions négatives et positives.

Les traits psychopathiques quant à eux sont associés à une diminution du nombre de fixations dans la région des yeux lors de la REF de la peur et par conséquent à une diminution de la reconnaissance de cette émotion (Dargis et al., 2018).

Enfin, un déficit de REF du dégoût est observé chez les personnes atteintes d'épilepsie idiopathique généralisée, et un déficit de REF du dégoût et de la peur est observé chez des personnes atteintes d'épilepsie du lobe temporal médian. Dans les deux cas, ce déficit était associé à un balayage visuel réparti de manière diffuse sur le visage alors que le groupe contrôle privilégiait l'observation de la partie supérieure (Gomez-Ibanez et al., 2014).

2.4. Et dans les maladies neurodégénératives ?

Peu d'études se sont intéressées aux stratégies de balayage visuelle durant la REF dans les maladies neurodégénératives.

Hutchings et al., (2018) ont mis en évidence que le déficit de REF dans la DFT-c était associé à une augmentation du nombre fixations sur le visage, y compris dans la région des yeux. Le gyrus frontal inférieur, le cervelet et le gyrus temporal moyen étaient les régions cérébrales liées à l'augmentation des fixations sur les yeux. L'implication de ce réseau cérébral a été interprété comme un mécanisme compensatoire au déficit de REF. Les patients DFT-c observent donc l'ensemble des zones clés du visage lors de la REF, mais dans des proportions différentes des sujets contrôles, ce qui ne permet pas d'identifier l'émotion exprimée.

L'étude de Ogrocki et al. (2000) a montré que les personnes atteintes de MA faisaient moins de fixations, en particulier dans la région des yeux, que des sujets contrôles, lors de la REF. De plus, les participants MA faisaient significativement plus de fixations en dehors des zones clés du visage (et en dehors du visage lui-même) pour la REF, indiquant une perte de

saillance des différentes régions du visage comme cela est observé dans l'autisme (Herandez et al., 2009).

Quelques études des patterns d'observation des visages émotionnels ont aussi été réalisées auprès de personnes MP sans troubles neurocognitifs majeurs. Bien qu'une différence subtile entre les *scanpaths* d'un groupe MP et d'un groupe témoin ait été mise en évidence lors de la REF, Clark et al. (2010) concluent que ces deux groupes s'appuient sur des stratégies de recherche différentes. De plus la durée des fixations était corrélée au niveau de fonctionnement exécutif dans le groupe MP. Une autre étude récente (Waldthaler et al., 2019) a montré que la répartition des fixations sur les ZI du visage lors de la REF du groupe MP était similaire à celle du groupe témoin. Néanmoins, qualitativement, les fixations du groupe MP se concentraient dans une zone beaucoup plus restreinte, autour du centre du visage. Les auteurs ont conclu que ce type de *scanpath* pouvait contribuer à l'altération de la REF.

3. AMELIORATION DES PERFORMANCES DE RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS FACIALES

L'étude princeps de Adolphs et al. (2005), auprès du patient SM, a démontré que la REF pouvait être réhabilitée même en cas de lésion de structures cérébrales clés. En effet, dès lors qu'il lui était explicitement demandé d'observer la région des yeux d'un visage exprimant de la peur, ce patient, porteur d'une lésion bilatérale des amygdales, normalisait ses performances de REF. Autrement dit, l'application d'une stratégie *top-down* du guidage de recherche d'indices visuels émotionnels permettait d'améliorer très significativement la performance. Cette donnée remet en cause le rôle spécifique de l'amygdale comme structure de la reconnaissance de cette émotion, et lui attribue plutôt un rôle dans l'orientation de l'attention vers la région des yeux pour faciliter la REF. Dans ce cas, le déficit de REF ne serait plus lié à une altération du traitement de cette émotion, mais plutôt à une perturbation des stratégies de

recherche des indices visuels permettant de reconnaître les émotions, ce qui renvoie à une perturbation de l'orientation de l'attention.

Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude menée auprès de personnes atteintes de MA (Hot et al., 2013). Dans cette recherche, la performance de REF de peur du groupe MA était comparable au groupe témoin lorsque les visages étaient dévoilés progressivement, de la région des yeux vers la périphérie. Inversement, la REF de peur était déficitaire lorsque le visage était présenté en entier initialement. Ces résultats montrent que lorsque l'attention est forcée sur les yeux, le déficit de REF disparaît.

L'influence des facteurs *bottom-up* a également un effet sur les performances de REF. Ainsi une amélioration des performances de REF est observée lorsque l'intensité de l'expression faciale est augmentée (augmentation de la saillance émotionnelle) dans la MA (Phillips et al., 2010) et dans la DFT-c (Kumfor et al., 2011). Ces auteurs concluent que le déficit de REF présent dans ces pathologies est probablement augmenté par un déficit attentionnel.

Différentes techniques et programmes de REF sont utilisées depuis plusieurs années avec succès auprès de patients schizophrènes (Couture et al., 2006; Kayser et al., 2006), autistes (Golan & Baron-Cohen, 2006) ou traumatisés crâniens (Ylvisaker et al., 2005). Certains programmes spécifiques de remédiation de la REF, initialement développés pour la schizophrénie, s'appuient sur le *Facial Action Coding System* de Ekman & Friesen (1976). Par exemple, le *Micro-Expression Training Tool (METT)* (Ekman, 2003) est une prise en charge courte s'appuyant sur des séquences vidéo pour analyser la configuration du visage afin de favoriser la discrimination d'émotions proches (ex : peur vs surprise). Des résultats positifs ont été mis en évidence dans la schizophrénie (Russell et al., 2006; 2008), avec d'après les auteurs, probablement une optimisation de l'orientation de l'attention sur les zones du visage.

Le “*Training of Affect Recognition*” (TAR) (Frommann et al., 2003; Wölver et al., 2005) est un programme de remédiation de la REF beaucoup plus complet. Il est constitué de douze séances d’une heure réparties en six semaines et comprend des exercices variés (informatisés, papier-crayons, et des exercices que le patient doit faire au domicile) répartis en trois modules. Dans le premier module les patients apprennent à distinguer les émotions primaires de manière didactique sur les principes du *Facial Action Coding System* (Ekman & Friesen, 1976). L’attention des participants est attirée sur les particularités du visage associées à chaque émotion. Les exercices s’appuient sur l’estompage des aides et sur la récupération espacée permettant une augmentation progressive de la difficulté et l’automatisation des stratégies de recherche visuelle. Le second module a pour but de favoriser un traitement plus holistique du visage émotionnel, d’augmenter la vitesse de la REF, de pouvoir discriminer des émotions ambiguës, et d’inciter le participant à se baser sur sa première impression. La difficulté augmente en diminuant progressivement l’intensité des émotions et le temps de présentation des stimuli, et en dégradant certaines parties du visage. Enfin, le dernier module a pour objectif d’intégrer ces apprentissages pour la REF dans des scènes sociales de la vie quotidienne. Les participants sont invités à confronter leurs impressions avec les éléments du contexte pour attribuer des états mentaux émotionnels (le programme évolue progressivement vers des exercices de TDE affective). Le TAR a montré de bons résultats auprès de patients schizophrènes, avec une amélioration de la REF (Frommann et al., 2008), un maintien des performances dans le temps (Wölver & Frommann, 2011) et des répercussions dans le fonctionnement social (Sachs et al., 2012).

Dans une étude récente, Garcia-Casal et al. (2017) ont comparé les performances de REF d’un groupe MA ayant bénéficié du programme TAR, avec un groupe MA ayant eu un nombre de séances équivalent en stimulation cognitive, et un groupe MA ayant une prise en charge classique. Seul le groupe MA ayant eu la remédiation de la REF a augmenté

significativement ses performances (en particulier au niveau de la REF de surprise, de dégoût et de la condition neutre) et sa vitesse de reconnaissance. Ces effets se maintenaient un mois après la fin de la prise en charge. Cette étude montre que la remédiation de la REF est possible dans les pathologies neurodégénératives malgré la présence des troubles cognitifs, mnésiques et attentionnels en particulier.

PARTIE II : PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE

CHAPITRE 4 : PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE

A l'issue de la revue de littérature (**Chapitres 1, 2 & 3**), nous constatons que :

- La cognition sociale regroupe de nombreuses capacités, parmi lesquelles la REF, la TDE et l'empathie. La REF est une capacité « élémentaire » sur laquelle s'appuient la TDE (TDE affective) et l'empathie (empathie affective et cognitive).

- La cognition sociale repose sur des structures cérébrales clés (principalement l'amygdale, les pôles temporaux, la jonction temporo-pariétale, le cortex préfrontal médian, ventromédian et orbitofrontal, le gyrus cingulaire, l'insula, le gyrus fusiforme et le striatum) distribuées dans le cerveau en différents réseaux (« *face-perception network* », « *mirroring network* », « *mentalizing network* », « *empathy network* » et réseau centré autour de l'amygdale) via des faisceaux spécifiques de fibres blanches (faisceau fronto-occipital inférieur, faisceau longitudinal supérieur et inférieur, faisceau unciné, radiation thalamique, fornix, cingulum, faisceau arqué).

- La distribution de la cognition sociale dans de nombreuses aires cérébrales la rend très vulnérable avec l'avancée en âge et d'autant plus lors d'atteintes neurodégénératives. Elle est sévèrement et globalement altérée dans la DFT-c, et plus modérément altérée dans la MA et la MP avec une atteinte hétérogène des capacités de REF, TDE et d'empathie.

- Altération de la cognition sociale (REF et/ou TDE et/ou empathie) et TDC sont corrélés, en particulier pour l'apathie, la désinhibition et l'impulsivité. Ces TDC sont fréquents dans la DFT-c, la MA et la MP.

- Les TDC constituent le facteur principal d'épuisement de l'aidant, bien plus que les troubles cognitifs ou la perte d'autonomie. Il existe aussi un lien direct entre altération de la cognition sociale (REF et/ou TDE et/ou empathie) de la personne malade et niveau de fardeau de l'aidant familial.

- La REF, la TDE et l'empathie dépendent de la détection d'indices sociaux dans l'environnement et sur les visages plus particulièrement. Ces indices sont détectés via des mécanismes attentionnels d'exploration des scènes visuelles qui sont sous l'influence de facteurs *bottom-up*, de bas niveau de traitement, et de facteurs *top-down*, de haut niveau de traitement. Ces mécanismes d'exploration visuelle sont liés à de larges réseaux distribués : les réseaux attentionnels fronto-pariétal, ventral pour les facteurs *bottom-up* et dorsal pour les facteurs *top-down*, qui fonctionnent en interaction avec le « *default mode network* » et le « *saliency network* ».

- Les capacités de recherche d'information visuelle déclinent avec l'âge, en lien avec une diminution des capacités *top-down* du guidage de l'attention et une augmentation de la capture attentionnelle générée par les stimuli saillants (facteurs *bottom-up*). La recherche d'information visuelle est d'avantage altérée dans les maladies neurodégénératives en raison de l'atteinte des mécanismes *top-down* dans la DFT-c et dans la MP, et à la fois des mécanismes *top-down* et *bottom-up* dans la MA.

- Il existe de nombreux chevauchements entre les structures/faisceaux/réseaux cérébraux impliqués dans la cognition sociale et dans l'exploration visuelle : par exemple, le cingulum constitue le faisceau « squelette » à la fois du « *mentalizing network* » et du « *default mod network* », ce dernier fonctionnant en interaction avec le réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal et avec le « *saillance network* », lui-même impliqué dans la REF et ayant l'amygdale comme structure cérébrale clé.

- L'altération de la REF est associée à un pattern atypique d'exploration visuelle des zones clés du visage (yeux, nez, bouche) dans de nombreuses pathologies, autisme et schizophrénie en particulier, et dans le vieillissement normal. Dès lors que l'attention est guidée sur les zones clés du visage ou que la saillance de ces zones est augmentée, les performances

de REF s'améliorent, ce qui laisse supposer une forte participation attentionnelle au déficit de REF, et que cette capacité peut être réhabilitée.

- Il existe peu de données dans la littérature concernant les stratégies d'exploration visuelle de scènes sociales (en particulier des visages émotionnels) dans les maladies neurodégénératives.

A la suite de ces constatations, et en s'appuyant sur des études menées sur des populations atteintes de maladies neurologiques et psychiatriques, au sein du vieillissement normal, et sur quelques études réalisées auprès de personnes atteintes de maladies neurodégénératives, nous pouvons supposer qu'il existe un lien entre stratégies d'exploration visuelle, cognition sociale et TDC dans les maladies neurodégénératives.

Ainsi, l'objectif général de ce travail de thèse est de mettre en évidence que les personnes atteintes de maladies neurodégénératives (DFT-c, MA ou MP) appliquent des stratégies d'exploration visuelle inappropriées pour décoder les émotions et les intentions d'autrui, entraînant une mauvaise interprétation des états mentaux des autres et par conséquent des comportements sociaux inadaptés, source du fardeau de l'aidant (hypothèse « du triple lien »).

Si cette hypothèse est validée, notre second objectif est alors d'appliquer une remédiation de la REF dans ces maladies et de mettre en évidence que l'amélioration des performances sera consécutive à une modification des stratégies d'exploration visuelle des visages émotionnels et aura pour conséquences une diminution des TDC et du fardeau de l'aidant familial (hypothèse en « cascade »).

La Figure 1 schématise ces hypothèses.

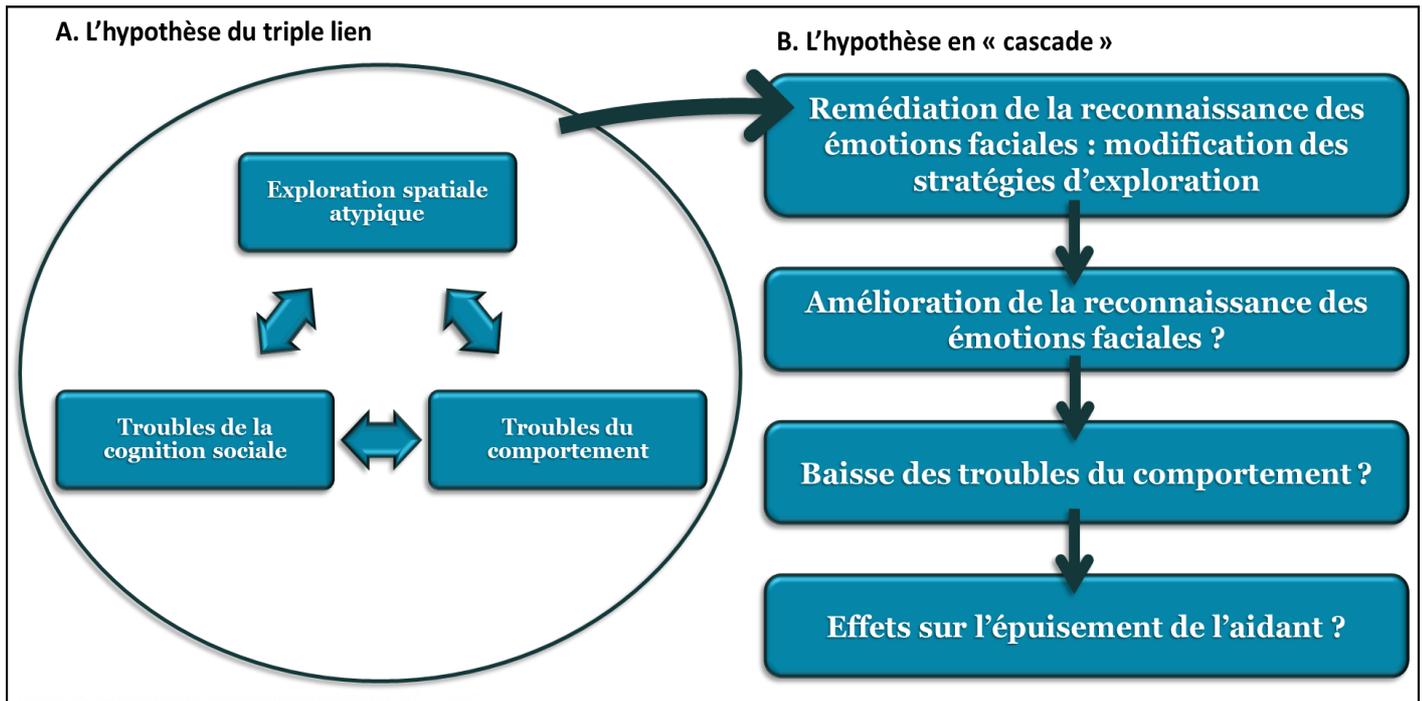


Fig.1. Les hypothèses générales de ce travail de thèse. (A). Hypothèse du triple lien entre stratégies de recherche visuelle / cognition sociale / troubles du comportement dans les maladies neurodégénératives. (B). Hypothèse en « cascade » des effets de la remédiation de la cognition sociale sur l'aidant familial de la personne atteinte d'une maladie neurodégénérative.

Afin de tester ces hypothèses, nous avons réalisé trois études expérimentales : l'étude « *Eye-ToM* » (**Chapitre 5**), l'étude « *Eye-Empath* » (**Chapitre 6**) et l'étude « *Eye-TAR* » (**Chapitre 7**).

1. UN LIEN ENTRE STRATEGIE D'EXPLORATION VISUELLE, RECONNAISSANCE DES EMOTIONS FACIALE ET TROUBLES DU COMPORTEMENT ? (ETUDE EYE-TOM)

La première étude, intitulée « *Eye-ToM* » (**Chapitre 5**), avait pour objectif principal de confirmer nos résultats préliminaires, publiés dans la revue *Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie* (voir **Annexe 4**), avec des effectifs plus importants. Ces résultats mettaient en évidence que les déficits de REF dans la DFT-c, la MA et la MP étaient associés à des patterns d'observation atypiques des visages émotionnels, avec une attention plus importante portée vers la bouche notamment. L'objectif secondaire était d'analyser les liens entre stratégies de regards, performances de REF et TDC. Notre hypothèse étant que ces trois variables sont corrélées. Enfin notre troisième objectif était de comparer les profils obtenus entre les groupes DFT-c, MA et MP. Notre hypothèse était que les perturbations (stratégies d'observation des visages, déficit de REF et TDC) sont sévères dans le DFT-c et plus légères dans la MA et la MP.

Nous avons évalué les performances de REF et mesuré les stratégies d'exploration visuelles avec un eye-tracker auprès de 74 participants répartis en 4 groupes appariés en âge, sexe et niveau d'étude : 9 DFT-c, 23 MA, 20 MP et 22 participants Contrôles âgés sains. Pour chaque item (photographies de visages issues du test de REF d'Ekman (Ekman & Friesen, 1976) et photographies de la région des yeux du test RME (Baron-Cohen et al., 2001)) nous avons comptabilisé le nombre et la durée des fixations, ainsi que le temps passé dans chaque ZI. Enfin, nous avons corrélé les données correspondant aux performances de REF à celles liées aux stratégies de regard, et à celles liées aux TDC recueillies via le NPI.

2. UN LIEN ENTRE STRATEGIE D'EXPLORATION VISUELLE, THEORIE DE L'ESPRIT/EMPATHIE ET TROUBLES DU COMPORTEMENT ? (ETUDE EYE-EMPATH)

La seconde étude, intitulée « *Eye-Empath* » (**Chapitre 6**), avait pour objectif principal de mettre en évidence un lien entre les déficits de TDE et d'empathie présents dans la DFT-c, la MA et la MP, et les stratégies atypiques d'observation des scènes sociales. L'objectif secondaire était de mettre en évidence l'existence d'une triple interaction entre performances de TDE/Empathie, stratégies d'exploration visuelle et TDC. Le dernier objectif était de valider notre paradigme expérimental d'évaluation de la TDE et de l'empathie basé sur un questionnaire et sur l'enregistrement des mouvements oculaires lors de l'observation d'une œuvre picturale.

Nous avons recruté 55 participants répartis en 4 groupes appariés en âge, sexe et niveau d'étude : 5 DFT-c, 19 MA, 17 MP et 14 participants. Les capacités d'empathie (QE, Baron-Cohen S & Wheelwright, 2004), de TDE cognitive (TOM15, Desgranges et al., 2012) et de TDE affective (RME, Baron-Cohen et al., 2001) ont été évaluées dans chaque groupe avec des tests de référence. Le NPI a été utilisé pour mesurer les TDC des groupes DFT-c, MA et MP. Notre paradigme expérimental consistait en un questionnaire évaluant l'empathie et la TDE durant l'observation d'un tableau. Ce dernier, intitulé « *Christina's world* » (Wyeth, 1947), utilise une technique picturale (le « *Rückenfigur* ») consistant à représenter un personnage vu de dos afin de faciliter sa prise de perspective. Le paradigme était constitué de trois étapes, chacune composée d'une phase d'information, une phase d'observation avec enregistrement des mouvements oculaires par un eye-tracker (nombre et durées des fixations, et temps passé dans chaque ZI du tableau) et une phase de questions. Les deux premières étapes favorisaient le raisonnement sur les états mentaux du personnage (TDE cognitive et affective), alors que la troisième étape favorisait le partage émotionnel (empathie affective).

3. REMEDIATION DES STRATÉGIES D'OBSERVATION DES VISAGES : UN EFFET SUR LE FARDEAU DE L'AIDANT ? (ETUDE EYE-TAR)

La troisième étude, intitulée « *Eye-TAR* » (**Chapitre 7**), avait pour objectif principal de confirmer que la REF peut être améliorée dans la MA en utilisant le programme de remédiation TAR, et que cette amélioration est conjointe à une modification des patterns d'observation des visages exprimant une émotion. L'objectif secondaire, conformément à l'hypothèse « en cascade », était de montrer que cette amélioration des performances a pour conséquences une diminution des TDC et du fardeau de l'aidant familial.

Nous avons évalué les performances de REF (avec des photographies issues du test de REF d'Ekman (Ekman & Friesen, 1976)), les stratégies d'exploration visuelles sur les zones clés des visages (nombre et durée des fixations ainsi que temps passé dans la région des yeux, du nez et de la bouche), les TDC (avec le NPI, Cummings et al., 1994) et le niveau de pénibilité ressenti par l'aidant (Zarit, Zarit et al., 1985) auprès de 4 personnes atteintes de MA (et de leur aidant familial). Ces évaluations ont été réalisées avant, après et à distance (un mois plus tard) du programme de remédiation TAR. Ces données ont été comparées à un groupe de 4 autres personnes atteintes de MA (et de leur aidant) ayant suivi une prise en charge classique de stimulation cognitive. Le nombre et la fréquence des séances étaient identiques entre les deux groupes, à savoir deux séances d'une heure par semaine pendant six semaines.

PARTIE III : ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE 5 : ÉTUDE 1 (EYE-TOM). EYE GAZE STRATEGIES DURING FACIAL EMOTION RECOGNITION IN NEURODEGENERATIVE DISEASES AND LINKS WITH NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS.

Ce chapitre a fait l'objet d'un article, soumis le 27/01/2021 et accepté le 31/03/2021, dans la revue *Cognitive and Behavioral Neurology*.

Eye Gaze Strategies During Facial Emotion Recognition in Neurodegenerative Diseases and Links with Neuropsychiatric Disorders.

Kévin Polet, MPsy¹, Solange Hesse, MSc¹, Adeline Morisot, PhD^{1,2}, Benoît Kullmann, MD^{1,3}, Sandrine Louchart de la Chapelle, MD, PhD¹, Alain Pesce, Pr¹, Galina Iakimova, Pr⁴.

¹ Unité de Recherche Clinique–Centre Mémoire, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco

² Département de Santé Publique, Université Nice Côte d'Azur

³ Association de Recherche Bibliographique pour les Neurosciences (AREBISN)

⁴ Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cognitives et Sociales (LAPCOS, EA 7278), Université Nice Côte d'Azur



Abstract

Background: Facial emotion recognition (FER) is primarily and severely impaired in behavioral variant of frontotemporal dementia (bv-FTD) and is often mildly impaired in Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD). Such impairment is associated with inappropriate social behaviors.

Objective: We hypothesized that this FER impairment would be linked to inappropriate eye gaze strategies to decode facial emotions, leading to misinterpretation of others' intentions, and then to behavioral disorders.

Method: We enrolled 9 bv-FTD, 23 AD and 20 PD patients as well as 22 healthy elderly control subjects (HC). FER was assessed by the Ekman Faces Task and by the « Reading the Mind in the Eyes » (RME) test. Eye movements (number and duration of fixations) were recorded with an eye-tracking device. Behavior was assessed using the Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Results: FER was mildly impaired in AD and PD groups, and was severely impaired in bv-FTD group. FER impairment was accompanied by an increase in the number of fixations and a more attracted gaze toward the lower part of the face. Finally, FER impairment and increase in the number of fixations were positively correlated with behavior disorders.

Conclusion: Our study demonstrated a link between FER impairment, modification of gaze strategies during observation of emotional faces and behavioral disorders in bv-FTD, AD and PD. These results suggest that an eye gaze strategy rehabilitation could have beneficial effects on emotion recognition and on behavioral disorders in these diseases.

Keywords: facial emotion recognition, eye-tracking, attention, neurogenerative diseases, neuropsychiatric disorders.

List of abbreviations: **AD** = Alzheimer's disease, **bvFTD** = behavioral variant frontotemporal dementia, **FER** = facial emotion recognition, **HC** = healthy elderly control subjects, **NPI** = neuropsychiatric inventory, **PD** = Parkinson's disease, **RME** = reading the mind in the eyes test, **ToM** = theory of mind.

1. INTRODUCTION

Social cognition refers to identification, perception and interpretation of socially relevant information (Fiske and Taylor, 2013). It encompasses a wide range of cognitive functions that allow humans to both understand themselves and interact with others, engaging in appropriate and adapted social behavior (Adolphs, 2009; Fiske and Taylor, 2013). Among these abilities, facial emotion recognition (FER) is a fundamental component. The six basic and universal emotions (anger, disgust, fear, sadness, happiness and surprise) are recognized thanks to the emotional cues specific to each emotion (Ekman and Friesen, 1976; Ekman, 1992). Theory of Mind (ToM) is another important social cognition skill consisting in the ability to interpret and infer others' cognitive mental state such as beliefs, desires or intentions (cognitive ToM) and emotional mental state (affective ToM) (Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz, 2007).

The impairment of the ability to recognize others' emotional states leads to severe social dysfunctions, including inappropriate social behaviors, poor interpersonal communication and reduced quality of life (Blair, 2005; Shimokawa et al, 2001). Some studies have highlighted a correlation between social cognition impairment and behavioral disorders, measured by the "Neuropsychiatric Inventory" (NPI) (Cummings et al, 1994), in neurodegenerative diseases.

Social cognition is impaired in many neurodegenerative diseases. Behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) is the most studied neurodegenerative disease regarding social cognition, characterized by marked changes in personality and behaviour (such as apathy, disinhibition, loss of social conveniences) and executive dysfunctions (Rascovsky et al, 2011). All social cognition abilities are primarily and severely impaired (Christidi et al, 2018; Fortier et al, 2018; Gregory et al, 2002; Kemp et al, 2012; Kumfor and Piguet, 2012; Strikwerda-Brown et al, 2019). FER of fear, anger, sadness and disgust (negative emotions) is more impaired than other emotions (Diehl-Schmid et al, 2007), and affective ToM is more affected than cognitive ToM (Torralva et al, 2007).

Social cognition impairment and behavioral disorders are also present in the mild stage of Alzheimer's disease (AD). Apathy is the most common behavioral disorder (Kazui et al, 2016), while disinhibition and inappropriate social behaviors are observed at a lower frequency (Lindau et al, 2000). Results concerning FER in AD are heterogeneous (Christidi et al, 2018): some studies have shown that FER was preserved (Burnham and Hogervorst, 2004; Heitz et al, 2016) while others concluded that this ability was impaired (Hargrave et al, 2002; Klein-Koerkamp et al, 2012). Several studies and meta-analysis have demonstrated difficulties in recognizing negative emotions but preservation of disgust and joy recognition (Goutte and Ergis, 2011; Henry et al, 2008; Kemp et al, 2012). The literature is also contradictory about ToM capacities in AD (Fortier et al, 2018). However, a consensus has emerged around an impairment of this ability (Moreau et al, 2016) due to global cognitive disorders (Kemp et al, 2012; Ramanan et al, 2017; Strikwerda-Brown et al, 2019).

In Parkinson's disease (PD), there are both social cognition deficit and neuropsychiatric disorders, with many behavioral disorders among so-called non-motor symptoms: apathy, depression, anxiety, psychosis and impulse control disorder (Aarsland and Kramberger, 2015). As in AD, data concerning FER are contradictory: some studies claim that this capacity is intact (Adolphs et al, 1998; Ille et al, 2016), others that it is deficient (Enrici et al, 2015; Narme et al, 2013). Nevertheless, a mild deficit of negative emotion recognition is found, particularly for disgust (Fortier et al, 2018; Goutte and Ergis, 2011; Gray and Tickle-Degnen, 2010; Kalampokini et al, 2016; Kemp et al, 2012; Suzuki et al, 2006). Although heterogeneous, the results indicate a weakening of affective ToM whereas cognitive ToM performances are affected by other cognitive disorders (Enrici et al, 2015; Narme et al, 2013; Roca et al, 2010; Xi et al, 2015).

In other diseases in which emotion recognition is deficient such as autism (Hernandez et al, 2009; Spezio et al, 2007), Rett syndrome (Djukic et al, 2014), schizophrenia (Streit et al,

1997) or social phobia (Horley et al, 2004), eye-tracking studies have highlighted abnormal eye movement patterns during FER. Some authors concluded that the lack of attention paid to the eye area contributes to emotion recognition deficit in these pathologies (Baron-Cohen et al, 1997). Indeed, others' eyes constitute one of the most salient visual elements of our environment which automatically attract our gaze, especially when they express an emotion and therefore play a key role in understanding emotions (Baron-Cohen et al, 2001). Recently, many researchers, using eye tracking technology, have studied observation patterns during FER. They found that emotion is recognized in the first 1000ms (De Sonneville et al, 2002) and that the first two fixations are the most predictive for emotion recognition (Schurgin et al, 2014). The observation pattern of an emotional face is focused in an area forming an inverted triangle containing eyes, nose and mouth (Eisenbarth and Alpers, 2011). FER is mainly related to the observation of the eye area, with the exception of happiness and disgust recognition, which is more related to the observation of the mouth area (Adolphs et al, 2005; Calvo et al, 2008, 2018; Eisenbarth and Alpers, 2011; Guarnera et al, 2018; Ponari et al, 2012; Schurgin et al, 2014). FER ability declines with age (except for happiness and disgust recognition) (Chaby and Narme, 2009; Lambrecht et al, 2012; Mill et al, 2009), with an increasingly attracted gaze to the lower part of the face (Chaby and Narme, 2009; Schurgin et al, 2014; Wong et al, 2005).

In neurodegenerative diseases, few studies have focused on visual scanpaths in emotional expressions. Hutchings et al (2018) have shown an increasing number of eye fixations during FER in bvFTD. Ogrocki et al (2000) reported that AD patients spent less time observing emotional faces and made less fixations in eye area, such as people with autism (Hernandez et al, 2009). Clark et al (2010) have highlighted a subtle change in the visual scanning of facial expression in PD. In our preliminary study (Polet et al, 2017), with a small sample size (n= 3 bv-FTD, 3 AD, 3 PD and 10 matched healthy elderly control subjects [HC]), we also found an atypical visual exploration of emotional faces in these diseases, in particular

a greater observation of the mouth area to the detriment of the eye area. In addition, we showed that this kind of gaze strategy led to a decrease in FER and was positively correlated with the presence of neuropsychiatric disorders.

The aim of this present study was to confirm results found in our preliminary study, by comparing eye gaze strategies during FER in patients with neurodegenerative diseases to HC, using larger size samples. A secondary aim was to analyze links between visual exploration strategies, FER performances, and behavioral disorders. We hypothesized that FER impairment would be linked to atypical visual scanning of faces and led to behavioral disorders. A further objective was to compare profiles obtained between bvFTD, AD and PD. We hypothesized that the disturbances (FER impairment, atypical eye gaze strategies, behavioral disorders) would be severe in the bvFTD group, and mild in the AD and PD groups.

2. METHODS

Participants

We recruited study participants at the Memory Clinic of Rainier III Clinical Gerontology Department of Princess Grace Hospital (Monaco). Participation in the study was proposed to patients coming for a memory assessment in routine care, and fulfilling the following inclusion criteria: man or woman over 45, volunteer to participate to the study, with no history of neurological or psychiatric disorders, with no history of a general anesthesia dating less than 3 months, with a diagnosis of “Probable bvFTD” fulfilling the criteria of Rascovsky et al (2011), or AD fulfilling the IWG-2 diagnostic criteria (Dubois et al, 2014), or PD fulfilling the MDS 2015 diagnostic criteria (Postuma et al, 2015), or an Healthy cognitive status without mood disorder (“GDS 15-item” (Yesavage et al, 1983) score < 5). All participants (including those of the HC group) received their diagnosis before they became participants of our study. Diagnoses were made by experienced geriatricians, neurologists, psychiatrists and neuropsychologists

after clinical assessment and cognitive assessment (including “MMSE” (Folstein et al, 1975)). Participants of the cognitively impaired groups have also underwent, in routine care, a structural MRI, a [18F]Fluorodeoxyglucose PET scan, a proteomic study of the cerebrospinal fluid (in cases of differential diagnosis between AD/bvFTD) and a SPECT-DaTSCAN (if indicated by clinical presentation). Exclusion criteria were apperceptive prosopagnosia, visual agnosia, visuospatial impairment or aphasia (to ensure that no participant had any bias in FER, such as impairment of visual exploration of faces or difficulties understanding the choices of answers), or an ophthalmological problem that prevented eye-tracking examination. These exclusion criteria were validated during neuropsychological assessment screening (see “Neuropsychological screening assessment” section).

The study protocol was approved by the Princess Grace Hospital Steering Committee for Clinical Research and was planned, conducted and recorded in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1964) and its later amendments. Participants individually received a complete written description of the study and they all provided written informed consent. Participation in the research was voluntary; there was no remuneration.

A total of 74 people were recruited: 9 bvFTD, 23 AD, 20 PD and 22 HC. BvFTD and AD patients had mild neurocognitive disorder (score “MMSE” \geq 20) and PD patients had normal score of “MMSE” (regarding age, gender and education level, Lechevallier et al, 2004) (AD: $M=21.5$, $SD=3.1$, PD: $M=26.6$, $SD=2.6$, bvFTD: $M=23.7$, $SD=3.4$).

Neuropsychological screening assessment

All participants performed a complementary neuropsychological assessment to confirm exclusion criteria. This included: the short version of “Benton Face Test” (Benton et al, 1994) to detect prosopagnosia; the “Bells Test” (Gauthier et al, 1989) and the “Dot Counting Test” from de VOSP battery (Warrington and James, 1991) to assess visuospatial functions (search

for spatial neglect, especially) ; and a Naming Test (Deloche and Hannequin, 1997) to look for a visual agnosia or an aphasia. Performance of each participant was compared to their reference sample. Participants did not demonstrate any of the above-mentioned disorders (Table 1).

Table 1. Means and standard deviations of scores from each group to the complementary neuropsychological assessment.

Tests	HC (n=22)		AD (n=23)		PD (n=20)		BvFTD (n=9)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Benton faces	47.9	3.9	44.7	4.2	46.1	3.3	47.7	3.5
Bells test								
Time (s)	126	46.4	176	59.5	150	44.6	160	63.8
Omissions	1.5	1.1	2.6	2.2	2.2	2	4	3
Images denomination	79.5	1	76	4.6	78.7	1.8	78.6	1
Dot counting (VOSP)	10	0	10	0	10	0	10	0

VOSP=Visual Object and Space Perception Battery. **HC**=Healthy elderly Control subjects.

AD=Alzheimer's Disease. **PD**=Parkinson's Disease. **bvFTD**=Behavioral variant

FrontoTemporal Dementia.

Emotion recognition assessment

We used the "Reading the Mind in the Eyes" (RME) (Baron-Cohen et al, 2001), a very widely used test, to measure affective ToM. The task consisted of 36 black-and-white photographs of the eye area of faces (size: 12.8cm x 5cm). Participants were asked to choose which word, among four options, best described what the person in the photograph was thinking or feeling by analyzing the expression of his eyes. For this task, four scores were obtained: a total score (/36) and three emotional valence sub-scores: positive (/8), neutral (/16) and negative (/12) according to the procedure described by Harkness et al (2005).

We chose the "Ekman Faces Task" (Ekman & Friesen, 1976), the most widely and validated test, to assess the recognition of the six basic emotions through facial expression and of neutral faces. For this study, we selected four pictures per emotion, for a total of 28 (22.2cm

x 14.7cm) pictures. For each picture, participants were asked to select one of the seven labels (anger, disgust, fear, sadness, happiness, surprise and neutral).

Both tasks were presented on a 22 inch-screen (1920×1080 pixels resolution, 60 Hz refresh rate, 250 cd/m² luminance and 1000/1 static contrast ratio). Participants were asked to point their answers on the screen; they had a maximum response time of 8 seconds per picture. They had to fix their gaze on a central target between each photo. Their eye movements were recorded during these tasks (see eye-tracking procedure below).

Neuropsychiatric assessment

We selected the “NPI”, one of the most commonly used scales to screen behavioral disorders, to assess neuropsychiatric disorders in participants with neurodegenerative diseases (bvFTD, AD and PD groups). This scale includes ten behavioral items (delusions, hallucinations, agitation, depression, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability and aberrant motor behaviors) and two neurovegetative symptoms (sleep and appetite disorders). The evaluation was based on an interview with patients’ primary caregivers. The frequency (/5) and the severity (/3) of each behavior were determined and a score was calculated by multiplying the frequency by the severity of each behavior observed during the last month.

Eye-tracking procedure

Eye movements were recorded using the Mobile EyeBrainT2® (distributed by SURICOG company), a head-mounted eye-tracking device, equipped with two infrared cameras to measure movements of each eye independently (frequency 300 Hz, accuracy of 0.25° at 60 cm of screen distance).

Each experimental task began with a calibration consisting of fixing 13 consecutive targets.

For each task, we measured the number of fixations and their duration, as well as spent time (in ms) on each picture. A fixation was counted when the eyes remained at least 100ms in an area of 1° side (Manor and Gordon, 2003). For the “Ekman Faces’ Task”, four regions of interest (ROI) were identified: the whole face, the eye area, the nose area, and the mouth area.

Statistical analysis

The main object of this study was to compare gaze strategies during FER in patients with neurodegenerative disease to those of HC subjects. From previous research, there was no data available to estimate the sample size needed. Following a feasibility study at our Memory Clinic, we estimated the number of subjects should be 80, distributed as 20 HC, 20 AD, 20 PD and 20 bvFTD.

Variables between each group were compared using Kruskal-Wallis test. The results with $p < 0.05$ were considered as statistically significant. When the test result was significant, we investigated pairwise comparisons using the Conover test with Holm adjustment. Only non-parametric tests were used because of the non-normality of continuous variables tested by Shapiro-Wilk test and due to sample size. To investigate correlations between variables, Kendall's test was used. The Friedman test was used to compare continuous variables between emotions within each group, and with pairwise paired Wilcoxon test if significant.

Statistical analysis was performed using the software R version 3.6.2.

3. RESULTS

Socio-demographic and clinical characteristics of participants

Table 2 shows that there were no differences for age ($H_3=5.3$, $P=0.15$), sex ($P=0.47$) and education level ($H_3=4.3$, $P=0.23$) between groups. The MMS-E score was higher in HC

($M=28.5$, $SD=1.1$) group compared to other (AD: $M=21.5$, $SD=3.1$, PD: $M=26.6$, $SD=2.6$, bvFTD: $M=23.7$, $SD=3.4$, all $P<0.05$) and PD score was higher than AD score ($P<0.05$).

Table 2. Socio-demographic and clinical characteristics of each group.

	HC (n=22)		AD (n=23)		PD (n=20)		bvFTD (n=9)		H(3)	P	post hoc analysis
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD			
Demographic data											
Age	75.3	10	76.9	8.2	72	7.6	78.6	6.7	5.3	0.15	-
Sexe (f/m)	13/9	-	9/14	-	10/10	-	3/6	-	Fisher	0.47	-
Education	11.7	3.2	11.3	3.4	11.1	4.4	8.6	3.9	4.3	0.23	-
Clinical data											
MMS-E	28.5	1.1	21.5	3.1	26.6	2.6	23.7	3.4	42.9	<0.001***	HC > AD, PD and bvFTD ; PD > AD
GDS	0.8	1.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Variables were compared between each group using Kruskal-Wallis test. When the test was significant ($P < 0.05$), we investigated pairwise comparisons using Conover test with Holm adjustment. Only significant comparisons ($P < 0.05$) were indicated in the “post hoc analysis” column.

MMS-E=Mini-Mental State Examination. **GDS**=Geriatric Depression Screening Scale. **HC**=Healthy elderly Control subjects. **AD**=Alzheimer’s Disease. **PD**=Parkinson’s Disease. **bvFTD**=Behavioral variant FrontoTemporal Dementia. *** Significant at $P < 0.001$.

“Reading the Mind in the Eyes” (RME) test

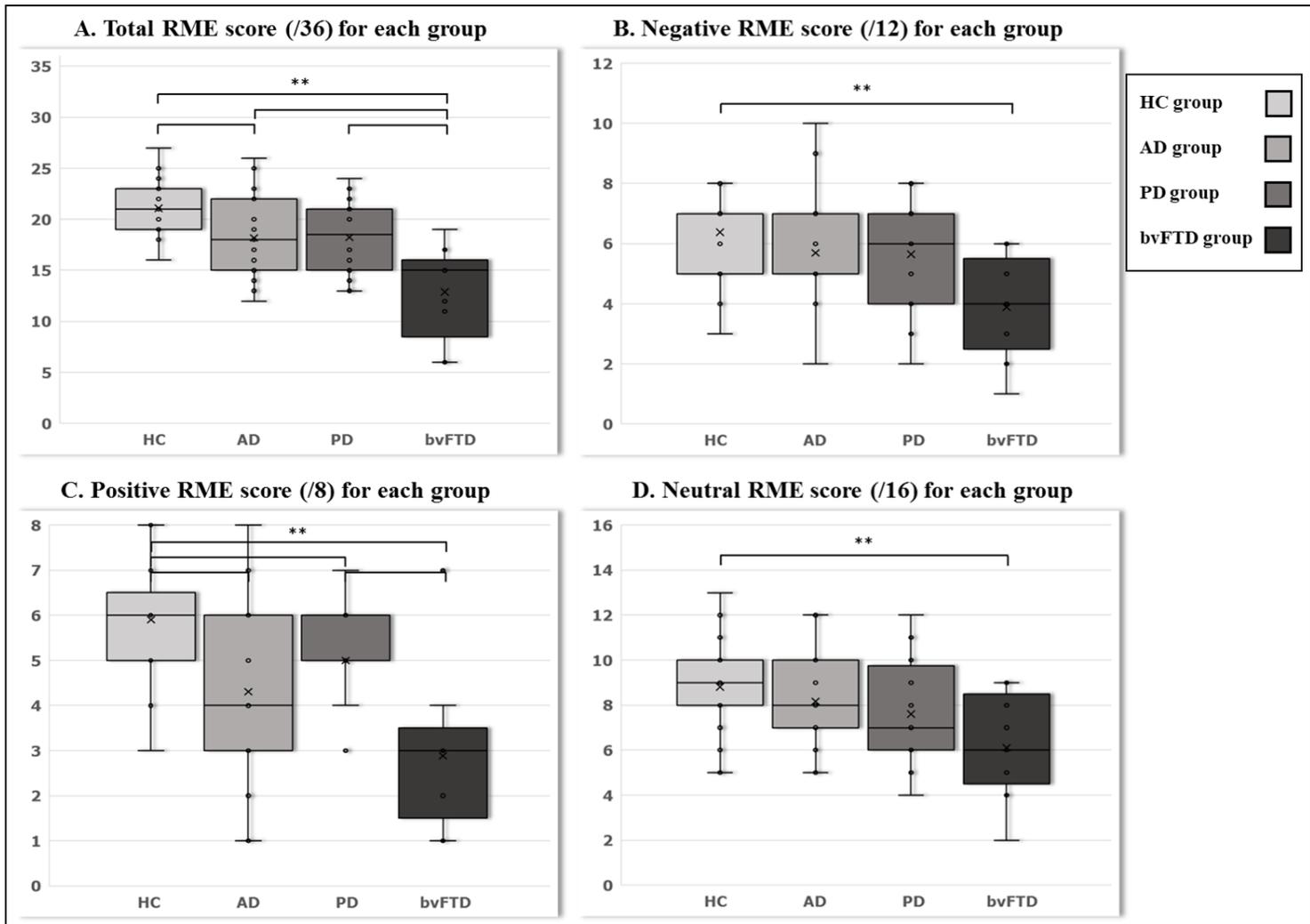
Performances

Figure 1 provides the results for each group. BvFTD had a lower total score compared to each of the other groups (bvFTD: $M=12.9$, $SD=4.6$, HC: $M=21.1$, $SD=2.7$, AD: $M=18.2$, $SD=4$, PD: $M=18.5$, $SD=3.5$, all $P<0.05$). AD had a lower score than HC group ($P<0.05$) and difference between PD and HC was not significant ($P=0.08$). For the emotional sub-scores, bvFTD had a lower score than HC in all conditions: negative (bvFTD: $M=3.9$, $SD=1.8$, HC: $M=6.4$, $SD=1.4$, $P<0.05$), neutral (bvFTD: $M=6.1$, $SD=2.4$, HC: $M=8.8$, $SD=2$, $P<0.05$) and positive (bvFTD: $M=2.9$, $SD=1.8$, HC: $M=5.9$, $SD=1.2$, $P<0.05$). For the positive condition, bvFTD also had a lower score than PD ($M=5$, $SD=1.1$, $P<0.05$), and HC had a higher score compared to both PD and AD ($M=4.3$, $SD=2$, all $P<0.05$). No significant difference was found in the different subscores between AD and bvFTD ($P>0.05$).

Eye-tracking analysis

There is no significant difference between groups for response times ($H_3=7.3$, $P=0.06$), number of fixations ($H_3=3.3$, $P=0.35$) and average time of fixations ($H_3=1.1$, $P=0.77$). See Table 3.

Figure 1. RME scores of each group, with total score /36.



(A), negative emotions sub-score /12 (B), positive emotions sub-score /8 (C) and neutral condition sub-score /16 (D). **: statistical significance ($P < 0.05$), x: mean. Boxes depict distribution of data with lower and upper end of the box depicting the interquartile range respectively. The bolded horizontal lines depict the median score while whiskers depict the variability outside the upper and lower quartiles. **RME**=Reading the Mind in the Eyes test. **HC**=Healthy elderly Control subjects. **AD**=Alzheimer's Disease. **PD**=Parkinson's Disease. **bvFTD**=Behavioral variant Frontotemporal Dementia.

Table 3. Comparison of eye-tracking measurements during RME between groups (response time, number of fixations and average time of fixations).

	HC		AD		PD		bvFTD		<i>H</i> (3)	<i>P</i>
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
Response time (s)	5.4	0.7	5.6	0.9	5.3	0.9	6.4	1.1	7.3	0.06
Number of fixations	8.4	2.2	8.5	2.1	8	2.2	10.5	4.3	3.3	0.35
Average time of fixation (ms)	249	38	252	39	262	78	253	39	1.1	0.77

Variables were compared between each group using Kruskal-Wallis test. **HC**=Healthy elderly Control subjects. **AD**=Alzheimer's Disease.

PD=Parkinson's Disease. **bvFTD**=Behavioral variant FrontoTemporal Dementia.

Facial Emotion Recognition Task

Performances

For detailed results, see Table 4.

Between-group analysis. Figure 2 provides recognition scores for each group:

- FER total score: the HC group obtained a higher score than PD and bvFTD groups (HC: $M=22$, $SD=2.7$, PD: $M=19.4$, $SD=2$, bvFTD: $M=14.2$, $SD=3.3$, $P<0.05$), AD ($M=20$, $SD=4.4$) and PD groups had higher scores than bvFTD ($P<0.05$). The HC group responded faster than AD and bvFTD groups (HC: $M=3.8s$, $SD=0.6$, AD: $M=4.4s$, $SD=0.7$, bvFTD: $M=5.5s$, $SD=1$, $P<0.05$), while the PD group ($M=4.2s$, $SD=0.7$, $P<0.05$) responded faster than bvFTD group.
- Happiness recognition: The HC group had a higher score than bvFTD score (HC: $M=4$, $SD=0$, bvFTD: $M=3.2$, $SD=1.1$, $P<0.05$) and responded faster than AD and bvFTD group (HC: $M=2.6s$, $SD=0.6$, AD: $M=3.6s$, $SD=0.9$, bvFTD: $M=4.4s$, $SD=1.5$, $P<0.05$).
- Fear recognition: no significant difference was observed between groups.
- Anger recognition: The HC, AD and PD groups had higher scores (HC: $M=2.9$, $SD=1.1$, AD: $M=2.9$, $SD=0.9$, PD: $M=2.8$, $SD=0.8$, bvFTD: $M=1.6$, $SD=1.3$, $P<0.05$) and responded faster (HC: $M=4.6s$, $SD=1.1$, AD: $M=6.4s$, $SD=2.1$, PD: $M=5.9s$, $SD=2.3$, bvFTD: $M=9.9s$, $SD=2.6$, $P<0.05$) than bvFTD group.
- Sadness recognition: The HC group responded faster than bvFTD group (HC: $M=4.9s$, $SD=1.1$, bvFTD: $M=6.3s$, $SD=1.2$, $P<0.05$).
- Disgust recognition: The HC, AD and PD groups responded faster than bvFTD (HC: $M=3.3s$, $SD=1.1$, AD: $M=4.2s$, $SD=1$, PD: $M=4.1s$, $SD=1.3$, bvFTD: $M=5.7s$, $SD=1.3$, $P<0.05$).
- Surprise recognition: The HC, AD and PD groups had a higher score than bvFTD (HC: $M=3.5$, $SD=0.7$, AD: $M=2.8$, $SD=1.2$, PD: $M=3$, $SD=0.9$, bvFTD: $M=1.3$, $SD=1.2$, $P<0.05$), HC and PD groups responded faster than bvFTD group (HC: $M=3.5s$, $SD=0.9$, PD: $M=3.6s$, $SD=1$,

bvFTD: $M=5.2s$, $SD=1.5$, $P<0.05$), and the HC group response was faster than AD group too ($M=4.3s$, $SD=1.2$, $P<0.05$).

- Neutral condition recognition: The HC group scored higher than bvFTD group (HC: $M=3.5$, $SD=0.6$, bvFTD: $M=2.1$, $SD=1.2$, $P<0.05$) and responded faster than the other groups (AD: $M=5s$, $SD=1.3$, PD: $M=4.6s$, $SD=1.1$, $P<0.05$).

Within-group analysis. For the HC group, happiness was easier to recognize and fear was more difficult in comparison to neutral recognition (neutral: $M=3.5$, $SD=0.6$, happiness: $M=4$, $SD=0$, fear: $M=1.8$, $SD=1.2$, $P<0.05$). Happiness recognition was also associated with shorter response times, while sadness and anger were associated with longer response times (neutral: $M=3.6s$, $SD=1$, happiness: $M=2.6s$, $SD=0.6$, sadness: $M=4.9s$, $SD=1.1$, anger: $M=4.6s$, $SD=1.1$, $P<0.05$). The same profile was observed for AD and PD groups: fear was the most difficult to recognize (AD: neutral: $M=3.1$, $SD=1.1$, fear: $M=1.8$, $SD=1$; PD: neutral: $M=3$, $SD=0.8$, fear: $M=1.6$, $SD=1$, $P<0.05$) and happiness was associated with shorter response times (AD: neutral: $M=5s$, $SD=1.3$, happiness: $M=3.8s$, $SD=0.5$; PD: neutral: $M=4.6s$, $SD=1.1$, happiness: $M=3s$, $SD=0.9$, $P<0.05$). No significant difference in results was observed for bvFTD group ($P>0.05$).

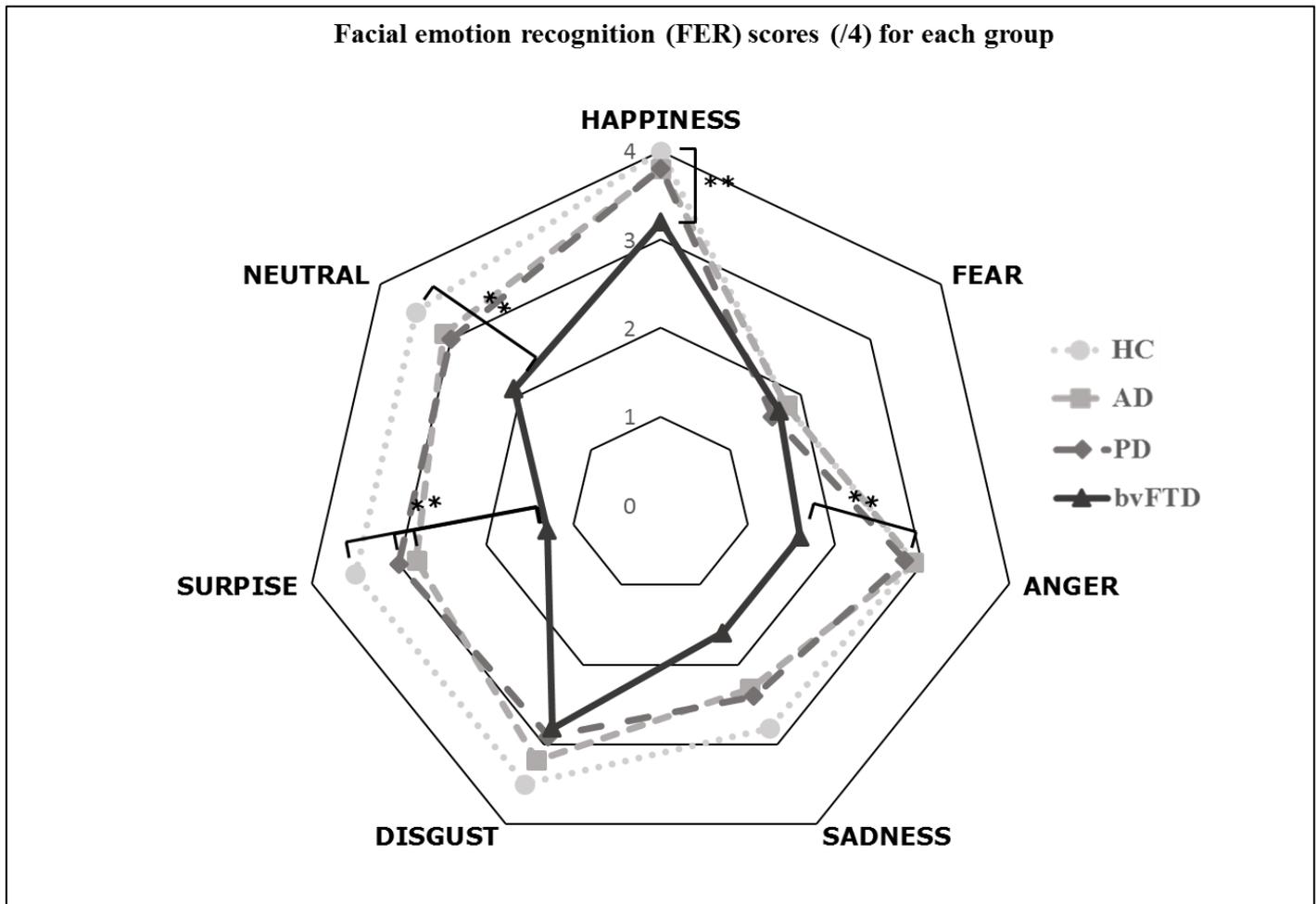
Table 4. Comparison of performances and eye-tracking measurements during Facial Emotion Recognition task (FER) between groups.

	ROI	HC		AD		PD		bvFTD		H(3)	P	post hoc analysis
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD			
TOTAL												
Score	-	22	2.7	20	4.4	19.4	2	14.2	3.3	24.4	<.001***	HC > PD and bvFTD ; AD and PD > bvFTD
Response time (s)	-	3.8	0.6	4.4	0.7	4.2	0.7	5.5	1	19.2	<.001***	HC < AD and bvFTD ; PD < bvFTD
Number of fixations	-	5.5	1.7	6.1	1.8	5.3	1.7	8.3	2	16.2	0.001**	HC, AD and PD < bvFTD
Spent time (ms)	Face	1380	638	1451	589	1405	848	2021	777	10.6	0.01*	HC, AD and PD < bvFTD
HAPPINESS												
Score	-	4	0	3.8	0.5	3.8	0.5	3.2	1.1	11.1	0.01*	HC > bvFTD
Response time (s)	-	2.6	0.6	3.6	0.9	3	0.9	4.4	1.5	18.8	<.001***	HC < AD and bvFTD
Number of fixations	Face	4.1	1.7	4.5	1.6	3.6	1.1	6.1	2.7	8.9	0.03*	ns
	Nose	1.3	0.9	1.5	1.2	1.1	1	2.2	0.9	8.4	0.04*	PD < bvFTD
Average fixation duration (ms)	Nose	191	64	214	62	244	73	260	56	8.7	0.03*	ns
Spent time (ms)	Face	1000	626	1036	494	931	533	1608	887	8.8	0.03*	ns
	Nose	314	289	355	330	319	448	539	208	8.9	0.03*	HC and PD < bvFTD
FEAR												
Score	-	1.8	1.2	1.8	1	1.6	1	1.7	0.9	1.1	0.79	ns
Number of fixations	Face	6.4	2.3	6.7	2.3	5.5	1.9	8.5	3.2	7.6	0.05*	ns
ANGER												
Score	-	2.9	1.1	2.9	0.9	2.8	0.8	1.6	1.3	8.8	0.03*	HC, AD and PD > bvFTD
Response time (s)	-	4.6	1.1	6.4	2.1	5.9	2.3	9.9	2.6	12.9	0.004**	HC, AD and PD < bvFTD
Number of fixations	Face	6	2.4	6.4	2.1	5.9	2.3	9.9	2.6	15.8	0.001**	HC, AD and PD < bvFTD
	Eyes	2.9	1.3	3.2	1.8	3.2	1.4	5.1	2.5	6.2	0.01**	ns
	Nose	1.8	1.1	2	1.4	1.9	1.5	3.4	0.7	12.9	0.005**	HC, AD and PD < bvFTD
Spent time (ms)	Face	1512	903	1474	762	1529	932	2487	1135	11.4	0.009**	HC, AD and PD < bvFTD
	Nose	414	286	445	455	510	548	807	248	12.4	0.006**	HC, AD and PD < bvFTD
SADNESS												
Score	-	2.8	1	2.3	1.5	2.4	0.9	1.6	1	6.7	0.08	ns
Response time (s)	-	4.9	1.1	5.1	1.1	5.1	0.9	6.3	1.2	8.6	0.04*	HC < bvFTD
DISGUST												
Score	-	3.5	0.8	3.2	0.8	2.9	1.2	2.8	1	6.4	0.09	ns
Response time (s)	-	3.3	1.1	4.2	1	4.1	1.3	5.7	1.3	18.1	<.001***	HC, AD and PD < bvFTD ; HC < AD
Number of fixations	Face	4.9	2.3	5.5	1.8	5.2	2.5	8.5	2.4	14.8	0.002**	HC, AD and PD < bvFTD
	Eyes	2.2	1.1	2.7	1.4	2.6	1.4	4	1.9	6.5	0.09	ns
	Nose	1.3	0.9	1.8	1	1.6	1.4	2.9	1.2	12.2	0.007**	HC, AD and PD < bvFTD

Spent time (ms)	Face	1280	803	1377	575	1434	116	2093	792	12.3	0.006**	HC, AD and PD < bvFTD
	Nose	304	268	449	348	483	759	660	281	11.4	0.01*	HC < bvFTD
SURPRISE												
Score	-	3.5	0.7	2.8	1.2	3	0.9	1.3	1.2	18.5	<.001***	HC, AD and PD > bvFTD
Response time (s)	-	3.5	0.9	4.3	1.2	3.6	1	5.2	1.5	14	0.003**	HC and PD < bvFTD ; HC < AD
Number of fixations	Face	5	1.7	5.5	2	4.5	1.4	7.9	2.2	15	0.002**	HC, AD and PD < bvFTD
	Nose	1.1	0.8	1.5	1.1	1.1	1	2.4	0.8	12.4	0.006**	HC and PD < bvFTD
Average fixation duration (ms)	Mouth	221	108	246	64	289	75	209	54	7.9	0.05*	ns
Spent time (ms)	Face	1204	506	1307	534	1178	778	1809	602	12.3	0.007**	HC and PD < bvFTD
	Nose	245	178	328	253	302	440	516	215	10.3	0.02*	HC and PD < bvFTD
NEUTRAL												
Score	-	3.5	0.6	3.1	1.1	3	0.8	2.1	1.2	12.5	0.006**	HC > bvFTD
Response time (s)	-	3.6	1	5	1.3	4.6	1.1	5.8	1.4	19.7	<.001***	HC < AD, PD and bvFTD
Number of fixations	Face	5.5	1.7	7.1	2.9	6.1	2.3	8.4	3.3	8	0.05*	ns
	Nose	1.3	0.7	2.1	1.5	1.6	1.2	3	1	14.2	0.003**	HC and PD < bvFTD
Spent time (ms)	Nose	296	190	516	451	453	445	747	242	13.9	0.003**	HC < bvFTD

Variables were compared between each group using Kruskal-Wallis test. When the test was significant ($P < 0.05$), we investigated pairwise comparisons using Conover test with Holm adjustment. Only significant comparisons ($P < 0.05$) were indicated in the “post hoc analysis” column.

HC=Healthy elderly Control subjects. **AD**=Alzheimer’s Disease. **PD**=Parkinson’s Disease. **bvFTD**=Behavioral variant FrontoTemporal Dementia. **ns**=non-significant. *Significant at $P < 0.05$. **Significant at $P < 0.01$. ***Significant at $P < 0.001$.

Figure 2. Detailed FER scores (/4) for each group on the Ekman Faces Task.

** : statistical significance ($P < 0.05$). **FER**, Facial Emotion Recognition; **HC**=Healthy elderly Control subjects. **AD**=Alzheimer's Disease. **PD**=Parkinson's Disease. **bvFTD**=Behavioral variant FrontoTemporal Dementia.

Eye-tracking analysis

Between-group analysis. – Overall, the bvFTD group made more fixations (bvFTD: $M=8.3$, $SD=2$, HC: $M=5.5$, $SD=1.7$, AD: $M=6.1$, $SD=1.8$, PD: $M=5.3$, $SD=1.7$, $P < 0.05$) and observed faces longer compared to the other groups (bvFTD: $M=2021\text{ms}$, $SD=777$, HC: $M=1380\text{ms}$, $SD=638$, AD: $M=1451\text{ms}$, $SD=589$, PD: $M=1405\text{ms}$, $SD=848$, $P < 0.05$).

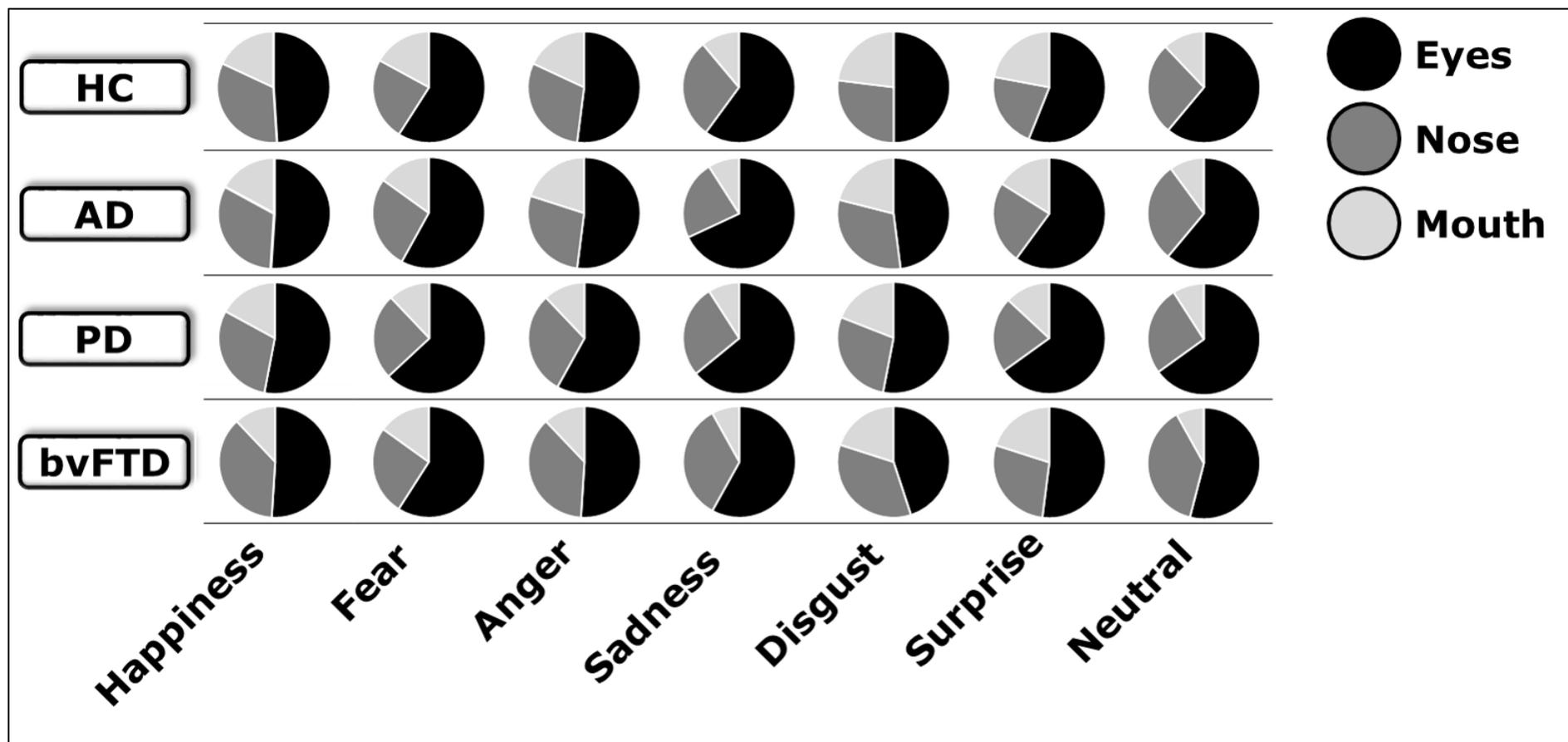
- Happiness recognition: The PD group made fewer fixations on the nose compared to bvFTD group (PD: $M=1.1$, $SD=1$, bvFTD: $M=2.2$, $SD=0.9$, $P<0.05$), while HC and PD groups spent less time observing this region than bvFTD group (bvFTD: $M=539\text{ms}$, $SD=208$, HC: $M=314\text{ms}$, $SD=289$, PD: $M=319\text{ms}$, $SD=448$, $P<0.05$).
- Fear recognition: no significant difference in results was observed for eye behavior.
- Anger recognition: bvFTD group made more fixations and looked more at the face than other groups (number of fixation: bvFTD: $M=9.9$, $SD=2.6$, HC: $M=6$, $SD=2.4$, AD: $M=6.4$, $SD=2.1$, PD: $M=5.9$, $SD=2.3$, $P<0.05$; spent time: bvFTD: $M=2487\text{ms}$, $SD=1135$, HC: $M=1512\text{ms}$, $SD=903$, AD: $M=1474\text{ms}$, $SD=762$, PD: $M=1529\text{ms}$, $SD=932$, $P<0.05$), particularly on the nose area (number of fixation: bvFTD: $M=3.4$, $SD=0.7$, HC: $M=1.8$, $SD=1.1$, AD: $M=2$, $SD=1.4$, PD: $M=1.9$, $SD=1.5$, $P<0.05$; spent time: bvFTD: $M=807\text{ms}$, $SD=248$, HC: $M=414\text{ms}$, $SD=286$, AD: $M=445\text{ms}$, $SD=455$, PD: $M=510\text{ms}$, $SD=548$, $P<0.05$).
- Sadness recognition: no significant difference in results was observed for eye behavior.
- Disgust recognition: results were similar to anger recognition: The bvFTD group made more fixations and looked at the face longer (number of fixation: bvFTD: $M=8.5$, $SD=2.4$, HC: $M=4.9$, $SD=2.3$, AD: $M=5.5$, $SD=1.8$, PD: $M=5.2$, $SD=2.5$, $P<0.05$; spent time: bvFTD: $M=2093\text{ms}$, $SD=792$, HC: $M=1280\text{ms}$, $SD=803$, AD: $M=1377\text{ms}$, $SD=575$, PD: $M=1434\text{ms}$, $SD=1160$, $P<0.05$), especially for the nose area (number of fixation: bvFTD: $M=2.9$, $SD=1.2$, HC: $M=1.3$, $SD=0.9$, AD: $M=1.8$, $SD=1$, PD: $M=1.6$, $SD=1.4$, $P<0.05$; spent time: bvFTD: $M=660\text{ms}$, $SD=281$, HC: $M=304\text{ms}$, $SD=268$, $P<0.05$).
- Surprise recognition: results were similar to anger and disgust recognition: bvFTD group made more fixations and looked at the face longer than the other groups (number of fixation: bvFTD: $M=7.9$, $SD=2.2$, HC: $M=5$, $SD=1.7$, AD: $M=5.5$, $SD=2$, PD: $M=4.5$, $SD=1.4$, $P<0.05$; spent time: bvFTD: $M=1809\text{ms}$, $SD=602$, HC: $M=1204\text{ms}$, $SD=506$, PD: $M=1178\text{ms}$, $SD=778$, $P<0.05$), especially for the nose area (number of fixation: bvFTD: $M=2.4$, $SD=0.8$, HC: $M=1.1$,

$SD=0.8$, PD: $M=1.1$, $SD=1$, $P<0.05$; spent time: bvFTD: $M=516\text{ms}$, $SD=215$, HC: $M=245\text{ms}$, $SD=178$, PD: $M=302\text{ms}$, $SD=440$, $P<0.05$).

- Neutral condition recognition: The bvFTD group made more fixations on the nose area than HC and PD groups (bvFTD: $M=3$, $SD=1$, HC: $M=1.3$, $SD=0.7$, PD: $M=1.6$, $SD=1.2$, $P<0.05$) and looked at this region longer than HC group (bvFTD: $M=747\text{ms}$, $SD=242$, HC: $M=296\text{ms}$, $SD=190$, $P<0.05$).

Within-group analysis. For detailed results, see Table 5 and Figure 3. In the HC group, compared to neutral condition, happiness and disgust recognition were quantitatively (number of fixations and spent time) less related to the eye area (all $P<0.05$), while disgust, fear and surprise recognition were more related to the mouth area (all $P<0.05$). Qualitatively, the percentage of time spent in the eye area was smaller for happiness, disgust and anger recognition, and it was greater in the mouth area for disgust and surprise recognition compared to neutral face recognition (all $P<0.05$). In AD group, happiness and disgust were also less related to the eye area, as well as surprise and anger (all $P<0.05$) while the Mouth area was more observed for fear and anger recognition (all $P<0.05$). Qualitatively (percentage of time spent), the eye area was proportionately less observed for happiness and disgust faces compared to neutral faces (all $P<0.05$). The percentage of time spent in mouth area was higher for all emotions (except for sadness) compared to neutral condition (all $P<0.05$). In the PD group, quantitatively happiness and surprise recognition were associated with a shorter facial observation, in particular a lesser observation of the eye area for happiness. Qualitatively there was no significant difference in percentage of time spent in ROIs comparing neutral condition to the different emotions. For the bvFTD group, there was no significant difference in eye behavior between observation of neutral faces and emotional faces.

Figure 3. Spent time percentages (% observation duration) in each ROI (eyes, nose and mouth) when recognizing each emotion for HC, AD, PD and bvFTD groups.



HC=Healthy elderly Control subjects. AD=Alzheimer's Disease. PD=Parkinson's Disease. bvFTD=Behavioral variant Frontotemporal Dementia.

Table 5. Significant differences in eye behavior, for each group, for each ROI, between neutral condition versus other emotions.

ROI	Neutral condition		More than the neutral condition		Less than the neutral condition		Paired Wilcoxon test	P
	M	SD	M	SD	M	SD		
HC								
Face								
Spent time (ms)	1384	562	-		Happiness 1001	626	V=225	0.02*
Eyes								
Number of fixations	3.2	1.7	-		Happiness 1.8	0.9	V=180	0.01*
					Disgust 2.2	1.1	V=200	0.04*
Spent time (ms)	866	506	-		Happiness 446	264	V=221	0.005**
					Disgust 579	346	V=208	0.02*
Spent time (%)	61.2		-		Happiness 49.1	23.6	V=192	0.02*
					Disgust 50.4	23.4	V=186	0.006**
					Anger 52.1	25.8	V=214	0.02*
Mouth								
Spent time (ms)	166	224	Disgust 323	388	-		V=18	0.04*
			Fear 289	298			V=23	0.02*
			Surprise 276	311			V=7	0.005**
Spent time (%)	11.9		Disgust 22.7	18.8	-		V=3	0.005**
			Surprise 22.2	17.5			V=2	0.003**
AD								
Face								
Number of fixations	7.1	2.9	-		Happiness 4.5	1.6	V=264	0.002**
					Surprise 5.5	2	V=185	0.05*
Spent time (ms)	1734	888	-		Happiness 1036	494	V=276	<.001***
					Surprise 1306	534	V=223	0.03*
Eyes								
Number of fixations	4.2	2.3	-		Happiness 2.3	1.2	V=253	<.001***
					Disgust 2.7	1.4	V=230	0.006**
Spent time (ms)	1051	635	-		Happiness 510	307	V=276	0.006**
					Surprise 773	446	V=237	0.03*
					Disgust 670	395	V=252	0.009**
					Anger 756	508	V=245	0.02*
spent time (%)	61		-		Happiness 50.8	23.2	V=216	0.05*
					Disgust 47.8	20.8	V=243	0.004**
Mouth								
Number of fixations	0.7	1	Anger 1.2	1.4	-		V=6	0.002**
			Fear 1.1	1.4			V=17	0.05*
Spent time (ms)	167	248	Anger 276	305	-		V=18	0.009**
Spent time (%)	10.2		Happiness 16.9	18.4	-		V=9	0.02*
			Fear 15.1	18			V=20	0.03*
			Anger 20.3	22.6			V=0	0.001**
			Disgust 20.9	20.7			V=15	0.01*
			Surprise 15.6	20.6			V=7	0.02*
PD								
Face								
Number of fixations	6.1	2.3	-		Happiness 3.6	1.1	V=3	0.006**
					Surprise 4.5	1.4	V=2	0.03*
Spent time (ms)	1638	988	-		Happiness 931	533	V=3	0.006**
					Surprise 1178	778	V=1	0.02*
Eyes								
Number of fixations	3.8	1.6	-		Happiness 1.9	0.9	V=3	0.006**
Spent time (ms)	1008	629	-		Happiness 456	230	V=2	0.006**
Spent time (%)	65.5		-		-			-
Mouth								
Spent time (%)	9.1		-		-			-
bvFTD	-	-	-	-	-	-	-	ns

Variables were compared between each group using Friedman test. When the test was significant ($P < 0.05$), we investigated pairwise comparisons using Wilcoxon test with Holm adjustment. Only significant comparisons ($P < 0.05$). **HC**=Healthy elderly Control subjects.

AD=Alzheimer's Disease. **PD**=Parkinson's Disease. **bvFTD**=Behavioral variant

FrontoTemporal Dementia. **ns**=non-significant. *Significant at $P < 0.05$. **Significant at $P < 0.01$. ***Significant at $P < 0.001$.

Correlations with neuropsychiatric disorders

Table 6 presents scores of behavioral disorders observed on the "NPI" and Table 7 the significant correlations between behavioral disorders and eye behavior during FER.

Table 6. Detailed scores of behavioral disorders observed on the NPI scale in the AD, PD and bvFTD groups.

Items	AD		PD		bvFTD	
	M	SD	M	SD	M	SD
Delusions	0.7	1.5	0.5	0.9	1.1	2.3
Hallucinations	0	0	0.5	1.4	0	0
Agitation /Agression	1	2	0.3	0.7	2	2.2
Dysphoria / Depression	1.8	2.2	1.4	1.7	0.8	1.4
Anxiety	2.2	3	2.5	2.7	2.6	3.4
Euphoria / Elation	0.1	0.6	0.2	0.5	1.7	2.3
Apathy / Indifference	4.9	4	3.1	3.8	3.6	3.4
Disinhibiton	0.4	0.8	0.1	0.2	4.4	3.5
Irritability / Lability	2.1	2.6	1.1	2	4.3	2.5
Aberrant Motor	0.6	1.2	0.1	0.4	2.8	2.8
Nighttime Behavior	1.2	2.3	1.3	2	0.6	1.3
Appetite / Eating	1.1	2.2	0.4	1	1.4	2.9
TOTAL	16.1	9.6	11.3	11.1	25.2	4.9

NPI=NeuroPsychiatric Inventory. **HC**=Healthy elderly Control subjects. **AD**=Alzheimer's Disease. **PD**=Parkinson's Disease. **bvFTD**=Behavioral variant FrontoTemporal Dementia.

- FER performance was negatively correlated with productive behavioral disorders (euphoria: $\tau = -0.38$, $P < 0.01$; dishinibition: $\tau = -0.37$, $P < 0.01$; and aberrant motor behavior: $\tau = -0.28$,

$P < 0.05$ for “RME” task, and euphoria: $\tau = -0.26$, $P < 0.05$; disinhibition: $\tau = -0.44$, $P < 0.01$; aberrant motor behavior: $\tau = -0.33$, $P < 0.01$ and agitation: $\tau = -0.26$, $P < 0.05$ for “Ekman Faces Task”). More precisely, concerning the “RME” task, the recognition of negative emotions was negatively correlated with euphoria ($\tau = -0.35$, $P < 0.01$) and disinhibition ($\tau = -0.34$, $P < 0.01$); positive emotion recognition was negatively correlated with euphoria ($\tau = -0.35$, $P < 0.01$), disinhibition ($\tau = -0.45$, $P < 0.01$) and aberrant motor behavior ($\tau = -0.34$, $P < 0.01$); neutral emotion recognition was negatively correlated with aberrant motor behavior ($\tau = -0.23$, $P < 0.05$). Concerning the “Ekman Faces Task”, surprise recognition was negatively correlated with euphoria ($\tau = -0.26$, $P < 0.05$), disinhibition ($\tau = -0.41$, $P < 0.01$) and aberrant motor behavior ($\tau = -0.30$, $P < 0.05$); anger recognition was negatively correlated with disinhibition ($\tau = -0.36$, $P < 0.01$) and aberrant motor behavior ($\tau = -0.29$, $P < 0.05$); disinhibition was also negatively correlated with happiness ($\tau = -0.26$, $P < 0.05$) and neutral ($\tau = -0.29$, $P < 0.05$) emotion recognition; sadness was negatively correlated with agitation.

- Productive behavioral disorders (disinhibition, euphoria, agitation, irritability and aberrant motor behavior), were associated with an increase of the fixation number on the face, more particularly on the nose area and especially on the mouth area (all $P < 0.05$, see detailed results in Table 7).

- Productive behavioral disorders (agitation and aberrant motor behavior), were associated with a decrease in the average fixation duration of the eye area during fear recognition (agitation: $\tau = -0.24$, $P < 0.05$; aberrant motor behavior: $\tau = -0.24$, $P < 0.05$). Agitation was also associated with a decrease in the average fixation duration of the eye area during sadness ($\tau = -0.26$, $P < 0.05$) and surprise recognition ($\tau = -0.31$, $P < 0.01$).

- Depression and anxiety were specifically associated with a decrease of fixation number in “RME” task (depression: $\tau = -0.25$, $P < 0.05$; anxiety: $\tau = -0.21$, $P < 0.05$) and an increase of average fixation duration in “Ekman Face” Task. More precisely for the depression, this was

observed on the face for surprise ($\tau=0.21$, $P<0.05$), on the eye area for anger ($\tau=0.21$, $P<0.05$) and on the nose area for fear ($\tau=0.33$, $P<0.01$), sadness ($\tau=0.27$, $P<0.05$) and disgust ($\tau=0.25$, $P<0.05$). For anxiety, this was observed on the face ($\tau=-0.22$, $P<0.05$) and on the mouth area ($\tau=0.31$, $P<0.01$) for happiness, and on the nose for fear ($\tau=0.22$, $P<0.05$).

Table 7. Significant correlations between behavioral disorders and eye behavior in RME and Ekman’s tasks.

	Agitation/ Agression	Dysphoria/ Depression	Anxiety	Euphoria/ Elation	Apathy/ Indifference	Disinhibiton	Irritability/ Lability	Aberrant Motor	Nighttime Behavior	Appetite/ Eating	TOTAL
RME											
Number of fixations	ns	-.25*	-.21*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	.27*	ns
Ekman’s task (total)											
Number of fixations											
Face	.24*	ns	ns	.23*	ns	.42**	.23*	.22*	ns	ns	.28**
Average fixation duration											
Face	ns	ns	ns	ns	ns	.34**	.21*	ns	ns	ns	.23*
Ekman’s task (emotions)											
Number of fixations											
Face	Happiness .27* Anger .23* Surprise .25*	ns	ns	Happiness .24* Anger .25* Disgust .24* Surprise .36**	ns	Happiness .31** Fear .33** Anger .35** Sadness .30** Disgust .34** Surprise .43** Neutral .28*	Happiness .27* Anger .24* Surprise .24*	Surprise .31**	ns	Fear .24* Disgust .23*	Happiness .27** Anger .27** Surprise .30**
Eyes	ns	ns	ns	Surprise .28*	ns	Surprise .25*	ns	ns	ns	ns	ns
Nose	Surprise .24*	ns	ns	Anger .30** Surprise .27* Neutral .23*	ns	Happiness .27* Anger .37** Sadness .25* Disgust .26* Surprise .39** Neutral .39**	Happiness .24* Anger .26* Surprise .38** Neutral .28**	Anger .23*	ns	Anger .25*	Anger .24* Sadness .21* Surprise .34** Neutral .24*
Mouth	Happiness .27* Anger .26* Sadness .23* Disgust .36** Surprise .29**	ns	ns	Surprise .24*	ns	Happiness .27* Fear .26* Anger .30** Disgust .24* Surprise .30**	Anger .26*	Fear .28* Anger .26* Disgust .28* Surprise .33**	ns	Fear .24* Anger .29* Sadness .24* Surprise .24* Neutral .35**	Happiness .29** Anger .32** Sadness .23* Disgust .26* Surprise .25* Neutral .27*
Average fixation duration											
Face	ns	Surprise .21*	Happiness .22*	ns	ns	ns	ns	ns	Happiness .24* Surprise .23*	ns	ns
Eyes	Neutral -.32** Fear -.24* Sadness -.26* Surprise -.31**	Anger .21*	ns	ns	ns	ns	ns	Fear -.24*	Fear .22* Disgust .22*	Happiness -.22*	ns
Nose	ns	Fear .33** Sadness .27* Disgust .25*	Fear .22*	ns	ns	ns	ns	ns	Disgust .37** Neutral .23*	ns	ns
Mouth	ns	ns	Happiness .31**	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Correlations investigated using Kendall’s test. RME=Reading the Mind in the Eyes test. *Significant at P < 0.05. **Significant at P < 0.01.

4. DISCUSSION

The main results of this study showed (i) mild FER impairment in AD and PD, and severe impairment in bv-FTD groups; (ii) a slight modification of visual scanning strategies of faces for recognition of certain emotions in AD and PD, and a major modification of visual scanning strategies in bv-FTD because they used a similar observation strategies for emotional face and neutral faces ; and (iii) confirmed the existence of a link between FER impairment, modification of eye-gaze strategies and behavioral disorders.

Regarding the “RME” task, the bvFTD group performance was significantly lower than HC group for the total score and for each positive, negative or neutral emotional sub-scores. These results confirm the primary and severe impairment of social cognition in bvFTD (Strikwerda-Brown et al, 2019). The AD group had a significantly lower total “RME” score than the HC group. These results are in line with some studies which found affective ToM impairment in AD (Freedman et al, 2013; Moreau et al, 2016), and which have shown that this ability was preserved in PD (Kemp et al, 2012; Sedda et al, 2017). However, as our AD group was at a mild cognitive impairment stage and our PD group was at a non-dementia level, these results could support the idea that ToM impairment would be secondary to global cognitive impairment in these diseases (Enrici et al, 2015; Kemp et al, 2012; Narme et al, 2013; Ramanan et al, 2017; Roca et al, 2010; Strikwerda-Brown et al, 2019; Xi et al, 2015) and thus could explain the small performance difference between these two groups. Positive emotion sub-score was also lower in all neurodegenerative groups while negative emotion sub-score was preserved in AD and PD groups. These results are in contradiction with those of studies indicating better performances of AD and PD patients in recognizing positive emotions compared to negative emotions in these diseases (Fortier et al, 2018; Goutte and Ergis, 2011; Gray and Tickle-Degnen, 2010; Guaita et al, 2009; Henry et al, 2008; Kalampokini et al, 2016; Kemp et al, 2012; Suzuki et al, 2006). To our knowledge, our study is the first to highlight this kind of RME

deficiency in AD and in PD. This could be explained by the fact that particularity of the RME task is to force the attention on the eyes area, key region for negative FER (Adolphs et al, 2005; Calvo et al, 2008, 2018; Eisenbarth and Alpers, 2011; Guarnera et al, 2018; Ponari et al, 2012; Schurgin et al, 2014). In this condition recognition of negative emotions seems to be facilitated. This is consistent with Hot et al (2013) who found fear recognition improvement when only eyes were visible. Conversely, positive emotions, more related to the mouth area, become more difficult to recognize in this condition, in line with results of Wagenbreth et al (2016) which highlighted a decrease in happiness recognition when only the eyes were visible in the PD. With reference to eye behavior, there was no significant difference in observation strategies between all groups for the “RME task”. This result was probably due to the heterogeneity of the fixations number and durations among the participants as well as the absence of salience competition in the “RME” pictures, participants’ attention being forced on the eyes.

Regarding the “Ekman Faces” Task, FER performance was globally impaired for PD and bvFTD groups but not for AD group. For PD group, the total score was lower, but there was no significant difference in each emotion sub-score. These results are in accordance with a mild (Gray et al, 2010) and general (Enrici et al, 2015) impairment of FER in PD, but not with a selective impairment of disgust recognition (Fortier et al, 2018; Goutte and Ergis, 2011; Gray et al, 2010; Kalampokini et al, 2016; Kemp et al, 2012; Suzuki et al, 2006). For bvFTD group, there was a global and severe impairment of emotion recognition (except for fear recognition). These results were consistent with the literature (Diehl-Schmid et al, 2007; Kumfor and Piguet, 2012). For the AD group, the total score was equivalent to the HC group, which was consistent with studies that did not highlight FER deficit in AD (Burnham and Hogervorst, 2004; Heitz et al, 2016). However, although performances were normal, it would appear that FER was more difficult for AD group with longer response time, particularly for happiness, surprise and neutral faces. These results are in contradiction with the difficulties observed for negative emotions

(Goutte and Ergis, 2011; Henry et al, 2008; Kemp et al, 2012). In intra-group analysis, we noticed that for HC, happiness was the easiest emotion to recognize, whereas fear, sadness and anger were the most difficult, which is consistent with the literature (Guarnera et al, 2018; Leime et al, 2013; Wong et al, 2005). In AD and PD groups, happiness and fear were the easiest emotion to recognize while, sadness and anger the most difficult. Finally, in bvFTD group, no any emotion was easier or more difficult to recognize than neutral condition: it would seem that all emotional faces were considered as neutral faces. Amygdala, insula, striatum (Haxby & Gobbini, 2011) and prefrontal cortex (Mather, 2016) are key brain regions to FER. In the elderly, a modification in the functioning of these regions is observed, mainly for negative FER: prefrontal cortex activity increases (Ebner et al, 2012) and amygdala (Iidaka et al, 2002) and insula (Fischer et al, 2005) activities decrease. These regions are significantly impacted in bvFTD and to a lesser extent in AD and PD (Wright et al, 2007; Fusar-Poli et al., 2009; Péron et al, 2012; Multani et al, 2019), which could explain that emotional faces are treated as neutral faces in bvFTD, while FER profile of AD and PD is closer from HC group.

Another objective was to study visual scanning strategies during FER tasks. In addition to overall FER deficit, described above, the bvFTD group made significantly more fixations than other groups. These quantitative results support those of Hutchings et al (2018). In detail, except for disgust, all significantly less recognized emotions (happiness, anger, surprise and neutral) were associated with an increase in the fixation number and/or the time spent in the nose area. Note, it was consistent that an increase of the fixation number in the nose area did not cause a decrease in disgust recognition because this emotion is associated with an observation of the lower part of the face (Chaby et al, 2017; Schurgin et al, 2014). Qualitatively, bvFTD patients persevered in a “triangle zone” corresponding to the salient parts of the faces (eye, nose, mouth), as if faces did not express any emotion (see Figure 4). These perseverations resulted in longer response times for all emotions (except fear). It would be interesting to

compare these results with dynamic material, where the presence of visual cues due to face movements could increase salience of the key areas (eye, nose and mouth), and to observe whether it leads to a decrease of perseverations and a FER improvement. The origin of the global FER deficit seemed to be different in the PD group, because, although FER was deficient, there was no increase in the fixation number and duration.

In intra-group analysis of the HC group, the eye area was less analyzed to recognize happiness, disgust and anger while mouth area was more analyzed to recognize disgust, fear and surprise. These results are relatively similar to other studies (Calvo et al, 2008, 2018; Ponari et al, 2012; Schurgin et al, 2014). This gaze strategy was not found in the three other pathological groups. In AD group, eyes were also less explored for happiness and disgust recognition, and, except for sadness, all emotions (especially fear and anger) were associated with an increase in mouth observation. In the PD group, only happiness recognition resulted in a decrease in attention to the eye area. There was no other significant difference in the observation of emotional faces. These results confirm a particular processing of the emotions in the PD, especially for disgust, not associated with gaze attraction towards bottom of the face. Finally, in bvFTD group, no different gaze strategy was found according to the conditions. Once again, these results confirm that bvFTD patients perceived emotional faces as neutral faces.

Figure 4. Example of visual scanpath during anger recognition in a HC, an AD, a PD and a bvFTD participants.



The recognition of this emotion was impaired in bvFTD group and was associated with an increase in number of fixations on the eyes, the nose and the mouth area, forming perseverations « in triangle ». **HC**=Healthy elderly Control subjects. **AD**=Alzheimer's Disease. **PD**=Parkinson's Disease. **bvFTD**=Behavioral variant FrontoTemporal Dementia.

A final objective was to confirm the existence of an interaction between visual exploration strategy, FER performance and behavioral disorders. We did not find any correlation between “NPI” total score and “RME” or “Ekman Face Task” total scores. However, our study highlighted a correlation between each productive behavioral disorder (agitation, euphoria, disinhibition and aberrant motor behavior) and social cognition impairment (“RME” and “Ekman face” task total scores). Consequently, our research results are in line with those of other studies highlighting a link between neuropsychiatric disorders and social cognition impairment in neurodegenerative diseases (Gregory et al, 2002; Kempnich et al, 2018; Santamaria-Garcia et al, 2016; Shimokawa et al, 2001). Disinhibition was the disorder that generated the largest deficit in emotion recognition (a decrease in the recognition of happiness, anger, surprise and neutral condition), followed by aberrant motor behaviors (decrease in anger and surprise recognition), agitation (decrease in sadness recognition), and euphoria (decrease in surprise recognition). Unlike some studies that focused only on PD and for whom apathy was the principal behavioral disorder (Martínez-Corral et al, 2010; Robert et al, 2014), we did not find a negative correlation between apathy and FER performance; but because we focused on AD, PD and bvFTD, we noticed a positive correlation between apathy and fear recognition. Overall, we observed that neuropsychiatric disorders, especially productive behaviors, were associated with an increase in the fixation number (i) on all part of the face for disinhibition, (ii) on nose area for euphoria and irritability, (iii) on the mouth area for agitation, motor behavior and appetite disorders [N.B.: in our study, appetite disorder was added among productive behavioral disorders because it always corresponded to gluttony]). Concomitantly, productive behavior disorders were associated with a decrease in average fixation duration of the eyes area (observed, in case of agitation, for fear, sadness and surprise recognition; in case of aberrant motor behavior for fear recognition; in case of appetite disorder, for happiness recognition). This is consistent with our previous observation that an increase in the fixation

number on the lower parts of the face, at the expense of the eye area, was associated with poorer FER.

Depression and anxiety were distinguished from other behavioral disorders. In “RME Task” where only eyes are visible on pictures, it led to a decrease in the fixation number. Such results are observed in social phobia where ROIs for FER are avoided (Horley et al, 2004). In “Ekman Face Task”, where the entire face is visible, it led to an increase of average fixation duration, especially for negative emotions in case of depression. These results were consistent with other eye tracking studies that showed attentional bias for negative facial emotions in depression (Duque and Vázquez, 2014; Leyman et al, 2011).

From all of the study results, it seems that there is a link between atypical gaze strategy, FER impairment and neuropsychiatric disorders (see Figure 5) in these neurodegenerative diseases. They suggest that FER difficulties consequently result from an impairment of visual attention orientation to key areas of the face. This interpretation is in line with Ogrocki et al (2000) who reference an emotional face observation strategy modification in AD, and the work of Luria et al (1966), which showed an impairment of the top-down processes of attention in patients with frontal lobe lesions, leading to a non-organized scanning gaze movement that no longer allows them to treat important clues necessary for understanding complex visual scenes. Impairment of frontal regions and top-down attentional capacities are also found in bvFTD, PD and AD (with also bottom-up processes impairment) (Possin, 2010). More precisely, recent studies have highlighted modifications of the default mode network (involved in introspection or emotional processing) and of the salience network (involved in the detection of behaviorally relevant salient information) in bvFTD, PD and AD (Multani et al, 2019). This would give rise to a connectivity decrease of the inferior temporal gyrus, the supramarginal gyrus, and the angular gyrus, with key regions of social cognition such as the frontal pole, the temporal lobe and the insular cortex, which could result in affective ToM and FER impairment by loss of

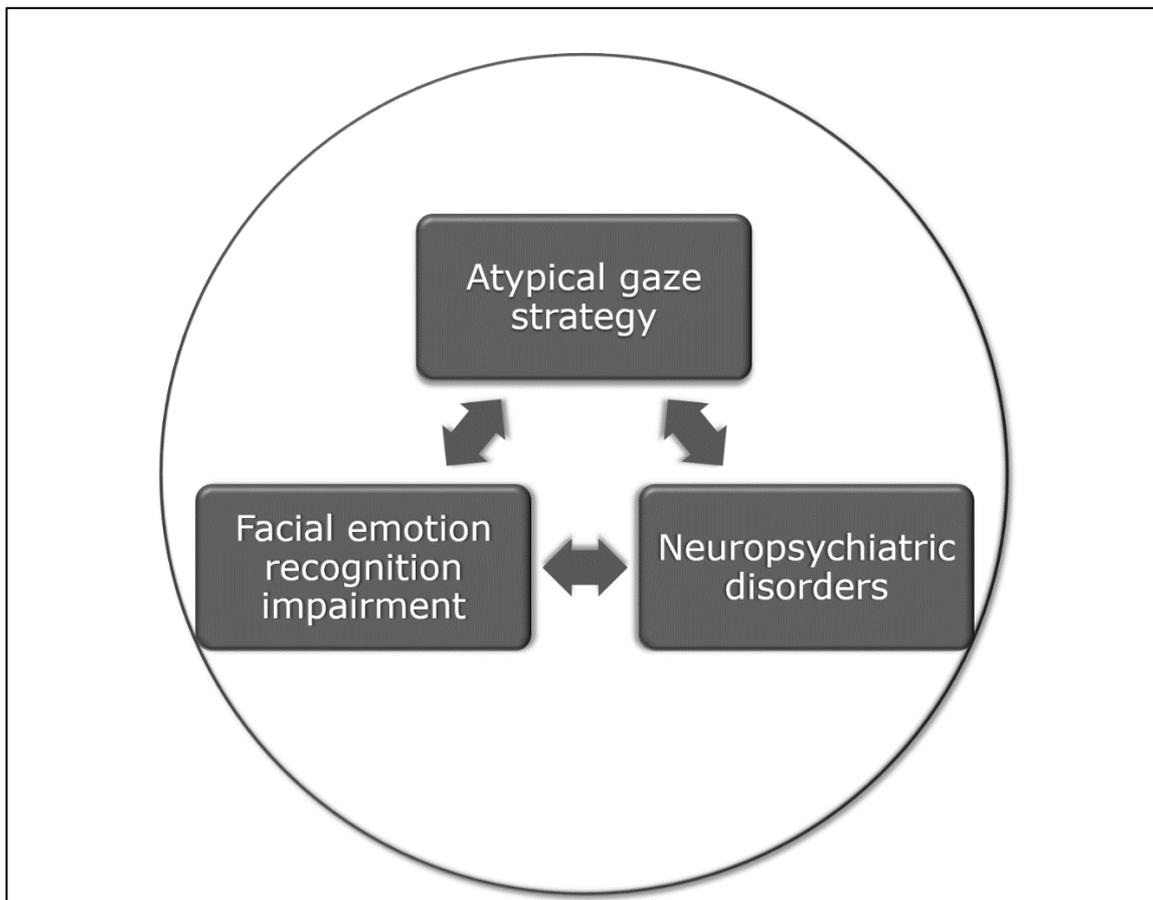
social and emotional facial cues detection, especially in bvFTD and less severely in AD and PD.

Likewise, studies have shown that FER performance improves if emotional cues are more salient by increasing their intensity in AD (Phillips et al, 2010) and in bvFTD (Kumfor et al, 2011). These authors concluded that FER deficit was probably raised by an attentional deficit. Authors have highlighted that FER performance can be normalized by modifying observation strategies. Adolphs et al (2005) showed that even in case of bilateral amygdala lesion, a key structure for fear recognition, this emotion could be recognized again following training that consists of in attention forcing to the eyes (Adolphs et al, 2005). Hot et al (2013) obtained similar results with AD patients. Finally, Garcia-Casa et al (2017) used the Training of Affect Recognition program (Frommann et al, 2003), a program used for schizophrenia, with AD patients and showed a global improvement of FER, with a maintained performance at one month. All of these studies have highlighted that FER could be improved by modifying gaze strategies, but none of them has been based on eye tracking data. Thus, with respect to our results, it would be interesting for future studies to show that these approaches (based on bottom-up or top down strategies) lead to a decrease in the fixation number and an increase of eyes area observation. It would also be interesting to assess the impact of this type of remediation on behavioral disorders.

Our recent study (Polet et al, 2021) seems to support this latter hypothesis. Like Garcia-Casal et al (2017), we used the TAR rehabilitation program with AD patients (n=4) and we measured FER performance, gaze strategies, behavioral disorders, family caregiver burden, and we compared with another AD group (n=4) who had not received the TAR program. We found that AD patients with the TAR program increased FER performance, and have changed their gaze strategies (greater observation of the nose and eye area). In parallel, behavioral disorders and caregiver burden decreased. All these effects were maintained a month later. No change was

observed for the other AD group. Although these results need to be confirmed with a larger sample, this study opens new ways to manage behavioral disorders and family caregiver burden for these diseases, by modifying the gaze strategies of these patients in social situations. This type of remediation could be coupled with correction of ocular and visual problems who commonly occur in patients with neurodegenerative diseases (like eye alignment and vergence insufficiency, blurred vision, diplopia, reading discomfort) and could cause difficulties in detecting subtle changes in facial expression, especially for negative emotions (Bargagli et al, 2020).

Figure 5. Triple interaction between atypical gaze strategy, facial emotion recognition impairment and neuropsychiatric disorders.



Our present study has some limitations. Firstly, our sample is small, particularly for bvFTD group, due to recruiting difficulties in this population. Consequently, we applied a statistical method based on non-parametric tests, in agreement with some authors (Bender and Lange, 1999; Perneger, 1998). We have chosen the Holm test rather than the Bonferroni test, considered as too conservative. In addition, for the rank-based test statistics for pairwise comparison, we chose the Conover test because it is more powerful than the Dunn's test (Dolgun and Demirhan, 2017). Our results should be validated using a larger number of participants and with the use of more powerful parametric statistical tests. Secondly, FER assessment conditions were not ecological: the material we used consisted of black and white pictures and response times were limited. A future experimental protocol should include dynamic material, both visual (colorized) and auditory, like videos for example, to confirm these results. There is a correlation between hearing loss and FER impairment due to superior temporal sulcus atrophy, a key region for FER (Gobbini & Haxby, 2007), following presbycusis (Belkhiria et al, 2021). Although none of our participants had significant hearing loss, we did not do an audiological assessment. Finally, concerning the hypothesis of an attentional origin of FER impairment, it would have been interesting to study the visual exploration strategies of target searching during the Bells Test and to compare them with the gaze strategies employed during the identification of emotional faces.

5. CONCLUSION

As expected, our study confirms our preliminary results. FER was mildly impaired in AD and PD groups, and was severely impaired in bv-FTD group. This kind of deficit was associated with atypical pattern of facial emotion observation, with an increase in the observation of the lower parts of the face to the detriment of the observation of the eye area. Additionally, FER impairment and atypical gaze strategies were correlated with productive

behavior disorders (disinhibition, agitation, irritability, euphoria and aberrant motor behaviors). These results offer new perspectives for the non-pharmacological management of neuropsychiatric disorders of patients with neurodegenerative diseases and for the reduction of family caregiver burden.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank patients, caregivers and control subjects and all the staff who made this work possible. Work carried out with the support of the Fondation Médéric Alzheimer. Image used with the permission of Paul Ekman Group. The authors thank the anonymous reviewers for their insightful comments.

CHAPITRE 6 : ÉTUDE 2 (EYE-EMPATH). THÉORIE DE L'ESPRIT, EMPATHIE ET STRATÉGIES DE REGARD DURANT L'OBSERVATION D'UNE ŒUVRE D'ART DANS LES PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES.

Ce chapitre a fait l'objet d'un article, soumis pour publication le 13/01/2021 à la revue *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*.

Théorie de l'esprit, empathie et stratégies de regard durant l'observation d'une œuvre d'art dans les pathologies neurodégénératives.

Polet Kévin^{a*}, Hesse Solange^a, Morisot Adeline^{ac}, Kullmann Benoît^{ad}, Louchart de la Chapelle Sandrine^a, Iakimova Galina^b & Pesce Alain^a.

^a *Centre de Gérontologie Clinique RAINIER III, Centre Hospitalier Princesse Grace, Av. Pasteur, 98000 Monaco.*

^b *Université Nice Côte d'Azur, Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie cognitives & sociales (LAPCOS, EA 7278).*

^c *Département de Santé Publique CHU de Nice.*

^d *Association de Recherche Bibliographique pour les Neurosciences (AREBISN), Nice.*



Résumé :

Objectifs : Théorie de l'esprit (ToM) et empathie sont altérées et s'accompagnent de troubles du comportement (TDC) dans la Démence Fronto-Temporale (DFT), les maladies d'Alzheimer (MA) et de Parkinson (MP). Hypothèse : ces patients appliqueraient des stratégies atypiques d'observation, modifiant le traitement des indices sociaux et conduisant à la production d'inférences erronées.

Méthodes : 55 participants recrutés, répartis en 4 groupes (DFT, MA, MP et Contrôle).

Nous avons évalué ToM et empathie pendant l'observation d'un tableau, avec enregistrement des mouvements oculaires. Les scores furent comparés à des tests de référence et corrélés au NeuroPsychiatric Inventory.

Résultats : Notre tâche était mieux adaptée pour évaluer la ToM que l'empathie. Un trouble sévère de ToM était retrouvé dans la DFT, associé à des stratégies d'observation atypiques entraînant une prise de perspective d'autrui décalée dans le temps. Ces perturbations étaient plus légères pour les MA et MP. Stratégies de regard, performances de cognition sociale et TDC étaient corrélés.

Conclusions : L'analyse visuelle d'un tableau semble un bon support d'évaluation des capacités de cognition sociale. Notre étude montre un lien entre stratégies d'observation, ToM et TDC dans ces pathologies. Une remédiation des stratégies d'observation pourrait être bénéfique pour la ToM et le comportement.

Mots clés : Maladies Neurodégénératives, Théorie de l'Esprit, Empathie, Eye-tracking, Rückenfigur.

Points clés :

- Il y a un déficit de ToM et d'empathie dans la DFT, la MA et la MP.
- L'étude des stratégies de regard durant l'observation d'un tableau, sur lequel un personnage est représenté, permet d'apprécier les capacités de ToM et, à moindre mesure, d'empathie.
- Les performances de ToM et d'empathie sont liées aux stratégies de balayage visuel et celles-ci sont sévèrement altérées dans la DFT et plus légèrement perturbées dans la MA et la MP.
- Déficit de cognition sociale, stratégies de regard atypiques et troubles du comportement sont corrélés.
- Une remédiation des stratégies de regard pourrait avoir des conséquences bénéfiques sur les capacités de ToM et sur les troubles du comportement.

1. INTRODUCTION

Depuis les travaux de Yarbus, des œuvres picturales sont utilisées pour étudier le balayage visuel de scènes complexes [1]. L'orientation de l'attention lors d'une exploration visuelle résulte de deux mécanismes qui interagissent : l'un de type bottom-up qui dépend des caractéristiques visuelles du stimulus (contrastes, couleurs etc...), l'autre de type top-down qui dépend des caractéristiques cognitives de l'observateur [2]. Il existerait des principes communs dans les modalités d'observation d'un tableau : d'abord une exploration stéréotypée de l'œuvre sur les zones saillantes, riches en contours et en contrastes (facteurs bottom-up) avec production de saccades oculaires amples et de courtes durées ; puis une grande variabilité d'exploration dépendant des intérêts du sujet, de son appréciation artistique, de ses connaissances ou des informations disponibles (facteurs top-down), avec une attention plus spécifique sur certains éléments, engendrant de petites saccades plus longues [3-5]. Lorsque des éléments naturels sont représentés, les processus bottom-up l'emporteraient. Inversement, une représentation humaine attirerait d'avantage le regard, les mécanismes top-down orientent alors l'attention sur le visage et sur le corps pour simuler les émotions et les actions du personnage [6].

Certaines techniques picturales sont utilisées pour amplifier la prise de perspective du personnage. La « Rückenfigur » consiste à peindre un personnage vu de derrière [7]. Popularisée au 19^e siècle, cette technique a été utilisée en 1947 par Andrew Wyeth avec son tableau « Christina's world » (figure 1). Ce procédé incite le spectateur à s'identifier au personnage et à inférer ce qu'il voit, ce qu'il pense et ce qu'il ressent. Ces simulations des états mentaux et des actions du personnage font suite à des mécanismes qui, via l'activation des neurones miroirs, engendrent une activité cérébrale similaire à celle produite à la suite d'une action ou d'une émotion et lorsque nous observons quelqu'un l'effectuer [8]. Cette simulation incarnée est un mécanisme de base de la cognition sociale [9] et serait aussi engagée lorsque les actions ou les émotions sont représentées de façon statique, comme dans une œuvre d'art

[10]. Ainsi, l'empathie, conséquente à cette simulation incarnée, jouerait un rôle fondamental dans l'expérience esthétique [10].

L'empathie est la capacité de partager et de comprendre les états émotionnels des autres [11]. Elle est très proche de la Théorie de l'Esprit (ToM) qui désigne l'habileté d'inférer des états mentaux et de les comprendre [12]. Ces deux capacités se subdivisent en une composante affective et une composante cognitive [13, 14]. L'empathie affective consiste à simuler automatiquement le ressenti des autres [15]. L'empathie cognitive et la ToM affective sont des capacités similaires [16] et correspondent à la prise de perspective d'autrui afin de lui attribuer une émotion [11]. La ToM cognitive permet de comprendre, d'inférer ou de raisonner sur les pensées, les croyances ou les intentions d'autrui [12, 14]. L'atteinte de ces capacités entraîne une sévère altération des relations sociales avec production de troubles du comportement (TDC) [17].

Empathie et ToM sont altérées dans de nombreuses pathologies neurodégénératives. Dans la Démence Fronto-Temporale à variante comportementale (DFT-c) elles font partie des critères diagnostiques [18] car précocement et sévèrement atteintes [19, 20]. Pour les Maladies d'Alzheimer (MA) ou de Parkinson (MP), les profils sont proches avec des capacités d'empathie affective préservées alors que les capacités de ToM sont altérées secondairement aux troubles cognitifs [20-22]. On retrouve aussi un déficit des processus attentionnels de type top-down (et bottom-up dans la MA) [23] qui engendrerait une exploration visuelle désorganisée ne permettant pas de traiter les indices nécessaires à la compréhension de scènes visuelles complexes [24]. On observe aussi un balayage visuel atypique lors de l'observation d'émotions faciales, conduisant à des erreurs de reconnaissance et des TDC [25, 26].

L'objectif principal de l'étude était de mettre en évidence que les déficits d'empathie et de ToM présents dans la DFT-c, la MA et la MP étaient liés à des modifications des stratégies d'observation des scènes visuelles complexes conduisant à la production d'inférences de

pensées ou de sentiments à autrui erronées. L'objectif secondaire était de montrer qu'il existait une triple interaction entre déficit d'empathie/ToM, modification des stratégies d'exploration visuelle et TDC. Enfin, des études ont utilisé des tableaux pour étudier les capacités d'empathie et de ToM auprès de personnes saines [27, 28], mais à notre connaissance aucune étude n'a utilisé de tableau comme support d'évaluation de ces capacités, en association à l'enregistrement des mouvements oculaires, dans les maladies neurodégénératives. Le dernier objectif était donc de corrélérer notre tâche à des tests standardisés d'empathie et de ToM.

2. MÉTHODES

Participants :

55 participants (14 Contrôles, 5 DFT-c, 19 MA et 17 MP) ont été recrutés au Centre Mémoire du Centre Hospitalier Princesse Grace de Monaco, d'Avril 2016 à Février 2020. Les sujets DFT-c devaient répondre aux critères diagnostiques de Rascovsky et al. 2011 [18], les MA aux critères de l'IWG-2 2014 et les MP aux critères MDS 2015. Les sujets DFT-c et MA devaient être à un stade léger de détérioration cognitive (score MMSE ≥ 20), les participants Contrôle et MP devaient avoir un MMSE normal. Les participants Contrôle devaient avoir un bilan neuropsychologique normal et un score de dépression à la GDS < 5 . Aucun trouble des fonctions postérieures devait être présent. Enfin, les critères d'exclusion étaient une anesthésie générale dans les 3 mois précédents l'étude, des troubles ophtalmologiques ou neurologiques empêchant la réalisation d'un eye-tracking, la présence d'antécédents de troubles neuropsychiatriques.

Mesures :

Le fonctionnement cognitif global a été évalué par le MMSE.

L'empathie a été mesurée avec le Quotient d'Empathie (QE) [29], auto-questionnaire de 60 items à choix multiple attribuant un score /80.

La ToM affective a été évaluée avec le Reading the Mind in the Eyes (RME) [30]. Ce test présente 36 photos de regards exprimant une émotion. Le participant devait choisir parmi quatre propositions l'émotion qui caractérisait le mieux le regard présenté.

La ToM cognitive a été mesurée par l'épreuve de fausse croyance TOM15 [31]. Ce test comprend 15 histoires (8 de premier ordre et 7 de second ordre) composées chacune de 3 dessins en couleur qui engendrent pour l'un des personnages une croyance erronée. Le participant doit attribuer la bonne croyance au personnage représenté parmi deux propositions. Trois scores étaient obtenus : un score de premier ordre (/8), un score de second ordre (/7) et un score total (/15).

Les TDC ont été mesurés avec le NPI, échelle de 12 items (10 troubles psychocomportementaux, 2 symptômes neurovégétatifs), complété avec l'aidant familial, donnant un score sur 12 pour chaque TDC et un score total sur 144.

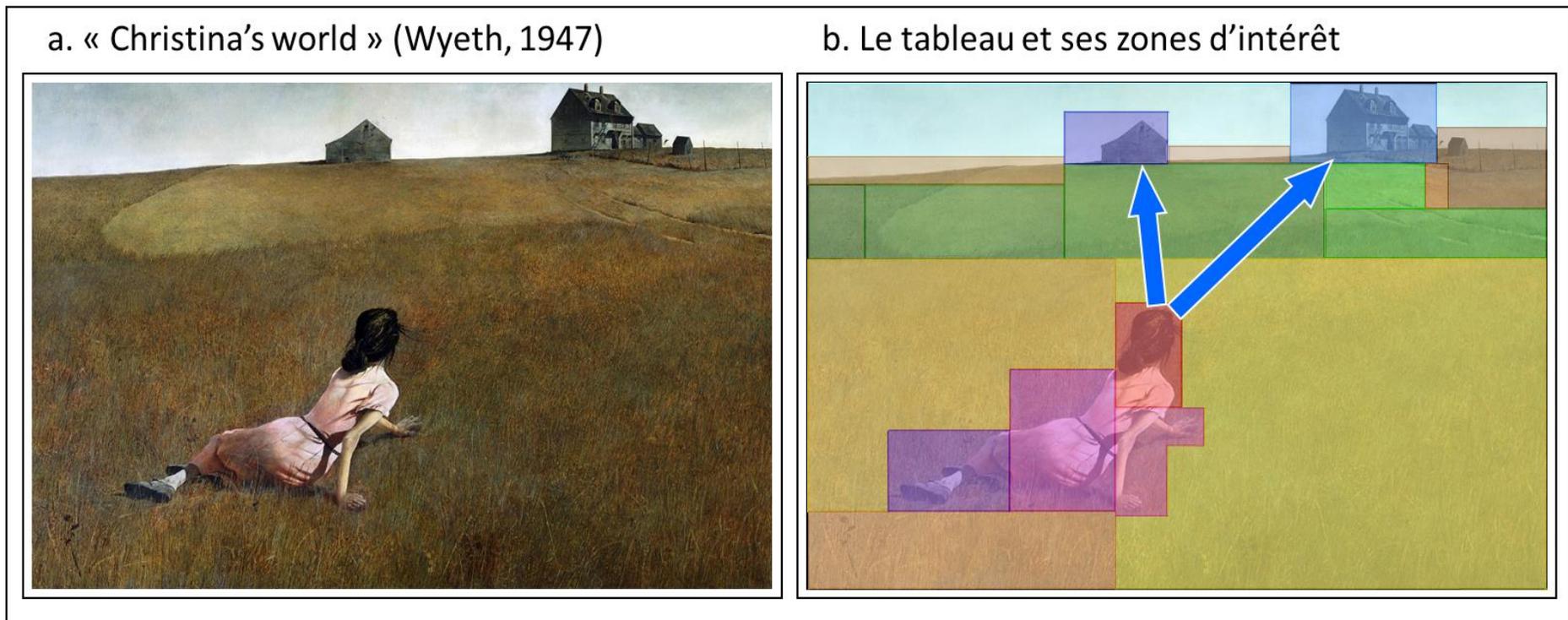
Les stratégies de regard ont été étudiées à l'aide d'un eye-tracker (Mobile EyeBrainT2®, SURICOG). Deux caméras infrarouges filmaient les mouvements des yeux à une fréquence de 300 Hz (précision 0,25° à 60 cm de l'écran). Le nombre et les durées des fixations ont été mesurés.

Procédures :

Nous avons présenté le tableau « Christina's World » (Wyeth, 1947), qui respecte les principes du « Rückenfigur », au format 40,5 x 27cm sur écran 22 pouces (résolution 1920x1080 pixels, fréquence de rafraîchissement 60Hz, luminance 250 cd/m², ratio de contraste statique 1000/1). Pour l'analyse des mouvements oculaires, le tableau a été découpé en zones d'intérêts (figure 1).

Figure 1. a. « Christina's World », 1948. Wyeth Andrew (1917-2009), Museum of Modern Art (MoMA), New York, USA. Period/style: Post 1945. Empera on gessoed panel, 32 1/4 x 47 3/4' (81.9 x 121.3 cm). Purchase. Acc. no.:16.1949. Credits: Digital Image© 2020, The Museum of Modern Art, New York/Photo Scala, Florence. b. Les zones d'intérêts. Les flèches bleues représentent les transitions de regard entre Christina et les maisons.

Figure 1: b. Areas of interest. The blue arrows represent the gaze transitions between Christina and the houses.



Pour évaluer les capacités de ToM et d'empathie, nous avons créé une tâche expérimentale en 3 étapes (figure 2).

- Etape 1 : observation libre du tableau (15 secondes) avec enregistrement des mouvements oculaires les 5 premières secondes. Le tableau restant visible, le sujet devait ensuite répondre à des questions dont une estimation de la distance entre le personnage et la maison (dist.1), de la durée nécessaire au personnage pour rejoindre la maison (tps.1), et des questions contrôles. Enfin, le sujet devait inférer l'état mental du personnage parmi un choix multiple de 6 propositions : 3 états mentaux négatifs (découragée / fatiguée / anxieuse) 2 neutres (détendue / intriguée) et 1 positif (soulagée).

- Etape 2 : informations affichées pour faciliter la prise de perspective du personnage : « *Christina avait une maladie neurologique, une poliomyélite, qui avait provoqué une paralysie des 4 membres, en particulier des membres inférieurs* ». S'en suit une 2^{ème} observation libre (15 secondes) avec enregistrement des mouvements oculaires les 5 premières secondes. Le même choix multiple était soumis au sujet, qui devait estimer la distance perçue par le personnage entre elle et la maison (dist.2), et la durée nécessaire au personnage pour rejoindre la maison (tps.2).

- Etape 3 : informations affichées pour faciliter la résonance émotionnelle avec le personnage : « *voici ce que le peintre a écrit à propos de sa voisine Christina Olson. « Le défi pour moi était de rendre justice à sa conquête extraordinaire d'une vie que la plupart des gens auraient considéré comme sans espoir* » ». On demandait au sujet si ce tableau lui faisait ressentir une émotion, si oui laquelle et d'en graduer l'intensité (échelle de 0 à 10).

Différents scores étaient établis :

- Des scores de ToM cognitive, indiquant une prise de perspective du personnage : rapports de distance (dist.2/dist.1) et de temps (tps.2/tps1), nombre de transition de regard entre Christina et l'une des maisons, et moment de la première transition (figure 2).

- Un score d'empathie cognitive correspondant en l'attribution d'une émotion négative lors des choix multiples aux étapes 1 et 2. Un système de pondération était appliqué : 2 points si une émotion négative était attribuée aux étapes 1 et 2 ; 1 point si l'émotion négative était attribuée seulement à l'étape 2 ; 0.5 point si l'émotion négative était attribuée uniquement à l'étape 1 ; 0 point si aucune émotion négative était attribuée.

- Un score d'empathie affective correspondant au fait d'être touché par l'œuvre (oui/non), de définir l'émotion ressentie face au tableau et d'en estimer son intensité (/10).

Le design de l'étude est présenté dans la figure 3.

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité Consultatif d'Ethique en Matière de Recherche Biomédicale de la Principauté de Monaco et conduit conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ICH E6). Tous les sujets ont reçu une description complète de l'étude et ont fourni un consentement éclairé écrit.

Analyses statistiques :

Les caractéristiques des sujets ont été décrites selon leur nature par moyenne et écart-type.

Les variables ont été comparées entre les groupes à l'aide de tests non paramétriques, avec le test de Fisher pour les variables catégoriques ou de Kruskal-Wallis pour les variables continues. Lorsque la différence était significative, nous avons utilisé les tests de Fisher ou de Wilcoxon 2 à 2 avec correction de Holm.

Les variables « distance » et « temps » ont été comparées entre les étapes 1 et 2 à l'aide du test de Wilcoxon apparié.

Le test de Kendall a été utilisé pour étudier les corrélations entre la tâche expérimentale, les tests d'empathie, de ToM et les TDC.

Le seuil de significativité était $p < 0.05$. Nous avons présenté toutes les analyses effectuées, sans corriger les p-valeurs (sauf pour les tests 2 à 2), comme le recommande l'article de Perneger [32].

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel R version 3.6.2.

Figure 2. Paradigme expérimental.

Figure 2. Experimental paradigm.

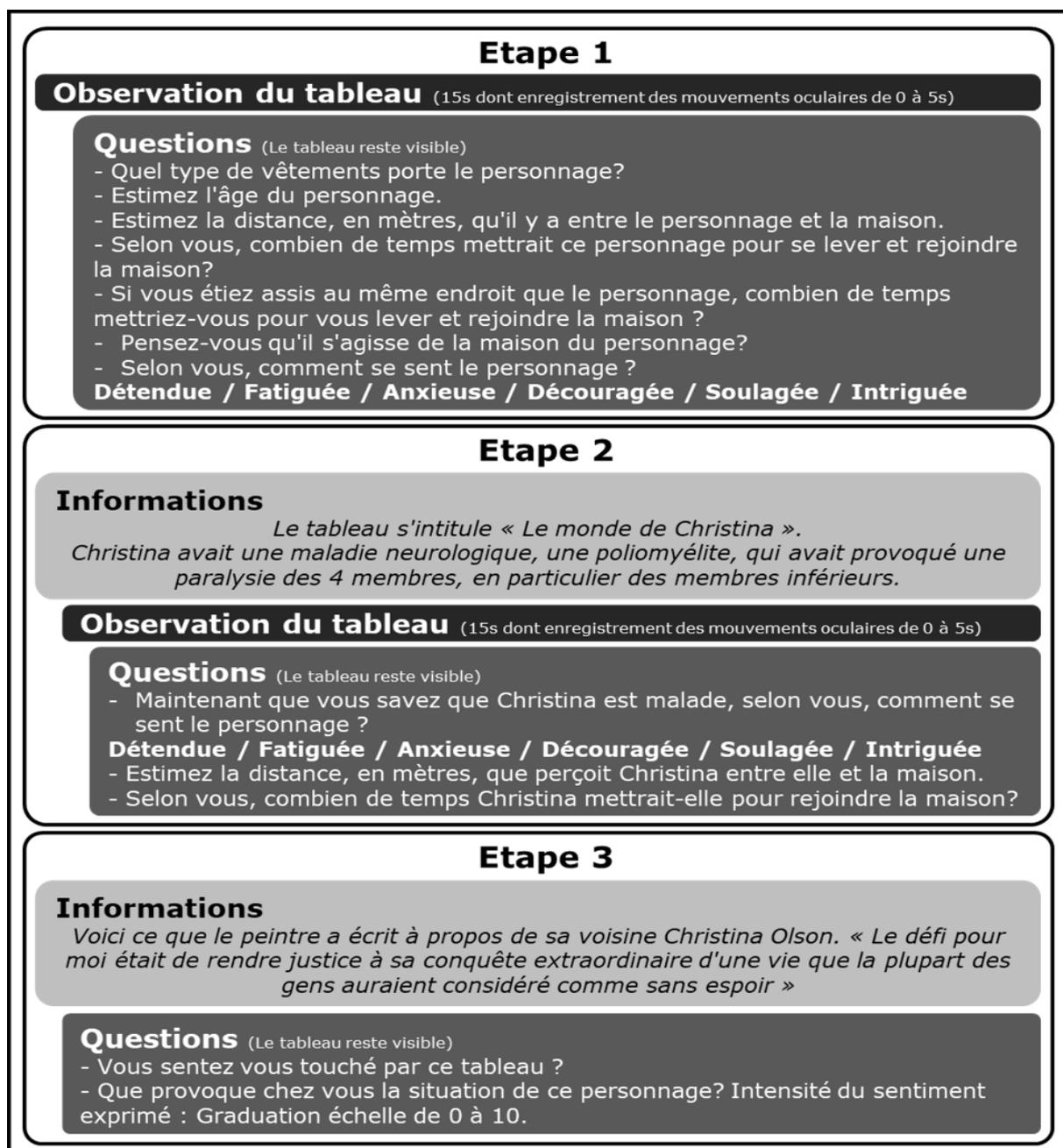
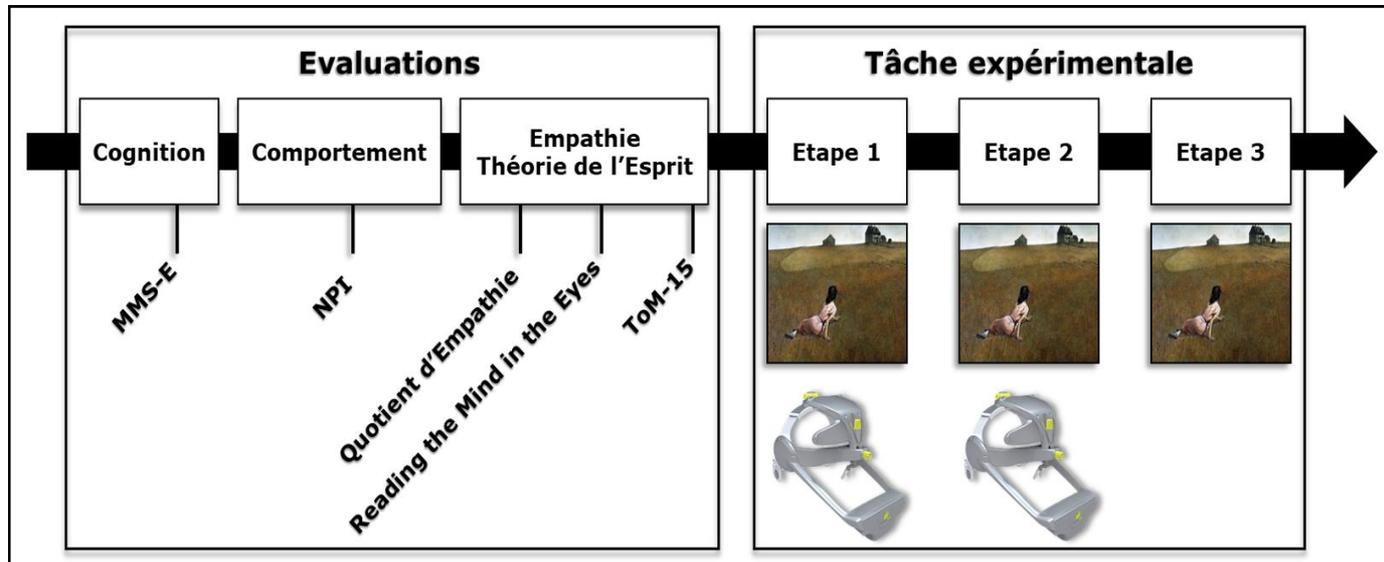


Figure 3. Design de l'étude.

Figure 3. Study design.



3. RÉSULTATS

Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Les groupes étaient appariés en âge, sexe et niveau d'étude (tous $p > 0,05$). Le score MMSE du groupe Contrôle était supérieur à celui des groupes DFT-c et MA et celui du groupe MP supérieur au groupe MA (tableau 1).

La fréquence des TDC de chaque groupe est présenté dans le tableau 2.

Tableau 1. Données sociodémographiques et cliniques.

Table 1. Clinical and demographic characteristics.

	Contrôle	DFT-c	MA	MP	p valeur	Analyses post hoc
Effectifs	14	5	19	17	-	-
Sexe(f/h)	7/7	2/3	6/13	8/9	$p = 0,7$ (test Fisher)	-
Age(σ)	78,1(6,3)	77,8(7,7)	77,1(9,2)	71,8(7,2)	$H(3) = 5,4, p = 0,1$	-
Années d'études(σ)	11,2(3,5)	8,2(3)	11,5(3,2)	11,2(4,5)	$H(3) = 3,6, p = 0,3$	-
MMSE(σ)	28,3(1,1)	23,8(3,5)	21,5(2,8)	26,8(2,7)	$H(3) = 34,5, p < 0,001^*$	Contrôle > DFT-c, MA ; MP > MA

* : différence significative ($p < 0,05$).

Tableau 2. TDC observés au NPI.

Table 2. Behavioral disorders observed with the NPI.

	DFT-c	MA	MP
NPI Total (σ)	26,4(3,1)	15,4(10)	8,8(9,2)
Idées délirantes(σ)	1,2(2,7)	0,7(1,6)	0,2(0,6)
Hallucination(σ)	0(0)	0(0)	0,6(1,5)
Agitation(σ)	2(2,8)	1,1(2,1)	0,2(0,5)
Dépression(σ)	1,4(1,7)	1,4(1,9)	0,9(1,3)
Anxiété(σ)	3,8(4)	1,8(2,2)	1,9(2,2)
Euphorie(σ)	1(1,7)	0,2(0,7)	0,1(0,2)
Apathie(σ)	5(3,3)	4,8(3,7)	2,4(3,7)
Désinhibition(σ)	4,4(3,5)	0,4(0,8)	0,3(1)
Irritabilité(σ)	3,6(2,2)	2,3(2,6)	0,5(1,1)
Comport. Mot.(σ)	3(3)	0,4(1,1)	0,1(0,5)
Sommeil(σ)	0,8(1,8)	1,5(2,5)	1,2(2,1)
Appétit(σ)	0,2(0,4)	1(2)	0,5(1,1)

Performances aux tests d'empathie et de ToM

Le score au QE du groupe MA était inférieur au groupe Contrôle. Le score du RME du groupe Contrôle était supérieur au groupe DFT-c. Le score total du TOM15 du groupe Contrôle était supérieur aux autres groupes et le score du groupe MP était supérieur au groupe DFT-c. Seul le groupe DFT-c avait un score inférieur au groupe Contrôle pour la TOM15 de premier ordre, alors que tous les groupes avaient un score inférieur au groupe Contrôle pour la TOM15 de second ordre (tableau 3).

Tableau 3. Comparaisons des scores de cognition sociale entre les groupes.

Table 3. Comparisons of social cognition scores between groups.

	Contrôle	DFT-c	MA	MP	p valeur	Analyses post hoc
QE(σ)	49,1(5,9)	41,8(7,8)	42(6,3)	46,8(9,1)	H(3) = 8,1, p = 0,04*	Contrôle > MA
RME-Total(σ)	20,2(3)	12,6(4,8)	18,7(4,2)	18,3(4)	H(3) = 8,7, p = 0,03*	Contrôle > DFT-c
TOM15-Total(σ)	14,3(0,9)	10,6(2,3)	12,5(1,5)	13,1(1,1)	H(3) = 19,6, p = <0,001*	Contrôle > DFT-c, MA, MP ; MP > DFT-c
TOM15-1 ^{er} ordre(σ)	7,8(0,4)	6,2(1,3)	7,1(0,9)	7,3(1)	H(3) = 10,4, p = 0,02*	Contrôle > DFT-c
TOM15-2 nd ordre(σ)	6,5(0,7)	4,4(1,7)	5,4(1)	5,6(0,8)	H(3) = 14,6, p = 0,002*	Contrôle > DFT-c, MA, MP

* : différence significative (p<0,05).

Tâche expérimentale

Comparaison des scores obtenus (tableau 4)

Concernant les indicateurs de ToM cognitive, l'estimation dist.1 était similaire entre les groupes (comparaisons des groupes 2 à 2 tous $p > 0,05$), alors que la dist.2 du groupe Contrôle était supérieure à celle du groupe DFT-c. Le rapport dist.2/dist.1 était équivalent entre les groupes ($p > 0,05$). Il n'y avait pas non plus de différence d'estimation du tps.1 entre les groupes ($p > 0,05$). En revanche, l'estimation du tps.2 du groupe Contrôle était supérieure à celle du groupe MA. Le rapport tps.2/tps.1 du groupe Contrôle était supérieur à celui des groupes DFT-c et MA, et le rapport du groupe MP était supérieur à celui du groupe DFT-c. En comparaison intra-groupe, seuls les groupes Contrôle et MP avaient une augmentation significative des estimations de distance et de temps à l'étape 2 (Contrôle : distance $p < 0,01$ et temps $p = 0,001$; MP : distance $p < 0,05$ et temps $p < 0,001$). Le groupe MA n'avait qu'une augmentation significative de l'estimation du temps ($p < 0,05$). Aucune différence n'était retrouvée dans les estimations de distance et de temps pour le groupe DFT-c ($p > 0,05$). Voir Figure 4.

Pour l'empathie cognitive, pas de différence significative entre les groupes pour les scores d'attribution d'émotion ($p > 0,05$). Au niveau de l'empathie affective, pas de différence significative entre les groupes pour la proportion de personnes se sentant touchées par le tableau et pour l'intensité de l'émotion ressentie (tous $p > 0,05$). Les émotions ressenties à la suite de l'observation du tableau étaient similaires entre les groupes Contrôles (29% compassion, 21% tristesse, 14% peine, 14% pitié), MA (35% tristesse, 29% compassion, 18% peine) et MP (47% tristesse, 29% compassion) alors que les réponses semblaient plus hétérogènes pour le groupe DFT-c (20% tristesse, 20% pitié, 20% admiration, 20% angoisse, 20% peur).

Tableau 4. Comparaisons des scores obtenus pour la tâche expérimentale.

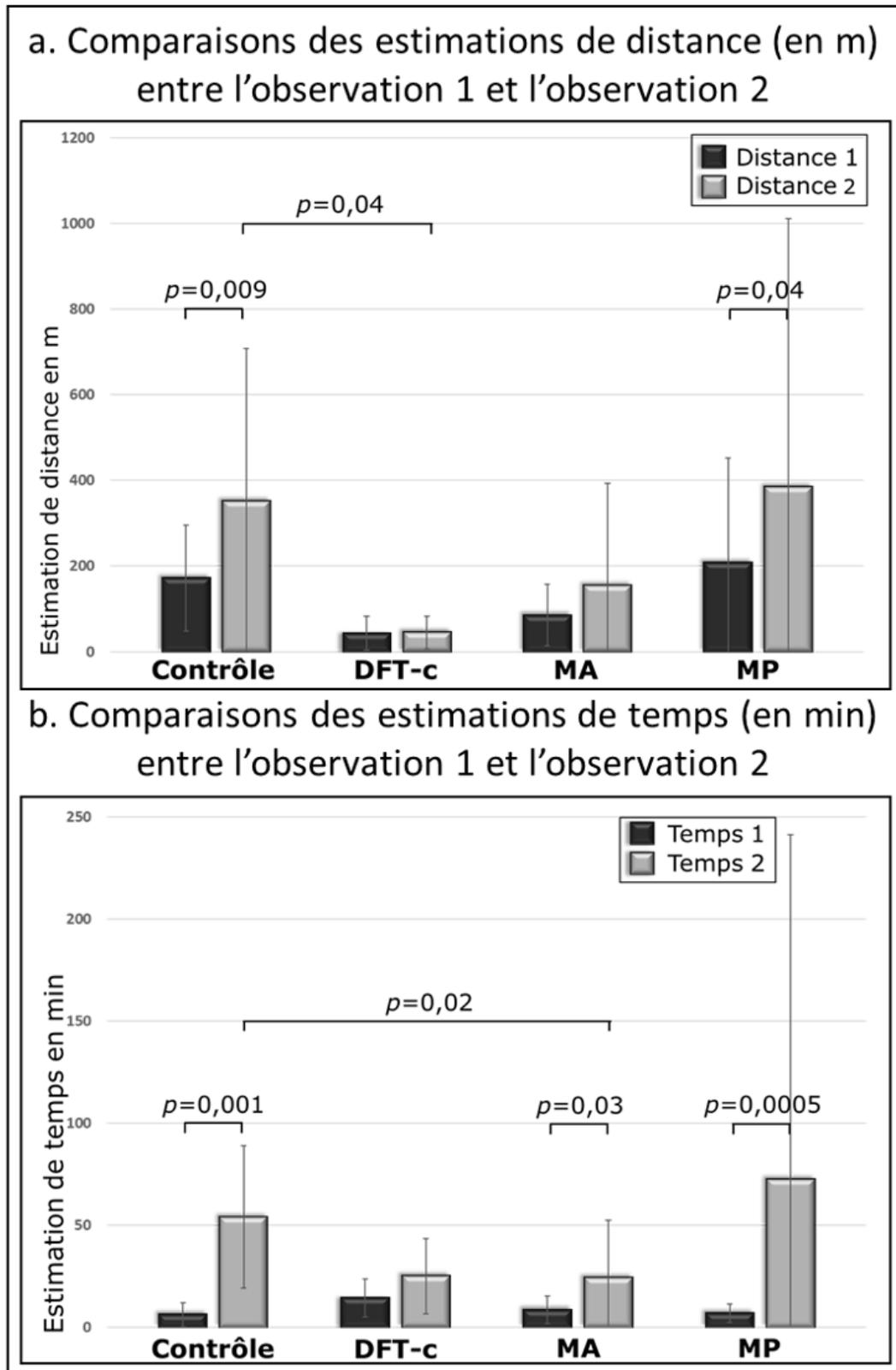
Table 4. Comparisons of the scores obtained to the experimental task.

	Contrôle	DFT-c	MA	MP	p valeur	Analyses post hoc
Théorie de l'esprit cognitive						
Estimation distance 1(σ)	172m(124)	43m(40)	85m(72)	208m(244)	H(3) = 7,5, p = 0,05*	-
Estimation distance 2(σ)	351m(357)	45m(38)	154m(239)	385m(626)	H(3) = 8,4, p = 0,04*	Contrôle > DFT-c
Rapport distance 2/distance 1(σ)	2(1,2)	1,2(0,44)	1,6(1,6)	1,5(0,9)	H(3) = 3, p = 0,4	-
Estimation temps 1 en min(σ)	6,2(5,8)	14,4(9,4)	8,6(6,8)	6,9(4,6)	H(3) = 5,2, p = 0,16	-
Estimation temps 2 en min(σ)	54(34,9)	25(18,4)	24,3(28,2)	72,4(169)	H(3) = 10, p = 0,02*	Contrôle > MA
Rapport temps 2 / temps 1(σ)	28(62)	1,8(0,8)	4,9(4,8)	11(21)	H(3) = 13,8, p = 0,003*	Contrôle > DFT-c, MA ; MP > DFT-c
Empathie cognitive						
Choix multiple émotion(σ)	1,2(0,7)	1,1(0,5)	1(0,9)	1,4(0,6)	H(3) = 2,8, p = 0,4	-
Empathie affective						
% touchés par le tableau	100	100	84	94	p = 0,55 (test Fisher)	-
Intensité /10(σ)	8(1,1)	7,2(1,9)	7,8(1,6)	6,6(2,3)	H(3) = 4,2, p = 0,24	-

* : différence significative (p<0,05).

Figure 4. Comparaisons des estimations de distance et de temps entre les étapes 1 et 2.

Figure 4. Comparisons of estimated distance and time between observations 1 and 2.



Différence significative ($p < 0,05$).

Corrélations entre les scores de la tâche expérimentale et les tests d'empathie et de Théorie de l'Esprit au sein du groupe Contrôle.

Seule une corrélation positive entre le rapport de distance et le score de ToM15 était retrouvée ($\tau=0,61$, $p=0,008$).

Stratégies de regard

Le groupe DFT-c faisait plus de fixations que les groupes Contrôle et MP à l'étape 1. Cette différence n'était plus significative à l'étape 2 ($p>0,05$, tableau 5).

Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour la proportion de temps passé dans chaque zone d'intérêt à l'étape 1 et 2 (tous $p>0,05$). Qualitativement, la figure 5 montre de légères différences entre les groupes. L'observation 1 était similaire entre les groupes Contrôle, MA et MP avec une focalisation du regard sur le personnage et la maison, tandis que l'exploration était plus hétérogène pour le groupe DFT-c. Pour l'observation 2, le groupe Contrôle se concentrait sur le personnage, ce qui était moins marqué pour le groupe MP et encore moins pour le groupe MA, alors que le groupe DFT-c avait une observation similaire à la première.

Tableau 5. Comparaisons du nombre de fixations entre les groupes aux étapes 1 et 2.

Table 5. Fixation number comparisons between groups in step 1 and step 2.

	Contrôle	DFT-c	MA	MP	p valeur	Analyses post hoc
Nb fixations étape 1(σ)	14,9(2,2)	18,2(2)	15,8(1,5)	14,7(2,3)	H(3) = 8,8, p = 0,03*	Contrôle ; MP < DFT-c
Nb fixations étape 2(σ)	14,7(1,6)	16,4(2,1)	14,3(2)	13,8(2,4)	H(3) = 4,6, p= 0,2	-

* : différence significative ($p<0,05$).

Pour les transitions de regards Christina-maisons (tableau 6), il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes à l'étape 1 ou 2, que ce soit pour le moment où intervient la première transition, ou pour le nombre de transitions (tous $p>0,05$). Toutefois lors de l'étape 1, qualitativement et intrinsèquement, il y avait plus de transitions dans le groupe

Contrôle où 93% des sujets réalisaient au moins une transition (contre 80% pour la DFT-c, 78% pour la MA et 71% pour la MP), ces transitions apparaissant plus précocement (à la 5ème fixation). Pour l'étape 2 on observait un effondrement du nombre de transitions (de -30% à -67% en fonction des groupes). Celles-ci étaient produites dans des proportions similaires pour les groupes Contrôle (43% des sujets réalisaient au moins 1 transition), MA (58%) et MP (41%) alors qu'un seul sujet DFT-c en faisait au moins une (20%) ; la première transition était décalée pour les groupes Contrôle (8ème fixation) et MP (9ème fixation) non retrouvé pour les DFT-c (4ème fixation) et les MA (6ème fixation).

Pour les liens entre stratégies de regard et tests de cognition sociale, seule une corrélation négative entre le moment de la 1^{ère} transition à l'étape 1 et le score au RME était retrouvée (tau=-0,22, p=0,05).

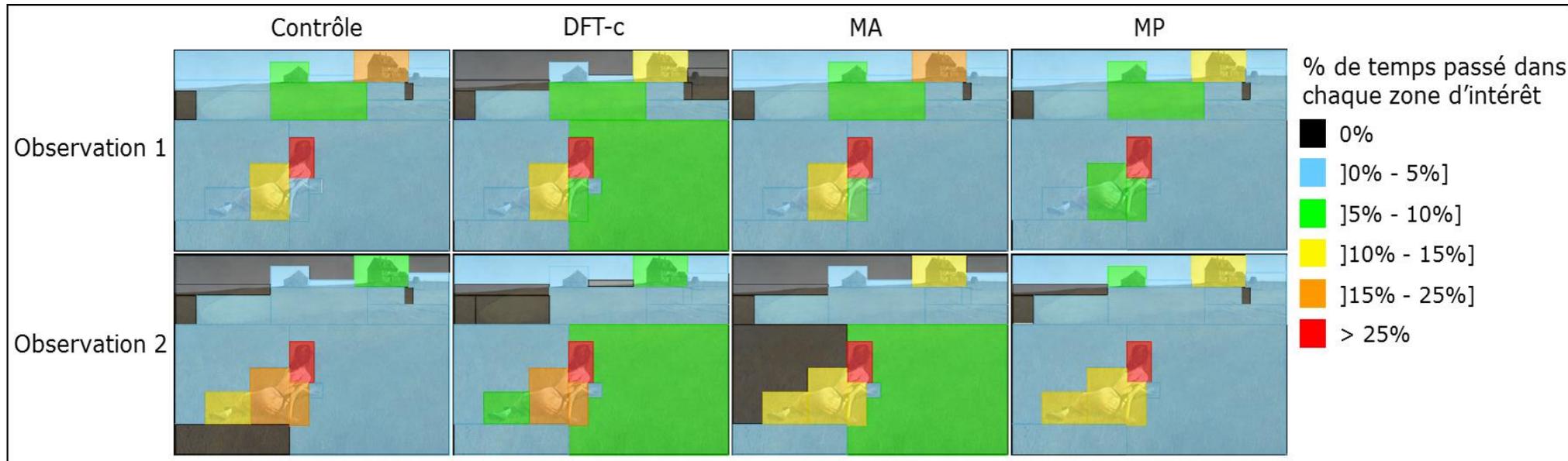
Tableau 6. Comparaisons du nombre et du moment d'apparition des transitions de regard Christina-maisons entre les groupes.

Table 6. Christina-House gaze transitions: Comparisons between groups of number of transition and moment of first transition.

	Contrôle	DFT-c	MA	MP	p valeur
Nombre de transitions « Christina-Maison »					
Etape 1(σ)	1,3(0,7)	1,2(1,1)	1(0,7)	0,9(0,8)	H(3) = 2, p = 0,6
Etape 2(σ)	0,7(1)	0,4(0,9)	0,7(0,7)	0,4(0,5)	H(3) = 2, p = 0,6
N° de Fixation correspondant à la première transition					
Etape 1(σ)	5,1(2,5)	7,3(4,2)	5,9(4,3)	5,8(3,7)	H(3) = 1, p = 0,8
Etape 2(σ)	8(4,8)	4(0)	5,6(4,1)	9(4,9)	H(3) = 3, p = 0,4

Figure 5. Pourcentages des temps passés dans chaque zone lors des deux observations.

Figure 5: Spent time percentages in each area of interest for the two observations.



Corrélations avec les TDC (tableau 7)

Au niveau des scores de cognition sociale, il n'y avait qu'une corrélation négative entre le rapport de temps et la désinhibition ($\tau=-0,23$, $p=0,05$).

Pour les stratégies de regard, lors de l'étape 1, le nombre de fixations était corrélé positivement avec l'apathie, la désinhibition et l'irritabilité, et négativement avec les hallucinations ; le nombre de transitions était corrélé positivement avec l'euphorie et les troubles de l'appétit ; la position de la première transition était corrélée positivement avec l'agitation. Il n'y avait plus de corrélation pour l'étape 2.

Tableau 7. Corrélations entre les variables du paradigme expérimental et les TDC.

Table 7. Correlations between the experimental paradigm variables and behavioural disorders.

	Hallucinations	Agitation	Euphorie	Apathie	Désinhibition	Irritabilité	Appétit
Théorie de l'esprit cognitive							
Rapport distance 2/distance 1	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Rapport temps 2/temps 1	ns	ns	ns	ns	tau = -0,23 p = 0,05*	ns	ns
Empathie cognitive							
Score choix multiple émotion	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Empathie affective							
Intensité /10	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Stratégies de regard							
Nombre de fixations	tau = -0,31 p = 0,02*	ns	ns	tau = 0,23 p = 0,05*	tau = 0,24 p = 0,05*	tau = 0,26 p = 0,04*	ns
Nombre de transitions	ns	ns	tau = 0,25 p = 0,05*	ns	ns	ns	tau = 0,32 p = 0,03*
Position de la première transition	ns	tau = 0,33 p = 0,03*	ns	ns	ns	ns	ns

* : effet significatif (p<0,05), ns : non significatif.

4. DISCUSSION

L'étude avait pour but de montrer que les déficits d'empathie et de ToM présents dans ces pathologies étaient liés à une perturbation des stratégies de balayage visuel. Les principaux résultats ont montré que (a) l'utilisation d'un tableau s'appuyant sur la « Rückenfigur » permettait d'étudier les capacités de ToM et d'empathie ; (b) ces capacités étaient altérées sévèrement dans la DFT-c et plus légèrement dans la MA et la MP ; (c) les stratégies d'observation du tableau par ces sujets étaient différentes du groupe Contrôle et associées à des performances de ToM et d'empathie plus faibles ; (d) ces observations atypiques du tableau étaient liées aux TDC.

Les profils aux tests d'empathie et de ToM des différents groupes étaient cohérentes avec la littérature : déficit sévère et global pour la DFT-c [19, 20], déficit de ToM lorsque la charge cognitive était élevée (second ordre du TOM15) pour la MA [20] et la MP [22]. Seul le score inférieur du groupe MA au QE était atypique [33], mais n'était pas considéré comme pathologique.

Notre tâche était corrélée avec le TOM15 (positivement avec le score de rapport de distances) et avec le RME (négativement avec le moment d'apparition de la 1^{ère} transition Christina-maison), validant notre méthodologie. Néanmoins, notre tâche paraissait limitée pour les versants émotionnels de l'empathie et de la ToM car les scores d'attribution d'émotion et d'intensité émotionnelle n'étaient corrélés à aucun test de cognition sociale (QE en particulier). Ce dernier point soulève la problématique des auto-questionnaires lorsque les capacités métacognitives sont altérées [34] conduisant à une surestimation de ces capacités [35]. Ainsi, il aurait été intéressant de corrélérer nos scores avec des marqueurs physiologiques d'empathie (rythme cardiaque, réponse électrodermale...). Une autre explication serait que la technique du « Rückenfigur » favoriserait la production d'inférences d'états mentaux cognitifs au détriment

d'états mentaux émotionnels du fait de l'absence de visage visible, source d'information clé pour la compréhension des émotions d'autrui [30].

Les rapports de distance et de temps étaient considérés comme des indicateurs de ToM cognitive. En effet, à l'étape 1 les sujets devaient estimer la distance et le temps séparant Christina de la maison, fournissant une réponse selon leur propre point de vue. A l'étape 2, après avoir reçu l'information du handicap de Christina, ces estimations étaient réévaluées. Nous nous attendions à une augmentation des scores consécutifs à la prise de perspective du personnage. Seuls les groupes Contrôle et MP ont significativement augmenté leurs estimations, pour le groupe MA seule une augmentation de l'estimation du temps était observée et pour le groupe DFT-c aucune différence significative. Ces données sont cohérentes avec le biais d'égoцентриté présent dans la DFT-c [36], conséquence d'un déficit d'inhibition de son propre point de vue. Les difficultés de ToM consécutives à la charge cognitive décrites dans la MA [20] étaient associées à des difficultés pour inférer l'augmentation de l'estimation de la distance perçue par Christina, mais pas pour inférer l'augmentation du temps de déplacement consécutif au handicap, cette dernière inférence étant moins abstraite. Ce profil n'est pas retrouvé pour les MP car, contrairement aux MA, leur efficacité cognitive globale était préservée.

Il n'y avait pas de différences entre les groupes pour les scores d'empathie cognitive et d'empathie affective ce qui est en opposition avec la littérature [19-22]. Ces résultats indiquent une fragilité de notre tâche pour apprécier ces capacités. Celles-ci paraissent sous-évaluées avec l'élaboration d'un seul score d'empathie cognitive et d'empathie affective alors qu'il y avait plusieurs scores de ToM cognitive. Néanmoins, qualitativement, on observe que les émotions ressenties par les participants DFT-c suite à l'observation du tableau étaient assez différentes de celles des autres groupes, pouvant refléter le déficit d'empathie affective présent dans la DFT-c mais pas dans la MA ou la MP [19-22].

La première observation du tableau était d'avantage « bottom-up » (observation libre) alors que la seconde était d'avantage « top-down » (influencée par les informations données). Le nombre et la répartition des fixations lors de l'étape 1 étaient similaires entre les groupes Contrôle, MA et MP alors que le groupe DFT-c faisait plus de fixations et les répartissait de manière plus hétérogène. Comme attendu, le groupe Contrôle a focalisé son regard sur Christina lors de l'étape 2, ce qui était moins marqué pour les groupes MA et MP, tandis que le groupe DFT-c avait une exploration du tableau similaire à l'étape 1. Le groupe DFT-c est resté exclusivement en observation de type bottom-up lors de l'étape 1 avec la production de nombreuses grandes saccades de courte durée sur le tableau [4, 5]. Les informations données n'ont eu qu'un léger effet sur les stratégies d'exploration dans ce groupe, avec une diminution du nombre de fixations sans focalisation sur le corps, indiquant une atteinte importante des mécanismes top-down [6], cohérents avec la littérature [23]. Ces mécanismes top-down paraissent plus légèrement atteints dans les groupes MP et MA, et ces derniers ne semblaient pas montrer de perturbations de type bottom-up bien que décrit dans la littérature [23].

Le RME était corrélé négativement avec le moment d'apparition de la première transition de regard. La capacité d'empathie cognitive correspondait donc bien avec la première saccade partant du personnage vers la maison, indiquant sa prise de perspective, mais cette capacité dépendait aussi de la précocité de cette transition. Cela va dans le sens de Samson et al. [37] qui décrivent l'inférence de la perception d'autrui comme un processus rapide et automatique. Ainsi, la dynamique du regard impliquée dans la prise de perspective d'autrui constitue un élément capital dans la communication. Des études ont montré que des autistes pouvaient observer des scènes sociales dans des proportions similaires aux sujets témoins, mais selon une dynamique différente [38]. Nos résultats sont similaires avec des groupes qui sont semblables en nombre de transitions de regard effectués, mais différent au niveau du moment d'apparition de la première transition avec, surtout pour les DFT-c, un retard de la première prise de

perspective associé à un score RME déficitaire. De plus, pour l'étape 2, les groupes Contrôle et MP ont repoussé le moment d'apparition de leur première transition de regard, ce qui n'était pas le cas des groupes MA et DFT-c. Ainsi la prise de perspective d'autrui est possible dans ces pathologies mais semble altérée en raison d'un déficit des mécanismes top-down de recherche d'indices sociaux. Des études ont montré que la reconnaissance des émotions faciales pouvait être améliorée dans ces pathologies en réduisant les stratégies d'observation des visages [26] ou en forçant le regard sur les yeux [39]. Des résultats similaires pourraient être espérés pour la prise de perspective.

Nous avons mis en évidence un triple lien entre performances de ToM (rapport de temps), stratégies de regards (nombre de fixations, de transition de regard et moment de la 1ère transition) et TDC (comportements productifs et apathie). La même interaction était retrouvée avec la reconnaissance des émotions faciales [25]. Il semblerait que cette triple corrélation soit présente pour toutes les capacités de cognition sociale à forte composante visuelle en raison de l'altération du traitement des indices sociaux, témoignant d'un lien étroit entre stratégies d'observation, cognition sociale et TDC [40]. Ces données vont dans le sens d'une causalité des troubles attentionnels de type top-down sur les capacités de cognition sociale dans ces pathologies, avec plus précisément une atteinte des réseaux de repos et de saillance entraînant une diminution de la détection des indices sociaux [36, 40]. Nos précédents résultats [26] appuient cette hypothèse car la remédiation de la reconnaissance des émotions de patients MA, basée sur la détection des indices émotionnels faciaux, a eu pour conséquences une amélioration des performances et également une diminution des TDC et du fardeau de l'aidant. Ces résultats indiquent qu'une remédiation de la ToM et de l'empathie pourrait être possible en modifiant les stratégies de recherche d'indices sociaux visuels.

Notre étude possède des limites. D'abord la taille de nos effectifs, en particulier le groupe DFT-c en raison de difficultés de recrutement de cette population. Notre méthodologie

statistique a été adaptée en utilisant des tests non paramétriques. Nos résultats doivent donc être confirmés avec un effectif plus large et des tests statistiques paramétriques. Ensuite l'évaluation des capacités d'empathie et de ToM de notre tâche qui paraît déséquilibrée et doit être modifiée. Enfin, bien qu'ils n'aient jamais vu ce tableau, le niveau d'expertise artistique des sujets n'a pas été évalué, pouvant constituer un biais en favorisant une exploration de type top-down de l'œuvre [4].

5. CONCLUSION

Les œuvres picturales constituent un support statique adapté pour étudier les capacités de cognition sociale dans les pathologies neurodégénératives. Plus précisément, la « Rückenfigur » semble être un bon moyen pour évaluer la ToM cognitive. Les déficits de ToM et d'empathie présents dans ces pathologies sont associés à des stratégies atypiques de balayages visuels de scènes complexes ne permettant plus de traiter correctement les indices sociaux et entraînant une prise de perspective du personnage erronée et décalée dans le temps, propice au développement de TDC. Une remédiation des stratégies de recherche des indices sociaux pourrait avoir des effets bénéfiques sur les capacités de ToM et d'empathie et par conséquent sur les troubles du comportement.

Remerciements :

Travail réalisé avec le soutien de la Fondation Médéric Alzheimer.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

6. RÉFÉRENCES

1. Yarbus IA, ed. *Eye movements and vision*. New York : Plenum Press, 1967.
2. Borji A, Sihite DN, Itti L. What stands out in a scene? A study of human explicit saliency judgment. *Vision Res* 2013 ; 91: 62–77.
3. Hristova E, Georgieva S, Grinberg M. Top-down influences on eye-movements during painting perception: the effect of task and titles. In: Esposito A, Esposito AM, Martone R, Müller VC, Scarpetta G. Eds. *Toward autonomous, adaptive, and context-aware multimodal interfaces. Theoretical and practical issues*. Heidelberg: Springer, 2011: 104–115.
4. Quiroga RQ, Pedreira C. How do we see art: an eye-tracker study. *Front. Hum. Neurosci.* 2011 ; 5: 98.
5. Hristova E, Grinberg M. Time Course of Eye Movements during Painting Perception. In: Kokinov, Karmiloff-Smith, Nersessian. Eds. *European Perspectives on Cognitive Science*. Sophia: New Bulgarian University Press, 2011.
6. Massaro D, Savazzi F, Di Dio C, Freedberg D, Gallese V, Gilli G et al. When Art Moves the Eyes: A Behavioral and Eye-Tracking Study. *PLoS ONE* 2012 ; 7(5): e37285.
7. Schott GD. The Rückenfigur: A Note on an Intriguing Rear-View Pictorial Device. *Perception*. 2020 ; 49(5): 600-605.
8. Gallese V, Sinigaglia C. What is so special about embodied simulation? *Trends Cogn. Sci.* 2011 ; 15: 512–519.
9. Gallese V. Embodied simulation: From neurons to phenomenal experience. *Phenomenol Cogn Sci.* 2005 ; 4: 23–48.
10. Freedberg D, Gallese V. Motion, emotion and empathy in esthetic experience. *Trends Cogn. Sci.* 2007 ; 11: 197–203.

11. Decety J, Lamm C. Human empathy through the lens of social neuroscience. *ScientificWorldJournal* 2006 ; 6: 1146–63.
12. Duval C, Piolino P, Bejanin A, Laisney M, Eustache F, Desranges B. La théorie de l'esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Rev Neuropsychol* 2011 ; 3(1): 41-51.
13. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Goldsher D, Berger BD, Aharon-Peretz J. Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: anatomical and cognitive correlates. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004 ; 26: 1113–1127.
14. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia* 2007 ; 45: 3054-3067.
15. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain* 2009 ; 132: 617–27.
16. Dvash J, Shamay-Tsoory SG. Theory of Mind and Empathy as Multidimensional Constructs: Neurological Foundations. *Top Lang Disord* 2014 ; 34: 282–295.
17. Shimokawa A, Yatomi N, Anamizu S, Torii S, Isono H, Sugai Y et al. Influence of deteriorating ability of emotional comprehension on inter-personal behavior in Alzheimer-type dementia. *BrainCogn.* 2001 ; 47: 423–433.
18. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman DS, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011 ; 134: 2456–2477.
19. Baez S, Manes F, Huepe D, Torralva T, Fiorentino N, Ritcher F et al. Primary empathy deficits in frontotemporal dementia. *Front Aging Neurosci* 2014 ; 6: 262.
20. Strikwerda-Brown C, Ramanan S, Irish M. Neurocognitive mechanisms of theory of mind impairment in neurodegeneration: a transdiagnostic approach. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019 ; 15: 557–573.

21. Dermody N, Wong S, Ahmed R, Piguet O, Hodges J, Irish M. Uncovering the neural bases of cognitive and affective empathy deficits in Alzheimer's disease and the behavioral-variant of frontotemporal dementia. *J Alzheimer Dis* 2016 ; 53(3): 801–816.
22. Coundouris SP, Adams AG, Henry JD. Empathy and theory of mind in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2020 ; 109: 92–102.
23. Possin KL. Visual spatial cognition in neurodegenerative disease. *Neurocase* 2010 ; 16: 466-487.
24. Luria AR, Karpov BA, Yarbuss AL. Disturbances of active visual perception with lesions of the frontal lobes. *Cortex* 1966 ; 2: 202–212.
25. Polet K, Hesse S, Kullmann B, Morisot A, Louchart de la Chapelle S, Pesce A. Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice en tâche de cognition sociale chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives. *Neurol Psychiatr Gériatr* 2017 ; 17: 188-195.
26. Polet K, Mirsai N, Hesse S, Morisot A, Kullmann B, Louchart de la Chapelle S et al. Remédiation de la reconnaissance des émotions faciales dans la maladie d'Alzheimer et effets sur les stratégies d'observation, les troubles du comportement et le fardeau de l'aidant. *Neurol psychiatr gériatr* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.npg.2020.08.003>.
27. Brucker C. *Is there a relationship between art and theory of mind? A review of findings* [thèse]. New York: SUNY Polytechnic Institute, 2017. p.1-12.
28. Stavrova O, Meckel A. Perceiving emotion in non-social targets: The effect of trait empathy on emotional contagion through art. *Motiv Emot* 2017 ; 41: 492–509.
29. Baron-Cohen S, Wheelwright S. The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *J. Autism Dev. Disord.* 2004 ; 34: 163-175.

30. 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: 241–251.
31. Desgranges B, Laisney M, Bon L. TOM-15 : Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la théorie de l'esprit cognitive. *Rev de Neuropsychol* 2012 ; 4(3): 216-220.
32. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998 ; 316: 1236-1238.
33. Nash S, Henry JD, Mcdonald S, Martin I, Brodaty H, Peek-O'Leary MA. Cognitive disinhibition and socioemotional functioning in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007 ; 13(6): 1060–4.
34. Rosen, HJ, Alcantar O, Zakrzewski J, Shinamura AP, Neuhaus J, Miller BL. Metacognition in the behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2014 ; 28(3): 436–447.
35. Murphy BA, Lilienfeld SO. Are self-report cognitive empathy ratings valid proxies for cognitive empathy ability? Negligible meta-analytic relations with behavioral task performance. *Psychol. Assess* 2019 ; 31(8): 1062–1072.
36. Multani N, Taghdiri F, Anor CJ, Varriano B, Misquitta K, Tang-Wai DF et al. Association Between Social Cognition Changes and Resting State Functional Connectivity in Frontotemporal Dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Healthy Controls. *Front. Neurosci.* 2019 ; 13: 1259.
37. Samson D, Apperly IA, Braithwaite JJ, Andrews BJ, Bodley-Scott SE. Seeing it their way: Evidence for rapid and involuntary computation of what other people see. *J. Exp. Psychol.* 2010 ; 36(5): 1255–1266.
38. Cañigueral R, Hamilton AFC. The Role of Eye Gaze During Natural Social Interactions in Typical and Autistic People. *Front. Psychol.* 2019 ; 10: 560.

39. Hot P, Klein-Koerkamp Y, Borg C, Richard-Mornas A, Zsoldos I, Paignon A et al. Fear recognition impairment in Alzheimer's disease: when focusing on the eyes region improves performance. *Brain Cogn* 2013 ; 81: 25-34.
40. Christidi F, Migliaccio R, Santamaría-García H, Santangelo G, Trojs F. Social Cognition Dysfunctions in Neurodegenerative Diseases: Neuroanatomical Correlates and Clinical Implications. *Behav. Neurol.* 2018 ; 2018, 1849794.

CHAPITRE 7 : ÉTUDE 3 (EYE-TAR). REMÉDIATION DE LA RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS FACIALES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER ET EFFETS SUR LES STRATÉGIES D'OBSERVATION, LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ET LE FARDEAU DE L'AIDANT

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans la revue *Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie*.

NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 21 (2021) 25–36



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



DONNÉES FONDAMENTALES

Remédiation de la reconnaissance des émotions faciales dans la maladie d'Alzheimer et effets sur les stratégies d'observation, les troubles du comportement et le fardeau de l'aidant



Rehabilitation of facial emotion recognition in Alzheimer's disease and effects on observational strategy, behavioral disorders and family caregiver burden

**K. Polet^{a,*}, N. Mirzai^b, S. Hesse^a, A. Morisot^{a,c},
B. Kullmann^{a,d}, S. Louchart de la Chapelle^a,
A. Pesce^a, G. Iakimova^b**

^a Unité de recherche clinique, centre mémoire, centre de gérontologie clinique Rainier-III, centre hospitalier Princesse-Grâce, 98000 Monaco, Monaco

^b Université Côte d'Azur, laboratoire d'anthropologie et de psychologie cliniques, cognitives et sociales (LAPCOS, UPR7278), 24, avenue des Diablos-Bleus, 06300 Nice, France

^c Département de santé publique, université Nice Côte d'Azur, CHU de Nice, 06100 Nice, France

^d Association de recherche bibliographique pour les neurosciences (AREBISN), 3, rue Niepce, Chez Mme-Moselle, 06100 Nice, France

Disponible sur Internet le 29 septembre 2020

Résumé :

Introduction : La reconnaissance des émotions faciales (REF) est altérée dans la Maladie d'Alzheimer (MA) et est liée à un balayage visuel atypique. Cela engendre des troubles du comportement (TDC) et une majoration du fardeau des aidants.

Objectifs : Mesurer l'effet d'une remédiation de la REF et l'impact sur les stratégies d'observation, les TDC et le fardeau des aidants.

Méthode : Huit sujets MA répartis en deux groupes : remédiation de la REF vs stimulation cognitive. La REF, les TDC, les mouvements oculaires et le fardeau de l'aidant ont été mesurés avant, après et 1 mois post prise en charge.

Résultats : Amélioration de 11% des performances de REF avec augmentation significative pour la peur et la tristesse. Ces résultats étaient liés à une modification des stratégies d'observation, une diminution des TDC et du fardeau de l'aidant avec maintien des effets dans le temps.

Conclusion : Prise en charge envisageable dans la MA pour améliorer la qualité de vie patient/aidant.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer ; reconnaissance des émotions faciales ; eye-tracking ; troubles du comportement ; fardeau de l'aidant.

1. INTRODUCTION

La reconnaissance des émotions faciales (REF) est altérée dans la Maladie d'Alzheimer (MA), avec des difficultés de reconnaissance des émotions négatives [1, 2]. La REF, fondamentale dans les relations sociales, est également touchée dans des maladies comme la schizophrénie [3].

Ce déficit est associé à un balayage visuel atypique avec diminution du nombre de fixations sur les zones-clés du visage (yeux, nez, bouche) [4]. Dans la MA, les yeux sont moins observés [5-6].

L'altération de la REF entraîne une perturbation des relations interpersonnelles avec inadaptation des comportements sociaux et des capacités de communication, favorisant une diminution de la qualité de vie [7-9]. Des études montrent un lien entre déficit de REF et troubles du comportement (TDC) dans la MA [10-12]. Il existerait une triple interaction entre stratégies atypiques d'observation des visages émotionnels, déficit de REF et TDC [6].

Les TDC sont fréquents dans la MA [13], constituant le facteur principal d'épuisement de l'aidant familial [14]. Le trouble de REF est aussi associé à un fardeau et à un niveau de dépression accrus de l'aidant [15].

Dans ce contexte la remédiation de la REF suscite un intérêt croissant. Développée pour des patients schizophrènes, le "Training of Affect Recognition program" (TAR) a montré des résultats positifs sur la REF [16]. Le TAR a récemment été utilisé dans la MA montrant une amélioration globale la REF (en particulier surprise, dégoût et expression neutre), avec un maintien des performances post-remédiation [17]. Une autre étude a démontré que la reconnaissance de la peur peut être améliorée dans la MA lorsque l'attention est orientée sur les yeux [18]. Ces études démontrent que la REF peut être améliorée dans la MA en lien avec une modification des stratégies d'observation.

Les objectifs de l'étude sont de confirmer que la REF peut être améliorée dans la MA en utilisant le TAR, montrer que cette amélioration est liée à une modification des stratégies d'observation et mettre en évidence une diminution conjointe des TDC et du fardeau de l'aidant. Pour cela, les performances de REF, TDC et le fardeau de l'aidant d'un groupe de personnes atteintes de MA seront évalués avant, après et un mois post-remédiation de la REF par le programme TAR, et seront comparés à un groupe de personnes atteintes de MA ayant bénéficié d'un programme classique de stimulation cognitive.

2. MÉTHODES

Participants

Recrutement parmi les patients suivis au Centre Mémoire du Centre Hospitalier Princesse Grace de Monaco (CHPG), de Mars 2019 à Janvier 2020. Critères d'inclusion : diagnostic de MA selon l'IWG-2 [19], MMS-E [20] ≥ 15 , sujet accompagné d'un aidant familial et dont la participation à un atelier de stimulation cognitive était préconisée. Critères d'exclusion : anesthésie générale dans les 3 mois précédant l'étude, trouble ophtalmologique ou neurologique empêchant la réalisation d'un examen d'eye-tracking ou de troubles neuropsychiatriques antérieurs au diagnostic de MA.

Huit participants recrutés et distribués aléatoirement en 2 groupes : MA-TAR et MA-Contrôle. Caractéristiques socio-démographiques et lien familial de l'aidant présentées dans le tableau 1. Les participants ont reçu une description détaillée des modalités de l'étude et signé un consentement éclairé.

Mesures

Fonctionnement cognitif

Mesuré avec le MMS-E [20].

Reconnaissance des émotions faciales (REF)

Evaluation de la reconnaissance des émotions de colère, dégoût, peur, tristesse, joie, surprise et expression neutre grâce à 28 photographies de visages issues de la batterie des visages d'Ekman [21] (4 photos/émotion, score total /28).

Les photos (noir et blanc, 22,2 x 14,7 cm) apparaissaient sur un écran (22 pouces, résolution 1920x1080 pixels, taux de rafraîchissement 60 Hz, luminance 250 cd/m², rapport de contraste statique 1000/1) avec un temps d'affichage maximum de 8 secondes/photo. Le participant devait reconnaître l'émotion exprimée parmi les 7 propositions (Fig. 1) et pointer sa réponse sur l'écran. Entre chaque photo il devait fixer un point central.

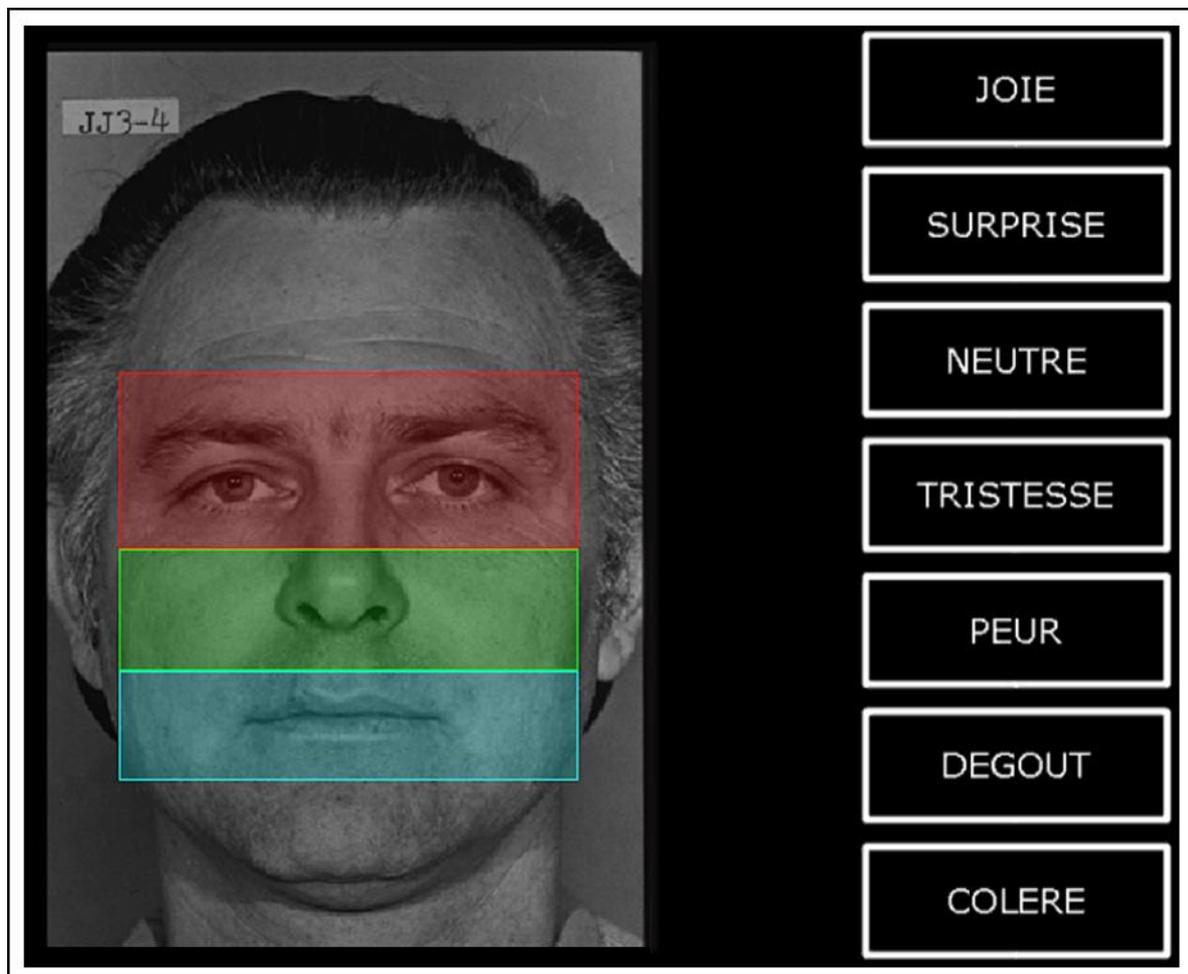


Figure 1 : Visage « neutre », avec représentation des trois régions d'intérêt : les yeux en rouge, le nez en vert et la bouche en bleu.

Stratégies de regard durant la REF

Les stratégies de regard ont été étudiées à l'aide d'un eye-tracker (Mobile EyeBrainT2®, SURICOG). Deux caméras infrarouges filmaient les mouvements des yeux à une fréquence de 300 Hz (précision 0,25° à 60 cm de l'écran).

Une calibration initiale était réalisée (fixation de 13 points consécutifs). Puis, pour chaque photo, le nombre et les durées des fixations ont été mesurés, ainsi que les durées d'exploration (en ms) sur 4 régions d'intérêt : visage entier, yeux, nez et bouche (Fig. 1). Une fixation était comptabilisée dès que les yeux restaient au moins 100ms dans une zone de 1°x1°.

Troubles du comportement (TDC)

Les TDC ont été mesurés avec le Neuropsychiatric Inventory (NPI) [22], échelle de 12 items correspondant à dix troubles psycho-comportementaux (idées délirantes, hallucinations, agitation, dépression, anxiété, euphorie, apathie, désinhibition, irritabilité et comportements moteurs aberrants) et deux symptômes neurovégétatifs (troubles du sommeil et de l'appétit). Complété avec l'aidant familial il permet d'obtenir un score sur 12 pour chaque TDC et un score total sur 144.

Fardeau de l'aidant

La pénibilité ressentie par l'aidant (fardeau) a été mesurée avec l'échelle de Zarit [23]. Composée de 22 questions sur la charge physique, émotionnelle et financière ressentie. Le score est sur 88.

Procédures

Design de l'étude

Chaque groupe bénéficiait d'une prise en charge de deux séances/semaine, durant six semaines, en suivant soit le programme TAR, soit un programme de stimulation cognitive (Fig. 2).

Pour chaque participant, trois évaluations ont été réalisées à T0, T1 et T2 (c'est-à-dire avant, à la fin et 1 mois post-programme). A chaque évaluation, l'efficacité cognitive globale et la REF (avec enregistrement des mouvements oculaires) ont été mesurées et les aidants complétaient le Zarit et le NPI. Notons qu'en raison de la pandémie de la COVID-19, l'évaluation T2 du groupe MA-Contrôle n'a pas pu avoir lieu.

L'étude suivait le principe des lignes de bases multiples. Pour le groupe MA-TAR, un effet spécifique et bénéfique du TAR était attendu sur les performances de REF. Le MMS-E servait d'indicateur neutre, aucun effet du programme TAR n'était prévu. Pour le groupe MA-Contrôle, aucun effet du programme de stimulation cognitive n'était attendu sur les différents indicateurs (MMS-E et REF).

Le protocole a reçu un avis favorable du Comité de Pilotage de la Recherche du CHPG et a été conduit conformément aux directives de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation pour les Bonnes Pratiques Cliniques.

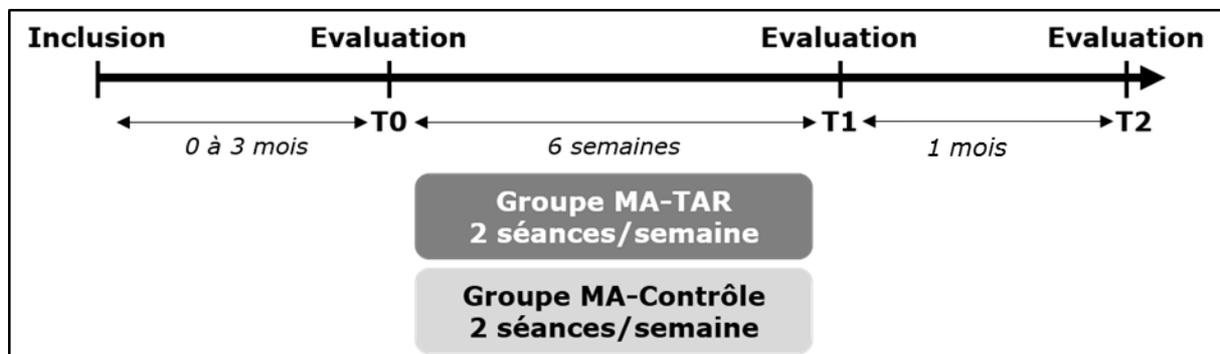


Figure 2 : Design de l'étude.

Training of Affect Recognition (TAR)

Ce programme comprend trois modules de quatre séances (en groupe, 1h/séance, 2 séances/semaine), soit douze séances en tout. Module 1 : entraînement à identifier et discriminer les signaux faciaux prototypiques des 6 émotions primaires. Module 2 : favoriser un traitement holistique des visages émotionnels, une reconnaissance plus rapide et la

distinction d'expressions de faible intensité. Module 3 : reconnaissance d'émotions dans des situations sociales et d'émotions ambiguës. Les séances mêlaient activités « papier-crayon » et exercices informatisés.

Stimulation cognitive

Les participants du groupe MA-Contrôle ont bénéficié de douze séances en groupe, 1h/séance, 2 fois/semaine, conduites selon la pratique courante de notre Centre Mémoire. Chaque séance débutait par une revue de l'actualité (mémorisation de faits et rappel en fin de séance), suivi d'un exercice de reminiscence (évoquant de souvenirs autobiographiques). La séance s'achevait par 2 ou 3 exercices, « papiers-crayons » ou informatisés, ciblant chacun une fonction cognitive à stimuler (mémoire épisodique, sémantique ou de travail, langage, attention, fonctions exécutives, praxies, gnosies visuelle et fonctions visuo-spatiales).

Analyses statistiques

Les caractéristiques des participants ont été décrites selon leur nature par moyenne et écart type ou effectifs et pourcentages. Elles ont été comparées entre les groupes MA-TAR et MA-Contrôle, à l'aide des tests non paramétriques de Fisher (variables catégorielles) ou de Wilcoxon (variables continues). Des comparaisons entre les évaluations ont également été réalisées à l'aide de tests appariés.

3. RÉSULTATS

Comparaisons initiales des groupes à T0

Les caractéristiques sociodémographiques et lien familial de l'aidant sont présentés dans le Tableau 1. Les deux groupes étaient appariés en âge (MA-TAR : 69,5 ans \pm 13,6 ; MA-Contrôle : 71,2 ans \pm 7, $p>0,05$), sexe ($p>0,05$) et niveau d'étude (MA-TAR : 13 ans \pm 3,7 ; MA-Contrôle : 12,5 ans \pm 2,6, $p>0,05$). Les scores initiaux étaient similaires au MMS-E, aux visages

d'Ekman, au Zarit et au NPI (tous $p>0,05$, voir tableau 2). L'assiduité entre les groupes était comparable (MA-TAR : $91,7\% \pm 11,8$; MA-Contrôle : $95,8\% \pm 8,3$, $p>0,05$).

Tableau 1 : Caractéristiques de chaque participant et nature de l'aidant familial

	Groupe MA-TAR				Groupe MA-Contrôle			
	1	2	3	4	5	6	7	8
Participant N°	1	2	3	4	5	6	7	8
Age	64	56	70	88	63	76	68	78
Sexe (f/h)	f	h	f	h	h	h	f	h
Niveau Socio-Culturel	17	11	9	15	12	15	9	14
Aidant familial	Fils	Conjoint	Fille	Fille	Conjoint	Conjoint	Conjoint	Fille

MA : Maladie d'Alzheimer ; TAR : Training of affect recognition ; f : femme ; h : homme.

Comparaisons intergroupes

Fonctionnement cognitif

Pas de différences significatives entre les groupes au MMS-E, que ce soit à l'évaluation T0 ou T1 ($p>0,05$) (Tableau 2 et Fig 3).

Performances de REF

Les résultats détaillés sont présentés sur le Tableau 2.

Le score total de REF aux visages d'Ekman était similaire entre les 2 groupes à l'évaluation T0 ($p>0,05$), puis à T1 le score du groupe MA-TAR tendait à être supérieur au groupe MA-Contrôle ($p=0,08$) (Fig. 3). La reconnaissance de la peur et de la tristesse était similaire entre les 2 groupes à T0 (tous $p>0,05$), puis significativement supérieure à T1 pour le groupe MA-TAR par rapport au MA-Contrôle (tous $p<0,05$). Inversement pour la surprise, avec un score similaire à T0 entre les 2 groupes ($p>0,05$) puis significativement supérieur à T1 pour le groupe MA-Contrôle ($p<0,05$) (Fig. 4). Les temps de réponse pour peur, tristesse et neutre étaient similaires entre les 2 groupes à T0 (tous $p>0,05$) puis significativement plus courts à T1 pour le groupe MA-TAR par rapport au MA-Contrôle (tous $p<0,05$).

Tableau 2 : Comparaisons des performances cognitives, de REF, des TDC et du fardeau de l'aidant entre les 2 groupes, avant et post programme.

	Evaluations à T0			Evaluations à T1		
	Groupe MA-TAR (n=4)	Groupe MA-Contrôle (n=4)	<i>p. value</i>	Groupe MA-TAR (n=4)	Groupe MA-Contrôle (n=4)	<i>p. value</i>
Score MMS-E (σ)	19,8 (2,9)	19,8 (1,7)	<i>ns</i>	20,8 (3)	19 (1,6)	<i>ns</i>
Score Visages Ekman (σ)	21 (2,9)	16,2 (5,4)	<i>ns</i>	23,2 (3)	16 (5,7)	0,08
Temps réponse Visages Ekman (σ)	4s (0,4)	5,4s (0,8)	<0,05	3,8s (0,6)	5,8s (0,4)	<0,05
Score Joie (σ)	3,8 (0,5)	4 (0)	<i>ns</i>	4 (0)	3,5 (1)	<i>ns</i>
Temps réponse Joie (σ)	2,3s (1)	4,7s (1,2)	<i>ns</i>	5s (0,4)	4,7s (1,4)	<i>ns</i>
Score Peur (σ)	2 (1,8)	1 (1,2)	<i>ns</i>	3,2 (1)	1 (0,8)	<0,05
Temps réponse Peur (σ)	4s (1,2)	4,3s (0,6)	<i>ns</i>	3,2s (1)	5,6s (0,7)	<0,05
Score Colère (σ)	3,5 (0,6)	2,5 (1,9)	<i>ns</i>	3,2 (1)	2,5 (1,3)	<i>ns</i>
Temps réponse Colère (σ)	4s (0,3)	6,7s (1,2)	<0,05	4,1s (1,4)	6,2s (0,5)	<0,05
Score Tristesse (σ)	1,5 (1,3)	1,2 (1)	<i>ns</i>	3,5 (0,6)	1,5 (1,3)	<0,05
Temps réponse Tristesse (σ)	6s (0,8)	5,3s (0,6)	<i>ns</i>	4,1s (0,5)	6,3s (0,7)	<0,05
Score Dégoût (σ)	3,8 (0,5)	2,5 (1,3)	<i>ns</i>	3,2 (1,5)	1,8 (1,3)	<i>ns</i>
Temps réponse Dégoût (σ)	3,7s (1)	6,3s (1,1)	<0,05	2,7s (0,9)	6,5s (0,5)	<0,05
Score Surprise (σ)	3,2 (1)	2,2 (1)	<i>ns</i>	2,2 (0,5)	3,5 (0,6)	<0,05
Temps réponse Surprise (σ)	3,5s (0,3)	4,9s (1,7)	<i>ns</i>	4,3s (1,7)	4,8s (1,3)	<i>ns</i>
Score Neutre (σ)	3,2 (0,5)	2,8 (1)	<i>ns</i>	3,8 (0,5)	2,2 (1,3)	<i>ns</i>
Temps réponse Neutre (σ)	4,8s (1,1)	5,4s (1,2)	<i>ns</i>	2,8s (0,4)	6,3s (0,8)	<0,05
Score NPI Total (σ)	22,8 (7,1)	25,8 (13,8)	<i>ns</i>	10,8 (3,4)	27 (17,4)	<i>ns</i>
Score Idées délirantes (σ)	0,5 (1)	2 (2,3)	<i>ns</i>	0,5 (1)	3 (2,6)	<i>ns</i>
Score Hallucination (σ)	0 (0)	0 (0)	<i>ns</i>	0 (0)	0 (0)	<i>ns</i>
Score Agitation (σ)	1,8 (2,9)	3 (2,6)	<i>ns</i>	0 (0)	2,5 (3)	<i>ns</i>
Score Dépression (σ)	2,5 (3)	3 (2,6)	<i>ns</i>	0,5 (0,6)	2 (1,6)	<i>ns</i>
Score Anxiété (σ)	2,8 (3,6)	5 (2)	<i>ns</i>	2,5 (2,6)	4,8 (2,5)	<i>ns</i>
Score Euphorie (σ)	0 (0)	0,5 (1)	<i>ns</i>	0 (0)	1 (1,2)	<i>ns</i>
Score Apathie (σ)	8 (0)	5,8 (3,3)	<i>ns</i>	3 (1,2)	5 (3,8)	<i>ns</i>
Score Désinhibition (σ)	1,2 (1)	0 (0)	<i>ns</i>	0,5 (1)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>
Score Irritabilité (σ)	2 (1,2)	3,8 (1,7)	<i>ns</i>	1,2 (1,9)	2 (2,7)	<i>ns</i>
Score Comport. Mot. (σ)	1,2 (1,9)	1,8 (2,1)	<i>ns</i>	0,5 (1)	3 (3,8)	<i>ns</i>
Score Sommeil (σ)	0 (0)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>	0,8 (1)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>
Score Appétit (σ)	3 (3,5)	0,8 (1)	<i>ns</i>	1,2 (1,5)	3,2 (2,5)	<i>ns</i>
Score Zarit (σ)	41 (5,3)	25,2 (16,9)	<i>ns</i>	28,5 (7,2)	29,8 (16,5)	<i>ns</i>

MA : Maladie d'Alzheimer ; TAR : Training of affect recognition ; MMS-E : Mini mental

state-examination ; NPI : Neuropsychiatric inventory ; ns : non significatif ($p>0,05$).

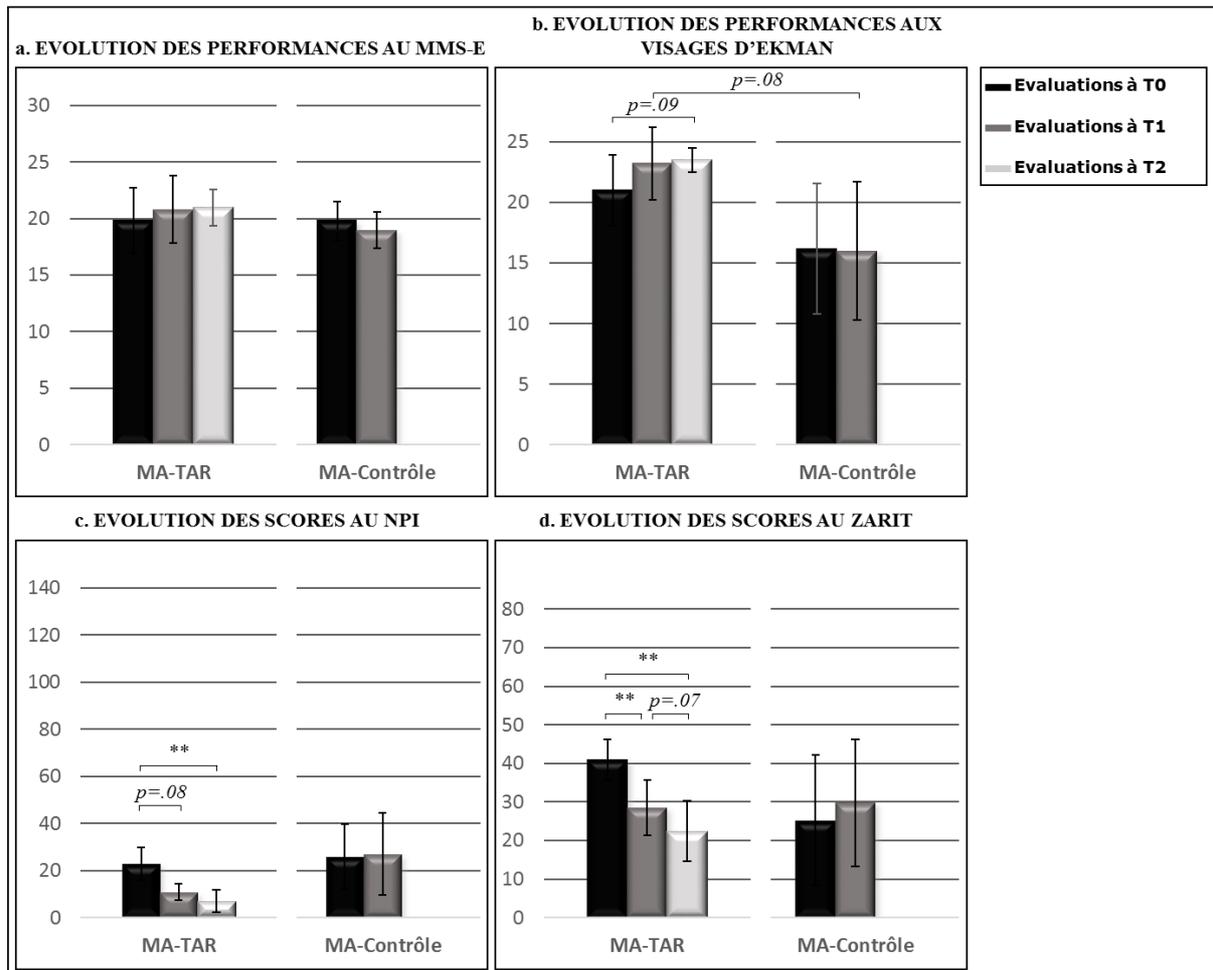


Figure 3 : Comparaisons des scores MMS-E (a), des scores totaux des visages d'Ekman (b), des scores NPI (c) et des scores Zarit (d) aux évaluations T0, T1 et T2.

MA : maladie d'Alzheimer ; TAR : Training of affect recognition ; MMS-E : Mini mental state-examination ; NPI : Neuropsychiatric inventory.

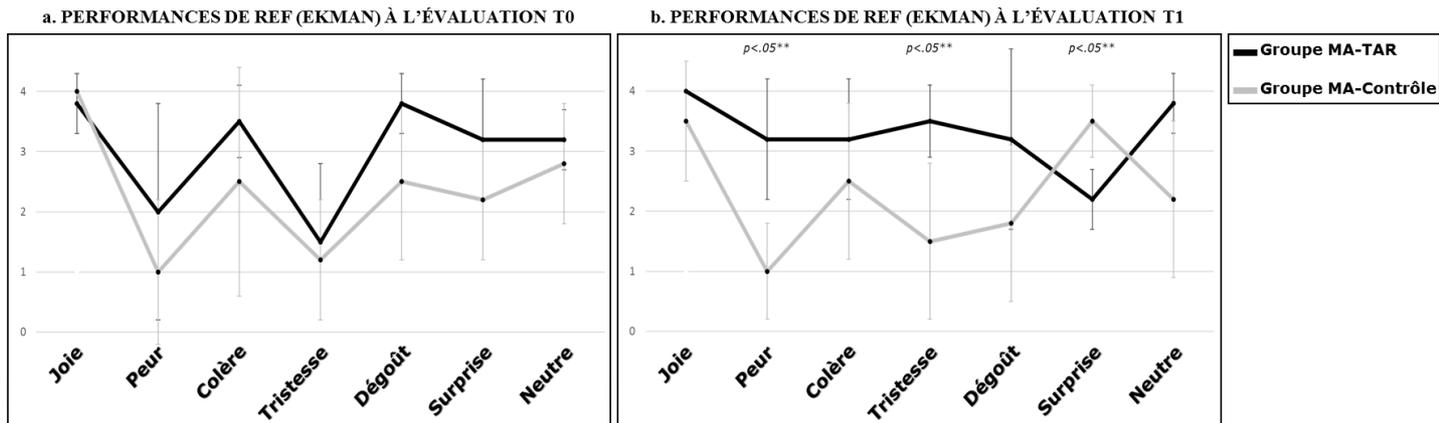


Figure 4 : Comparaison des scores de REF entre les 2 groupes avant et post programme.

REF : Reconnaissance des émotions faciales ; MA : Maladie d'Alzheimer ; TAR : Training of affect recognition.

Stratégies de regard durant la REF

Les résultats significatifs sont présentés sur le Tableau 3.

Les deux groupes se distinguaient à T0 pour l'observation des visages de joie (les participants du groupe MA-TAR observaient d'avantage les yeux alors que ceux du MA-Contrôle observaient d'avantage le nez, tous $p < 0,05$) et de dégoût (temps moyen d'une fixation sur le nez supérieur pour le groupe MA-TAR, $p < 0,05$). Ces différences ne se retrouvaient plus à T1 ($p > 0,05$). Les autres résultats mettaient en évidence des modifications des stratégies d'observation post-programme avec apparition de différences significatives à T1. Ainsi, le groupe MA-TAR observait d'avantage les yeux (durée moyenne d'une fixation, % d'observation ou nombre de fixations, tous $p < 0,05$) pour la reconnaissance de toutes les émotions excepté la joie, et avait une augmentation de la durée moyenne de fixation du nez pour la colère ($p < 0,05$) en comparaison du groupe MA-Contrôle.

Tableau 3 : Différences significatives des stratégies de regard (nombre et durées des fixations) observées entre les 2 groupes avant et post programme.

	Evaluations à T0			Evaluations à T1		
	Groupe MA-TAR (n=4)	Groupe MA-Contrôle (n=4)	<i>p. value</i>	Groupe MA-TAR (n=4)	Groupe MA-Contrôle (n=4)	<i>p. value</i>
Joie						
% d'observation RI yeux (σ)	61,2 (13,6)	18,8 (1,3)	<0,05	34 (24)	35,2 (23,2)	<i>ns</i>
% d'observation RI nez (σ)	14,2 (13,2)	61,5 (15,6)	<0,05	46,8 (17,5)	33,5 (13,5)	<i>ns</i>
Peur						
Tps moyen d'une fixation sur le visage (σ)	244ms (52)	223ms (37)	<i>ns</i>	292ms (18)	214ms (30)	<0,05
Tps moyen d'une fixation RI yeux (σ)	246ms (47)	215ms (50)	<i>ns</i>	287ms (26)	231ms (36)	0,05
Colère						
Nombre de fixations RI yeux (σ)	2,7 (0,7)	4,2 (5,5)	<i>ns</i>	4,9 (1,3)	2,3 (1,2)	0,05
% d'observation RI yeux (σ)	50,8 (6,2)	34,8 (29,9)	<i>ns</i>	58 (8)	33,5 (19,3)	0,05
Tps moyen d'une fixation RI yeux (σ)	253ms (21)	200 (63)	<i>ns</i>	311ms (39)	229ms (51)	0,05
Temps d'observation RI yeux (σ)	652ms (103)	1185ms (1862)	<i>ns</i>	1478ms (384)	528ms (305)	<0,05
Tps moyen d'une fixation RI nez (σ)	247ms (48)	237ms (35)	<i>ns</i>	324ms (61)	216ms (48)	<0,05
Tristesse						
Tps moyen d'une fixation sur le visage (σ)	246ms (19)	261ms (95)	<i>ns</i>	300ms (25)	239ms (36)	<0,05
Tps moyen d'une fixation RI yeux (σ)	241ms (42)	249ms (102)	<i>ns</i>	322ms (39)	210ms (48)	<0,05
Dégoût						
Tps moyen d'une fixation RI yeux (σ)	282ms (36)	218ms (40)	<i>ns</i>	308ms (51)	211ms (42)	0,05
Tps moyen d'une fixation RI nez (σ)	260ms (8)	209ms (15)	<0,05	291ms (22)	239ms (72)	<i>ns</i>
Surprise						
Tps moyen d'une fixation sur le visage (σ)	256ms (21)	252ms (40)	<i>ns</i>	311ms (35)	214ms (41)	<0,05
Tps moyen d'une fixation RI yeux (σ)	264ms (29)	220ms (74)	<i>ns</i>	326ms (51)	218ms (51)	0,05
Temps d'observation RI yeux (σ)	686ms (309)	1071ms (1494)	<i>ns</i>	1340ms (441)	632ms (423)	0,05
Neutre						
Tps moyen d'une fixation RI yeux (σ)	269ms (40)	235ms (107)	<i>ns</i>	345ms (66)	223ms (23)	<0,05

RI : Région d'intérêt ; MA : Maladie d'Alzheimer ; TAR : Training of affect recognition ; ns : non significatif ($p>0,05$).

Troubles du comportement et fardeau de l'aidant

Les résultats détaillés sont présentés sur le Tableau 2.

Pas de différence significative entre les 2 groupes aux scores du NPI et à l'échelle de Zarit à T0 et T1 (tous $p > 0,05$) (Fig. 3).

Comparaisons intra-groupes

Les résultats détaillés sont présentés sur les Tableaux 4 et 5.

Fonctionnement cognitif

Les scores au MMS-E sont restés similaires au cours des évaluations pour les 2 groupes (comparaisons T0 vs T1, T1 vs T2, T0 vs T2 ; tous $p > 0,05$).

Performances de REF

Pas de changement significatif au score total des visages d'Ekman de T0 à T1 pour les 2 groupes (tous $p > 0,05$). Une tendance à l'amélioration des performances ($p = 0,09$) était retrouvée pour le groupe MA-TAR de T0 à T2, avec une augmentation de 12% des performances. Qualitativement, les performances avaient augmenté de 11% entre T0 et T1, alors qu'une baisse de 2% était observée pour le groupe MA-Contrôle. En détail, les progrès de REF du groupe MA-TAR concernaient surtout la tristesse (amélioration de +133%, T0 vs T1 $p = 0,09$; T0 vs T2 : $p < 0,05$), et la peur (amélioration de +63%, T0 vs T1, $p > 0,05$). Le groupe MA-TAR était devenu plus rapide pour reconnaître les émotions, particulièrement pour la tristesse, le dégoût et la condition neutre (tous $p < 0,05$). Pour le groupe MA-Contrôle, seule une augmentation des temps de réponse pour la tristesse était observée (T0 vs T1 $p < 0,01$).

Tableau 4 : Evolution des performances au MMS-E, de REF et évolution des scores au NPI et au Zarit du groupe MA-TAR, avant, post et 1 mois post programme.

	Groupe MA-TAR (n=4)					
	T0	T1	T2	<i>p. value</i> T0 vs T1	<i>p. value</i> T1 vs T2	<i>p. value</i> T0 vs T2
Score MMS-E (σ)	19,8 (2,9)	20,8 (3)	21 (1,6)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Visages Ekman (σ)	21 (2,9)	23,2 (3)	23,5 (1)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	0,09
Temps réponse Visages Ekman (σ)	4s (0,4)	3,8s (0,6)	3,1s (0,4)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<0,05
Score Joie (σ)	3,8 (0,5)	4 (0)	3,8 (0,5)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Temps réponse Joie (σ)	2,3s (1)	5s (0,4)	3,7s (2,5)	<0,01	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Peur (σ)	2 (1,8)	3,2 (1)	2 (0,8)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Temps réponse Peur (σ)	4s (1,2)	3,2s (1)	3s (0,4)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Colère (σ)	3,5 (0,6)	3,2 (1)	3,2 (1)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Temps réponse Colère (σ)	4s (0,3)	4,1s (1,4)	3,1s (0,7)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Tristesse (σ)	1,5 (1,3)	3,5 (0,6)	3,5 (0,6)	0,09	<i>ns</i>	<0,05
Temps réponse Tristesse (σ)	6s (0,8)	4,1s (0,5)	3s (0,7)	<0,01	0,07	<0,01
Score Dégoût (σ)	3,8 (0,5)	3,2 (1,5)	3,8 (0,5)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Temps réponse Dégoût (σ)	3,7s (1)	2,7s (0,9)	2,9s (0,5)	<0,01	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Surprise (σ)	3,2 (1)	2,2 (0,5)	3,2 (1)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Temps réponse Surprise (σ)	3,5s (0,3)	4,3s (1,7)	3,2s (1,2)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Neutre (σ)	3,2 (0,5)	3,8 (0,5)	4 (0)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Temps réponse Neutre (σ)	4,8s (1,1)	2,8s (0,4)	2,7s (0,8)	0,08	<i>ns</i>	<0,05
Score NPI Total (σ)	22,8 (7,1)	10,8 (3,4)	7 (4,8)	0,08	<i>ns</i>	<0,05
Score Idées délirantes (σ)	0,5 (1)	0,5 (1)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Hallucination (σ)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Agitation (σ)	1,8 (2,9)	0 (0)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Dépression (σ)	2,5 (3)	0,5 (0,6)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Anxiété (σ)	2,8 (3,6)	2,5 (2,6)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Euphorie (σ)	0 (0)	0 (0)	0,5 (1)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Apathie (σ)	8 (0)	3 (1,2)	2 (0,8)	0,09	0,09	<0,001
Score Désinhibition (σ)	1,2 (1)	0,5 (1)	0,5 (1)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Irritabilité (σ)	2 (1,2)	1,2 (1,9)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<0,05
Score Comport. Mot. (σ)	1,2 (1,9)	0,5 (1)	1 (2)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Sommeil (σ)	0 (0)	0,8 (1)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Appétit (σ)	3 (3,5)	1,2 (1,5)	1,5 (1)	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
Score Zarit (σ)	41 (5,3)	28,5 (7,2)	22,5 (7,9)	0,05	0,07	<0,05

MMS-E, Mini mental state-examination ; REF : Reconnaissance des émotions faciales ; NPI :

Neuropsychiatric inventory ; MA : Maladie d'Alzheimer ; TAR : Training of affect

recognition ; ns : non significatif ($p>0,05$).

Tableau 5 : Evolution des performances au MMS-E, de REF et évolution des scores au NPI et au Zarit du groupe MA-Contrôle, avant et post programme.

	Groupe MA-Contrôle (n=4)		
	T0	T1	<i>p. value</i>
Score MMS-E (σ)	19,8 (1,7)	19 (1,6)	<i>ns</i>
Score Visages Ekman (σ)	16,2 (5,4)	16 (5,7)	<i>ns</i>
Temps réponse Visages Ekman (σ)	5,4s (0,8)	5,8s (0,4)	<i>ns</i>
Score Joie (σ)	4 (0)	3,5 (1)	<i>ns</i>
Temps réponse Joie (σ)	4,7s (1,2)	4,7s (1,4)	<i>ns</i>
Score Peur (σ)	1 (1,2)	1 (0,8)	<i>ns</i>
Temps réponse Peur (σ)	4,3s (0,6)	5,6s (0,7)	<i>ns</i>
Score Colère (σ)	2,5 (1,9)	2,5 (1,3)	<i>ns</i>
Temps réponse Colère (σ)	6,7s (1,2)	6,2s (0,5)	<i>ns</i>
Score Tristesse (σ)	1,2 (1)	1,5 (1,3)	<i>ns</i>
Temps réponse Tristesse (σ)	5,3s (0,6)	6,3s (0,7)	<i><0,01</i>
Score Dégoût (σ)	2,5 (1,3)	1,8 (1,3)	<i>ns</i>
Temps réponse Dégoût (σ)	6,3s (1,1)	6,5s (0,5)	<i>ns</i>
Score Surprise (σ)	2,2 (1)	3,5 (0,6)	<i>0,09</i>
Temps réponse Surprise (σ)	4,9s (1,7)	4,8s (1,3)	<i>ns</i>
Score Neutre (σ)	2,8 (1)	2,2 (1,3)	<i>ns</i>
Temps réponse Neutre (σ)	5,4s (1,2)	6,3s (0,8)	<i>ns</i>
Score NPI Total (σ)	25,8 (13,8)	27 (17,4)	<i>ns</i>
Score Idées délirantes (σ)	2 (2,3)	3 (2,6)	<i>ns</i>
Score Hallucination (σ)	0 (0)	0 (0)	<i>ns</i>
Score Agitation (σ)	3 (2,6)	2,5 (3)	<i>ns</i>
Score Dépression (σ)	3 (2,6)	2 (1,6)	<i>ns</i>
Score Anxiété (σ)	5 (2)	4,8 (2,5)	<i>ns</i>
Score Euphorie (σ)	0,5 (1)	1 (1,2)	<i>ns</i>
Score Apathie (σ)	5,8 (3,3)	5 (3,8)	<i>ns</i>
Score Désinhibition (σ)	0 (0)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>
Score Irritabilité (σ)	3,8 (1,7)	2 (2,7)	<i>0,07</i>
Score Comport. Mot. (σ)	1,8 (2,1)	3 (3,8)	<i>ns</i>
Score Sommeil (σ)	0,2 (0,5)	0,2 (0,5)	<i>ns</i>
Score Appétit (σ)	0,8 (1)	3,2 (2,5)	<i>ns</i>
Score Zarit (σ)	25,2 (16,9)	29,8 (16,5)	<i>ns</i>

MMS-E : Mini mental state-examination ; REF : Reconnaissance des émotions faciales ; NPI : Neuropsychiatric inventory ; MA : Maladie d'Alzheimer ; ns : non significatif ($p>0,05$).

Stratégies de regard durant la REF

De nombreuses modifications des stratégies de regard ont été observées au sein du groupe MA-TAR (Tableau 6). Globalement, les temps moyens de fixation sur les visages étaient augmentés ($p<0,05$), surtout pour la joie et la tristesse. Les résultats montraient aussi une augmentation de l'observation (nombre de fixations et/ou durée moyenne d'une fixation et/ou temps d'observation et/ou % d'observation) des yeux pour la tristesse et le dégoût ; du

nez pour la joie, la surprise et la peur ; des yeux et du nez pour la colère (Fig. 5), tous $p < 0,05$. Ces modifications se maintenaient à distance du programme (comparaisons T0 vs T2, $p < 0,05$) à l'exception de la tristesse, pour laquelle l'augmentation de la durée moyenne de fixation n'était plus significative pour les yeux mais l'était devenue pour le nez. Aucune modification significative des stratégies de regard n'était observée pour le groupe MA-Contrôle.

Troubles du comportement et fardeau de l'aidant

Tendance à la diminution des TDC observée dans le groupe MA-TAR après la prise charge (NPI T0 vs T1 $p = 0,08$). Cette diminution était significative 1 mois après (T0 vs T2 $p < 0,05$). En détail, les mêmes résultats étaient observés pour l'apathie et l'irritabilité (T0 vs T2 $p < 0,05$). Pas de différence significative observée pour le groupe MA-Contrôle ($p > 0,05$).

Diminution du fardeau de l'aidant après le programme pour le groupe MA-TAR, se maintenant 1 mois après (Zarit T0 vs T1 et T0 vs T2 tous $p < 0,05$). Pas de modification significative du Zarit pour le groupe MA-Contrôle (T0 vs T1 $p > 0,05$).

(Tableaux 4 et 5 et Fig. 3).

Tableau 6 : Différences significatives des comportements d'observation visuelle (nombres et durées des fixations oculaires) pendant la reconnaissance des émotions faciales aux visages d'Ekman du groupe MA-TAR, avant, post et 1 mois post programme.

	Groupe MA-TAR (n=4)					
	T0	T1	T2	<i>p. value</i> T0 vs T1	<i>p. value</i> T1 vs T2	<i>p. value</i> T0 vs T2
Total						
Tps moyen d'une fixation sur le visage (σ)	253ms (15)	306ms (22)	314ms (29)	0,05	ns	<0,05
Joie						
Tps moyen d'une fixation sur le visage (σ)	236ms (26)	293ms (32)	303ms (47)	<0,01	ns	<0,05
% d'observation RI nez (σ)	14,2 (13,2)	46,8 (17,5)	35,5 (15)	<0,05	ns	ns
Nombre de fixations RI nez (σ)	0,7 (0,4)	4,1 (1,8)	3,2 (2,9)	<0,05	ns	ns
Tps moyen d'une fixation RI nez (σ)	189ms (39)	289ms (18)	310ms (69)	<0,01	ns	<0,05
Temps d'observation RI nez (σ)	123ms (46)	1199ms (592)	1030ms (1140)	<0,05	ns	ns
Peur						
Nombre de fixations RI nez (σ)	1 (0,3)	2,1 (1,5)	1,9 (0,1)	ns	ns	<0,05
Temps d'observation RI nez (σ)	236ms (129)	590ms (473)	564ms (122)	ns	ns	<0,05
Colère						
% d'observation RI nez (σ)	51 (6,2)	58 (8)	64 (3)	ns	ns	0,05
Nombre de fixations RI yeux (σ)	2,7 (0,7)	4,9 (1,3)	4,5 (1)	0,05	ns	<0,05
Tps moyen d'une fixation RI yeux (σ)	253ms (21)	311ms (39)	355ms (46)	<0,05	ns	<0,01
Temps d'observation RI yeux (σ)	652ms (103)	1478ms (384)	1560ms (289)	<0,05	ns	<0,01
Nombre de fixations RI nez (σ)	1,6 (0,1)	2,6 (0,5)	2 (0,7)	<0,05	ns	ns
Temps d'observation RI nez (σ)	394ms (90)	792ms (244)	661ms (196)	ns	ns	<0,05
Tristesse						
Tps moyen d'une fixation sur le visage (σ)	246ms (19)	300ms (25)	301ms (13)	0,05	ns	<0,01
Tps moyen d'une fixation RI yeux (σ)	241ms (42)	322ms (39)	293ms (11)	0,05	ns	ns
Tps moyen d'une fixation RI nez (σ)	249ms (25)	279ms (21)	310ms (37)	ns	ns	<0,05
Dégoût						
Temps d'observation RI yeux (σ)	841ms (400)	890ms (221)	1213ms (270)	ns	ns	0,05
Surprise						
Nombre de fixations sur le visage (σ)	4,4 (0,5)	7,4 (2,3)	8,4 (2,1)	ns	ns	<0,05
Nombre de fixations RI nez (σ)	1,1 (0,7)	2,1 (0,9)	1,9 (0,3)	<0,05	ns	0,05
Temps d'observation RI nez (σ)	271ms (184)	651ms (375)	520ms (179)	0,08	ns	<0,05

RI : Région d'intérêt ; MA : Maladie d'Alzheimer ; TAR : Training of affect recognition ; ns : non significatif ($p>0,05$).

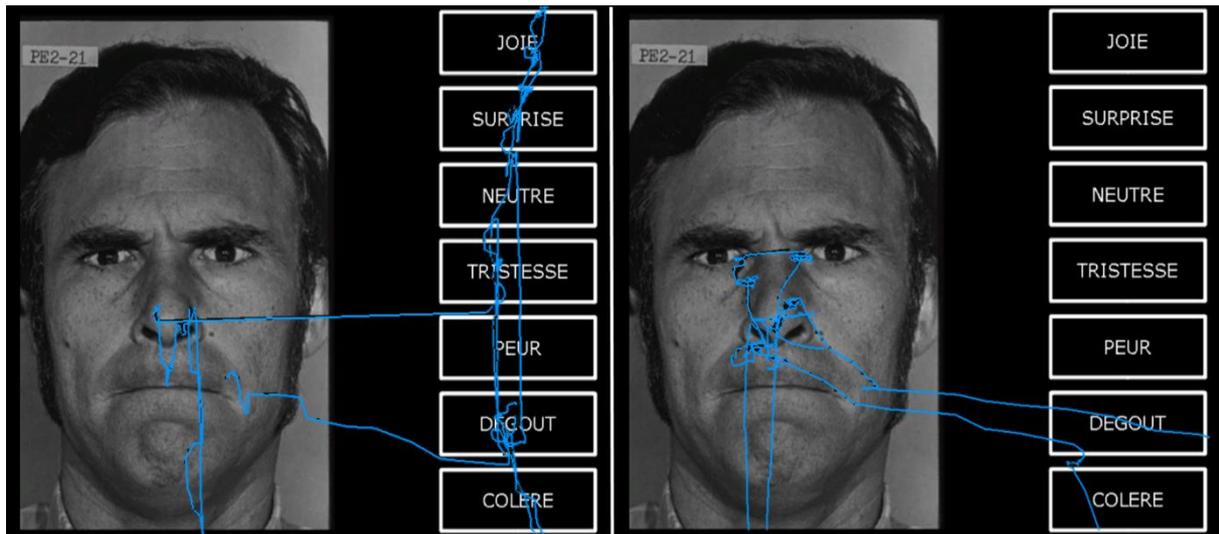


Figure 5 : exemple de tracés oculaires obtenus chez un participant du groupe MA-TAR avant (à gauche) et après (à droite) remédiation de la reconnaissance des émotions faciales par le programme TAR. A la suite de la prise en charge, il y a une augmentation de l'observation des yeux.

4. DISCUSSION

Les objectifs étaient de confirmer que la REF pouvait être réhabilitée dans la MA par l'utilisation du TAR, et d'étudier les conséquences de cette prise en charge sur les stratégies d'observation des visages émotionnels et sur les TDC. Les résultats montraient que les participants ayant bénéficié du TAR :

- reconnaissaient mieux et plus rapidement les émotions faciales, en particulier la tristesse, la peur et l'expression neutre ;
- avaient modifié leurs stratégies de balayage visuel des visages émotionnels avec une augmentation de l'observation de la partie supérieure du visage (nez et/ou yeux) ;
- avaient une diminution des TDC (apathie et irritabilité en particulier) et du fardeau de l'aidant.

Ces modifications se maintenaient globalement un mois après la prise en charge. Ces résultats étaient spécifiques au TAR, puisque aucune modification significative n'a été observée dans le groupe MA-Contrôle.

Bien que nos résultats rejoignent ceux de Garcia-Casal et al. [17] avec une amélioration globale des performances de REF suite au TAR, nous notons quelques différences. Leur étude a mis en évidence une amélioration de la reconnaissance de l'expression neutre, surprise et dégoût tandis que nous avons observé une amélioration pour l'expression neutre, tristesse et peur, ces deux dernières émotions étant les plus communément altérées dans la MA [1, 2]. Il semblerait que le TAR ait permis de corriger certaines confusions de reconnaissance souvent observées entre peur et surprise ou neutre et tristesse [24]. Ainsi, les progrès de reconnaissance de la peur se seraient fait au détriment de la reconnaissance de la surprise à l'évaluation T1, avant de revenir à un niveau de performance initial à l'évaluation T2.

Le TAR a eu pour effet d'importantes modifications des stratégies d'observation des visages émotionnels, avec une augmentation des durées moyennes de fixation et une observation plus importante de la partie supérieure du visage, en particulier les yeux. Il est intéressant de constater que le TAR a surtout eu des conséquences sur la reconnaissance de la colère, de la tristesse et de la peur, considérées comme émotions les plus difficiles à reconnaître et les plus reliées aux yeux [25-27]. Ces émotions sont les moins reconnues dans la MA [1,2], maladie dans laquelle la région des yeux est moins observée [5-6]. Ainsi nos données vont dans le même sens que Hot et al. [18] et soutiennent l'idée que le déficit de REF dans la MA serait lié à une modification des stratégies d'observation des visages entraînant une diminution de l'orientation de l'attention vers les yeux (perte de saillance). Dès lors que l'attention du patient est de nouveau bien orientée sur les zones clés du visage, l'émotion peut être reconnue.

Notre étude semble confirmer le lien entre stratégies d'observations des visages, REF et TDC dans la MA [6]. Ainsi, par un effet « cascade » attendu, le TAR a permis d'améliorer la

REF mais a également diminué les TDC (en particulier l'apathie et l'irritabilité) et par conséquent le fardeau de l'aidant. Elle confirme aussi le lien entre déficit de REF et fardeau de l'aidant [15] et permet d'envisager un nouveau type de prise en charge permettant de diminuer les TDC, retarder l'institutionnalisation et améliorer le bien-être des aidants familiaux.

Notre étude possède cependant des limites. D'abord le groupe MA-Contrôle n'a pu être évalué à T2 du fait de la pandémie de la COVID-19. De plus, étant une étude princeps, elle fut menée sur un petit échantillon de participants et a utilisé le test des visages d'Ekman ainsi que le NPI : nos résultats seront à confirmer sur un échantillon plus grand avec du matériel plus écologique (dynamique) et des échelles cliniques plus spécifiques comme la GDS pour évaluer le niveau de dépression. Enfin, nous n'avons pas effectué la correction de Bonferroni sur nos analyses statistiques. Nous avons fait le choix de présenter toutes les analyses statistiques effectuées et de ne pas corriger les p. values conformément à l'article de Perneger [28].

5. CONCLUSION

Cette étude confirme que la REF peut être réhabilitée dans la MA. Le TAR permet d'améliorer en particulier la reconnaissance de l'expression neutre, de la tristesse et de la peur en raison d'une modification des stratégies d'observation des visages émotionnels. Cela entraîne une diminution des TDC (apathie et irritabilité surtout) et du fardeau de l'aidant familial de manière durable, et constitue ainsi une nouvelle thérapie non médicamenteuse ciblant les TDC en améliorant les capacités de cognition sociale des patients, leur qualité de vie et celle de leurs proches.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

6. RÉFÉRENCES

1. Goutte V, Ergis AM. Traitement des émotions dans les pathologies neurodégénératives : une revue de la littérature. *Rev Neuropsychol* 2011 ; 3(3) : 161-75.
2. Waanders-Oude Elferink W, Van Tilborg I, Kessels RPC. Perception of emotions in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia: does intensity matter? *Transl Neurosci* 2015 ; 6(1) : 139–149.
3. Kohler CG, Walker JB, Martin EA. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 2010 ; 36 : 1009—19.
4. Zhu XL, Tan SP, Yang FD, et al. Visual scanning of emotional faces in schizophrenia. *Neurosci Lett* 2013 ; 552 : 46-51.
5. Ogrocki PK, Hills AC, Strauss ME. Visual exploration of facial emotion by healthy older adults and patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000 ; 13(4) : 271–278.
6. Polet K, Hesse S, Kullmann B, et al. Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice en tâche de cognition sociale chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives. *Neurol Psychiatr Gériatr* 2017 ; 17(99) : 188-195.
7. Feldman RS, Philippot P, Custrini RJ. Social competence and non verbal behavior. In *Fundamentals of non verbal behavior*, New York (NY: Cambridge University Press), eds R.S. Feldman and B.Rime, 1991, 329–350.
8. Shimokawa A, Yatomi N, Anamizu S, et al. Influence of deteriorating ability of emotional comprehension on inter-personal behavior in Alzheimer-type dementia. *Brain Cogn* 2001 ; 47:423–433.
9. Blair RJR. Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Conscious Cogn* 2005 ; 14:698–718.

10. Shimokawa A, Yatomi N, Anamizu S, et al. Influence of deteriorating ability of emotional comprehension on interpersonal behavior in Alzheimer-type dementia. *Brain Cogn* 2001 ; 47:423-33.
11. Gregory C, Lough S, Stone V, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002 ; 125(4) : 752—64.
12. Templier L, Chetouani M, Plaza M, et al. Altération de l'identification de la prosodie émotionnelle avec relative préservation de la production chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2015 ; 13(1) : 106-15.
13. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016 ; 190 : 264–271.
14. Boutoleau-Bretonnière C, Vercelletto M. Fardeau de l'aidant dans la pathologie démentielle : lien avec les activités de la vie quotidienne et les troubles psycho-comportementaux. *Psychol NeuroPsychia* 2009 ; 7(1) : 15-20.
15. Martinez M, Multani N, Anor CJ, et al. Emotion detection deficits and decreased empathy in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease affect caregiver mood and burden. *Front Aging Neurosci* 2018 ; 10 : 120.
16. Frommann N, Streit M, Wölwer W. Remediation of facial affect recognition impairments in patients with schizophrenia : a new training program. *Psychiatry Res* 2003 ; 117 : 281-284.
17. Garcia-Casal JA, Goñi-Imizcoz M, Perea-Bartolomé MV, et al. The efficacy of emotion recognition rehabilitation for people with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017 ; 57(3) : 937-951.

18. Hot P, Klein-Koerkamp Y, Borg C et al. Fear recognition impairment in Alzheimer's disease: When focusing on the eyes region improves performance. *Brain Cogn* 2013 ; 81 : 25-34.
19. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 614-629.
20. Folstein MSF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; 12 : 189-198.
21. Ekman P, Friesen WV. *Pictures of facial affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press 1976.
22. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994 ; 44 : 2308—14.
23. Zarit SH, Orr NK, Zarit JM. *The hidden victims of Alzheimer's disease*. New York : New York University Press, 1985.
24. Edwards J, Jackson HJ, Pattison PE. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: A methodological review. *Clin Psychol Rev* 2002 ; 22(6) : 789-832.
25. Ponari M, Conson M, D'Amico NP, et al. Mapping correspondence between facial mimicry and emotion recognition in healthy subjects. *Emotion* 2012 ; 12: 1398.
26. Circelli KS, Clark US, Cronin-Golomb A. Visual scanning patterns and executive function in relation to facial emotion recognition in aging. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2013 ; 20(2) : 148–173.
27. Schurgin M, Nelson J, Iida S, et al. Eye movements during emotion recognition in faces. *J Vis* 2014 ; 14 : 1–14.
28. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998 ; 316 : 1236-1238.

PARTIE IV : DISCUSSION GÉNÉRALE

CHAPITRE 8 : DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans ce travail de thèse, nous avons étudié chez les personnes atteintes de DFT-c, de MA et de MP les stratégies de recherche d'indices visuels mises en place pour la REF et pour inférer les états mentaux d'autrui, en s'appuyant sur la technique de l'eye-tracking.

L'objectif principal était de mettre en évidence un lien entre perturbation des stratégies d'exploration visuelle, altération de la cognition sociale et production de TDC dans les maladies neurodégénératives (DFT-c, MA et MP). D'après cette hypothèse « du triple lien », les personnes atteintes de ces maladies appliqueraient des stratégies d'exploration visuelle inappropriées pour décoder les émotions et les intentions d'autrui, ce qui entraînerait une mauvaise interprétation leurs états mentaux et par conséquent des TDC, principal facteur de l'épuisement de l'aidant.

Une fois l'hypothèse « du triple lien » validée, l'objectif secondaire était de démontrer qu'en modifiant les stratégies d'exploration visuelle des visages émotionnels (modification des patterns d'observation) une amélioration des performances de REF serait observée dans ces maladies. Nous avons alors émis l'hypothèse « en cascade » selon laquelle l'amélioration de ces performances entraînerait une diminution des TDC et par conséquent, diminuerait le niveau de fardeau de l'aidant familial.

Pour tester ces hypothèses, nous avons mis au point trois études expérimentales. Les deux premières les études, « *Eye-ToM* » (**Chapitre 5**) et « *Eye-Empath* » (**Chapitre 6**), avaient pour objectif de valider l'hypothèse « du triple lien ». La troisième étude, intitulée « *Eye-TAR* », (**Chapitre 7**), avait pour objectif de valider l'hypothèse « en cascade ».

Dans un premier temps, nous allons synthétiser les résultats obtenus dans chacune de ces études. Nous discuterons ensuite ces résultats et critiquerons la méthodologie expérimentale de nos études. Enfin, nous exposerons les perspectives de recherches et les applications cliniques qui résultent de ce travail de thèse.

1. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

1.1. Etude « Eye-ToM » : le déficit de reconnaissance des émotions faciales est lié à une perturbation des stratégies d'exploration visuelles des visages dans les maladies neurodégénératives.

Cette première étude (**Chapitre 5**) avait pour objectif principal de mettre en évidence que les déficits de REF et de TDE affective, présents dans la DFT-c, la MA et la MP, étaient associés à la production d'un pattern atypique d'observation des visages émotionnels. L'objectif secondaire était d'analyser les liens entre stratégies d'observation visuelle, performances de REF et TDC, et de montrer que ces variables étaient corrélées. Le dernier objectif était d'analyser plus finement le profil de chacune des maladies. Nous avons émis l'hypothèse que les perturbations (stratégies de regard, performances de REF et TDC) seraient sévères dans la DFT-c, et plus légères dans la MA et la MP.

Concernant la performance au RME (TDE affective), cette dernière était sévèrement altérée pour le groupe DFT-c, légèrement altérée pour le groupe MA et préservée pour le groupe MP comparativement au groupe Contrôle. Nos résultats pour le groupe DFT-c concordent avec la littérature, à savoir la présence d'un trouble sévère et primaire de la TDE dans cette maladie (Snowden et al., 2003; Fliss & Besnard, 2012; Johen & Bertoux, 2019; Strikwerda-Brown et al., 2019; Van den Stock et al., 2019). Comme nous l'avons évoqué au **Chapitre 1**, la littérature est plus hétérogène concernant les capacités de TDE dans la MA et la MP. Nos résultats rejoignent les études qui concluent à une TDE affective altérée dans la MA (Shimokawa et al., 2001; Modinos et al., 2009; Freedman et al, 2013; Torres et al., 2015; Moreau et al, 2016; Sava et al., 2018) et préservée dans la MP (Kemp et al, 2012; Sedda et al, 2017; Coundouris et al., 2020). Néanmoins, et contrairement au groupe MA, notre groupe MP n'ayant pas de détérioration cognitive globale significative (le score au MMS-E des participants étant normal), nos résultats peuvent également soutenir l'hypothèse selon laquelle le déficit de TDE serait

secondaire au niveau d'atteinte cognitive dans ces maladies (Roca et al, 2010; Fliss et Besnard, 2012; Kemp et al, 2012; Santangelo et al., 2012; Yu et al., 2012; Costa et al., 2013; Narme et al, 2013; Bora et al., 2015b; Enrici et al, 2015; Xi et al, 2015; Fortier et al., 2016; Nobis et al., 2017; Ramanan et al, 2017; Chen et al., 2018; Yu et al., 2018; Strikwerda-Brown et al, 2019; Chainay & Gaubert, 2020).

Concernant la performance globale de REF, cette dernière était sévèrement altérée pour le groupe DFT-c, légèrement altérée pour le groupe MP et préservée pour le groupe MA comparativement au groupe Contrôle. Pour la DFT-c, nos résultats étaient en adéquation avec la littérature, avec une altération de la REF de toutes les émotions (Snowden et al., 2003; Savitsky et al., 2004; Diehl-Schmid et al, 2007; Kipps et al., 2009; Kumfor et al., 2011; Kumfor and Piguet, 2012). Pour la MP, contrairement aux études stipulant une atteinte sélective de la REF du dégoût (Suzuki et al, 2006; Gray et al, 2010; Goutte and Ergis, 2011; Kemp et al, 2012; Kalampokini et al, 2016; Sedda et al., 2017; Fortier et al, 2018), nos résultats vont plutôt dans le sens d'une atteinte globale (Beatty et al., 1989; Blonder et al., 1989; Ariatti et al., 2008; Gray & Tickle-Degnen, 2010; Narme et al., 2011; 2013; Herrera et al., 2011; Enrici et al, 2015; Xi et al., 2015; De Risi et al., 2017; Waldthaler et al., 2019; Shaiei et al., 2020; Mattavelli et al., 2021), précoce (Seubert-Ravelo et al., 2021; Mattavelli et al., 2021) et légère (Gray et al, 2010) de la REF, indépendamment du niveau d'atteinte cognitive (Herrera et al., 2011; Narme et al., 2013; Alonso-Recio et al., 2014; Enrici et al., 2015; Pietschnig et al., 2016; Seubert-Ravelo et al., 2021). Pour le groupe MA, la performance de REF est en accord avec les études montrant que les performances globales de REF sont préservées au stade débutant (Lavenue et al., 1999; Burnham & Hogervorst, 2004; Heitz et al., 2016), avant de décliner progressivement (Bertoux et al., 2015) et d'être altérées à un stade plus avancé de la maladie (Hargrave et al., 2002). L'augmentation des temps de réponse semble indiquer que la REF est devenue un processus plus coûteux dans la MA, particulièrement pour la reconnaissance de la joie, la surprise et la

condition neutre, ce qui s'oppose aux études et méta-analyses démontrant que les difficultés seraient prépondérantes pour les émotions négatives (Hargrave et al., 2002; Weiss et al., 2008; Drapeau et al., 2009; Guaita et al., 2009; Goutte et al., 2011; Morrone et al., 2012; Waanders-Oude et al., 2015; Park et al., 2017; Torres Mendonça De Melo Fádel al., 2018).

Au sein du groupe Contrôle, comme attendu, la joie était l'émotion la plus simple à reconnaître alors que la peur, la tristesse et la colère étaient les plus difficiles (Wong et al, 2005; Leime et al, 2013; Virtanen et al., 2017; Guarnera et al, 2018). Pour les groupes MA et MP les profils étaient similaires pour la joie (émotion la plus simple à reconnaître) et la peur (émotion la plus difficile). Enfin, dans le groupe DFT-c, comparativement aux visages neutres, aucun visage émotionnel n'était plus simple ou plus difficile à reconnaître, laissant supposer que les visages exprimant une émotion étaient traités comme les visages neutres.

Concernant les stratégies d'exploration et les liens avec la REF, conformément à l'étude de Hutchings et al. (2018), nous avons observé dans le groupe DFT-c une augmentation du nombre de fixations conjointement au déficit de REF. Plus précisément, il y avait une augmentation du nombre de fixations et/ou du temps d'exploration dans la ZI du nez lors de l'observation de visages exprimant de la joie, de la colère, de la surprise et pour des visages neutres, ce qui entraînait une diminution de reconnaissance de ces émotions, celles-ci étant d'avantage reliées à l'observation de la bouche (joie/surprise) ou des yeux (colère/surprise) (Calvo et al., 2008, 2018; Chaby, 2012; Schurgin et al., 2014). Inversement pour les visages exprimant du dégoût, l'augmentation du nombre de fixations dans la ZI du nez n'a pas eu de conséquences sur la REF, cette émotion étant associée à l'observation de la partie inférieure du visage (nez/bouche) (Chaby et al, 2017; Schurgin et al, 2014; Calvo et al., 2018). Qualitativement, les participants DFT-c persévéraient dans une zone en triangle, fixant alternativement les zones saillantes (yeux, nez, bouche) comme si les visages n'exprimaient pas d'émotions. Dans le groupe MP, le déficit de REF semble être de nature différente, car non

associé à une augmentation du nombre de fixations. Ces résultats sont concordants avec ceux de Waldthaler et al. (2019) et de Clark et al. (2010) qui plaident pour une modification subtile des *scanpaths* à l'origine du déficit de REF dans la MP, avec une concentration des fixations dans une zone plus restreinte au centre du visage. Enfin, pour le groupe MA, contrairement à Ogrocki et al. (2000), nous n'avons pas mis en évidence de diminution du nombre de fixations lors de la REF.

Concernant les patterns de balayage visuel pour la REF, au sein du groupe Contrôle, nos résultats étaient cohérents avec la littérature : les yeux étaient moins observés pour reconnaître la joie, le dégoût et la colère, alors que la bouche était plus observée pour reconnaître le dégoût, la peur et la surprise (Calvo et al, 2008, 2018; Ponari et al, 2012; Schurgin et al, 2014), et ces stratégies de regard n'étaient pas retrouvées au sein des autres groupes. Pour le groupe MA, toutes les émotions (à l'exception de la tristesse) étaient associées à une augmentation de l'exploration de la région de la bouche. Pour le groupe MP, seule la joie était associée à une diminution de l'exploration de la région des yeux (et pas le dégoût) et aucune autre modification des stratégies de regard n'était observée pour la REF des autres émotions. Ce résultat semblait confirmer un traitement particulier de la REF dans la MP, surtout pour le dégoût (Suzuki et al., 2006; Sedda et al., 2017; Fortier et al., 2018), avec des stratégies de regard relativement similaires pour reconnaître toutes les émotions. Enfin, pour le groupe DFT-c, aucune modification des stratégies de regard pour la reconnaissance de chaque émotion n'a été mise en évidence, ce qui confirmerait que les visages émotionnels sont traités comme des visages neutres.

Enfin, nous avons mis en évidence une corrélation entre TDC productifs (agitation, euphorie, désinhibition et comportements moteurs aberrants) et déficit de cognition sociale (TDE affective et REF), ce qui rejoint les études montrant un lien entre TDC et déficit de cognition sociale dans les maladies neurodégénératives (Shimokawa et al, 2001; Gregory et al,

2002; Torralva et al., 2009; Ibáñez & Manes, 2012; Kempnich et al, 2018; Santamaria-Garcia et al, 2016). Inversement, et contrairement à l'étude de Kempnich et al. (2018), nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre déficit de REF et apathie. En parallèle, nous avons observé que les TDC productifs étaient associés à une augmentation du nombre de fixations (sur tout le visage pour la désinhibition ; sur le nez pour l'euphorie et l'irritabilité ; sur la bouche pour l'agitation, les comportements moteurs aberrants et la gloutonnerie) et à une diminution de la durée d'observation de la région des yeux (pour la peur, la tristesse et la surprise en cas d'agitation ; pour la peur en cas de comportements moteurs aberrants ; pour la joie en cas de gloutonnerie).

L'ensemble de ces résultats indique que déficit de REF, stratégies atypiques d'exploration visuelle des visages et TDC sont liés dans les maladies neurodégénératives. Plus précisément, les difficultés de REF semblent être la conséquence d'une perturbation des mécanismes d'orientation de l'attention sur les régions saillantes liées à chaque émotion, avec globalement une perte d'attractivité de la région des yeux et une capture attentionnelle accrue de la région de la bouche, indiquant une modification des cartes de saillances émotionnelles. De plus, la corrélation retrouvée avec les TDC productifs semble indiquer qu'un déficit de contrôle inhibiteur impacte également les stratégies de recherche. Ce manque de contrôle viendrait impacter les stratégies *top-down* de recherche d'indices visuels, et expliquerait par exemple les persévérations sur les zones clés du visage constatées dans la DFT-c.

1.2. Etude « *Eye-Empath* » : le déficit de Théorie de l'Esprit et d'empathie est lié à une perturbation des stratégies d'exploration visuelle des scènes sociales dans les maladies neurodégénératives.

L'objectif principal de cette deuxième étude (**Chapitre 6**), qui repose sur l'analyse des mouvements oculaires durant l'observation du tableau « Christina's world » (Wyeth, 1947),

était de mettre en évidence que les déficits d'empathie et de TDE présents dans la DFT-c, la MA et la MP sont liés à des modifications des stratégies d'observation des scènes visuelles complexes, conduisant à la production d'inférences de pensées ou de sentiments à autrui erronées. L'objectif secondaire était de montrer qu'il existe une triple interaction entre déficit d'empathie/ToM, modification des stratégies d'exploration visuelle et TDC. Le dernier objectif était de corrélérer notre tâche expérimentale à des tests standardisés d'empathie et de ToM.

Tout d'abord, notre tâche expérimentale était corrélée aux tests de TDE cognitive (TOM15) et de TDE affective (RME), mais ne l'était pas à l'échelle d'empathie (QE). Les versants émotionnels de notre paradigme expérimental se sont donc avérés limités pour évaluer les capacités de TDE affective et d'empathie, les sous-scores du paradigme n'étant pas corrélés aux tests de référence.

Ensuite, les profils de performances des différents groupes étaient cohérents avec la littérature : TDE et empathie étaient sévèrement altérées dans la DFT-c (Snowden et al., 2003; Rankin et al., 2005; Fliss & Besnard, 2012; Baez et al., 2014; 2016a; Johen & Bertoux, 2019; Strikwerda-Brown et al., 2019; Van den Stock et al., 2019), et seule la TDE de second ordre était déficitaire dans les groupes MA et MP (Fliss & Besnard, 2012; Bora et al., 2015b; Fortier et al., 2016; Strikwerda-Brown et al., 2019; Coundouris et al., 2020) alors que le score d'empathie était préservé (Dermody et al., 2016; Coundouris et al., 2020).

Concernant l'augmentation des estimations de durée et de distance, reflets d'une prise de perspective du personnage et donc de TDE cognitive, ces dernières ne sont significativement observées que pour les groupes Contrôles et MP. Dans le groupe MA, seule l'augmentation de l'estimation de la durée nécessaire pour rejoindre la maison est significative. L'augmentation de l'estimation de la distance perçue par le personnage entre lui et la maison (consécutif à l'information concernant son handicap) est une notion plus abstraite ce qui nécessiterait un effort cognitif plus important. Le profil de performances de notre groupe MA est donc en accord

avec certaines études qui stipulent que dans la MA la capacité de TDE cognitive est liée à la charge cognitive de la tâche (Fliss & Besnard, 2012; Fortier et al., 2016; Fortier et al., 2018; Strikwerda-Brown et al., 2019). Pour notre groupe MP, qui contrairement au groupe MA n'avait pas d'altération significative de l'efficacité cognitive globale, la performance de TDE cognitive est par conséquent préservée (Fliss & Besnard, 2012; Narme et al., 2013). Pour le groupe DFT-c aucune augmentation significative des estimations de durée et de distance n'était observée, montrant que ces participants n'ont pas pris en compte les informations concernant le handicap du personnage : ils ont continué à raisonner selon leur propre point de vue. Ce profil serait la conséquence du biais d'égoцентриté présent dans cette maladie (Multani et al., 2019), qui consiste à utiliser sa propre perspective pour inférer les pensées d'autrui (Moore, 1995), et qui résulte d'un déficit d'inhibition de son propre point de vue.

Concernant les scores d'empathie cognitive et affective, et contrairement à ce qui était attendu au regard de la littérature (Baez et al., 2014; Dermody et al., 2016; Strikwerda-Brown et al., 2019; Coundouris et al., 2020), notre tâche expérimentale n'a pas permis de mettre en évidence de différences de performances entre les différents groupes. Le faible nombre d'items mesurant l'empathie, ajouté aux réponses qualitativement très différentes fournies par les participants du groupe DFT-c (par rapport aux participants des autres groupes), et au manque de corrélation de ces items avec des tests de référence, font que notre tâche expérimentale ne semble pas suffisamment sensible pour mesurer cette capacité. Cependant, comme évoqué précédemment, les réponses des émotions ressenties par les participants DFT-c à la suite de l'observation du tableau étaient très différentes de celles des participants MA et MP, (lesquelles sont plutôt proches des réponses des participants Contrôles). Cela soulignerait une altération de l'empathie affective dans la DFT-c, que l'on ne retrouve pas dans la MA et la MP, ce qui concorde avec la littérature (Baez et al., 2014; Dermody et al., 2016; Strikwerda-Brown et al., 2019; Coundouris et al., 2020).

Comme présenté au **Chapitre 6**, notre paradigme expérimental consistait en trois étapes d'observation du tableau. La première était soumise à des facteurs *bottom-up* d'exploration visuelle, car il s'agissait d'une observation libre de l'œuvre. En revanche, les secondes et troisièmes observations étaient d'avantage soumises à des facteurs *top-down* d'exploration visuelle, du fait des informations données entre chaque étape, favorisant la recherche d'indices visuels précis. Lors de la première étape, les observations des groupes Contrôle, MA et MP étaient similaires tandis que le groupe DFT-c faisait plus de fixations réparties dans un plus grand nombre de zones. Bien que les participants DFT-c aient réalisé une exploration visuelle de type *bottom-up*, avec la réalisation de grandes saccades de courtes durées, typiques de ce type d'exploration visuelle (Hristova & Grinberg, 2011; Quiroga & Pedreira, 2011), il semblerait que les zones saillantes du tableau aient moins capturé leur attention comparativement aux autres groupes. Une autre explication plus cohérente avec les résultats décrits plus loin, serait que les participants Contrôle, MA et MP, même en observation libre, passeraient spontanément et rapidement d'une exploration visuelle de type *bottom-up* à une exploration de type *top-down* en se focalisant sur le personnage afin de prendre sa perspective, alors que les participants DFT-c persévéraient en exploration visuelle de type *bottom-up*. Comme attendu, pour le groupe Contrôle, les informations données à propos du handicap du personnage ont eu pour effet une focalisation du regard sur son corps lors de l'étape 2. Cette focalisation était moins marquée pour les groupes MA et MP. Pour le groupe DFT-c l'exploration visuelle restait quant à elle similaire à celle de l'étape 1 confirmant que les mécanismes d'exploration *top-down* sont sévèrement altérés dans cette maladie (Rahman et al., 1999; Krueger et al., 2009; Possin, 2010). Couplé au déficit d'inhibition, les DFT-c explorent donc les scènes visuelles en persévérant sur des éléments peu pertinents et déjà visités (Rahman et al., 1999; Chester et al., 2009; Possin et al., 2012). Pour la MA et la MP, l'atteinte des

mécanismes *top-down* parait donc plus légère, comme cela est mis en évidence dans la littérature (Possin, 2010; Li et al., 2012).

Concernant les transitions de regard entre le personnage et les maisons (qui indiquent une prise de perspective du personnage pour imaginer vers où se porte son regard), ces dernières étaient réalisées dans des proportions identiques entre les groupes. Cependant, il semblerait que le moment auquel intervient cette prise de perspective d'autrui soit déterminante pour que ce mécanisme soit efficient. En effet, des études ont montré que des personnes autistes observaient les scènes sociales de manière similaire à des sujets témoins, mais dans une dynamique différente (Cañigüeral & Hamilton, 2019). Afin d'être efficient dans la dynamique de la communication, la prise de perspective d'autrui est un processus qui intervient très rapidement (Samson et al., 2010). Dans notre étude, nous avons mis en évidence une corrélation négative entre le moment d'apparition de la première fixation et le score au RME. Autrement dit, plus la capacité de TDE du participant était élevée, plus il effectuait sa première transition de regard [personnage-maisons] précocement. Ainsi, lors de l'observation initiale, la première transition de regard du groupe DFT-c intervenait tardivement, ce qui n'était pas le cas des groupes MA et MP pour lesquels le score du RME était comparable au groupe contrôle. Ces données laissent supposer que la prise de perspective d'autrui est possible dans ces maladies, mais qu'elle est perturbée par l'altération des mécanismes *top-down* d'orientation de l'attention.

Enfin, nous avons mis en évidence des corrélations entre les TDC (troubles productifs en particulier), les performances de TDE et les stratégies de regard. Ainsi, le rapport de temps était corrélé négativement avec la désinhibition. Apathie, désinhibition et irritabilité étaient corrélés avec le nombre de fixations. Euphorie et glotonnerie étaient corrélés avec le nombre de transitions de regards [personnage-maisons]. L'agitation était corrélée avec la position de la première transition.

Ces résultats, juxtaposés à ceux de l'étude « *Eye-ToM* », valident l'hypothèse du « triple lien » selon laquelle il existe une interdépendance entre TDC, cognition sociale et stratégies de regard.

1.3. Etude « Eye-TAR » : la modification des stratégies d'observation des visages émotionnels entraîne une amélioration de la reconnaissance des émotions faciales dans la maladie d'Alzheimer.

L'objectif principal de cette troisième et dernière étude (**Chapitre 7**) était de montrer qu'une réhabilitation de la REF dans la MA pouvait entraîner une modification des stratégies d'exploration visuelle des visages émotionnels, provoquant une amélioration des performances de REF. L'objectif secondaire était de mettre en évidence que l'amélioration des performances de REF entraînait une diminution des TDC et par conséquent un allègement du fardeau de l'aidant.

Une amélioration de 11% des performances de REF a été mise en évidence dans le groupe MA ayant bénéficié de la réhabilitation par le TAR. Plus en détails, nous avons observé une amélioration significative de la REF de peur et de tristesse, émotions les moins reconnues dans la MA (McLellan et al., 2008; Bediou et al., 2009; Goutte et al., 2011; Waanders-Oude Elferink et al., 2015; Park et al., 2017). Nous avons aussi observé que la réhabilitation permettait de corriger la confusion de reconnaissance entre certaines émotions comme peur/surprise ou neutre/tristesse dans la MA (Edwards et al., 2002). Enfin, les participants du groupe réhabilité reconnaissaient les émotions plus rapidement. Nos résultats confirment donc ceux de Garcia-Casal et al. (2017) et montrent que la REF peut être améliorée dans la MA. Notre étude va plus loin en mettant en évidence un maintien des effets de la réhabilitation dans le temps, ce qui indique que ce type d'approche est aussi adapté aux maladies neurodégénératives.

L'amélioration des performances de REF était conjointe à une modification des patterns d'observation des visages émotionnels, reflet d'une modification des stratégies de regard. Cette modification impliquait une augmentation de l'observation (nombre et durée des fixations, temps d'exploration) de la partie supérieure du visage (yeux en particulier) lors de la REF de toutes les émotions, à l'exception de la joie, cette émotion étant la plus reliée à la région de la bouche (Calvo et al., 2008; Eisenbarth & Alpers, 2011; Chaby, 2012; Schurgin et al., 2014). L'amélioration de la REF concernait principalement la peur et la tristesse, deux émotions très reliées à la région des yeux, parmi les plus difficiles à reconnaître et dont la reconnaissance est altérée dans la MA (Adolphs, et al., 2005; Calder & Young, 2005; McLellan et al., 2008; Bediou et al., 2009; Eisenbarth & Alpers, 2011; Chaby, 2012; Ponari et al., 2012; Circelli et al., 2013; Schurgin et al., 2014; Park et al., 2017; Calvo et al., 2018). Ces résultats semblent confirmer que le déficit de REF dans la MA serait lié à une diminution de l'observation de la région des yeux (Ogrocki et al., 2000; Polet et al., 2017). Ainsi, nos résultats vont aussi dans le sens de Hot et al. (2013), stipulant que la REF est améliorée dans la MA dès lors que l'attention est orientée vers les yeux.

L'objectif secondaire était d'étudier les effets en cascade de ce type d'approche sur les TDC et sur le fardeau de l'aidant conformément à notre hypothèse « du triple lien ». Comme attendu, parallèlement à l'augmentation des performances de REF et aux modifications des stratégies de regard, une diminution des TDC était observée. Celle-ci concerne plus précisément une réduction significative de l'apathie et de l'irritabilité des participants. Et cette diminution des TDC se poursuivait à distance de la prise en charge. L'ensemble de ces données confirment le lien entre déficit de REF et TDC dans la MA (Shimokawa et al., 2001; Templier et al., 2015). Conjointement à la diminution des TDC, le niveau de fardeau de l'aidant a significativement baissé suite à la prise en charge, et à distance. Cela illustre que les TDC présents dans la MA constituent un facteur majeur d'épuisement de l'aidant (Finkel et al., 1996; Andrieu et al., 2003;

Boutoleau-Bretonnière & Vercelletto, 2009). Il est probable que la diminution du fardeau soit principalement la conséquence d'une diminution du niveau d'apathie, ce TDC étant l'un (avec la désinhibition) des plus corrélés au déficit de REF (Kempnich et al., 2018) et au fardeau de l'aidant (De Vugt et al., 2006). Par ailleurs, il est également probable que l'amélioration de la REF ait eu un impact direct sur le niveau de fardeau. En effet, l'altération de la REF est associée à une majoration de l'épuisement de l'aidant familial (Martinez et al., 2018). Ainsi l'augmentation de la performance de REF a probablement amélioré les capacités de communication (Kordsachia et al., 2017) et par conséquent la qualité de la relation avec l'aidant familial (Carton et al., 1999; Kornreich et al., 2002; Hofer et al., 2009; Janssens et al., 2012; Kordsachia et al., 2017).

2. IMPLICATIONS THEORIQUES

Nos travaux ont mis en évidence un lien entre stratégies d'exploration visuelle, capacités de cognition sociale et TDC dans les maladies neurodégénératives, validant ainsi notre hypothèse du « triple lien ». Ils suggèrent que la modification des patterns d'observation des visages émotionnels, consécutive à une réhabilitation de la REF, permettait d'améliorer les performances de REF, d'atténuer les TDC, et de réduire le niveau de fardeau de l'aidant familial de personnes atteintes de MA, validant alors notre hypothèse « en cascade ». L'ensemble de ces résultats soulève plusieurs questions et permet d'envisager de nouvelles pistes de prises en charge non médicamenteuses des TDC chez des personnes atteintes de maladies neurodégénératives, et de soutien de leurs aidants familiaux.

2.1. Une origine attentionnelle au trouble de la reconnaissance des émotions faciales dans les maladies neurodégénératives ?

L'étude du patient SM (Adolphs et al., 2005) a permis de redéfinir le rôle des structures cérébrales impliquées dans la REF et d'évoquer une origine attentionnelle lorsque cette capacité est déficitaire. Ce patient, porteur d'une lésion bilatérale des amygdales, était incapable de reconnaître la peur sur les visages. Dès lors que son attention était « forcée » sur les yeux, par l'application de stratégies « *top-down* » de recherche d'indices émotionnels, il était de nouveau capable de reconnaître cette émotion. Autrement dit, lorsque le patient produisait un pattern d'observation adéquat, en observant majoritairement la région des yeux (Adolphs, et al., 2005; Calder & Young, 2005; Eisenbarth & Alpers, 2011; Chaby, 2012; Schurgin et al., 2014), la performance de REF était normalisée. Ainsi, le déficit du patient SM ne consistait pas en un trouble du traitement de l'émotion faciale, mais reposait plutôt sur un déficit de détection des indices émotionnels présents sur le visage (dans la région des yeux particulièrement). Par conséquent, l'amygdale est passée du rôle de structure spécifique de la reconnaissance de la peur (Scott et al., 1997; Phan et al., 2002; Adolphs et al., 2005) au rôle de structure orientant l'attention vers la région des yeux pour faciliter la REF (Adolphs & Spezio, 2006).

Comme évoquée précédemment dans la revue de la littérature (**Chapitres 1, 2 et 3**), chaque émotion primaire (colère, dégoût, peur, tristesse, joie et surprise) correspond à une expression faciale spécifique, qui coïncide elle-même avec une configuration d'unités d'actions précise (Ekman, Sorenson & Friesen, 1969; Ekman & Friesen, 1976; Ekman, Friesen & Hagar; 1978; Ekman, 1992). Ces unités d'action sont autant de signaux émis pour attirer le regard d'autrui sur des zones précises du visage afin qu'il reconnaisse l'émotion exprimée. Les contractions des muscles du visage venant modifier les poids de saillance perceptive et émotionnelle des différentes zones du visage. Ainsi, les émotions négatives (peur, tristesse et colère) engendrent une capture attentionnelle vers la partie supérieure du visage (en particulier

les yeux), alors que la joie et le dégoût entraînent une capture attentionnelle vers la partie inférieure du visage (en particulier la bouche) (Ponari et al., 2012; Schurgin et al., 2014). L'émotion exprimée est ensuite très rapidement reconnue (De Sonnevile et al., 2002) et les deux premières fixations visuelles effectuées sur le visage sont les plus prédictives pour la REF (Schurgin et al., 2014). Dès lors, il est compréhensible que le pattern d'observation du visage, initialement dépendant de facteurs *bottom-up* de guidage de l'attention sur les éléments saillants, soit capital pour la REF.

Avec l'avancée en âge, il y existe une modification des patterns d'observation des visages, avec une attention d'avantage portée sur la bouche au détriment des yeux (Wong et al., 2005; Sullivan et al., 2007; Murphy & Isaacowitz, 2010; Chaby, 2012; Circelli et al., 2013; Chaby et al., 2017; Birmingham et al., 2018), des temps de fixation plus courts sur les yeux et plus longs sur la bouche, et cela pour toutes les émotions (Chaby et al., 2017). Cette modification des stratégies d'observation des visages émotionnels semble liée à une modification des cartes de saillance émotionnelle engendrant une capture attentionnelle plus importante de la région de la bouche. Parallèlement à ces modifications de pondération de la saillance, une baisse des performances de REF des émotions les plus reliées aux yeux est observée, alors que la REF des émotions les plus reliées à la bouche est préservée (Leim et al., 2013; Chaby et al., 2017; Virtanen et al., 2017). Ainsi, dans le cadre du vieillissement normal, le déclin des capacités de REF (Leim et al., 2013; Chaby et al., 2017) serait en lien avec une modification des mécanismes d'orientation de l'attention sous l'influence de facteurs *bottom-up*, aboutissant à des stratégies de balayage visuel inefficaces (Rösler et al., 2005) accompagnées de difficultés à ignorer des stimuli saillants non pertinents (Theeuwes, 1992; Tsvetanov et al., 2013).

Dans de nombreuses pathologies associées à un déficit de la REF l'étude des stratégies de regard corrobore ces constatations. Ainsi, dans l'autisme (Baron-Cohen et al., 1997; Klin et

al., 2002; Pelphrey et al., 2002; Spezio et al., 2007; Hernandez et al., 2009; Jones & Klin, 2013), la schizophrénie (Phillips & David, 1997; Streit et al., 1997; Loughland et al., 2002), le syndrome de Rett (Djkic et al., 2014), la phobie sociale (Horley et al., 2003), la dépression (Kellough et al., 2008; Leyman et al., 2011; Duque & Vázquez, 2015), la psychopathie (Dargis et al., 2018) ou encore l'épilepsie (Gomez-Ibanez et al., 2014) le déficit de REF est associé à un pattern anormal d'observation des visages émotionnels. Les conclusions de l'étude *Eye-ToM* vont également en ce sens et confirment les résultats de Huchings et al. (2018) pour la DFT-c, de Ogrocki et al. (2000) pour la MA, et de Clark et al. (2010) et de Waldthaler et al. (2019) pour la MP.

Plus en détails, les résultats de l'étude *Eye-ToM* indiquent que la perturbation des mécanismes d'orientation de l'attention sur les zones saillantes des visages émotionnels diffère en fonction de la pathologie. Pour la DFT-c, le déficit de REF est associé à une perturbation sévère des stratégies de regard. Ainsi, comparativement au groupe Contrôle, la partie inférieure du visage (en particulier le nez) était d'avantage observée pour la joie, la colère, la surprise, le dégoût et la condition neutre. Par conséquent, la REF de la joie (majoritairement dépendante de la bouche [Calvo et al., 2008; Chaby, 2012; Schurgin et al., 2014]), de la colère et de la condition neutre (majoritairement dépendantes des yeux [Chaby, 2012; Schurgin et al., 2014]), ainsi que de la surprise (dépendante des yeux et de la bouche [Calvo et al., 2018]) étaient déficitaires, alors que la REF du dégoût (dont la reconnaissance se répartit autour de la région du nez [Calvo et al., 2018]) ne l'était pas. Il est intéressant de constater que même dans la DFT-c, maladie reconnue pour son trouble sévère de REF (Snowden et al., 2003; Savitsky et al., 2004; Diehl-Schmid et al., 2007; Kipps et al., 2009; Kumfor et al., 2011; Kumfor & Piguet, 2012), une émotion peut être reconnue dès lors que les zones du visage qui lui sont rattachées sont observées correctement. Lorsque l'on étudie plus en détails les stratégies de regard employées par les patients DFT-c pour reconnaître chaque émotion, on note que les patterns

d'exploration sont identiques quelle que soit l'émotion et ne diffèrent pas de ceux d'un visage neutre. Une interprétation possible serait qu'il existe une disparition complète de sensibilité à la saillance émotionnelle dans la DFT-c, les unités d'action correspondant à chaque expression faciale ne capturant plus l'attention de manière *bottom-up* sur les zones clés du visage associées à chaque émotion. L'attention de ces patients serait alors guidée sur le visage uniquement selon des facteurs *bottom-up* dépendants de la saillance perceptive, errant entre les yeux, le nez et la bouche, et ayant pour conséquence une augmentation du nombre de fixations, comme dans l'étude de Hutchings et al. (2018), ne permettant plus de reconnaître les émotions faciales.

Pour le groupe MP, comme cela fut observé dans d'autres études (Clark et al., 2010; Waldthaler et al., 2019), et bien qu'un déficit global de REF ait été mis en évidence, les patterns d'exploration visuel étaient relativement similaires à ceux du groupe Contrôle, avec cependant de subtiles modifications des stratégies d'observation des visages émotionnels. Lorsque l'on étudie la modification des patterns d'observation induite par chaque émotion (comparativement à l'observation d'un visage neutre), on constate pour le groupe Contrôle que la joie, le dégoût et dans une moindre mesure la colère entraînent une diminution de l'observation de la région des yeux, alors que le dégoût, la surprise et dans une moindre mesure la peur entraînent une augmentation de l'observation de la région de la bouche. Pour le groupe MP, seule la joie et la surprise entraînent une diminution de l'observation des yeux. Ces données semblent indiquer que la plupart des émotions sont observées de la même manière que les visages neutres, et témoignent d'une perte de sensibilité à la saillance émotionnelle en générale, comme cela est observé à un niveau moins important chez les patients DFT-c. Cette interprétation est concordante avec l'étude de Clark et al. (2010) qui conclut à des modifications subtiles des stratégies de recherche d'indices visuels émotionnels, avec une observation concentrée sur une zone plus restreinte et centrale du visage (Waldthaler et al., 2019), qui serait à l'origine de l'altération de la REF. Les résultats de l'étude *Eye-ToM* confirment aussi qu'il existe un

traitement particulier du dégoût dans la MP (Suzuki et al., 2006; Assogna et al., 2010; Sedda et al., 2017; Fortier et al., 2018), émotion très reliée aux noyaux gris centraux et à l'insula (Calder et al., 2001; Wooley et al., 2015). Enfin, ils mettent également en évidence un traitement atypique de la surprise à un stade précoce de la maladie, alors que Lin et al. (2016) parlent d'une atteinte de la REF de cette émotion à un stade tardif.

Pour le groupe MA le profil de perturbation observé est tout autre. D'abord, contrairement à l'étude de Ogrocki et al. (2000), nous n'avons pas mis en évidence de diminution de fixations dans la région des yeux lors de la REF. En revanche, en analysant les patterns d'observation des visages émotionnels comparativement aux visages neutres, nous avons mis en évidence des modifications des stratégies d'exploration plus subtiles. Comparativement au vieillissement normal, et alors que la diminution des poids de saillance émotionnelle observée dans la DFT-c et la MP est globale, dans la MA nous observons une capture attentionnelle plus importante de la part de la région de la bouche. Plus en détails, nous notons une diminution de l'observation des yeux pour toutes les émotions (à l'exception de la tristesse et de la peur, émotions les plus reliées à cette région) et une augmentation de l'observation de la bouche pour toutes les émotions (à l'exception de la tristesse, l'une des émotions la moins reliée à cette région). Une interprétation possible serait qu'il y a une modification des poids de saillance émotionnelle sur le visage plus importante que dans le vieillissement normal, avec une perte de saillance de la région de yeux qui entrainerait une augmentation de la capture attentionnelle de la région de la bouche.

Comme pour le patient SM, plusieurs études, auxquelles s'ajoute l'étude *Eye-TAR*, ont montré que les capacités de REF peuvent être améliorées dans les maladies neurodégénératives lorsque l'attention est guidée sur les zones clés du visage. Ainsi, lorsque l'on agit sur les facteurs *bottom-up* afin de faciliter la capture attentionnelle sur les zones saillantes émotionnellement, les performances de REF sont accrues. Par exemple, lorsque l'intensité des expressions faciales

est augmentée (ex : forte peur), les stratégies d'observation sur les zones saillantes sont facilitées (Vaidya et al., 2014) et les performances de REF sont majorées dans la MA (Phillips et al., 2010) ou dans la DFT-c (Kumfor et al., 2011). Une autre étude (Hot et al., 2013) a mis en évidence une augmentation des performances de REF de peur dans la MA lorsque le visage était progressivement dévoilé, de la région des yeux vers la périphérie. Enfin, l'étude *Eye-TAR* a montré qu'une réhabilitation ciblant à la fois les mécanismes *bottom-up* (via l'entraînement, l'apprentissage sans erreur, la récupération espacée et l'estompage, techniques décrites plus loin) et *top-down* (via la métacognition et les connaissances didactiques sur les expressions faciales) de recherche d'indices émotionnels permettait de modifier à long terme les stratégies d'observation des visages émotionnels et par conséquent d'améliorer les performances de REF.

Les résultats des études *Eye-ToM* et *Eye-TAR* sont en opposition avec l'hypothèse d'une détérioration, avec l'avancée en âge, des capacités de traitement et d'intégration des signaux et des indices émotionnels provenant du regard (Slessor et al., 2008; 2010). Néanmoins, les résultats obtenus au RME dans l'étude *Eye-ToM*, peuvent aller dans le sens de Slessor et al., (2008; 2010). En effet, dans ce test de REF où seuls les yeux sont visibles, les performances des groupes atteints de maladies neurodégénératives étaient significativement inférieures au groupe Contrôle. Les difficultés concernaient surtout la reconnaissance des émotions positives alors que seul le groupe DFT-c avait aussi des performances significativement inférieures pour les émotions négatives et neutres. Toutefois, contrairement au test de REF d'Ekman, consistant en la reconnaissance d'émotions primaires, le RME consiste à reconnaître des émotions secondaires nécessitant une interprétation (en faisant ainsi un test de TDE affective). De plus, comme nous l'avons vu, lorsque seuls les yeux sont visibles, les émotions négatives deviennent plus faciles à reconnaître (Hot et al., 2013) contrairement aux émotions positives qui deviennent plus difficiles (Wagenbreth et al., 2016) dans les maladies neurodégénératives.

Si les études *Eye-ToM* et *Eye-TAR* ont mis en évidence que le déficit de REF des maladies neurodégénératives était lié à une atteinte des mécanismes *bottom-up* d'orientation de l'attention sur les indices émotionnels faciaux, l'étude *Eye-Empath* a montré quant à elle que les difficultés de TDE cognitive pouvaient être reliées à une modification des mécanismes *top-down* de recherche visuelle d'indices sociaux. En effet, dans *Eye-Empath*, les patterns d'observation des différents groupes étaient similaires à celui du groupe Contrôle lors de la première observation de l'œuvre picturale. Cette première observation était spontanée et par conséquent majoritairement sous l'influence de facteurs *bottom-up* d'orientation de l'attention sur les zones du tableau ayant une forte saillance perceptive. Nos résultats sont compatibles avec la littérature pour les groupes DFT-c et MP, à savoir qu'il n'y aurait pas de perturbation des mécanismes *bottom-up* d'exploration des scènes visuelles (Possin, 2010). En revanche, nos résultats sont en opposition avec la littérature pour la MA, laquelle met en évidence une perturbation des mécanismes *bottom-up* d'exploration de l'espace (Hutton et al., 1993; Danckert et al., 1998; Possin, 2010; Li et al., 2012; Zhang et al., 2015) avec une augmentation de la capture attentionnelle en particulier (Danckert et al., 1998), que nous n'avons pas observée dans notre étude. Toutefois, lorsque l'on regarde nos résultats en détails, on se rend compte que la première transition de regard entre le personnage et l'une des maisons intervient très rapidement dans le groupe Contrôle. Cette focalisation rapide sur le personnage est la conséquence d'une capture attentionnelle importante générée par la présence d'une représentation humaine afin de rapidement simuler son état mental (Oberman et al., 2007; Niedenthal et al., 2010; Massaro et al., 2012; Hess & Fischer, 2013; Künecke et al., 2014). Dès lors l'observateur passerait dans une exploration de type *top-down*, en imaginant la direction du regard du personnage, afin de se représenter son état mental et ses potentiels intentions (Samson et al., 2004; 2007; Duval et al., 2011; Massaro et al., 2012; Achim et al., 2013). Ainsi, spontanément, les participants du groupe Contrôle sont passés rapidement d'une observation

bottom-up passive à une recherche *top-down* active d'indices permettant de se représenter l'état mental du personnage. Ce délai de rapidité auquel intervient cette transition de mode de recherche visuelle a son importance puisqu'il est corrélée aux performances de TDE (corrélation avec le RME). Or cette première transition de regard était décalée dans les groupes atteints de maladies neurodégénératives (surtout pour le groupe DFT-c). Une interprétation possible serait que le personnage représenté génère une capture attentionnelle trop importante, ce qui entraînerait un décalage de la mise en place des mécanismes *top-down* consécutifs à la prise de perspective d'autrui. Ainsi, d'après cette interprétation, la prise de perspective d'autrui serait possible dans ces maladies, mais de manière décalée dans le temps en raison d'une capture attentionnelle trop importante sur des éléments peu pertinents.

Contrairement à la première observation de l'œuvre picturale, et en raison des informations données à propos du personnage représenté, la seconde observation était sous l'influence de facteurs *top-down* de recherche d'informations visuelles. Pour le groupe Contrôle, comme attendu, ces informations ont entraîné une focalisation sur le personnage. Pour le groupe MP un pattern d'observation similaire était observé, alors que pour le groupe MA la focalisation sur le personnage était moins marquée. Pour le groupe DFT-c enfin, la seconde observation de l'œuvre restait similaire à la première. Cette constatation indique que les patients DFT-c ne mettent plus spontanément en place de stratégies de recherche active d'éléments pertinents et qu'ils persévèrent dans une observation spontanée de type *bottom-up*. Ce comportement illustre le déficit sévère des mécanismes *top-down* d'orientation de l'attention dans la DFT-c (Rahman et al., 1999; Krueger et al., 2009; Possin, 2010). Dans la MP, bien qu'une altération des mécanismes *top-down* de guidage de l'attention visuelle est décrite dans la littérature (Possin, 2010), celle-ci semble liée au niveau d'atteinte des capacités cognitives, attentionnelle et exécutives en particulier (Downes et al., 1989; Filoteo et al., 2007; Possin et al., 2009; Archibald et al., 2013). Le groupe MP de notre étude *Eye-Empath* n'ayant pas de

trouble cognitif significatif, nos résultats sont donc en accord avec la littérature. Dans la MA les mécanismes *top-down* sont aussi perturbés (Possin, 2010; Li et al., 2012). Dans notre étude, ces mécanismes semblent légèrement perturbés : le groupe MA étant situé à un niveau d'altération cognitive léger, et conformément à ce qui est observé pour la MP, nous pouvons aussi supposer que les capacités *top-down* de recherche d'informations visuelles sont corrélées au niveau d'efficacité cognitive (fonctions attentionnelles et exécutives en particulier). Le même type de lien est évoqué entre capacités de TDE et degrés d'atteinte des fonctions exécutives dans la MA (Ramanan et al., 2017; Chainay & Gaubert, 2020) et la MP (Santangelo et al., 2012; Yu et al., 2012; Costa et al., 2013; Bora et al., 2015b; Nobis et al., 2017; Strikwerda-Brown et al., 2019). Par conséquent on peut émettre l'hypothèse que les performances de TDE sont corrélées avec le niveau d'efficacité des mécanismes *top-down* de guidage de recherche d'information.

D'après l'étude *Eye-Empath*, les difficultés de TDE observées dans ces maladies résulteraient donc à la fois d'une perturbation des mécanismes *bottom-up* (avec une capture attentionnelle trop importante sur des éléments peu pertinents) et *top-down* (avec de mauvaises stratégies de recherche actives) de recherche d'informations visuelles qui permettent de prendre la perspective d'autrui et d'élaborer des hypothèses vis-à-vis de ses états mentaux.

2.2. Un manque d'inhibition ?

Nos études ont mis en évidence que l'augmentation du nombre de fixations était corrélée négativement avec les performances de cognition sociale (de REF pour l'étude *Eye-ToM* et de TDE pour l'étude *Eye-Empath*) et les TDC, en particulier les TDC de type « productifs » (c'est-à-dire euphorie, désinhibition, comportements moteurs aberrants (déambulation), agitation, irritabilité et troubles du comportement alimentaire (gloutonnerie)). Ces mêmes TDC « productifs » étaient corrélés négativement avec les performances de cognition sociale dans

les études *Eye-ToM* et *Eye-Empath*. Enfin, l'étude *Eye-TAR* a montré que l'amélioration des performances de REF consécutive aux modifications des stratégies d'observation des visages émotionnels, avait aussi pour conséquence de diminuer les TDC, dont les TDC « productifs ». Fort de ces constatations, on peut augurer un lien entre désinhibition cognitive et comportementale, et altération de la cognition sociale.

Cela est flagrant pour le groupe DFT-c chez qui le déficit de REF (colère, surprise, joie et neutre) était associé à un nombre significativement plus élevé de fixations, en concordance avec l'étude de Hutchings et al., (2018). Plus précisément, dans les études *Eye-ToM* et *Eye-Empath*, les sujets DFT-c persévéraient sur des zones déjà visitées (les zones clés du visage dans *Eye-ToM*, différents éléments du tableau dans *Eye-Empath*) et peu pertinentes (éléments autre que le personnage dans *Eye-Empath*) comme cela est aussi observé dans d'autres études (Rahman et al., 1999; Chester et al., 2009; Possin et al., 2012). Le fait que l'attention soit captée de manière équivalente entre les différentes zones clés du visage lors de la REF résulterait d'une perte de la saillance émotionnelle. Pour l'exploration de l'œuvre picturale, désorganisée, et insensible aux informations données, elle résulterait d'un déficit d'inhibition dans l'orientation de l'attention en lien avec l'atteinte du cortex préfrontal ventral et médian (Rahman et al., 1999; Krueger et al., 2009), principale région génératrice de signaux *top-down* de recherche visuelle (Baluch & Itti, 2011). Par ailleurs, les persévérations observées dans les deux études seraient la conséquence de l'atrophie du cortex orbitofrontal (Possin et al., 2012), une des régions impliquées dans l'inhibition de retour (Bichot & Schall, 2002; Fecteau & Munoz, 2003), mécanisme favorisant la recherche d'éléments nouveaux en évitant de revenir sur des éléments déjà inspectés (Wang & Klein, 2010; Hilchey et al., 2012; Wang et al., 2012; Satel & Wang, 2012; Luke et al., 2014).

Une autre interprétation possible concernant les différences de stratégies d'observation de l'œuvre picturale dans l'étude *Eye-Empath*, et en particulier le décalage dans le temps de la

première prise de perspective du personnage, serait qu'il s'agit de la conséquence d'un déficit d'inhibition du biais d'égoцентриté. Le biais d'égoцентриté consiste en l'utilisation de sa propre perspective pour inférer celle d'autrui (Moore, 1995). Pour pouvoir correctement inférer l'état mental d'autrui, il est nécessaire d'inhiber au préalable sa propre perspective (Fliss et al., 2016). Ce biais reste présent tout au long de la vie (Van Boven & Loewenstein, 2003; Birch & Bloom, 2007; Riva et al., 2016) mais se retrouve en proportions pathologiques dans les maladies neurodégénératives, et dans la DFT-c en particulier (Multani et al., 2019). Bien qu'associé à un dysfonctionnement du gyrus supramarginal droit (Riva et al., 2016), la présence de ce biais est corrélée négativement aux capacités d'introspection (Gallup, 1998; Humphrey, 2002), elles même associées au réseau cérébral par défaut (Multani et al., 2019). Ce réseau est aussi impliqué dans la TDE (Bastin, 2018) et est altéré dans la DFT-c (Zhou et al., 2010; Day et al., 2013; Rytty et al., 2013), la MA (He et al., 2007; Sorg et al., 2007; Wang et al., 2007; Gili et al., 2011; Wu et al., 2011; Agosta et al., 2012; Binnewijzend et al., 2012; Liu et al., 2013; Weiler et al., 2014; Hafkemeijer et al., 2015; Zhou et al., 2015) et la MP (Campbell et al., 2015; Chen et al., 2015; Gorges et al., 2015).

Le déficit des capacités *top-down* dans la DFT-c, consécutif à un manque d'inhibition en raison d'une atteinte du cortex préfrontal, est associé à une modification de la connectivité du réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal et du réseau cérébral par défaut (Zhou et al., 2010; Day et al., 2013; Rytty et al., 2013). Le cortex orbitofrontal est également une structure clé des réseaux de saillance (Seeley, 2010; Day et al., 2013) et du *mentalizing network* (Adenzato et al., 2010; Seeley, 2010; Poletti et al., 2012; Day et al., 2013; Kumfor et al., 2013; Garcia-Cordero et al., 2016; Baez et al., 2019). D'après certains auteurs, l'augmentation anormale de la connectivité entre le réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal et le réseau cérébral par défaut (Rytty et al., 2013), et l'atteinte du réseau de la saillance (Day et al., 2013, Baez, et al., 2019) seraient à l'origine du déclin des capacités exécutives (flexibilité et contrôle inhibiteur),

attentionnelles (attention sélective) et de cognition sociale. Enfin, l'atteinte du cortex orbitofrontal entraîne une désinhibition comportementale (McMurtagh et al., 2006; Mendez et al., 2006; Schroeter et al., 2011). Ainsi, on comprend que le dysfonctionnement des régions préfrontales (orbitofrontales en particulier) entraîne une désinhibition comportementale (TDC « productifs ») et cognitive (exploration visuelle désorganisée, augmentation du nombre de fixations, persévérations, déficit d'inhibition de retour) ayant pour conséquence une diminution des capacités de cognition sociale. De plus, l'atteinte simultanée et précoce du réseau fronto-pariétal dorsal, du réseau cérébral par défaut et du réseau de la saillance semblent impacter l'ensemble des réseaux cérébraux impliqués dans la cognition sociale et rend bien compte du profil de performance observé dans la DFT-c.

2.3. L'amygdale : le coupable idéal ?

Les fonctions attribuées à l'amygdale ont considérablement évolué depuis les études princeps de Klüver et Bucy, et de Pavlov dans les années 1930. Les premiers ont mis en évidence le rôle de cette structure cérébrale dans les comportements sociaux (Klüver & Bucy, 1937), alors que le second a montré qu'elle était impliquée dans l'apprentissage émotionnel, la mémoire ou encore le conditionnement de la peur (Pavlov, 1927).

Plus récemment, des études lui ont attribué le rôle spécifique de traitement de l'expression faciale de peur (Adolphs, et al., 1994; Calder, et al., 1996), avant de l'étendre à toutes les expressions faciales négatives (Fernandez-Duque & Black, 2005; Sander, 2012 par exemple), faisant de l'amygdale une structure impliquée dans le traitement des stimuli signalant une menace (Adolphs, 2010). Ce rôle a également été remis en question car l'amygdale est aussi activée lors de la REF de joie (Breiter et al., 1996; Whalen et al., 1998; Phan et al., 2002) ou lors de l'observation d'un large répertoire de stimuli à valences positives ou négatives (Costafreda et al., 2008; Sabatinelli et al., 2011). De plus, cette région cérébrale ne paraît pas

indispensable à la reconnaissance de la peur, cette émotion pouvant être reconnue par des patients avec lésions des amygdales, ce à partir des postures ou des mouvements du corps (Atkinson et al., 2007; Grézes et al., 2007) ou à partir d'autres modalités sensorielles comme la prosodie (Adolphs et Tranel, 1999; Bach et al., 2013). Toutes ces constatations ont conduit à redéfinir le rôle de l'amygdale : elle ne semble pas être spécialisée pour le traitement des stimuli signalant une menace ou de la peur, ni pour le traitement de l'émotion en général ou de la récompense, mais semble être généralement activée pour le traitement des stimuli « pertinents » d'un point de vue adaptatif, c'est-à-dire des stimuli ayant un caractère menaçant, gratifiant ou bien imprévisible par exemple (Whalen, 2007).

L'amygdale serait donc impliquée pour gérer l'imprévisibilité et lever l'ambiguïté générée par certains stimuli (Adolphs, 2008). Ainsi elle influencerait les choix comportementaux face à l'incertitude via ses connexions avec le cortex préfrontal (Hampton, et al., 2007; Adolphs, 2008) et renforcerait l'apprentissage. Par exemple, l'amygdale est activée lors de prédictions de punitions ou d'erreurs (Yacubian et al., 2006), et de gains potentiels (Hampton, et al., 2007). Elle est aussi impliquée dans la prise de décision lors de situations ambiguës dans lesquelles des informations sont manquantes (Hsu et al., 2005).

Nous comprenons alors pourquoi l'amygdale est une structure clé du « *social brain* » (Frith, 2007), impliquée dans tous les réseaux de la cognition sociale (LeDoux, 2000; Pessoa, 2008) : le « *face perception network* » (Haxby et al., 2000; Gobbini & Haxby, 2007; Mende-Siedlecki et al., 2013; Duchaine & Yovel, 2015), le « *mirroring network* » (Rizzolatti & Craighero, 2004; Iacoboni, 2009a; Bastiaansen et al, 2009; Molenberghs et al., 2012; Bonini, 2017), le « *mentalizing network* » (Van Overwalle, 2009; Van Overwalle & Baetens, 2009; Mar, 2011; Molenberghs et al., 2016; Schurz et al., 2014), et le « réseau centré autour de l'amygdale » (LeDoux, 2000; Pessoa, 2008). En effet, l'imprévisibilité intrinsèquement plus grande des stimuli sociaux (Adolphs, 2008) ferait de ce type d'informations des stimuli

hautement « pertinents » et par conséquent très associés au fonctionnement de l'amygdale. Ainsi, elle jouerait un rôle critique dans la détection de ces stimuli « pertinents » ou « socialement saillants », dans le déclenchement d'une réponse émotionnelle, et dans l'influence de l'exécution de comportements sociaux (Haxby et al., 2000; Adolphs et al., 2002; Adolphs, 2010). La détection de ces stimuli implique que l'amygdale intervienne avant tout à un niveau perceptif/attentionnel dans le traitement de la saillance et de l'imprévisibilité des stimuli (Adolphs, 2008).

L'amygdale s'assimile donc à une sorte de « radar » à stimuli sociaux. En agissant sur les réseaux attentionnels fronto-pariétaux, elle module la perception et l'attention en privilégiant les stimuli présentant une pertinence affective (Pourtois 2006). Elle influence ainsi à la fois d'une manière *bottom-up* l'exploration visuelle spontanée via la saillance émotionnelle associée au réseau attentionnel fronto-pariétal ventral (Theeuwes, 2010; Landragin, 2011) afin de faciliter des réponses comportementales face à des stimuli aversifs ou positifs (Kong & Zweifel, 2021), mais aussi d'une manière *top-down* l'exploration visuelle active associée au réseau attentionnel fronto-pariétal dorsal (Vuilleumier et al., 2004; Pessoa, 2008; Mohanty et al., 2009) lors de la recherche d'indices sociaux dans l'environnement. Son fonctionnement consiste en un traitement d'indices de bas niveau associés à la pertinence et à des traitements de haut niveau comme l'évaluation du contexte et des circonstances dans lesquelles un stimulus est rencontré, le tout sous l'influence des objectifs et des capacités de l'observateur (Adolphs, 2008).

Dans le « *face perception network* » le rôle de cette structure consisterait à orienter l'attention rapidement vers le visage, puis vers des caractéristiques spécifiques de ce visage, en particulier dans la région des yeux, afin de lever l'ambiguïté de la signification de l'expression faciale (Adolphs et al., 2005; Spezio et al., 2007; Adolphs, 2010). Le fait que l'attention soit orientée vers les yeux faciliterait la REF des émotions négatives (dont la peur), celles-ci étant

principalement reliées à l'observation de cette zone (Ponari et al., 2012; Schurgin et al., 2014). Ce biais attentionnel généré par l'amygdale est compatible avec son rôle de « détecteur de stimuli pertinents » : la peur et la colère signifiant potentiellement la présence d'un danger proche, cela fait de ces émotions des stimuli plus « pertinents » à détecter et ayant la plus grande valeur adaptative dans la plupart des situations (Sander, 2012). Par conséquent, lorsque les amygdales sont lésées, ce biais est altéré, entraînant une diminution de l'observation spontanée de la région des yeux et donc de la reconnaissance de la peur (Adolphs et al., 2005; Spezio et al., 2007).

Il existe une interaction forte entre le cortex préfrontal (dorsolatéral et ventro-médian en particulier) et l'amygdale. Ainsi, il y a une voie inhibitrice allant du cortex préfrontal dorsolatéral vers l'amygdale afin de contrôler et d'inhiber l'état émotionnel du sujet (Ochsner & Gross, 2005). Il y a aussi une voie inhibitrice allant de l'amygdale vers le cortex préfrontal médian (Dilgen et al., 2013) afin d'influencer le comportement. Par ailleurs, nous avons vu dans la revue de la littérature en **Chapitre 1**, que le cortex préfrontal médian et latéral était impliqué dans l'inhibition de l'auto-perspective et dans la production d'inférences (Ruby & Decety, 2001; Samson, 2005; Frith, 2007). De plus, Decety (2010) a mis en évidence qu'imaginer ce que ressent autrui entraîne une augmentation de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral corrélée à une diminution de l'activité de l'amygdale, alors que s'imaginer soi (dans les mêmes circonstances) à la place d'autrui entraîne une forte augmentation de l'activité de l'amygdale. D'après toutes ces informations, on peut émettre l'hypothèse selon laquelle l'altération de l'amygdale participerait aussi à la perturbation des mécanismes d'inhibition lors de la recherche visuelle d'indices sociaux, et à la perturbation de l'inhibition de l'auto-perspective, accentuant ainsi le biais d'égoцентриté et contribuant aux difficultés de TDE.

Il est intéressant de constater que dans des maladies pour lesquelles le fonctionnement de l'amygdale est altéré, comme la phobie (Larson et al., 2006), la dépression (Pezawas, et al.,

2005), la schizophrénie (Gur et al., 2007) ou encore l'autisme (Adolphs et al., 2008; Dalton et al., 2007), on retrouve une altération de la REF, avec une modification des stratégies d'observation des visages telle qu'une diminution de l'utilisation des informations en provenance des yeux et/ou une augmentation de l'utilisation des informations en provenance de la bouche (Baron-Cohen et al., 1997; Phillips & David, 1997; Streit et al., 1997; Klin et al., 2002; Loughland et al., 2002; Pelphrey et al., 2002; Horley et al., 2003; Spezio et al., 2007; Kellough et al., 2008; Hernandez et al., 2009; Leyman et al., 2011; Jones & Klin, 2013; Duque & Vázquez, 2015). Nos études corroborent ces résultats pour la MA, la MP et la DFT-c, maladies dans lesquelles l'amygdale est également altérée (Piguet et al., 2011a; Poulin et al., 2011; Filoteo et al., 2014).

Toutefois, bien que l'amygdale joue un rôle majeur dans la REF, elle ne paraît pas pour autant indispensable. En effet, la REF d'émotions positives reste normale malgré l'atrophie (Fernandez-Duque et al., 2005) ou la lésion de cette structure (Adolphs & Tranel, 2004), en revanche la REF d'émotions négatives est impactée dans ces deux cas (Adolphs et al., 1994; Fernandez-Duque & Black, 2005). Cependant, nous avons aussi vu que la REF des émotions négatives était possible dans ces populations dès lors que l'attention était guidée de manière *bottom-up* sur les zones clés du visage en augmentant l'intensité des émotions exprimées (Phillips et al., 2010; Kumfor et al., 2011), en « forçant » le regard sur les yeux (Adolphs et al., 2005; Hot et al., 2013), ou en agissant à la fois sur les facteurs *bottom-up* et *top-down* d'orientation de l'attention comme le montre l'étude « *Eye-TAR* » (Polet et al., 2021). Toutes ces données démontrent que la REF est possible même en cas d'amydalectomie et remet en question le rôle de cette structure dans le traitement des informations provenant de la région des yeux (Slessor et al., 2008). L'amygdale ne semble pas non plus indispensable dans la reconnaissance des émotions en général, celles-ci pouvant être reconnues visuellement par l'observation du corps et des mouvements (Atkinson et al., 2007; Grézes et al., 2007), d'autant

plus lorsque les visages ne sont pas visibles (Adolphs & Tranel, 2003) ou à partir d'autres modalités sensorielles comme la prosodie (Adolphs & Tranel, 1999; Bach et al., 2013). L'implication de l'amygdale ne paraît pas non plus strictement nécessaire pour la TDE, des patients avec lésion de cette structure pouvant obtenir des performances normales dans des tâches de faux-pas, de fausses croyances, de détection d'ironies ou de métaphores (Shaw et al., 2004). En fait, d'après l'ensemble de ces constatations, l'amygdale serait majoritairement impliquée dans la cognition sociale en modalité visuelle, plus précisément lorsque des visages sont présents dans l'environnement, ce qui peut expliquer la possibilité de mécanismes compensatoires lorsque cette structure est altérée. Une hypothèse possible serait que ces mécanismes compensatoires seraient possibles en raison des nombreuses connexions qu'entretient l'amygdale avec d'autres structures clés de la cognition sociale (LeDoux, 2000), en particulier avec le cortex orbitofrontal et l'insula via le faisceau unciné (Coad et al., 2020). L'insula est aussi une structure cérébrale connectée à de nombreuses autres structures clés de la cognition sociale (Couto et al., 2013; Hill et al., 2017; Tippett et al., 2018) et, tout comme l'amygdale, elle semble impliquée dans la détection de stimuli pertinents, dans la levée de l'ambiguïté (Adolphs et al., 2000; Tippett et al., 2018), et par conséquent dans la reconnaissance d'émotions négatives (Fischer et al., 2005). Le cortex orbitofrontal assurerait un rôle similaire à ces structures, le déficit de reconnaissance des émotions négatives dans la DFT-c étant corrélé à l'atrophie du cortex orbitofrontal et de l'amygdale (Fernandez-Duque & Black, 2005). Enfin, une étude récente a également mis en évidence une diminution de la reconnaissance des émotions négatives par atteinte du faisceau unciné (Takahashi et al., 2020). D'après cette dernière constatation, on peut déduire que la détection de la pertinence, la levée d'ambiguïté et l'orientation de l'attention vers la région des yeux afin de faciliter la reconnaissance des émotions négatives, ne dépendrait pas d'une structure spécifique (amygdale, insula ou cortex orbitofrontale), mais résulterait plutôt de l'activité de multiples structures organisées en réseau

par le faisceau unciné (reliant le cortex préfrontal, le lobe temporal et l'insula), et en interaction avec d'autres réseaux cérébraux comme les réseaux attentionnels fronto-parietal ventral et dorsal en particulier.

3. LIMITES

La principale limite de nos travaux est liée à nos effectifs, le nombre de participants par groupe étant réduit pour plusieurs raisons. Tout d'abord, s'agissant d'un recrutement monocentrique, au Centre Mémoire du CHPG, les difficultés ont principalement concerné le groupe DFT-c. Cette maladie ne représente que 5% des démences au-delà de 65 ans (Ratnavalli et al., 2002) et la fréquence de patients suivis et diagnostiqués au sein du Centre Mémoire y est très faible. Nos objectifs d'inclusion pour cette population, à savoir 20 participants pour l'étude « *Eye-ToM* » et pour l'étude « *Eye-Empath* », n'ont pas pu être remplis. A moindre mesure, nous avons aussi rencontré des difficultés de recrutement pour les groupes Contrôles des études « *Eye-ToM* » et « *Eye-Empath* ». En effet, parmi la file active des patients ou des aidants familiaux suivis au Centre Mémoire, il fut difficile de trouver suffisamment de personnes qui répondent aux critères d'inclusion et qui permettent de construire un groupe Contrôle apparié à nos groupes pathologiques au niveau des facteurs socio-démographiques (âge, sexe et niveau d'étude). Par ailleurs, nous nous sommes aussi heurtés au refus de participer de certaines personnes du fait des contraintes liées à la durée de passation des différentes expérimentations : deux heures étaient nécessaires pour la réalisation des évaluations et des paradigmes des études « *Eye-ToM* » et « *Eye-Empath* » ; et pour l'étude « *Eye-TAR* » les participants MA devaient être disponibles pour deux séances d'une heure par semaine pendant six semaines. Enfin, en raison de la pandémie de la COVID-19, nous avons dû stopper prématurément en mars 2020 le recrutement de nos participants pour l'études « *Eye-TAR* ». Ainsi, seulement deux groupes de

couples « patient MA/aidant familial » ont pu être constitués, et le re-test à distance du groupe ayant eu des séances de type stimulation cognitive n'a pas pu avoir lieu.

Par conséquent, nous avons adapté notre méthodologie statistique en utilisant des tests non paramétriques et en appliquant la correction de Holm plutôt que la correction de Bonferroni sur les valeurs de p (étude « *Eye-ToM* »), voire pas de correction du tout (études « *Eye-Empath* » et « *Eye-TAR* ») conformément à certains auteurs (Bender and Lange, 1999; Perneger, 1998). Néanmoins, nos résultats doivent être confirmés avec des effectifs plus large et par l'utilisation de tests statistiques paramétriques plus puissants.

Une autre limite de ce travail est liée aux conditions de passation des évaluations de la cognition sociale. Tout d'abord, le dispositif que nous avons utilisé, à savoir un Mobile EyeBrainT2[®], imposait au participant de rester strictement immobile, la tête stabilisée dans une mentonnière, pendant la passation des paradigmes expérimentaux (REF pour « *Eye-ToM* » et « *Eye-TAR* », observation du tableau pour « *Eye-Empath* »). Ensuite, les tests de cognition sociale s'avèrent eux aussi peu écologiques. Ainsi l'évaluation de la REF et de la TDE/empathie s'appuie sur des photographies en noir et blanc d'une part, et sur l'observation d'un tableau d'autre part. Ce matériel est à la fois statique et suscite uniquement la modalité visuelle. Or, comme l'expression faciale implique le mouvement (Ekman, 1994), l'utilisation de matériel dynamique, comme le Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (ADFES) par exemple, serait plus écologique (Van der Schalk et al., 2011) et favoriserait de meilleures performances de REF (Wehrle et al., 2000). L'ajout d'informations visuelles supplémentaires, telle que la possibilité de voir la posture du corps en entier, ou provenant d'autres modalités (comme la prosodie), tout en utilisant un dispositif d'*eye-tracking* laissant l'individu libre de ses mouvements, rendrait ce type d'évaluation encore plus écologique.

Une dernière limite concerne l'utilisation d'auto-questionnaires auprès de populations atteintes de maladies neurodégénératives. En effet, l'évaluation de l'empathie s'appuie

généralement sur des auto-questionnaires comme l'EQ (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004) ou l'Interpersonal Reactivity Index (Davis, 1980; 1983). Ces derniers paraissent peu adaptés aux populations dont les capacités de métacognition sont altérées comme dans la DFT-c ou la MA (Rosen et al., 2014), et conduirait à une surestimation de leurs capacités (Murphy & Lilienfeld, 2019). Ainsi, l'utilisation de marqueurs physiologiques d'empathie comme la réponse électrodermale, le rythme cardiaque ou encore la tension musculaire, auraient probablement été plus adaptés dans l'étude « *Eye-Empath* ».

4. PERSPECTIVES

Nos travaux ont montré que stratégies d'explorations visuelles, cognition sociale et troubles du comportement étaient liés. Ils ont aussi mis en évidence qu'une remédiation de la REF était possible dans la MA et qu'elle entraînait une modification des stratégies de balayage visuel des visages émotionnels avec pour conséquence une diminution des TDC et de l'épuisement de l'aidant familial.

D'après les résultats de l'étude « *Eye-TAR* » et de Garcia-Casal et al. (2017), nous pouvons affirmer qu'il est possible d'améliorer les capacités de REF dans la MA en utilisant des programmes de remédiation comme le TAR (Frommann et al., 2003). Ce type de prise en charge s'appuie sur une présentation didactique des différentes émotions faciales et sur la manière de les reconnaître afin d'explicitier ce type de traitement (métacognition). Elle s'appuie aussi sur des techniques d'apprentissage comme l'estompage, l'apprentissage sans erreurs et la récupération espacée. L'estompage est une procédure qui consiste à diminuer progressivement l'aide apportée (Vallat-Azouvi & Le Bornec, 2013). L'apprentissage sans erreur organise l'apprentissage de sorte à éviter la production d'erreurs, les patients avec des troubles mnésiques ayant tendance à reproduire des erreurs déjà commises (Erkes et al., 2009). Enfin, la récupération espacée repose sur l'augmentation de l'intervalle de temps de rappel d'une

information jusqu'à son maintien en mémoire à long terme (Erkes et al., 2009). Ces techniques sont traditionnellement utilisées de manière conjointe auprès de personnes atteintes de maladies neurodégénératives, à des stades légers à modérés, pour apprendre de nouvelles connaissances sémantiques, de nouvelles habiletés procédurales, ou de nouvelles informations épisodiques (Erkes et al., 2009; Vallat-Azouvi & Le Bornec, 2013; Small & Cochrane, 2020). Nos résultats montrent que ces techniques peuvent s'appliquer à des domaines cognitifs autres que la mémoire, comme la cognition sociale ou les fonctions attentionnelles, avec des résultats qui se maintiennent dans le temps malgré la problématique dégénérative de ces maladies.

Bien que nos résultats doivent être confirmés avec des effectifs plus importants, nos travaux permettent d'envisager une nouvelle prise en charge des TDC et de l'épuisement de l'aidant de personnes atteintes de la MA. L'amélioration des capacités de REF a probablement permis d'améliorer les capacités de communication (Kordsachia et al., 2017) et par conséquent la qualité des relations entre la personne malade et son aidant (Carton et al., 1999; Kornreich et al., 2002; Hofer et al., 2009; Janssens et al., 2012; Kordsachia et al., 2017). Elle a aussi permis de diminuer significativement les TDC, principale source du fardeau de l'aidant (Finkel et al., 1996; Andrieu et al., 2003; Boutoleau-Bretonnière & Vercelletto, 2009). De façon intéressante, la remédiation avec le TAR a principalement eu pour effet de diminuer les TDC productifs (irritabilité) et l'apathie, ces derniers étant les TDC les plus associés au déficit de REF (Kempnich et al., 2018) et au fardeau de l'aidant (De Vugt et al., 2006; Cheng, 2017). Il est probable que la diminution du stress de l'aidant, consécutive à l'amélioration de sa relation avec le proche malade, lui a permis d'améliorer également ses propres capacités de REF (Martinez et al., 2018) et de TDE (Formica et al., 2020), et par conséquent ses capacités de gestion des TDC (Martinez et al., 2018; Formica et al., 2020). Il est possible aussi que les résultats obtenus auprès des aidants des participants ayant bénéficié du TAR ne découlent pas uniquement de la prise en charge de leurs proches. En effet, bien que ces aidants n'aient pas

participé eux-mêmes aux séances, ils ont été sensibilisés à la cognition sociale au moment de l'inclusion dans l'étude et tout au long de la prise en charge (les participants ayant des exercices à faire à leur domicile d'une séance à l'autre). Les aidants des participants du groupe MA-TAR ayant fortement adhéré à cette approche, il est probable qu'ils aient indirectement bénéficié eux-aussi d'une stimulation de la cognition sociale. Ainsi, outre la perspective de mettre en place ce type de prise en charge en soins courants pour les personnes atteintes de MA, il semblerait pertinent d'inclure également l'aidant familial avec des séances de remédiation de la REF qui lui seraient dédiées.

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour, d'une part, confirmer les résultats de l'étude « *Eye-TAR* » auprès de personnes atteintes de MA et de leurs aidants familiaux, et d'autre part, pour élargir cette prise en charge à d'autres maladies neurodégénératives comme la MP et la DFT-c. Cette prise en charge pourrait être particulièrement adaptée pour ces deux maladies, la désinhibition et l'apathie étant les TDC les plus fréquents dans la DFT-c (Mendez et al., 2008; Schroeter et al., 2011; Ibáñez & Manes, 2012; Quaranta et al., 2012; Santamaria-Garcia et al., 2016; Ranasinghe et al., 2016) et l'apathie étant le TDC le plus fréquent dans la MP (Weintraub et al., 2015). A plus large échelle, au regard de la diminution du niveau de fardeau, ce type de prise en charge permettrait d'améliorer l'état de santé de l'aidant familial (Martinez et al., 2018; Formica et al., 2020), de diminuer sa vulnérabilité à développer des troubles cognitifs (Vitaliano et al., 2011) et de retarder l'institutionnalisation du proche malade. Une étude longitudinale auprès de ces populations permettrait de tester ces hypothèses.

CONCLUSION

Les résultats de notre travail de thèse confirment l'existence d'un lien entre stratégies d'exploration visuelle, cognition sociale et comportement dans les maladies neurodégénératives. Les déficits de REF et de TDC observés sont associés à des perturbations des mécanismes *bottom-up* et *top-down* d'orientation de l'attention sur les stimuli sociaux. La modification des stratégies d'observation des visages exprimant une émotion entraîne une augmentation des performances de REF, une diminution des TDC et par conséquent une amélioration de la relation entre la personne atteinte de la MA et son aidant familial.

Nos travaux illustrent également que la remédiation de la cognition sociale auprès de personnes atteintes de MA est possible, malgré les troubles mnésiques et le caractère évolutif de la maladie. En effet, la plupart du temps, la prise en charge neuropsychologique des personnes atteintes de MA consiste à acquérir de nouvelles routines d'action ou de nouvelles informations sémantiques, et/ou à stimuler la cognition de manière globale. Or, dès lors que des techniques adéquates sont appliquées, comme la récupération espacée, l'apprentissage sans erreur ou l'estompage, il semblerait qu'elles puissent contribuer à la réhabilitation d'autres fonctions cognitives comme la cognition sociale ou les fonctions attentionnelles.

Enfin ce travail de thèse propose une nouvelle piste de prise en charge des TDC et du fardeau de l'aidant de personnes atteintes de maladies neurodégénératives. Par l'utilisation d'un programme de remédiation de la REF, cette prise en charge viserait à modifier les stratégies d'exploration visuelle des patients en s'appuyant sur l'*eye-tracking* pour objectiver les progrès. Elle intégrerait aussi pleinement l'aidant familial pour qu'il puisse lui aussi améliorer ses capacités de cognition sociale, être plus à même de gérer les TDC et diminuer sa vulnérabilité. La finalité serait d'améliorer la qualité de la relation aidant/malade afin de prévenir l'épuisement de l'aidant et de retarder l'institutionnalisation. Une étude longitudinale menée auprès de patients atteints de maladies neurodégénératives et de leurs aidants familiaux pourrait valider ce type d'approche.

RÉFÉRENCE

-
- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 289, 18-22.
- Aarsland, D., & Kramberger, M. G. (2015). Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 5, 659–667.
- 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 neurlogy. *Journal of Neuropsychology*, 5, 39–55.
- Abbruzzese, L., Magnani, N., Robertson, I. H. & Mancuso, M. (2019). Age and Gender Differences in Emotion Recognition. *Frontiers in Psychology*, 10, 2371. doi:10.3389/fpsyg.2019.02371
- Achim, A. M., Guitton, M., Jackson, P. L., Boutin, A., & Monetta, L. (2013). On what ground do we mentalize? Characteristics of current tasks and sources of information that contribute to mentalizing judgments. *Psychological Assessment*, 25, 117-26.
- Achim, A. M., Sutliff, S., Samson, C., Montreuil, T. C., & Lecompte, T. (2016). Attribution bias and social anxiety in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 4, 1-3.
- Achim, A. M., Thibaudeau, É., Haesebaert, F., Parent, C., Cellard, C., & Cayouette, A. (2020). La cognition sociale : construits, évaluation et pertinence clinique. *Revue de Neuropsychologie*, 12(1), 46-69. doi:10.1684/nrp.2020.0537
- Adams, R. B. Jr., Rule, N. O., Franklin, R. G. Jr., Wang, E., Stevenson, M. T., Yoshikawa, S., Nomura, M., Sato, W., Kveraga, K., & Ambady, N. (2010). Cross-cultural reading the mind in the eyes: an fMRI investigation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(1), 97-108. doi: 10.1162/jocn.2009.21187.
- 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. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.08.001.

-
- Adolfi, F., Couto, B., Richter, F., Decety, J., Lopez, J., Sigman, M., ..., Ibáñez, A. (2017). Convergence of interoception, emotion, and social cognition: A twofold fMRI meta-analysis and lesion approach. *Cortex*, 88, 124-142. doi: 10.1016/j.cortex.2016.12.019.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H. & Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 372, 669–672.
- Adolphs, R., Schul, R., & and Tranel, D. (1998). Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 12(2), 253–258.
- Adolphs, R. (1999). The Human Amygdala and Emotion. *The Neuroscientist*, 5(2), 125-137. doi:10.1177/107385849900500216
- Adolphs, R., & Tranel, D. (1999). Intact recognition of emotional prosody following amygdala damage. *Neuropsychologia*, 37(11), 1285-92. doi: 10.1016/s0028-3932(99)00023-8.
- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., & Damasio, A. R. (2000). A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *The Journal of Neuroscience*, 20(7), 2683-90. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-07-02683.2000.
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 169–177. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00301-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00301-X)
- Adolphs, R., Baron-Cohen, S., & Tranel, D. (2002). Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(8), 1264–1274.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165-78. doi: 10.1038/nrn1056.
- Adolphs, R., & Tranel, D. (2003). Amygdala damage impairs emotion recognition from scenes only when they contain facial expressions. *Neuropsychologia*, 41, 1281–1289.

-
- Adolphs, R., & Tranel, D. (2004). Impaired recognition of sadness but not happiness following amygdala damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*, 453–462.
- Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., Schyns, P., & Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, *433*, 68–72.
- Adolphs, R., & Spezio, M. (2006). Role of the amygdala in processing visual social stimuli. *Progress in Brain Research*, *156*(6), 363–378. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)56020-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)56020-0)
- Adolphs, R. (2008). Fear, faces, and the human amygdala. *Current Opinion in Neurobiology*, *18*(2), 166–72. doi: 10.1016/j.conb.2008.06.006. Epub 2008 Aug 12.
- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual Review of Psychology*, *60*(1), 693–716.
- Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*(1), 42–61.
- Agosta, F., Pievani, M., Geroldi, C., Copetti, M., Frisoni, G. B., & Filippi, M. (2012). Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiology of Aging*, *33*(8), 1564–78. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.007.
- Alahyane, N., Salemme, R., Urquizar, C., Cotti, J., Guillaume, A., Vercher, J. L., & Pelisson, D. (2007). Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Research*, *1135*(1), 107–121.
- Albert, M. S., Cohen, C., & Koff, E. (1991). Perception of affect in patients with dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, *48*(8), 791–5. doi: 10.1001/archneur.1991.00530200027013.
- Alegre, M., Guridi, J., & Artieda, J. (2011). The mirror system, theory of mind and Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *310*(1–2), 194–6. doi: 10.1016/j.jns.2011.07.030.

-
- Allain, P., Aubin, G., & Le Gal, D. (2012). *Cognition sociale et neuropsychologie*. Marseille : Solal.
- Allender, J., & Kaszniak, A. W. (1989). Processing of emotional cues in patients with dementia of the Alzheimer's type. *The International Journal of Neuroscience*, 46(3-4), 147-55. doi: 10.3109/00207458908986252.
- Alonso-Recio, L., Serrano, J. M., & Martín, P. (2014). Selective attention and facial expression recognition in patients with Parkinson's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29(4), 374–384. <https://doi.org/10.1093/arclin/acu018>
- Ameis, S. H., & Catani, M. (2015) Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in autism spectrum disorder. *Cortex*, 62, 158–181.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition text revised. (DSM IV-TR)*. American Psychiatric Association. Washington DC.
- Amodio, D. M., Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(4), 268.
- Anderson, E. J., & Rees, G. (2011). Neural correlates of spatial orienting in the human superior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 106(5), 2273–2284. <https://doi.org/10.1152/jn.00286.2011>
- Andrieu, S., Balardy, L., Gillette-Guyonnet, S., Bocquet, H., Cantet, C., Albarède, J. L., ..., Grand, A. (2003). Charge ressentie par les aidants informels de patients atteints de la maladie d'Alzheimer au sein de l'étude REAL.FR: méthode de mesure et facteurs associés. *La Revue de médecine interne*, 24(3), 351-359. doi: 10.1016/s02488663(03)80695-1.
- Apperly, I. A., Samson, D., Chiavarino, C., Humphreys, G. W. (2004). Frontal and temporo-parietal lobe contributions to theory of mind: neuropsychological evidence from a false-

-
- belief task with reduced language and executive demands. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*, 1773–84. doi:10.1162/0898929042947928.
- Apperly, I.A., Samson, D., & Humphreys, G. W. (2009). Studies of adults can inform accounts of theory of mind development. *Developmental Psychology*, *45*, 190-201.
- Archibald, N. K., Hutton, S. B., Clarke, M. P., Mosimann, U. P., & Burn, D.J. (2013). Visual exploration in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Brain*, *136*, 739–750. <https://doi.org/10.1093/brain/awt005>
- Argaud, S., Delplanque, S., Houvenaghel, J. F., Auffret, M., Duprez, J., Vérin, M., ..., & Sauleau, P. (2016). Does Facial Amimia Impact the Recognition of Facial Emotions? An EMG Study in Parkinson's Disease. *PloS one*, *11*(7), article e0160329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160329>.
- Argaud, S., Vérin, M., Sauleau, P., & Grandjean, D. (2018). Facial emotion recognition in Parkinson's disease: A review and new hypotheses. *Movement Disorders*, *33*(4), 554-567. doi: 10.1002/mds.27305.
- Ariatti, A., Benuzzi, F., & Nichelli, P. (2008). Recognition of emotions from visual and prosodic cues in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, *29*(4), 219-27. doi: 10.1007/s10072-008-0971-9.
- Arizpe, J., Kravitz, D. J., Yovel, G., & Baker, C. I. (2012). Start position strongly influences fixation patterns during face processing: Difficulties with eye movements as a measure of information use. *PLoS ONE*, *7*(2), article e31106. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0031106>.
- Armstrong, T., & Olatunji, B. O. (2012). Eye tracking of attention in the affective disorders: a meta-analytic review and synthesis. *Clinical Psychology Review*, *32*(8), 704-23. doi: 10.1016/j.cpr.2012.09.004.

-
- Assogna, F., Pontieri, F. E., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2008). The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *European Neuropsychopharmacology*, *18*(11), 835-48. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.004
- Assogna, F., Pontieri, F. E., Cravello, L., Peppe, A., Pierantozzi, M., Stefani, A., ..., & Spalletta, G. (2010). Intensity-dependent facial emotion recognition and cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(5), 867-76. doi: 10.1017/S1355617710000755.
- Atkinson, A. P., Heberlein, A. S., & Adolphs, R. (2007). Spared ability to recognise fear from static and moving whole-body cues following bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, *45*, 2772-2782.
- Avenanti, A., Buetti, D., Galati, G., Aglioti, S. M. (2005). Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nature Neuroscience*, *8*, 955–960. <https://doi.org/10.1038/nn1481>
- Bach, D. R., Hurlemann, R., & Dolan, R. J. (2013). Unimpaired discrimination of fearful prosody after amygdala lesion. *Neuropsychologia*, *51*(11), 2070–2074. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.07.005>
- Baez, S., Manes, F., Huepe, D., Torralva, T., Fiorentino, N., Richter, F., ..., Ibanez, A. (2014). Primary empathy deficits in frontotemporal dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 262. doi: 10.3389/fnagi.2014.00262.
- Baez, S., Morales, J. P., Slachevsky, A., Torralva, T., Matus, C., Manes, F., & Ibanez, A. (2016a). Orbitofrontal and limbic signatures of empathic concern and intentional harm in the behavioral variant frontotemporal dementia. *Cortex*, *75*, 20-32. doi: 10.1016/j.cortex.2015.11.007.
- Baez, S., Kanske, P., Matallana, D., Montañes, P., Reyes, P., Slachevsky, A., ..., & Ibanez, A. (2016b). Integration of Intention and Outcome for Moral Judgment in Frontotemporal

-
- Dementia: Brain Structural Signatures. *Neurodegenerative Diseases*, 16(3-4), 206-17. doi: 10.1159/000441918.
- Baez, S., Pinasco, C., Roca, M., Ferrari, J., Couto, B., García-Cordero, I., ..., & Torralva T. (2019). Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder. *Neuropsychologia*, 126, 159-169. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.012.
- 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), 2121-8. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.020.
- Bahill, A. T., Clark, M. R., & Stark, L. (1975). The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Mathematical biosciences*, 24, 191-204.
- 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, 219-26.
- Ballard, D., Hayhoe, M., & Pelz, J. (1995). Memory representations in natural tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 66–80.
- Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., ..., & Tovee, M. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, 59(11), 1714-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000036908.39696.fd.
- Baluch, F., & Itti, L. (2011). Mechanisms of Top-Down Attention. *Trends in Neuroscience*, 34(4), 210-24.
- Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *Lancet*, 386(10004), 1672-82. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4.

-
- Banissy, M. J., Garrido, L., Kusnir, F., Duchaine, B., Walsh, V., & Ward, J. (2011). Superior Facial Expression, But Not Identity Recognition, in Mirror-Touch Synesthesia. *Journal of Neuroscience*, *31*(5), 1820–1824. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5759-09.2011>
- Bargagli, A., Fontanelli, E., Zanca, D., Castelli, I., Rosini, F., Maddii, S., ... & Rufa, A. (2020). Neurophthalmologic and Orthoptic Ambulatory Assessments Reveal Ocular and Visual Changes in Patients With Early Alzheimer and Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *11*, article 577362. doi: 10.3389/fneur.2020.577362.
- Barlassina, L. (2013). Simulation is not enough: a hybrid model of disgust attribution on the basis of visual stimuli. *Philosophical Psychology*, *26*, 401–419.
- 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. doi:Doi 10.1080/713756761.
- Baron-Cohen, S. (2001). Theory of mind and autism: A review. *International Review of Research in Mental Retardation*, *23*, 169-84.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The 'Reading the Mind in the Eyes' Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *42*, 241–251.
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *34*, 163-175.
- Barrett, L. F., & Satpute, A. B. (2013). Large-scale brain networks in affective and social neuroscience: towards an integrative functional architecture of the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*, article 361e372.
- Bassett, D.S., & Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature Neuroscience*, *20*, 353–364.

-
- 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>
- Bastin, C. (2018). Le réseau cérébral par défaut : un repos qui n'en est pas un. *Revue de Neuropsychologie*, 10(3), 232-8. doi:10.1684/nrp.2018.0469
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., ..., & Morris, J. C. (2012). Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 367(9), 795-804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753.
- Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Weir, W. S. Staton, R. D., Monson, N., & Beatty, A. (1989). Affective judgments by patients with Parkinson's disease or chronic progressive multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 27, 361–364. doi.org/10.3758/BF03334628
- Beaudry, O., Roy-Charland, A., Perron, M., Cormier, I., & Tapp, R. (2014). Featural processing in recognition of emotional facial expressions. *Cognition and Emotion*, 28(3), 416–432.
- Bediou, B., Ryff, I., Mercier, B., Milliery, M., Hénaff, M. A., D'Amato T., Bonnefoy, M., Vighetto, A., & Krolak-Salmon, P. (2009). Impaired social cognition in mild Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22(2), 130–40.
- Beer, J. S., John, O. P., Scabini, D., & Knight, R. T. (2006). Orbitofrontal cortex and social behavior: integrating self-monitoring and emotion-cognition interactions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(6), 871-9. doi: 10.1162/jocn.2006.18.6.871.
- Bek, J., Poliakoff, E., & Lander, K. (2020). Measuring emotion recognition by people with Parkinson's disease using eye-tracking with dynamic facial expressions. *Journal of Neuroscience Methods*, 331, article 108524.

-
- Belkhiria, C., Vergara, R. C., Martinez, M., Delano, P. H., & Delgado, C. (2021). Neural links between facial emotion recognition and cognitive impairment in presbycusis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. doi: 10.1002/gps.5501
- Bender, R., & Lange, S. (1999). Multiple Test Procedures Other Than Bonferroni's Deserve Wider Use. *The British Medical Journal*, 318, 600-600.
- Benton, A., & Sivan, A. S. (1993). Disturbances of the body schema. In K. M. Heilman & E. Valenstein (Eds.), *Clinical neuropsychology* (pp. 123–140). Oxford University Press.
- Benton AL, Sivan AB, Hamsher K, Varney, N. R. & Spreen, O. (1994). *Contributions to Neuropsychological Assessment*. New York, Oxford University Press.
- 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>
- 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), 972-85. doi: 10.1017/S1355617712001300.
- Bertoux, M., De Souza, L. C., Sarazin, M., Funkiewiez, A., Dubois, B., & Hornberger, M. (2015). How preserved is emotion recognition in Alzheimer disease compared with behavioral variant frontotemporal dementia? *Alzheimer Disease et Associated Disorders*, 29(2), 154–157.
- Bichot, N. P., & Schall, J. D. (2002). Priming in macaque frontal cortex during popout visual search: feature-based facilitation and location-based inhibition of return. *The Journal of Neuroscience*, 22(11), 4675-85. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-11-04675.2002.

-
- Binnewijzend, M. A., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E., Wink, A. M., van der Flier, W. M., Tolboom, N., ..., & Barkhof, F. (2012). Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 2018-28. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.003.
- Birch, S. A. J., & Bloom, P. (2007) The Curse of Knowledge in Reasoning About False Belief. *Psychological Science*, 18, 382–386.
- Birmingham, E., Svard, J., Kanan, C., & Fischer, H. (2018). Exploring emotional expression recognition in aging adults using the Moving Window Technique. *PLoS ONE*, 13(10), article e0205341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205341>
- Bisley, J. W., & Goldberg, M. E. (2010). Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 33, 1–21.
- Blair, R. J. R., Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., & Dolan, R. J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122, 883-93.
- Blair, R. J. R., & Cipolotti, L. (2000). Impaired social response reversal. A case of 'acquired sociopathy'. *Brain*, 123(6), 1122-41. doi: 10.1093/brain/123.6.1122
- 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, 698–718.
- Blennow, K., Mattsson, N., Schöll, M., Hansson, O., & Zetterberg, H. (2015). Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36, 297–309. doi: 10.1016/j.tips.2015.03.002
- Blonder, L. X., Gur, R. E., & Gur, R. C. (1989). The effects of right and left hemiparkinsonism on prosody. *Brain and Language*, 36(2), 193-207. doi: 10.1016/0093-934x(89)90061-8.

-
- Bodden, M. E., Dodel, R., & Kalbe, E. (2010a). Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: a systematic review. *Movement Disorders*, 25(1), 13-27. doi: 10.1002/mds.22818.
- Bodden, M. E., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., Cabanel, N., Eggert, K. M., Unger, M. M., ..., & Kalbe E. (2010b). *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(7), 466–470. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.04.014.
- Bologna, M., Fabbrini, G., Marsili, L., Defazio, G., Thompson, P. D., & Berardelli, A. (2013). Facial bradykinesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(6), 681-5. doi: 10.1136/jnnp-2012-303993.
- Boord, P., Madhyastha, T. M., Askren, M. K., & Grabowski, T. J. (2016). Executive attention networks show altered relationship with default mode network in PD. *NeuroImage: Clinical*, 13, 1-8. doi: 10.1016/j.nicl.2016.11.004.
- Bora, E., Eryavuz, A., Kayahan, B., Sungu, G., & Veznedaroglu, B. (2006). Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Research*, 145(2-3), 95-103. doi: 10.1016/j.psychres.2005.11.003.
- Bora, E., Walterfang, M., & Velakoulis, D. (2015a). Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(7), 714-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-309445.
- Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis. (2015b). Theory of mind in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 292(1), 515–520. doi: 10.1016/j.bbr.2015.07.012.
- Borji, A., Sihite, D. N., & Itti, L. (2013). What stands out in a scene? A study of human explicit saliency judgment. *Vision Research* 91, 62–77. dx.doi.org/10.1016/j.visres.2013.07.016.

-
- 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.
- Boucher, O., Citherlet, D., Ghaziri, J., Hébert-Seropian, B., Von Siebenthal, Z. & Nguyen, D. (2017). Insula : neuropsychologie du cinquième lobe du cerveau. *Revue de neuropsychologie*, *3*(3), 154-161. <https://doi.org/10.3917/rne.093.0154>
- Bourgeois, A., Chica, A. B., Migliaccio, R., Thiebaut de Schotten, M., & Bartolomeo, P. (2012). Cortical control of inhibition of return: evidence from patients with inferior parietal damage and visual neglect. *Neuropsychologia*, *50*(5), 800-9. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.014.
- Bourgeois, A., Chica, A. B., Valero-Cabré, A., & Bartolomeo, P. (2013). Cortical control of Inhibition of Return: exploring the causal contributions of the left parietal cortex. *Cortex*, *49*(10), 2927-34. doi: 10.1016/j.cortex.2013.08.004.
- Boutoleau-Bretonnière, C., & Vercelletto, M. (2009). Fardeau de l'aidant dans la pathologie démentielle : lien avec les activités de la vie quotidienne et les troubles psycho-comportementaux. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, *7*(1), 15-20.
- Braadbaart, L., de Grauw, H., Perrett, D. I., Waiter, G. D., & Williams, J. H. G. (2014). The shared neural basis of empathy and facial imitation accuracy. *NeuroImage*, *84*, 367–375. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.061>
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *25*(1), 49–59.

-
- Breiter, H. C., Etcoff, N. L., Whalen, P. J., Kennedy, W. A., Rauch, S. L., Buckner, R. L., ..., Rosen, B. R. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, *17*(5), 875-87. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80219-6
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*, 277–290. doi: 10.1016/j.tics.2010.04.004.
- Brioschi Guevara, A., Knutson, K. M., Wassermann, E. M., Pulaski, S., Grafman, J., & Krueger, F. (2015). Theory of mind impairment in patients with behavioural variant fronto-temporal dementia (bv-FTD) increases caregiver burden. *Age and Ageing*, *44*(5), 891-5. doi: 10.1093/ageing/afv059.
- Brosigole, L., Kurucz, J., Plahovinsak, T. J., Sprotte, C., & Haveliwala, Y. A. (1983). Facial- and postural-affect recognition in senile elderly persons. *International Journal of Neuroscience*, *22*, 37-45.
- Brosigole, L., & Weisman, J. (1995). Mood recognition across the ages. *The International Journal of Neuroscience*, *82*(3–4), 169–189.
- Brucker, C. (2017). Is there a relationship between art and theory of mind? A review of findings [thèse]. New York: SUNY Polytechnic Institute, p.1-12.
- Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*, 49-57.
- Buffalo, E. A., Fries, P., Landman, R., Liang, H., & Desimone, R. (2010). A backward progression of attentional effects in the ventral stream. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(1), 361-5. doi: 10.1073/pnas.0907658106.

-
- Buhl, C., Stokholm, J., & Gade, A. (2013). Clinical utility of short social cognitive tests in early differentiation of behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 376-85. doi: 10.1159/000355123.
- 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, 663-72.
- Burnham, H. & Hogervorst, E. (2004). Recognition of facial expressions of emotion by patients with dementia of the Alzheimer type. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18(1), 75–79.
- Buschman, T. & Miller, E. (2007) Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*, 315, 1860–1862.
- Buxton, S., Tippett, L.J., & Macdonald, L. (2011). Impact of parkinson's disease on social relationships. *Brain Impairment*, 12, 18–19.
- Cabeza R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1):85-100. doi: 10.1037//0882-7974.17.1.85.
- Cadieux, N. L., & Greve, K. W. (1997). Emotion processing in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 411-9.
- Caekebeke, J. F., Jennekens-Schinkel, A., van der Linden, M. E., Buruma, O. J., & Roos, R. A. (1991). The interpretation of dysprosody in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54(2), 145-8. doi: 10.1136/jnnp.54.2.145.
- Calder, A. J., Young, A. W., Rowland, D., Perrett, D. I., Hodges, J. R., & Etcoff, N. L. (1996). Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: Differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology*, 13(5), 699–745.
- Calder, A. J., Lawrence, A. D., & Young, A. W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 352–363. doi: 10.1038/35072584

-
- Calder, A. J., Keane, J., Manly, T., Sprengelmeyer, R., Scott, S., ... & Young, A. W. (2003). Facial expression recognition across the adult life span. *Neuropsychologia*, *41*(2), 195-202.
- Calder, A. J., & Young, A. W. (2005). Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*, 641-651.
- Calvo, M. G., Nummenmaa, L., & Avero, P. (2008). Visual search of emotional faces. Eye-movement assessment of component processes. *Journal of Experimental Psychology: General*, *55*, 359-370.
- Calvo, M. G., Fernández-Martín, A., Gutiérrez-García, A., & Lundqvist, D. (2018). Selective eye fixations on diagnostic face regions of dynamic emotional expressions: KDEF-dyn database. *Scientific Reports*, *8*, article 17039. doi.org/10.1038/s41598-018-35259-w.
- Campbell, M. C., Koller, J. M., Snyder, A. Z., Buddhala, C., Kotzbauer, P. T., & Perlmutter, J. S. (2015). CSF proteins and resting-state functional connectivity in Parkinson disease. *Neurology*, *84*(24), 2413-21. doi: 10.1212/WNL.0000000000001681.
- Cancelliere, A. E., & Kertesz, A. Lesion localization in acquired deficits of emotional expression and comprehension. *Brain and Cognition*, *13*, 133-47.
- Cañigueral, R., & Hamilton, A. F. C. (2019). The Role of Eye Gaze During Natural Social Interactions in Typical and Autistic People. *Frontiers in Psychology*, *10*, 560.
- 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>
- Carton, J. S., Kessler, E. A. & Pape, C. L. (1999). Nonverbal Decoding Skills and Relationship Well-Being in Adults. *Journal of Nonverbal Behavior* *23*, 91–100. <https://doi.org/10.1023/A:1021339410262>

-
- Carvalho, C., Paris, M., Lemos, M., & Peixoto, B. (2014). Assessment of facial emotions recognition in aging and dementia. The development of a new tool. *Biomedicine & Aging Pathology*, 4(2), 91–94.
- Casebeer, W. D. (2003). Moral cognition and its neural constituents. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 840-6.
- Caspers, S., Zilles, K., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *NeuroImage*, 50(3), 1148–1167. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.112>
- Castelli, I., Baglio, F., Blasi, V., Alberoni, M., Falini, A., Liverta-Sempio, O. ... & Marchetti, A. (2010). Effects of aging on mindreading ability through the eyes: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 48, 2586-2594.
- Castet, E. (2010). *Perception of Intra-saccadic Motion*. In Iig U. J. & Masson G. S. (Eds.), *Dynamics of Visual Motion Processing. Neuronal, Behavioral, and Computational Approaches*: Springer US. pp. 213-238.
- Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Crespi, C., Iannaccone, S., Corbo, M., ... & Cappa, S. F. (2014). Emotional empathy in amyotrophic lateral sclerosis: a behavioural and voxel-based morphometry study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 15(1-2), 21-9. doi: 10.3109/21678421.2013.785568.
- Chaby, L., & Narme, P. (2009). La reconnaissance des visages et de leurs expressions faciales au cours du vieillissement normal et dans les pathologies neurodégénératives. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 7, 31—42.
- Chaby, L. (2012). Émotions et perception à l'épreuve de l'âge. *Cerveau & Psycho*, 53.
- Chaby, L., Luherne-du Boullay, V., Chetouani, M. & Plaza, M. (2015). Compensating for age limits through emotional crossmodal integration. *Frontiers in Psychology*, 6,691. doi:10.3389/fpsyg.2015.00691

-
- 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*, article 548. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00548
- Chainay, H., Gaubert, F. (2020). Affective and cognitive theory of mind in Alzheimer's disease: The role of executive functions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 42*(4), 371-386. doi: 10.1080/13803395.2020.1726293.
- Chan, A. W.-Y., & Downing, P. E. (2011). Faces and Eyes in Human Lateral Prefrontal Cortex. *Frontiers in Human Neuroscience, 5*, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00051>
- 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), 338-48. doi: 10.1037/a0015225.
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., & Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism & Related Disorders, 17*, 717–23. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.018
- Chen, Y., Yang, W., Long, J., Zhang, Y., Feng, J., Li, Y., & Huang, B. (2015). Discriminative analysis of Parkinson's disease based on whole-brain functional connectivity. *PLoS One, 10*(4), article e0124153. doi: 10.1371/journal.pone.0124153.
- Cheng, S. T. (2017). Dementia Caregiver Burden: a Research Update and Critical Analysis. *Current Psychiatry Reports, 19*(9), 64. doi: 10.1007/s11920-017-0818-2.
- Chiong, W., Wilson, S. M., D'Esposito, M., Kayser, A. S., Grossman, S. N., Poorzand, P., ... Rankin, K. P. (2013). The salience network causally influences default mode network activity during moral reasoning. *Brain, 136*(6), 1929–1941. <https://doi.org/10.1093/brain/awt066>

-
- Christidi, F., Migliaccio, R., Santamaría-García, H., Santangelo, G., & Trojsi, F. (2018). Social Cognition Dysfunctions in Neurodegenerative Diseases: Neuroanatomical Correlates and Clinical Implications. *Behavioural Neurology*, 2018, article 1849794.
- Cienkowski, K. M., & Carney, A. E. (2002). Auditory-visual speech perception and aging. *Ear and Hearing*, 23, 439–449. Doi 10.1097/00003446-200210000-00006.
- Circelli, K. S., Clark, U. S., & Cronin-Golomb, A. (2013). Visual scanning patterns and executive function in relation to facial emotion recognition in aging. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 20(2), 148–173.
- Clark, U. S., Nearing, S., & Cronin-Golomb, A. (2008). Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 46(9), 2300-9. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.014.
- Clark, U. S., Nearing, S., Cronin-Golomb, A. (2010). Visual exploration of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 48, 1901–1913.
- Coad, B. M., Postans, M., Hodgetts, C. J., Muhlert, N., Graham, K. S., & Lawrence, A. D. (2020). Structural connections support emotional connections: uncinate Fasciculus microstructure is related to the ability to decode facial emotion expressions. *Neuropsychologia*, 145, article 106562. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.11.006
- Cohen, M. H., Carton, A. M., Hardy, C. J., Golden, H. L., Clark, C. N., Fletcher, P. D., ..., & Warren, J. D. (2016). Processing emotion from abstract art in frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychologia*, 81, 245-254. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.031.
- Collette, F., & Salmon, E. (2013). Les modifications du fonctionnement exécutif dans le vieillissement normal. *Psychologie Française*, 59, 41-58.

-
- Collins, J. A., & Olson, I. R. (2014). Beyond the FFA: The role of the ventral anterior temporal lobes in face processing. *Neuropsychologia*, *61*(1), 65–79. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.06.005
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(3), 201-15. doi: 10.1038/nrn755.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306-24. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.017.
- Coricelli, G. (2005). Two-levels of mental states attribution: from automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia*, *43*, 294-300.
- Corradini, A., & Antonietti, A. (2013). Mirror neurons and their function in cognitively understood empathy. *Consciousness and Cognition*, *22*(3), 1152–1161. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2013.03.003>
- Cosentino, S., Zahodne, L. B., Brandt, J., Blacker, D., Albert, M., Dubois, B., & Stern, Y. (2014). Social cognition in Alzheimer's disease: a separate construct contributing to dependence. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(6), 818-26. doi: 10.1016/j.jalz.2013.12.021.
- Cosman, J. D., Lees, M. N., Lee, J. D., Rizzo, M., & Vecera, S. P. (2012). Impaired attentional disengagement in older adults with useful field of view decline. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, *67*(4), 405-12. doi: 10.1093/geronb/gbr116.
- Costa, A., Peppe, A., Martini, M., Coletta, K., Oliveri, M., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2013). Parkinsonian patients with deficits in the dysexecutive spectrum are impaired on theory of mind tasks. *Behavioural neurology*, *27*(4), 523–533. <https://doi.org/10.3233/BEN-129018>

-
- Costafreda, S. G., Brammer, M. J., David, A. S., & Fu, C. H. (2008). Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: a meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Research Reviews*, 58(1), 57-70. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.10.012.
- Cotter, J., Granger, K., Backx, R., Hobbs, M., Looi, C. Y., & Barnett, J. H. (2018). Social cognitive dysfunction as a clinical marker: A systematic review of meta-analyses across 30 clinical conditions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84, 92-99. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.014.
- Coundouris, S. P., Adams, A. G., Grainger, S. A., & Henry, J. D. (2019). Social perceptual function in parkinson's disease: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 104, 255–267. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.011>
- Coundouris, S. P., Adams, A. G., Henry, J. D. (2020). Empathy and theory of mind in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 109, 92–102.
- Couto, B., Sedeño, L., Sposato, L. A., Sigman, M., Riccio, P. M., Salles, A., ..., & Ibanez, A. (2013). Insular networks for emotional processing and social cognition: comparison of two case reports with either cortical or subcortical involvement. *Cortex*, 49(5), 1420-34. doi: 10.1016/j.cortex.2012.08.006.
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The Functional Significance of Social Cognition in Schizophrenia: A Review. *Schizophrenia Bulletin*, 32, S44–63. doi:10.1093/schbul/sbl029.
- Crespi, C., Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Arpone, M., Iannaccone, S., ... & Cappa, S. F. (2014). Microstructural white matter correlates of emotion recognition impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cortex*, 53(1), 1–8. doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.002

-
- Cristofori, I., Zhong, W., Mandoske, V., Chau, A., Krueger, F., Strenziok, M., & Grafman, J. (2016). Brain Regions Influencing Implicit Violent Attitudes: A Lesion-Mapping Study. *The Journal of Neuroscience*, *36*(9), 2757-68. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2975-15.2016.
- Cronin-Golomb, A., Gilmore, G. C., Nearing, S., Morrison, S. R., & Laudate, T. M. (2007). Enhanced stimulus strength improves visual cognition in aging and Alzheimer's disease. *Cortex*, *43*(7), 952-66.
- Crook, T. H., & Larrabee, G. J. (1992). Changes in face recognition memory across the adult life span. *Journal of Gerontology*, *47*, 138-41.
- Cross, E. S., Ramsey, R., Liepelt, R., Prinz, W., & Hamilton, A. F. de C. (2016). The shaping of social perception by stimulus and knowledge cues to human animacy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1686), 20150075. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0075>
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*, 2308-2014.
- Curtis, C. E. & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*, 415–423.
- Dalton, K. M., Nacewicz, B. M., Alexander, A. L., & Davidson, R. J. (2007). Gaze fixation, brain activation, and amygdala volume in unaffected siblings of individuals with autism. *Biological Psychiatry*, *61*, 512-520.
- Damasio A. R. (1994). *L'erreur de Descartes : la raison des émotions*, Paris : Odile Jacob.
- Danckert, J., Maruff, P., Crowe, S., & Currie, J. (1998). Inhibitory processes in covert orienting in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *12*(2), 225-41. doi: 10.1037//0894-4105.12.2.225.

-
- Dargis, M., Wolf, R. C. & Koenigs, M. (2018). Psychopathic Traits Are Associated With Reduced Fixations to the Eye Region of Fearful Faces. *Journal of Abnormal Psychology*, *127*(1), 43–50.
- Darwin, C. (1872). *The descent of man, and selection in relation to sex*. New York: D. Appleton and Company.
- Davis, M. H. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalogue of Selected Documents in Psychology*, *10*, 85.
- Davis, M. H. (1983). Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, *44*, 113–126.
- Day, G. S., Farb, N. A., Tang-Wai, D. F., Masellis, M., Black, S. E., Freedman, M., ..., & Chow, T. W. (2013). Salience network resting-state activity: prediction of frontotemporal dementia progression. *Journal of the American Medical Association Neurology*. *70*(10), 1249-53. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3258.
- De Boer, C., Pel, J. J., Van Den Dorpel, J. J., Boon, A. J. W., & Van Der Steen, J. (2014). Behavioral inhibition errors in Parkinson's disease tested using an antisaccade and antitapping task. *Journal of Parkinson's Disease*, *4*(4), 599-608.
- Decety, J., Chaminade, T., Grèzes, J., & Meltzoff, A. N. (2002). A PET exploration of the neural mechanisms involved in reciprocal imitation. *NeuroImage*, *15*(1), 265–272.
- Decety, J., & Jackson, P.L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, *3*, 71–100.
- Decety, J., Jackson, P. L. (2006). A social-neuroscience perspective on empathy. *Current Directions in Psychological Science*, *15*, 54-8.
- Decety, J., & Lamm, C. (2006). Human empathy through the lens of social neuroscience. *Scientific World Journal*, *6*, 1146–63.

-
- Decety, J., & Lamm, C. (2007). The Role of the Right Temporoparietal Junction in Social Interaction: How Low-Level Computational Processes Contribute to Meta-Cognition. *The Neuroscientist*, *13*, 580–93. doi:10.1177/1073858407304654
- Decety, J. (2010). Mécanismes neurophysiologiques impliqués dans l'empathie et la sympathie. *Revue de Neuropsychologie*, *2*(2), 133-144.
- De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *5*(6), 525-35. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
- Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *Test de Dénomination Orale d'Images*. Paris, Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Demenescu, L. R., Mathiak, K. A., & Mathiak, K. (2014). Age- and gender-related variations of emotion recognition in pseudowords and faces. *Experimental Aging Research*, *40*(2), 187–207.
- Den Brok, M. G., Van Dalen, J. W., Van Gool, W. A., Moll van Charante, E. P., De Bie, R.M., & Richard, E. (2015). Apathy in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, *30*, 759–769.
- Deramecourt, I. V. (2015). Variant comportemental de la démence frontotemporale. In Dubois, B., & Michon, A. *Démences*. John Libbey Eurotext, Paris (pp. 340-351).
- De Risi, M., Di Gennaro, G., Picardi, A., Casciato, S., Grammaldo, L. G., D'Aniello, A., ..., & Modugno N. (2018). Facial emotion decoding in patients with Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, *128*(1), 71-78. doi: 10.1080/00207454.2017.1366475.
- Dermody, N., Wong, S., Ahmed, R., Piguet, O., Hodges, J. R., & Irish, M. (2016). Uncovering the Neural Bases of Cognitive and Affective Empathy Deficits in Alzheimer's Disease and the Behavioral-Variant of Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *53*(3), 801-16. doi: 10.3233/JAD-160175.

-
- Desgranges, B., Laisney, M., & Bon, L. (2012). TOM-15 : Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la théorie de l'esprit cognitive. *Revue de Neuropsychologie*, *4*(3), 216-220.
- De Sonneville, L. M. J., Verschoor, C. A., Njokiktjien, C., Op het Veld, V., Toorenaar, N., & Vranken, M. (2002). Facial identity and facial emotions: speed, accuracy, and processing strategies in children and adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*(2), 200–213. doi: 10.1076/jcen.24.2.200.989.
- Deubel, H. (1989). Sensory and motor aspects of saccade control. *European archives of psychiatry and neurological sciences*, *239*(1), 17-22.
- De Vugt, M. E., Riedijk, S. R., Aalten, P., Tibben, A., van Swieten, J. C., & Verhey, F. R. (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. doi: 10.1159/000093102.
- De Winter, F. L., Van den Stock, J., de Gelder, B., Peeters, R., Jastorff, J., Sunaert, S., ..., & Vandenberghe, M. (2016). Amygdala atrophy affects emotion-related activity in face-responsive regions in frontotemporal degeneration. *Cortex*, *81*, 179–191.
- Diehl-Schmid, J., Pohl, C., Ruprecht, C., Wagenpfeil, S., Foerstl, H., & Kurz, A. (2007). The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*, 459-64.
- Dietz, J., Bradley, M. M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2011). Emotion and ocular responses in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *49*, 3247–3253.
- Díez-Cirarda, M., Ojeda, N., Peña, J., Cabrera-Zubizarreta, A., Gómez-Beldarrain, M. Á., ..., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2015). Neuroanatomical Correlates of Theory of Mind Deficit in Parkinson's Disease: A Multimodal Imaging Study. *PLoS One*, *10*(11), e0142234. doi: 10.1371/journal.pone.0142234.

-
- Dilgen, J., Tejada, H. A., & O'Donnell, P. (2013). Amygdala inputs drive feedforward inhibition in the medial prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, *110*(1), 221-9. doi: 10.1152/jn.00531.2012.
- Dimberg, U. (1982). Facial reactions to facial expressions. *Psychophysiology*, *19*, 643–647.
- Dimberg, U., Thunberg, M., & Elmehed, K. (2000). Unconscious facial reactions to emotional facial expressions. *Psychological Science*, *11*, 86-9.
- Djukic, A., Rose, S. A., Jankowski, J. J., & Feldman, J. F (2014). Rett syndrome: recognition of facial expression and its relation to scanning patterns. *Pediatric Neurology*, *51*(5), 650-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.022.
- Dodge, R. (1919). Five types of eye movement in the horizontal meridian plane of the field of regard. *American Journal of Physiology*, *8*(4), 307–329.
- Dodich, A., Cerami, C., Crespi, C., Canessa, N., Lettieri, G., Iannaccone, S., ..., & Cacioppo, J. T. (2016). Differential Impairment of Cognitive and Affective Mentalizing Abilities in Neurodegenerative Dementias: Evidence from Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia, Alzheimer's Disease, and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *50*(4), 1011-22. doi: 10.3233/JAD-150605.
- Dolgun, A., & Demirhan, H. (2017). Performance of nonparametric multiple comparison tests under heteroscedasticity, dependency, and skewed error distribution. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, *46*, 5166–83. doi:10.1080/03610918.2016.1146761.
- Dooley, J., Beauchamps, M. H., & Anderson, V. (2010). The measurement of sociomoral reasoning in adolescents with traumatic brain injury: a pilot investigation. *Brain Impairment*, *11*, 152-61.

-
- Downes, J. J., Roberts, A. C., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Morris, R. G., & Robbins, T. W. (1989). Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction. *Neuropsychologia*, 27(11-12), 1329-43.
- Drapeau, J., Gosselin, N., Gagnon, L., Peretz, I., & Lorrain, D. (2009). Emotional recognition from face, voice, and music in dementia of the Alzheimer type: Implications for music therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169, 342-5.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... & Cummings, J. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13, 614–629. doi:10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- 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>.
- Duchowski, A. T. (2002). A breadth-first survey of eye-tracking applications. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 34(4), 455-70. doi: 10.3758/bf03195475.
- Duclos, H., Laisney, M., Eustache, F. & Desgranges, B. (2015). La cognition sociale dans la démence fronto-temporale. *Revue de neuropsychologie*, 2(2), 100-108. <https://doi.org/10.3917/rne.072.0100>
- 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. doi: 10.3233/JAD-160690.
- Duncan, J. (1984). Selective attention and the organization of visual information. *Journal of Experimental Psychology: General*, 113, 501–517.

-
- Duque, A., & Vázquez, C. (2015). Double attention bias for positive and negative emotional faces in clinical depression: Evidence from an eye tracking study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 46, 107–114. [dx.doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.09.005).
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Laisney, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). La théorie de l'esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Revue de Neuropsychologie*, 3, 41-51.
- 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.
- 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*, 135, 228-241.
- Dvash, J., & Shamay-Tsoory, S. G. (2014). Theory of Mind and Empathy as Multidimensional Constructs: Neurological Foundations. *Topics in Language Disorders*, 34, 282–295.
- Eastwood, J. D., Smilek, D., & Merikle, P. M. (2001). Differential attentional guidance by unattended faces expressing positive and negative emotion. *Perception & Psychophysics*, 63, 1004–1013.
- Ebner, N.C., Johnson, M.K., & Fischer, H. (2012). Neural mechanisms of reading facial emotions in young and older adults. *Frontiers in Psychology*, 3, article 223.
- Edwards, J., Jackson, H. J., & Pattison, P. E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: A methodological review. *Clinical Psychology Review*, 22(6), 789-832.
- Eddy, C. M., & Hansen, P. C. (2020). Predictors of performance on the Reading the Mind in the Eyes Test. *PLoS ONE* 15(7), article e0235529. doi.org/10.1371/journal.pone.0235529

-
- Eisenbarth, H., & Alpers, G. W. (2011). Happy mouth and sad eyes: scanning emotional facial expressions. *Emotion* 11(4), 860-865. doi: 10.1037/a0022758
- Emery, N. J. (2000). The eyes have it: the neuroethology, function and evolution of social gaze. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 24, 581–604.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ..., & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-707; quiz 1837. doi: 10.1002/mds.21507.
- Ekman, P., Sorenson, E. R., & Friesen, W. V (1969). Pan-cultural elements in facial displays of emotion. *Science*, 164, 86–8.
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1976). *Pictures of facial affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, CA.
- Ekman, P., Friesen, W. V., & Hagar, J. C. (1978). *Facial action coding system investigation guide*. Salt Lake City, UT: Research Nexus.
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1978). *Facial action coding system: A technique for the measurement of facial movement*. Consulting Psychologists Press. Palo Alto
- Ekman P. (1992). An argument for basic emotions. *Cognition and Emotion*, 6, 169-200.
- Ekman, P. (1994). Strong evidence for universals in facial expressions: A reply to Russell's mistaken critique. *Psychological Bulletin*, 115, 268–287.
- Ekman P. (2003). *Emotions revealed: recognizing faces and feelings to improve communication and emotional life*. New York: Henry Holt and Company.
- Ekman, P., & Rosenberg, E. L. (2005). *Series in affective science. What the face reveals: Basic and applied studies of spontaneous expression using the facial action coding system (FACS)* (2nd ed.). Oxford University Press. doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195179644.001.0001

-
- Enrici, I., Adenzato, M., Ardito, R. B., Mitkova, A., Cavallo, M., Zibetti, M., ..., & Castelli L. (2015). Emotion processing in Parkinson's disease: a three-level study on recognition, representation, and regulation. *PLoS One*, *10*(6), article e0131470. doi: 10.1371/journal.pone.0131470.
- Erel, H., & Levy, D. A. (2016). Orienting of visual attention in aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *69*, 357-80. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.010.
- Erkes, J., Raffard, S., & Meulemans, T. (2009). Utilisation de la technique de récupération espacée dans la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Revue critique et applications cliniques. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, *7*(4), 275-286. doi:10.1684/pnv.2010.0188.
- Ethofer, T., Bretschner, 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>
- Ethofer, T., Bretschner, J., Wiethoff, S., Bisch, J., Schlipf, S., Wildgruber, D., & Kreifelts, B. (2013). Functional responses and structural connections of cortical areas for processing faces and voices in the superior temporal sulcus. *NeuroImage*, *76*, 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.064>
- Farroni, T., Csibra, G., Simion, F., & Johnson, M. H. (2002). Eye contact detection in humans from birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*, 9602–9605. doi: 10.1073/pnas.152159999
- Fecteau, J. H., & Munoz, D. P. (2003). Exploring the consequences of the previous trial. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(6), 435-43. doi: 10.1038/nrn1114.
- Fecteau, J. H., & Munoz, D. P. (2006). Saliency, relevance, and firing: a priority map for target selection. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*, 382–390.

-
- Feldman, R. S., Philippot, P., & Custrini, R. J. (1991). Social competence and non verbal behavior. In Feldman and B.Rime New York (NY: Cambridge University Press), eds R.S., *Fundamentals of non verbal behavior* (pp. 329–350).
- Fernandez-Duque, D., & Black, S. E. (2005). Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *43*, 1673-87.
- Filoteo, J. V., Maddox, W. T., Ing, A. D., Song, D. D. (2007). Characterizing rule-based category learning deficits in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *45*(2), 305-20.
- Filoteo, J. V., Reed, J. D., Litvan, I., & Harrington, D. L. (2014). Volumetric correlates of cognitive functioning in nondemented patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *29*(3), 360-7. doi: 10.1002/mds.25633.
- Finkel, S. I., Costa e Silva, J., Cohen, G., Miller, S., & Sartorius, N. (1996). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics*, *8*(3), 497-500. doi: 10.1017/s1041610297003943.
- Fischer, B., & Ramsperger, E. (1984). Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Experimental Brain Research*, *57*(1), 191-195.
- Fischer, H., Sandblom, J., Gavazzeni, J., Fransson, P., Wright, C. I., Backman, L. (2005). Age-differential patterns of brain activation during perception of angry faces. *Neuroscience Letters*, *386*, article 99e104.
- Fiske, S. T., Taylor, S.E. (2013). *Social cognition: from brains to culture*. London, SAGE.
- Flechtenhar, A., Rösler, L. & Gamer, M. (2018). Attentional Selection of Social Features Persists Despite Restricted Bottom-Up Information and Affects Temporal Viewing Dynamics. *Scientific Reports*, *8*, article 12555. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30736-8>

-
- Fliss, R., & Besnard, J. (2012). Théorie de l'esprit et démences. In: Allain, P., Aubin, G., & Le Gall, D. *Cognition sociale et neuropsychologie*. Marseille : Solal (pp. 2065-85).
- Fliss, R., Le Gall, D., Etcharry-Bouyx, F., Chauviré, V., Desgranges, B., & Allain, P. (2016). Theory of Mind and social reserve: Alternative hypothesis of progressive Theory of Mind decay during different stages of Alzheimer's disease. *Social Neurosciences*, *11*, 409–423
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Formica, C., Bonanno, L., Todaro, A., Marra, A., Alagna, A., Corallo, F., ..., & De Salvo S. (2020). The role of mind theory in patients affected by neurodegenerative disorders and impact on caregiver burden. *Journal of Clinical Neuroscience*, *78*, 291-295. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.028.
- Fortier, J., Besnard, J., & Allain, P. (2016). La cognition sociale dans le vieillissement normal et pathologique. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, *14*(4), 438-46. doi:10.1684/pnv.2016.0640.
- Fortier, J., Besnard, J., & Allain, P. (2018). Theory of mind, empathy and emotion perception in cortical and subcortical neurodegenerative diseases. *Revue Neurologique*, *174*(4), 237–246. doi: 10.1016/j.neurol.2017.07.013
- Foster, J. K., Behrmann, M., & Stuss, D. T. (1999). Visual attention deficits in Alzheimer's disease: Simple versus conjoined feature search. *Neuropsychology*, *13*(2), 223–245. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.13.2.223>
- Foulsham, T., & Underwood, G. (2007). How does the purpose of inspection influence the potency of visual salience in scene perception? *Perception*, *36*(8), 1123-38. doi: 10.1068/p5659.

-
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*, 9673–9678.
- Freedberg, D., & Gallese, V. (2007). Motion, emotion and empathy in esthetic experience. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*, 197–203.
- Freedman, M., Binns, M. A., Black, S. E., Murphy, C., & Stuss, D. T. (2013). Theory of mind and recognition of facial emotion in dementia: challenge to current concepts. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *27*(1), 56-61. doi: 10.1097/WAD.0b013e31824ea5db.
- Frick, A., Mohring, W., & Newcombe, N. (2014). Picturing perspectives: Development of perspective-taking abilities in 4- to 8-year-olds. *Frontiers in Psychology*, *5*, 386. doi:10.3389/fpsyg.2014.00386
- Frijda, N. H. (2007). *The laws of emotion*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R. Jr, Scheltens, P., & Thompson, P. M. (2010). The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(2), 67-77. doi: 10.1038/nrneurol.2009.215.
- Frith, U., & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *358*, 459-473
- Frith, C. D. (2007). The social brain? *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, *362*, 671–678.
- Frith, C. D. (2008). Social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *363*(1499), 2033-9. doi: 10.1098/rstb.2008.0005.
- Frommann, N., Streit, M., & Wölwer, W. (2003). Remediation of facial affect recognition impairments in patients with schizophrenia: a new training program. *Psychiatry research*, *117*, 281-284.

-
- Frommann, N., Fleiter, J., Peltzer, M., Steinbring, A., & Wölver, W. (2008). Training of affect recognition (TAR) in schizophrenia: generalizability and durability of training effects. *Schizophrenia Research*, *98*, 55–9.
- Fujino, J., Yamasaki, N., Miyata, J., Kawada, R., Sasaki, H., Matsukawa, N., ..., & Murai, T. (2014). Altered brain response to others' pain in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* *165*, 170–175.
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., ..., & Politi, P. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *34*(6), 418–432.
- Gallagher, S. (2008). Direct perception in the intersubjective context. *Consciousness and Cognition*, *17*(2), 535-543.
- Gallese, V. (2003). The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology* *36*, 171–180.
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*, 396–403
- Gallese, V. (2005). Embodied simulation: From neurons to phenomenal experience. *Phenomenology and the Cognitive Sciences*, *4*, 23–48.
- 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>
- Gallese, V., & Sinigaglia, C. (2011). What is so special about embodied simulation? *Trends in Cognitive Sciences*, *15*, 512–519.
- Gallup, G. G. (1998). Self-awareness and the evolution of social intelligence. *Behavioural Processes*, *42*, 239-247.

-
- Garcia-Casal, J. A., Goñi-Imizcoz, M., Perea-Bartolomé, M. V., Soto-Pérez, F., Jane Smith, S., Calvo-Simal, S., & Franco-Martín, M. (2017). The Efficacy of Emotion Recognition Rehabilitation for People with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *57*, 937-951. <https://doi.org/10.3233/JAD-160940>.
- García-Cordero, I., Sedeño, L., De la Fuente, L., Slachevsky, A., Forno, G., Klein, F., ..., & Ibañez, A. (2016). Feeling, learning from and being aware of inner states: interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, article 3712016000620160006. <http://doi.org/10.1098/rstb.2016.0006>
- Gauthier, L., Deahut, F., & Joannette, Y. (1989). The bells test: a qualitative and quantitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, *11*, 49-54.
- Geerligns, L., Saliassi, E., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorist, M. M. (2014). Brain mechanisms underlying the effects of aging on different aspects of selective attention. *Neuroimage*, *91*, 52-62. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.01.029.
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *56*(1), 33-39.
- 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.
- Georgieff, N. (2005). Penser l'autre, être pensé par l'autre : intérêts de la notion de théorie de l'esprit pour la psychopathologie. *Le Carnet PSY*, *4*(4), 24-33. <https://doi.org/10.3917/lcp.099.0024>
- 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*, 129-52.

-
- Gili, T., Cercignani, M., Serra, L., Perri, R., Giove, F., Maraviglia, B., ..., & Bozzali M. (2011). Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(1), 58-66. doi: 10.1136/jnnp.2009.199935.
- Gleichgerrcht, E., Torralva, T., Roca, M., & Manes, F. Utility of an abbreviated version of the executive and social cognition battery in the detection of executive deficits in early behavioral variant frontotemporal dementia patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(4), 687-94. doi: 10.1017/S1355617710000482.
- Gobbini, M. I., & Haxby, J. V. (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, 45(1), 32–41. doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.015
- Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., & Le Gal, D. (2008). Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Revue Neurologique*, 164(3), 119-127.
- Golan, O., & Baron-Cohen, S. (2006). Systemizing empathy: teaching adults with Asperger syndrome or high-functioning autism to recognize complex emotions using interactive multimedia. *Development and Psychopathology*, 18(2), 591-617. doi: 10.1017/S0954579406060305.
- Goldman, A. (2006). *Simulating Minds: The Philosophy, Psychology, and Neuroscience of Mindreading*. Oxford University Press.
- Goldman, A., & De Vignemont, F. (2009). Is social cognition embodied? *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 154–159.
- Goldman, J.G., Williams-Gray, C., Barker, R. A., Duda, J. E., & Galvin, J. E. (2014). The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Movement Disorders*, 29(5), 608-21. doi: 10.1002/mds.25866.

-
- Gomez-Ibanez, A., Urrestarazu, E., & Viteri, C. (2014). Recognition of facial emotions and identity in patients with mesial temporal lobe and idiopathic generalized epilepsy: an eye-tracking study. *Seizure*, *23*, 892–898. doi: 10.1016/j.seizure.2014.08.012.
- Gonzalez-Liencre, C., Shamay-Tsoory, S. G., & Brune, M. (2013). Towards a neuroscience of empathy: Ontogeny, phylogeny, brain mechanisms, context and psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1537–1548. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.05.001>
- 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*, *15*(4), 416–27. doi: 10.1037/a0039261.
- Gopnik, A., Wellman, H. M. (1992). Why the child's theory of mind really is a theory. *Mind Language*, *7*, 145–171.
- Gopnik, A., & Meltzoff, A.N. (1997). *Words, Thoughts, and Theories*. Mit Press.
- Gorges, M., Müller, H. P., Lulé, D., LANDSCAPE Consortium, Pinkhardt, E. H., Ludolph, A. C., & Kassubek, J. (2015). To rise and to fall: functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *36*(4), 1727–1735. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.026.
- Gosselin, F., & Schyns, P. G. (2001). Bubbles: a technique to reveal the use of information in recognition tasks. *Vision Research*, *41*(17), 2261–71. doi: 10.1016/s0042-6989(01)00097-9.
- Gossink, F., Schouws, S., Krudop, W., Scheltens, P., Stek, M., Pijnenburg, Y., Dols, A. (2018). Social Cognition Differentiates Behavioral Variant Frontotemporal Dementia From Other Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*(5), 569–579. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.12.008>

-
- Goutte, V., & Ergis, A. M. (2011). Traitement des émotions dans les pathologies neurodégénératives : une revue de la littérature. *Revue de Neuropsychologie*, 3(3), 161-75.
- Graham, N. L., Emery, T., & Hodges, J. R. (2004). Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 61–71.
- Graham, R., & Labar, K. S. (2012). Neurocognitive mechanisms of gaze-expression interactions in face processing and social attention. *Neuropsychologia*, 50, article 553e566.
- Grainger, S. A., Henry, J. D., Phillips, L. H., Vanman, E. J., & Allen, R. (2017). Age deficits in facial affect recognition: the influence of dynamic cues. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 72(4), 622-632. doi: 10.1093/geronb/gbv100.
- Granato, P., Godefroy, O., Van Gansberghe, JP, & Bruyer R. (2009). Trouble de la reconnaissance des émotions faciales dans la forme légère de la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, 34(10), 853-859.
- Granato, P., Vinekar, S., Godefroy, O., Van Gansberghe, J.-P. & Bruyer, R. (2014) A Study of Visual Recognition of Facial Emotional Expressions in a Normal Aging Population in the Absence of Cognitive Disorders. *Open Journal of Psychiatry*, 4, 251-260. <http://dx.doi.org/10.4236/ojpsych.2014.43031>.
- Gray, H. M., & Tickle-Degnen, L. (2010). A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 24, 176–191. doi.org/10.1037/a0018104.

-
- 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*, 752-764.
- Grèzes, J., Pichon, S., De Gelder, B. (2007). Perceiving fear in dynamic body expressions. *Neuroimage*, *35*, 959-967.
- Grèzes, J., & Dezeche, G. (2012). Communication émotionnelle : mécanismes cognitifs et cérébraux. In : Allain, P., Aubin, G., & Le Gall, D. *Cognition sociale et neuropsychologie*. Marseille : Solal (pp. 31-45).
- Griffiths, P.E. (1997). *What Emotions Really Are: The Problem of Psychological Categories*. Cambridge Univ Press.
- Griffiths, P.E. (2004). Emotions as natural and normative kinds. *Philosophy of Science*, *71*, 901–911.
- 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*(1), 135-46. doi: 10.1016/j.archger.2009.09.023.
- Guarnera, M., Magnano, P., Pellerone, M., Cascio, M. I., Squatrito, V., & Buccheri, S. L. (2018). Facial expressions and the ability to recognize emotions from the eyes or mouth: A comparison among old adults, young adults, and children. *The Journal of Genetic Psychology*, *179*(5), 297-310. doi:10.1080/00221325.2018.1509200.
- Guerreiro, M. J. S., Murphy, D. R., & Van Gerven, P. W. M. (2010). The role of sensory modality in age-related distraction: A critical review and a renewed view. *Psychological Bulletin*, *136*(6), 975–1022. <https://doi.org/10.1037/a0020731>
- Guilbaud, S., Berthoz, M., Dupont, M. E & Corcos, M. (2009). Alexithymie et troubles psychosomatiques. *Psychiatrie*, *25*(4), 1-13.

-
- Gur, R. E., Loughhead, J., Kohler, C. G., Elliott, M., Lesko, K., Ruparel, K., ..., Gur, R. C. (2007). Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Archives Of General Psychiatry*, *64*, 1356-1366.
- Hafkemeijer, A., Möller, C., Dopfer, E. G., Jiskoot, L. C., Schouten, T. M., van Swieten, J. C., ..., & Rombouts, S. A. (2015). Resting state functional connectivity differences between behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 474. doi: 10.3389/fnhum.2015.00474.
- 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>
- Hampton, A. N., Adolphs, R., Tyszka, M. J., & O'Doherty, J. P. (2007). Contributions of the amygdala to reward expectancy and choice signals in human prefrontal cortex. *Neuron*, *55*, 545-555.
- Happé, F. G., Winner, E., & Brownell, H. (1998). The getting of wisdom: theory of mind in old age. *Developmental Psychology*, *34*, 358-62.
- Happé, F. G., Malhi, G. S., & Checkley, S. (2001). Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery? A single case study of impaired 'theory of mind' in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy. *Neuropsychologia*, *39*, 83-90.
- Hardy J, & Selkoe D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. *297*(5580), 353-6. doi: 10.1126/science.1072994
- Hargrave, R. H., Maddock, R. J., & Stone, V. (2002). Impaired recognition of facial expression of emotion in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*, 64-71.

-
- Harkness, K., Sabbagh, M., Jacobson, J. A., Chowdrey, N. K., & Chen, T. (2005). Enhanced accuracy of mental state decoding in dysphoric college students. *Cognition and Emotion*, *19*, 999–1025.
- 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.
- Haxby, J. V., & Gobbini, M. I. (2011). Distributed neural systems for face perception. In *The Oxford handbook of face perception* (pp. 93–110). Oxford: Oxford University Press.
- He, Y., Wang, L., Zang, Y., Tian, L., Zhang, X., Li, K., & Jiang, T. (2007). Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neuroimage*, *35*(2), 488-500. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.042.
- Heitz, C., Noblet, V., Phillipps, C, Cretin, B., Vogt, N., Philippi, N., ..., & Blanc F. (2016). Cognitive and affective theory of mind in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *8*(1), 10. DOI 10.1186/s13195-016-0179-9
- Heller, J., Mirzazade, S., Romanzetti, S., Habel, U., Derntl, B., Freitag, N. M., ..., & Reetz, K. (2018). Impact of gender and genetics on emotion processing in Parkinson's disease - A multimodal study. *NeuroImage: Clinical*, *18*, 305-314. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.034.
- Helmer, C., Pérès, K., Letenneur, L., Guttiérrez-Robledo, LM., Ramarosan, H., Barberger-Gateau, P., ..., & Dartigues, JF. (2006). Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*(1): 87-94.
- Hely, M. A., Reid, W. G. Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, *23*, 837-844.

-
- Henderson, J. M., Brockmole, J. R., Castelhana, M. S., & Mack, M. (2007). Visual saliency does not account for eye movements during visual search in real-world scenes. In van Gompel, R. P. G., Fischer, M. H., Murray, W. S., & Hill, R. L. (Eds.). *Eye movements: A window on mind and brain* (pp. 537–562).
- Henley, S. M. D., Wild, E. J., Hobbs, N. Z., Warren, J. D., Frost, C., Scahill, R. I., ... & Tabrizi, S. J. (2008). Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia*, *46*(8), 2152-60.
- Henry, J. D., Phillips, L. H., Crawford, J. R., Ietswaart, M., & Summers, F. (2006). Theory of mind following traumatic brain injury: The role of emotion recognition and executive functions. *Neuropsychologia*, *44*, 1623–1628.
- Henry, J. D., Ruffman, T., McDonald, S., O’Leary, M. A., Phillips, L. H., Brodaty, H., & Rendell, P. G. (2008). Recognition of disgust is selectively preserved in Alzheimer’s disease. *Neuropsychologia*, *46*, 1363-1370.
- 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. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.12.024.
- Henry, J. D., von Hippel, W., Molenberghs, P., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2015). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, *12*, 28–39.
- Hernandez, N., Metzger, A., Magne, R., Bonnet Brilhault, F., Roux, S., Barthelemy, C., & Martineau, J. (2009). Exploration of core features of a human face by healthy and autistic adults analyzed by visual scanning. *Neuropsychologia*, *47*(4), 1004–1012.
- Herrera, E., Cuetos, F., & Rodríguez-Ferreiro, J. (2011). Emotion recognition impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, *310*(1-2), 237-40. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.034.

-
- Hess, U., Philippot, P., & Blairy, S. (1999). Mimicry: Facts and fiction. In Philippot, P., Feldman, R. S., & Coats, E. J. (Eds.), *Studies in emotion and social interaction. The social context of nonverbal behavior* (p. 213–241). Cambridge University Press; Editions de la Maison des Sciences de l'Homme.
- Hess, U., & Fischer, A. (2013). Emotional mimicry as social regulation. *Personality and Social Psychology Review, 17*, 142–157.
- Hess, U. & Fischer, A. (2014). Emotional mimicry: why and when we mimic emotions. *Social and Personality Psychology Compass, 8*, 45–57.
- Hikosaka, O., Nakamura, K., & Nakahara, H. (2006). Basal ganglia orient eyes to reward. *Journal of Neurophysiology, 95*(2), 567–84. doi: 10.1152/jn.00458.2005.
- Hilchey, M. D., Klein, R. M., Satel, J., & Wang, Z. (2012). Oculomotor inhibition of return: how soon is it "recoded" into spatiotopic coordinates? *Attention, Perception, & Psychophysics, 74*(6), 1145–53. doi: 10.3758/s13414-012-0312-1.
- Hildebrandt, A., Sommer, W., Schacht, A., & Wilhelm, O. (2015). Perceiving and remembering emotional facial expressions — A basic facet of emotional intelligence. *Intelligence, 50*, 52–67. doi:10.1016/j.intell.2015.02.003.
- Hill, C., Suzuki, S., Polania, R., Moisa, M., O'Doherty J. P., & Ruff, C. C. (2017). A causal account of the brain network computations underlying strategic social behavior. *Nature Neuroscience, 20*, 1142–1149. <https://doi.org/10.1038/nn.4602>
- Hiser, J., & Koenigs, M. (2018). The multifaced role of the ventromedial prefrontal cortex in emotion, decision making, social cognition, and psychopathology. *Biological Psychiatry, 83*, 638–647.
- Hobson, R. P. (1986). The autistic child's appraisal of expressions of emotion. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 27*(3), 321–342.

-
- Hodges, J. R., & Miller, B. (2001). The classification, genetics and neuropathology of frontotemporal dementia. Introduction to the special topic papers: Part I. *Neurocase*, 7(1), 31-5. doi: 10.1093/neucas/7.1.31.
- Hodgson, T. L., Hermens, F., Pennington, K., Pickering, J. S., Ezard, G., Clarke, R., ..., & Owen, A. M. (2019). Eye movements in the “Morris Maze” spatial working memory task reveal deficits in strategic planning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 31(4), 497-509. doi: 10.1162/jocn_a_01362.
- Hofer, A., Benecke, C., Edlinger, M., Huber, R., Kemmler, G., Rettenbacher, M. A., ..., & Wolfgang Fleischhacker, W. (2009). Facial emotion recognition and its relationship to symptomatic, subjective, and functional outcomes in outpatients with chronic schizophrenia. *European Psychiatry*, 24(1):27-32. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.06.008.
- Hoffmann, F., Singer, T., & Steinbeis, N. (2015). Children's Increased Emotional Egocentricity Compared to Adults Is Mediated by Age-Related Differences in Conflict Processing. *Child Development*, 86(3), 765-80. doi: 10.1111/cdev.12338.
- Hogeveen, J., Salvi, C., & Grafman, J. (2016). Emotional Intelligence: lessons from lesions. *Translational Neuroscience*, 39, 694–705. doi: 10.1016/j.tins.2016.08.007
- Holmqvist, K., Nyström, M., Andersson, R., Dewhurst, R., Jarodzka, H., & Van De Weijer, J. (2011). *Eye Tracking: A Comprehensive Guide to Methods and Measures*, 1 ed. Oxford University Press.
- Horley, K., Williams, L. M., Gonsalvez, C., & Gordon, E. (2004). Face to face: Visual scanpath evidence for abnormal processing of facial expressions in social phobia. *Psychiatry Research*, 127, 43–53.
- Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., O'Doherty, J., Bullock, P. R., & Polkey, C. E. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126(7), 1691-712. doi: 10.1093/brain/awg168.

-
- Horning, S. M., Cornwell, R. E., & Davis, H. P. (2012). The recognition of facial expressions: An investigation of the influence of age and cognition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 19*(6), 657–676.
- Hornykiewicz, O., & Kish, S. J. (1987). Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Advances in Neurology, 45*, 19–34.
- Hot, P., Klein-Koerkamp, Y., Borg, C., Richard-Mornas, A., Zsoldos, I., Paignon, A., Thomas Antérion, C., & Baciú, M. (2013). Fear recognition impairment in Alzheimer's disease: When focusing on the eyes region improves performance. *Brain and Cognition, 81*, 25–34.
- Hristova, E., Georgieva, S., & Grinberg, M. (2011). *Top-down influences on eye-movements during painting perception: the effect of task and titles*. In: Esposito, A., Esposito, A. M., Martone, R., Müller, V. C., & Scarpetta, G. Eds. *Toward autonomous, adaptive, and context-aware multimodal interfaces. Theoretical and practical issues*. Heidelberg: Springer (pp. 104–115).
- Hristova, E., & Grinberg, M. (2011). *Time Course of Eye Movements during Painting Perception*. In: Kokinov, Karmiloff-Smith, Nersessian. Eds. *European Perspectives on Cognitive Science*. Sophia: New Bulgarian University Press.
- 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.
- Hsieh, S., Irish, M., Daveson, N., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2013). When one loses empathy: its effect on carers of patients with dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 26*, 174–84. doi: 10.1177/0891988713495448.

-
- Hsu, M., Bhatt, M., Adolphs, R., Tranel, D., & Camerer, C. F. (2005). Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science*, *310*, 1680–1683.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *55*, 181–4. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181
- Humphrey, D. G., & Kramer, A. F. (1997). Age differences in visual search for feature, conjunction, and triple-conjunction targets. *Psychology and Aging*, *12*(4), 704–717. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.4.704>
- Humphrey, N. (2002). *The mind made flesh*. New York: Oxford University Press.
- Hutchings, R., Palermo, R., Bruggemann, J., Hodges, J. R., Piguet, O., & Kumfor, F. (2018). Looking but not seeing: increased eye fixations in behavioural-variant frontotemporal dementia. *Cortex*, *103*, 71–81. doi: 10.1016/j.cortex.2018.02.011.
- Hutton, J. T., Morris, J. L., Elias, J. W., & Poston, J. N. (1993). Contrast sensitivity dysfunction in Alzheimer's disease. *Neurology*, *43*(11), 2328–30.
- Hynes, C. A., Baird, A. A., & Grafton, S. T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, *44*, 374–83. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.06.011.
- Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, *286*(5449), 2526–2528.
- Iacoboni, M. (2009a). Imitation, Empathy, and Mirror Neurons. *Annual Review of Psychology*, *60*(1), 653–670. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163604>
- Iacoboni, M. (2009b). Neurobiology of imitation. *Current Opinion in Neurobiology*, *19*(6), 661–5. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.09.008>

-
- Iidaka, T., Okada, T., Murata, T., Omori, M., Kosaka, H., Sadato, N., & Yonekura, Y. (2002). Age-related differences in the medial temporal lobe responses to emotional faces as revealed by fMRI. *Hippocampus*, *12*, article 352e362.
- Ibañez, A., & Manes, F. (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, *78*(17), 1354-62. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182518375.
- Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Tolosa, E., Martí, M. J., Valldeoriola, F., Bargallo, N., & Zarei, M. (2009). Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *30*(6), 1162-71. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06892.x.
- Iidaka, T., Okada, T., Murata, T., Omori, M., Kosaka, H., Sadato, N., Yonekura, Y. (2002). Age-related differences in the medial temporal lobe responses to emotional faces as revealed by fMRI. *Hippocampus*, *12*, article 352e362.
- Ille, R., Wabnegger, A., Schwingenschuh, P., Katschnig-Winter, P., Kögl-Wallner, M., Wenzel, K., & Schienle, A. (2016). Intact emotion recognition and experience but dysfunctional emotion regulation in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *361*, 72-8. doi: 10.1016/j.jns.2015.12.007.
- Inagaki, H., Meguro, K., Shimada, M., Ishizaki, J., Okuzumi, H., & Yamadori, A. (2002). Discrepancy between mental rotation and perspective-taking abilities in normal aging assessed by Piaget's Three-mountain task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*; *24*(1), 18-25. doi: 10.1076/jcen.24.1.18.969.
- INSERM, (2007). Symptômes psychologiques et comportementaux – Synthèse. In : *Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Expertise collective*. Paris: INSERM, 2007, 522-4.

-
- Isaacowitz, D. M., Lockenhoff, C. E., Lane, R. D., Wright, R., Sechrest, L., Riedel, R., & Costa, P. T. (2007). Age differences in recognition of emotion in lexical stimuli and facial expressions. *Psychology and Aging, 22*(1), 147–159.
- Ishai, A. (2008). Let's face it: It's a cortical network. *NeuroImage, 40*(2), 415–419. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.040>
- Itti, L. & Koch, C. (2000). A saliency-based search mechanism for overt and covert shifts of visual attention. *Vision Research, 40*, 1489-1506.
- Itti, L., & Koch, C. (2001). Computational modelling of visual attention. *Nature Reviews Neuroscience, 2*(3), 194-203. doi: 10.1038/35058500.
- Itti, L. (2015). New Eye-Tracking Techniques May Revolutionize Mental Health Screening. *Neuron, 88*(3), 442-4. doi: 10.1016/j.neuron.2015.10.033.
- Jackson, P. L., Brunet, E., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2006). Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia, 44*(5), 752-61. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.015.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 79*(4), 368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
- Janssens, M., Lataster, T., Simons, C. J., Oorschot, M., Lardinois, M., van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2012). Emotion recognition in psychosis: no evidence for an association with real world social functioning. *Schizophrenia Research, 142*, 116–121.
- Javal, E. (1906). *Physiologie de la lecture et de l'écriture : suivie de déductions pratiques relatives à l'hygiène aux expertises en écriture et aux progrès de la typographie, de la cartographie, de l'écriture en relief pour les aveugles, etc.* Paris : Félix Alcan, 1905.
- Jbabdi, S., Sotiropoulos, S., Haber, S. Van Essen, D., & Behrens T. E. (2015). Measuring macroscopic brain connections in vivo. *Nature Neuroscience, 18*, 1546–1555. <https://doi.org/10.1038/nn.4134>

-
- Johnen, A. & Bertoux, M. (2019). Psychological and Cognitive Markers of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia—A Clinical Neuropsychologist’s View on Diagnostic Criteria and Beyond. *Frontiers in Neurology*, *10*, 594. doi: 10.3389/fneur.2019.00594
- Jones, W., & Klin, A. (2013). Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month old infants later diagnosed with autism. *Nature*, *504*(7480), 427-431. doi:10.1038/nature12715.
- Kalampokini, S., Lyros, E., Luley, M., Spiegel, J., & Unger, M. (2016). Facial emotion recognition in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* *22*(2), article e29ee75
- 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*, 769-80.
- Kan, Y., Kawamura, M., Hasegawa, Y., Mochizuki, S., & Nakamura, K. (2002). Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in Parkinson's disease. *Cortex*, *38*(4), 623-30. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70026-1.
- Kanan, C., Bseiso, D. N., Ray, N. A., Hsiao, J. H., & Cottrell. G. W. (2015). Humans have idiosyncratic and task-specific scanpaths for judging faces. *Vision Research*, *108*, 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2015.01.013>.
- Kanwisher, N., McDermott, J., Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of Neuroscience*, *17*, 4302–4311.
- Kayser, N., Sarfati, Y., Besche, C., & Hardy-Baylé, M-C. (2006). Elaboration of a rehabilitation method based on a pathogenetic hypothesis of “theory of mind” impairment in schizophrenia. *Neuropsychological Rehabilitation*, *16*, 83–95. doi:10.1080/09602010443000236.

-
- Kazui, H., Yoshiyama, K., Kanemoto, H., Suzuki, Y., Sato, S., Hashimoto, M., ..., & Tanaka T. (2016). Differences of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Disease Severity in Four Major Dementias. *PLoS One*, *11*(8): article e0161092. doi: 10.1371/journal.pone.0161092.
- Keane, J., Calder, A. J., Hodges, J. R., & Young, A. W. (2002). Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *40*(6), 655-65. doi: 10.1016/s0028-3932(01)00156-7.
- Kellough, J. L., Beevers, C. G., Ellis, A. J., & Wells, T. T. (2008). Time course of selective attention in clinically depressed young adults: An eye tracking study. *Behaviour Research and Therapy*, *46*, 1238–1243. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.2008.07.004>.
- Keltner, D., Haidt, J., & Shiota, M. N. (2006). *Social Functionalism and the Evolution of Emotions*. In M. Schaller, J. A. Simpson, & D. T. Kenrick (Eds.), *Evolution and social psychology*, pp. 115–142. Psychosocial Press.
- Kemp, J., Després, O., Sellal, F., & Dufour, A. (2012). Theory of Mind in normal ageing and neurodegenerative pathologies. *Ageing Research Reviews*, *11*, 199– 219.
- Kempnich, C., Andrews, S., Fisher, F., Wong, D., Georgiou-Karistianis, N., & Stout, J. (2018). Emotion Recognition Correlates With Social-Neuropsychiatric Dysfunction in Huntington’s Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *24*(5), 417-423. doi:10.1017/S1355617717001308.
- Kennedy, Q., Mather, M., & Carstensen, L. L. (2004). The role of motivation in the age-related positivity effect in autobiographical memory. *Psychological Science*, *15*, 208–214. doi: 10.1111/j.0956-7976.2004.01503011.x
- Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*, 559–572

-
- Keysers, C., Wicker, B., Gazzola, V., Anton, J.L., Fogassi, L., & Gallese, V. (2004). A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. *Neuron*, *42*, 335–346.
- Khanjani, Z., Mosanezhad Jeddi, E., Hekmati, I., Khalilzade, S., Etemadi Nia, M., Andalib, M., & Ashrafiyan P. (2015). Comparison of Cognitive Empathy, Emotional Empathy, and Social Functioning in Different Age Groups. *Australian Psychologist* *50*, 80–85.
- 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. doi: 10.1093/brain/awn314.
- Kiss, I., & Ennis, T. (2001). Age-related decline in perception of prosodic affect. *Applied Neuropsychology*, *8*(4), 251–254.
- Kleinginna PR, & Kleinginna AM. (1981). A categorized list of emotion definitions with suggestions for a consensual definition. *Motivation and Emotion*, *5*, 345-79.
- Klein-Koerkamp, Y., Beaudoin, M., Baciú, M., & Hot, P. (2012). Emotional decoding abilities in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *32*(4), 109-125.
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., & Cohen, D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Archives Of General Psychiatry*, *59*(9), 809-816.
- Klüver, H., & Bucy, P. C. (1937). "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in Rhesus monkeys. *American Journal of Physiology*, *119*, 352–353.
- Knopman, D. S., Boeve, B. F., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Smith, G. E., Ivnik, R. J., ..., & Petersen, R. C. (2005). Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Annals of Neurology*, *57*(4), 480-8. doi: 10.1002/ana.20425.

-
- Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, *42*(2), 998-1031. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.059
- Kohler, C. G., Walker, J. B., & Martin, E. A. (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophrenia Bulletin*, *36*, 1009—19.
- Kong, M. S., & Zweifel, L. S. (2021). Central amygdala circuits in valence and salience processing. *Behavioural Brain Research*, *11*, 113355. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113355.
- Kordsachia, C. C., Labuschagne, I., & Stout, J. C. (2017). Beyond emotion recognition deficits: A theory guided analysis of emotion processing in Huntington's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *73*, 276-292. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.020.
- Kornreich, C., Philippot, P., Foisy, M. L., Blairy, S., Raynaud, E., Dan, B., ..., & Verbanck P. (2002). Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol Alcohol*, *37*(4), 394-400. doi: 10.1093/alcalc/37.4.394.
- Krauss, I. K. (1980). Between- and within-group comparisons in aging research. In L. W. Poon (Ed.), *Aging in the 1980s: Psychological issues*. American Psychological Association (pp. 542–551). <https://doi.org/10.1037/10050-038>
- Krolak-Salmon, P., Henaff, M. A., Isnard, J., Tallon-Baudry, C., Guenot, M., Vighetto, A., ..., & Mauguiere, F. (2003). An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula. *Annals of Neurology*, *53*, 446–453.
- Krolak-Salmon, P., Henaff, M. A., Vighetto, A., Bertrand, O., & Mauguiere, F. Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex: a depth electrode ERP study in human. *Neuron*, *42*, 665–676.
- Krueger, C. E., Bird, A. C., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2009). Conflict monitoring in early frontotemporal dementia. *Neurology*, *73*(5), 349-55.

-
- 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. 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.
- 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), article e67457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067457>
- Kumfor, F., Irish, M., Leyton, C., Miller, L., Lah, S., Devenney, E., ..., & Piguet, O. (2014). Tracking the progression of social cognition in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(10), 1076-83. doi: 10.1136/jnnp-2013-307098.
- Kumfor, F., Ibañez, A., Hutchings, R., Hazelton, J. L., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2018). How context modulates emotion processing in frontotemporal dementia subtypes. *Brain*, 141(4):1172-1185. doi: 10.1093/brain/awy002.
- Künecke, J., Hildebrandt, A., Recio, G., Sommer, W., & Wilhelm, O. (2014). Facial EMG responses to emotional expressions are related to emotion perception ability. *PLoS One* 9, article e84053.
- Kwon, M. K., Setoodehnia, M., Baek, J., Luck, S. J., & Oakes, L. M. (2016). The development of visual search in infancy: Attention to faces versus salience. *Developmental psychology*, 52(4), 537–555. <https://doi.org/10.1037/dev0000080>
- Labruyère, N., & Hubert, B. (2009). Traitement de l'information faciale dans l'autisme. *L'Évolution Psychiatrique*, 74(1), 65-77.

-
- Labouvie-Vief, G., Grünh, D., & Studer, J. (2010). Dynamic integration of emotion and cognition: equilibrium regulation in development and aging. In : Lerner RM, Lamb ME, Freund AM, eds. *The handbook of life-span development*. Hoboken (NJ) :Wiley, (pp 79-115).
- Lachenal-Chevallet, K., Bediou, B., Bouvard, M., Thobois, S., Broussolle, E., Vighetto, A., & Krolak-Salmon, P. (2006). Troubles de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles dans la maladie de Parkinson. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement*, 4(1), 61-67.
- Laisney, M., Bon, L., Guiziou, C., Daluzeau, N., Eustache, F., & Desgranges B. (2013). Cognitive and affective Theory of Mind in mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*, 7(1):107-20. doi: 10.1111/j.1748-6653.2012.02038.x.
- Laisney, M., & Desgranges, B. (2014). Évaluation de la théorie de l'esprit et traumatisme crânio-cérébral. *Journal de Réadaptation Médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation*, 34(3), 130–138.
- Lambrecht, L., Kreifelts, B., & Wildgruber, D. (2012). Age-related decrease in recognition of emotional facial and prosodic expressions. *Emotion*, 12(3), 529–539.
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuro-Image*, 54(3), 2492–2502.
- Land, M. F., Mennie, N., & Rusted, J. (1999). The roles of vision and eye movements in the control of activities of daily living. *Perception*, 28(11), 1311-28. doi: 10.1068/p2935.
- Land, M. F., & Hayhoe, M. (2001). In what ways do eye movements contribute to everyday activities? *Vision Research*, 41, 3559–3565.

-
- Landragin, F. (2011). *De la saillance visuelle à la saillance linguistique*. Saillance. Aspects linguistiques et communicatifs de la mise en évidence dans un texte. Presses Universitaires de Franche-Comté, Annales Littéraires de l'Université de Franche-Comté. (pp.67-84).
- Larson, C. L., Schaefer, H. S., Siegle, G. J., Jackson, C. A. B., Anderle, M. J., & Davidson, R. J. (2006). Fear is fast in phobic individuals: amygdala activation in response to fear-relevant stimuli. *Biological Psychiatry*, *60*, 410-417.
- Lavenu, I., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., & Van der Linden, M. (1999). Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *13*(2), 96-101. doi: 10.1097/00002093-199904000-00007.
- Lavenu, I., & Pasquier, F. (2005). Perception of emotion on faces in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*(1), 37-41. doi: 10.1159/000080969.
- Lawrence, K., Campbell, R., & Skuse, D. (2015). Age, gender, and puberty influence the development of facial emotion recognition. *Frontiers in psychology*, *6*, 761. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00761>.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.
- Lebedev, M. A., Messinger, A., Kralik, J. D., & Wise, S. P. (2004). Representation of attended versus remembered locations in prefrontal cortex. *PLoS biology*, *2*(11), e365. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020365>
- Lechevallier, M., Fabrigoule, C., Lafont, S., Letenneur, L., & Dartigues, J. F. (2004). Normes pour le MMSE, le test de rétention visuelle de Benton, le set test d'Isaacs, le sous-test des codes de la WAIS et le test de barrage de Zazzo chez des sujets âgés de 70 ans et plus : données de la cohorte PAQUID. *Revue Neurologique*, *160*, 1059-1070.

-
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 155–184.
- Le Gall, D., Aubin, G., Besnard, J., & Allain, P. (2012). De la neuropsychologie cognitive à la neuropsychologie sociale. In : Allain, P., Aubin, G., & Le Gall, D. *Cognition sociale et neuropsychologie*. Marseille : Solal (pp. 9-30).
- Leigh RJ, Zee DS. (2015). *The Neurology of Eye Movements*. 5th ed. New York: Oxford University Press.
- Leime, J. L., Rique Neto, J., Alves, S. M., & Torro-Alves, N. (2013). Recognition of facial expression in children, young adults and elderly people. *Estudos De Psicologia (Campinas)*, 30(2), 161–167.
- Leitzke, B. T., & Pollak, S. D. (2016). Developmental changes in the primacy of facial cues for emotion recognition. *Developmental Psychology Journal*, 52, 572. doi: 10.1037/a0040067
- Lemij, H. G., & Collewijn, H. (1989). Differences in accuracy of human saccades between stationary and jumping targets. *Vision Research*, 29(12), 1737-1748.
- Leslie, K. R., Johnson-Frey, S. H., & Grafton, S. T. (2004). Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of Empathy. *Neuroimage*, 21, 601-7
- Lettieri, G., Handjaras, G., Ricciardi, E., Leo, A., Papale, P., Betta, M, ..., Cecchetti, L. (2019). Emotionotopy in the human right temporo-parietal cortex. *Nature Communication*, 10, article 5568. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13599-z>
- Levenson, R. W., Ekman, P., & Friesen, W. V. (1990). Voluntary facial action generates emotion-specific autonomic nervous system activity. *Psychophysiology*, 27(4), 363–384. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb02330.x>

-
- Leyman, L., De Raedt, R., Vaeyens, R., & Philippaerts, R. M. (2011). Attention for emotional facial expressions in dysphoria: An eye movement registration study. *Cognition and Emotion*, 25, 111–120. <http://dx.doi.org/10.1080/02699931003593827>.
- Li, R., Wu, X., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Chen, K., & Yao, L. (2012). Attention-related networks in Alzheimer's disease: a resting functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 33(5), 1076-88. doi: 10.1002/hbm.21269.
- Lin, C. Y., Tien, Y. M., Huang, J. T., Tsai, C. H., & Hsu, L. C. (2016). Degraded impairment of emotion recognition in Parkinson's disease extends from negative to positive emotions. *Behavioural Neurology*, 2016, article 9287092.
- Lindau, M., Almkvist, O., Kushi, J., Boone, K., Johansson, S. E., Wahlund, L. O., Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2000). First symptoms - frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11, 286–293.
- Lindquist, K. A., Wager, T. D., Kober, H., Bliss-Moreau, E., & Barrett, L. F. (2012). The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *The Behavioral and brain sciences*, 35(3), 121–143. <https://doi.org/10.1017/S0140525X11000446>
- Litvan, I., Goldman, J. G., Troster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., ..., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27, 349–356.
- Liu, Y., Yu, C., Zhang, X., Liu, J., Duan, Y., Alexander-Bloch, A. F., ..., & Bullmore, E. (2014). Impaired long distance functional connectivity and weighted network architecture in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 24(6), 1422-35. doi: 10.1093/cercor/bhs410.
- Liversedge, S., Gilchrist, I. D., & Everling, S. (2011). *The Oxford Handbook of Eye Movements*. Oxford University Press.

-
- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, MM, ... & Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology* 54(5), S4–S9.
- Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., & Hodges J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44, 950-8.
- Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behaviour for faces: A trait versus state-based distinction? *Biological Psychiatry*, 52, 338–348.
- Luke, S. G., Smith, T. J., Schmidt, J., & Henderson, J. M (2014). Dissociating temporal inhibition of return and saccadic momentum across multiple eye-movement tasks. *Journal of Vision*, 14(14), 9. doi: 10.1167/14.14.9.
- Lundqvist, D., Esteves, F., & Ohman, A. (1999). The face of wrath: critical features for conveying facial threat. *Cognition and Emotion*, 13(6):691-711.
- Luria, A. R., Karpov, B. A., & Yarbuss, A. L. (1966). Disturbances of active visual perception with lesions of the frontal lobes. *Cortex*, 2, 202–212.
- MacKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., & Trojanowski, J. Q. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's disease. *Archives of Neurology*, 58(11), 1803-9.
- MacPherson, S. E., Phillips, L. H., & Della, S. S. (2002). Age, executive function, and social decision making: a dorsolateral prefrontal theory of cognitive aging. *Psychology and Aging*, 17, 598-609.

-
- Madeley, P., Ellis, A. W., & Mindham, R. H. (1995). Facial expressions and Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, *8*(2):115-9. doi: 10.3233/BEN-1995-8207.
- Madden, D. J., Pierce, T. W., & Allen, P. A. (1996). Adult age differences in the use of distractor homogeneity during visual search. *Psychology and Aging*, *11*(3), 454–474. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.11.3.454>
- Madden, D. J., Spaniol, J., Bucur, B., & Whiting, W. L. (2007). Age-related increase in top-down activation of visual features. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *60*(5), 644-51. doi: 10.1080/17470210601154347.
- Madden, D. J., Siciliano, R. E., Tallman, C. W., Monge, Z. A., Voss, A., & Cohen, J. R. (2020). Response-level processing during visual feature search: Effects of frontoparietal activation and adult age. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *82*(1), 330-349. doi: 10.3758/s13414-019-01823-3.
- Maguire, E. A., Vargha-Khadem, F., & Mishkin, M. (2001). The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain*, *124*, 1156-70.
- Manor, B. R., & Gordon, E. (2003). Defining the temporal threshold for ocular fixation in free-viewing visuocognitive tasks. *Journal of Neuroscience Methods*, *128*, 85–93. doi: 10.1016/S0165-0270(03)00151-1.
- 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>.
- Marneweck, M., & Hammond, G. (2014). Discriminating facial expressions of emotion and its link with perceiving visual form in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *346*(1-2), 149-55. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.08.014>.

-
- Martinez, M., Multani, N., Anor, C. J., Misquitta, K., Tang-Wai, D. F., Keren, R., ... & Tartaglia, M. C. (2018). Emotion detection deficits and decreased empathy in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease affect caregiver mood and burden. *Frontiers in Aging Neuroscience, 10*, Article 120.
- Martínez-Corral, M., Pagonabarraga, J., Llebaria, G., Pascual-Sedano, B., García-Sánchez, C., Gironell, A., & Kulisevsky, J. (2010). Facial Emotion Recognition Impairment in Patients with Parkinson's Disease and Isolated Apathy. *Parkinson's Disease, 2010*, Article 930627. <https://doi.org/10.4061/2010/930627>
- Martinez-Trujillo, J. C. & Treue, S. (2004). Feature-based attention increases the selectivity of population responses in primate visual cortex. *Current Biology, 14*, 744–751.
- Massaro, D., Savazzi, F., Di Dio, C., Freedberg, D., Gallese, V., Gilli, G., & Marchetti, A. (2012). When art moves the eyes: a behavioral and eye-tracking study. *PLoS One, 7*(5), e37285. doi: 10.1371/journal.pone.0037285.
- Mather, M. (2016). The affective neuroscience of aging. *Annual Review of Psychology, 67*, 213–238. doi:10.1146/annurevpsych-122414-033540
- Matsumoto, H., Terao, Y., Furubayashi, T., Yugeta, A., Fukuda, H., Emoto, M., ..., & Ugawa Y. (2011). Small saccades restrict visual scanning area in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 26*(9), 1619-26. doi: 10.1002/mds.23683.
- Mattavelli, G., Sormaz, M., Flack, T., Asghar, A. U. R., Fan, S., Frey, J., ..., & Andrews, T. J. (2014). Neural responses to facial expressions support the role of the amygdala in processing threat. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 9*, 1684–1689. <https://doi.org/10.1093/scan/nst162>.
- Mattavelli, G., Pisoni, A., Casarotti, A., Comi, A., Sera, G., Riva, M., ..., & Papagno, C. (2019). Consequences of brain tumour resection on emotion recognition. *Journal of Neuropsychology, 13*(1), 1–21. <https://doi.org/10.1111/jnp.12130>

-
- Mattavelli, G., Barvas, E., Longo, C., Zappini, F., Ottaviani, D., Malaguti, M. C., ..., & Papagno, C. (2021). Facial expressions recognition and discrimination in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*, 15, 46-68. DOI:10.1111/jnp.12209.
- 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*, 93(4), 465-85. doi: 10.1348/000712602761381358.
- McAdams, C. J. & Maunsell, J. H. (1999). Effects of attention on orientation-tuning functions of single neurons in macaque cortical area V4. *The Journal of Neuroscience*, 19, 431–441
- McAlonan, K., Cavanaugh, J., & Wurtz, R. H. (2008). Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. *Nature*, 456(7220), 391-4. doi: 10.1038/nature07382.
- McCade, D., Savage, G., & Naismith, S. L. (2011). Review of emotion recognition in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 32, 257–266.
- McCann, H., Stevens, C. H., Cartwright, H., & Halliday, G. M. (2014). α -Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), S62-7. doi: 10.1016/S1353-8020(13)70017-8.
- McClure, E. B. (2000). A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychological Bulletin*, 126, 424–453. doi:10.1037/0033-2909.126.3.424
- McFadyen, J., Mittangley, J. B., & Garrido, M. (2019). An afferent white matter pathway from the pulvinar to the amygdala facilitates fear recognition. *eLife*, 8, article e40766. doi: 10.7554/eLife.40766

-
- McIntosh, D. N., Reichmann-Decker, A., Winkielman, P., & Wilbarger, J. L. (2006). When the social mirror breaks: deficits in automatic, but not voluntary, mimicry of emotional facial expressions in autism. *Developmental Science*, *9*(3), 295-302. doi: 10.1111/j.1467-7687.2006.00492.x.
- McIntosh, L. G., Mannava, S., Camalier, C. R., Folley, B. S., Albritton, A., Konrad, P. E., ..., & Neimat, J. S. (2015). Emotion recognition in early Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation or dopaminergic therapy: a comparison to healthy participants. *Frontiers in aging neuroscience*, *6*, 349. doi.org/10.3389/fnagi.2014.00349.
- McKeith, I., & Cummings, J. (2005). Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *The Lancet Neurology*, *4*, 735-42.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(2), 268-77. doi: 10.1017/S1355617709991299.
- McKinnon, M. C., & Moscovitch, M. (2007). Domain-general contributions to social reasoning: theory of mind and deontic reasoning re-explored. *Cognition*, *102*, 179-218.
- McLellan, T., Johnston, L., Dalrymple-Alford, J., & Porter, R. (2008). The recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease: A review of findings. *Acta Neuropsychiatrica*, *20*, 236-250.
- Mehouadar, E., Arizpe, J., Baker, C., & Yovel, G. (2014). Faces in the eye of the beholder: Unique and stable eye scanning patterns of individual observers. *Journal of Vision*, *14*(7), 6.
- 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., Selwood, A., Mastri, A. R., & Frey, W. H. 2nd. (1993). Pick's disease versus Alzheimer's disease: a comparison of clinical characteristics. *Neurology*, *43*(2), 289-92. doi: 10.1212/wnl.43.2.289.
- Mendez, M. F., Lauterbach, E. C., Sampson, S. M., ANPA Committee on Research. (2008). An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *20*(2), 130-49. doi: 10.1176/jnp.2008.20.2.130.
- Menon, V. (2015). *Saliency network*. In: Toga, A.W. (Ed.), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, Vol. 2. Academic Press: Elsevier, London, (pp. 597-611).
- Mercy, L., Hodges, J. R., Dawson, K., Barker, R. A., & Brayne C. (2008). Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology*, *71*(19), 1496-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000334277.16896.fa.
- Mertens, I., Siegmund, H., & Grüsser, O-J. (1993). Gaze motor asymmetries in the perception of faces during memory task. *Neuropsychologia*, *31*(9), 989-998.
- Mier, D., Lis, S., Neuthe, K., Sauer, C., Esslinger, C., Gallhofer, B., & Kirsch, P. (2010). The involvement of emotion recognition in affective theory of mind. *Psychophysiology*, *42*, 1028–1039.
- Mill, A., Allik, J., Realo, A., & Valk, R. (2009). Age-related differences in emotion recognition ability: A cross-sectional study. *Emotion*, *9*(5), 619–630.
- Miller, S. A. (2009). Children's understanding of second-order mental states. *Psychological Bulletin*, *135*, 749-73.
- Mioshi, E., Foxe, D., Leslie, F., Savage, S., Hsieh, S., Miller, L., ..., & Piguet, O. (2013). The impact of dementia severity on caregiver burden in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *27*(1), 68-73. doi: 10.1097/WAD.0b013e318247a0bc.

-
- Mirpour, K., Arcizet, F., Ong, W. S., & Bisley, J. W. (2009). Been there, seen that: a neural mechanism for performing efficient visual search. *Journal of Neurophysiology*, *102*(6), 3481-91. doi: 10.1152/jn.00688.2009.
- Mitchell, J. P. (2008). Activity in Right Temporo-Parietal Junction is Not Selective for Theory-of-Mind. *Cerebral Cortex*, *18*, 262–71. doi:10.1093/cercor/bhm051
- Modinos, G., Obiols, J. E., Pousa, E., & Vicens, J. (2009). Theory of Mind in different dementia profiles. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *21*(1), 100-1. doi: 10.1176/jnp.2009.21.1.100.
- Mohanty, A., Eger, T., Monti, J. M., & Mesulam, M. M. (2009). Search for a threatening target triggers limbic guidance of spatial attention. *The Journal of Neuroscience*, *29*(34), 10563-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1170-09.2009.
- Moisan, F., Wanneveich, M., Kab, S., Moutengou, E., BoussacZarebska, M., Carcaillon-Bentata, L., ..., & Elbaz, A. (2018). Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, *8-9*, 128-40.
- Molenberghs, P., Cunnington, R., & Mattingley, J. B. (2012). Brain regions with mirror properties: A meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(1), 341–349. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.004>
- Moor, B. G., Macks, Z. A., Güroglu B, Rombouts S. A., Van der Molen M. W., & Crone, E. A. (2012). Neurodevelopmental changes of reading the mind in the eyes. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *7*(1), 44–52.
- Moore, C., Jarrold, C., Russell, J., Lumm, A., Sapp, F. & MacCallum, F. (1995). Conflicting desire and the child's theory of mind. *Cognitive Development*, *10*, 467–482.
- Moreau, N., Rauzy, S., Viallet, F., & Champagne-Lavau, M. (2016). Theory of mind in Alzheimer disease: Evidence of authentic impairment during social interaction. *Neuropsychology*, *30*(3), 312-21. doi: 10.1037/neu0000220.

-
- Morelli, S. A., Rameson, L. T., & Lieberman, M. D. (2012). The neural components of empathy: predicting daily prosocial behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 9*, 39–47.
- Morelli, S. A., & Lieberman, M. D. (2013). The role of automaticity and attention in neural processes underlying empathy for happiness, sadness, and anxiety. *Frontiers in Human Neuroscience, 7*, 160.
- Morrone, I., Besche-Richard, C., Mahmoudi, R., & Novella, J.L. (2012). Identification et mémorisation des émotions dans la démence de type Alzheimer : revue critique de la littérature. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement, 10*, 307-314.
- Moser, A., Kömpf, D., & Olschinka, J. (1995). Eye movement dysfunction in dementia of the Alzheimer type. *Dementia, 6*(5), 264-8. doi: 10.1159/000106957.
- Mulligan, K., & Scherer, K.R. (2012). Toward a working definition of emotion. *Emotion Review, 4*, 345–357.
- Multani, N., Galantucci, S., Wilson, S. M., Shany-Ur, T., Poorzand, P., Growdon, M. E., ..., & Tartaglia, M.C. (2017). Emotion detection deficits and changes in personality traits linked to loss of white matter integrity in primary progressive aphasia. *NeuroImage: Clinical, 16*, 447-454. doi: 10.1016/j.nicl.2017.08.020.
- Multani, N., Taghdiri, F., Anor, C. J., Varriano, B., Misquitta, K., Tang-Wai, D. F., ..., & Tartaglia, M. C. (2019). Association Between Social Cognition Changes and Resting State Functional Connectivity in Frontotemporal Dementia, Alzheimer’s Disease, Parkinson’s Disease, and Healthy Controls. *Frontiers in Neuroscience, 13*, 1259. doi:10.3389/fnins.2019.01259
- Murphy, N. A., & Isaacowitz, D. M. (2010). Age effects and gaze patterns in recognizing emotional expressions: an in-depth look at gaze measures and covariates. *Cognition and Emotion, 24*, 436–452. doi: 10.1080/02699930802664623

-
- Murphy, J., Millgate, E., Geary, H., Catmur, C., Bird, G. (2019). No effect of age on emotion recognition after accounting for cognitive factors and depression. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 72(11), 2690-2704. doi: 10.1177/1747021819859514.
- Nakajima, R., Kinoshita, M., Shinohara, H., & Nakada, M. (2020). The superior longitudinal fascicle: reconsidering the fronto-parietal neural network based on anatomy and function. *Brain Imaging and Behavior* 14, 2817–2830. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00187-4>
- Narme, P., Mouras, H., Loas, G., Krystkowiak, P., Roussel, M., Boucart, M. & Godefroy, O. (2010). Vers une approche neuropsychologique de l'empathie. *Revue de Neuropsychologie*, 4(4), 292-298. <https://doi.org/10.3917/rne.024.0292>.
- Narme, P., Bonnet, A-M., Dubois, B., & Chaby, L. (2011). Understanding facial emotion perception in Parkinson's disease: the role of configural processing. *Neuropsychologia*, 49(12), 3295- 3302.
- Narme, P., Mouras, H., Roussel, M., Duru, C., Krystkowiak, P., & Godefroy, O. (2013). Emotional and cognitive social processes are impaired in Parkinson's disease and are related to behavioral disorders. *Neuropsychology*, 27(2), 182–192. <https://doi.org/10.1037/a0031522>
- Nash, S., Henry, J. D., McDonald, S., Martin, I., Brodaty, H., & Peek-O'Leary, M. A. (2007). Cognitive disinhibition and socioemotional functioning in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(6), 1060–4.
- Navalpakkam, V., & Itti, L. (2005). Modeling the influence of task on attention. *Vision Research*, 45, 205–231.
- Navalpakkam, V., Koch, C., Rangel, A., & Perona, P. (2010). Optimal reward harvesting in complex perceptual environments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 5232–5237.

-
- Nesse, R. M. (1990). Evolutionary explanations of emotions. *Human Nature, 1*, 261–289.
- Nguyen, R., Dubois, B., & De Schotten Michel T. (2017). Anatomie et latéralisation du faisceau unciné : une étude en tractographie. *Revue Neurologique, 173*(2), S93
- Nichols, S., Stich, S. P. (2003). *Mindreading: An Integrated Account of Pretence, Self-awareness, and Understanding Other Minds*. Clarendon Press/Oxford University Press, New York.
- Niedenthal, P. M. (2007). Embodying emotion. *Science, 316*, 1002–1005.
- Niedenthal, P. M., Mermillod, M., Maringer, M., & Hess, U. (2010). The Simulation of Smiles (SIMS) model: Embodied simulation and the meaning of facial expression. *Behavioral and Brain Sciences, 33*(6), 417–433. <https://doi.org/10.1017/S0140525X10000865>
- Nobis, L., Schindlbeck, K., Ehlen, F., Tiedt, H., Rewitzer, C., Duits, A. A., & Klostermann, F. (2017). Theory of mind performance in Parkinson's disease is associated with motor and cognitive functions, but not with symptom lateralization. *Journal of Neural Transmission, 124*(9), 1067-1072. doi: 10.1007/s00702-017-1739-2.
- Nothdurft, H. (2005). *Saliency of feature contrast*. In Itti, L., Rees, G., & Tsotsos, J. K. (Eds.), *Neurobiology of attention*. Burlington, MA: Elsevier, 233–239.
- Noton, D., & Stark, I. (1971). Eye movements and visual perception. *Scientific American, 224*(6), 35-43.
- Nugier, A. (2009). Histoire et grands courants de recherche sur les émotions. *Revue électronique de Psychologie Sociale, 4*, 5–7.
- Oberman, L. M., Winkielman, P., & Ramachandran, V. S. (2007). Face to face: blocking facial mimicry can selectively impair recognition of emotional expressions. *Social Neuroscience, 2*, 167–178.

-
- O'Connor, D. H., Fukui, M. M., Pinsk, M. A., & Kastner, S. (2002). Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nature Neuroscience*, *5*(11), 1203-9. doi: 10.1038/nn957.
- Ogrocki, P. K., Hills, A. C., & Strauss, M. E. (2000). Visual exploration of facial emotion by healthy older adults and patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *13*(4), 271–278.
- Ohman, A., & Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Review*, *108*(3), 483-522. doi:10.1037/0033295x.108.3.483. PMID: 11488376.
- Olderbak, S., Wilhelm, O., Hildebrandt, A., & Quoidbach, J. (2018). Sex differences in facial emotion perception ability across the lifespan. *Cognition and Emotion*, *22*, 1–10. doi: 10.1080/02699931.2018.1454403.
- Omar, R., Henley, S. M., 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), 1814-21. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.002.
- Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M., Vogel, J. W., ..., & Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*, *138*(9), 2732-49. doi: 10.1093/brain/awv191.
- Paulmann, S., & Pell, M. D. (2010). Dynamic emotion processing in Parkinson's disease as a function of channel availability. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *32*(8), 822-35. doi: 10.1080/13803391003596371.

-
- Park, S., Kim, T., Shin, S. A., Kim, Y. K., Sohn, B. K., Park, H-J., ..., & Lee, J-Y. (2017). Behavioral and Neuroimaging Evidence for Facial Emotion Recognition in Elderly Korean Adults with Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience* 9, 389. doi: 10.3389/fnagi.2017.00389
- Pavlov, I. (1927). *Conditioned reflexes*. (Ivan Petrovich Pavlov, Ed.). Oxford: Oxford University Press, 17, pp. 448.
- Pell, M. D., & Leonard, C. L. (2005). Facial expression decoding in early Parkinson's disease. *Cognitive Brain Research*, 23(2-3), 327-40. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2004.11.004.
- Pellicano, E. (2007). Links between theory of mind and executive function in young children with autism: clues to developmental primacy. *Developmental Psychology*, 43, 974-90.
- Pelphrey, K. A., Sasson, N. J., Reznick, J. S., Paul, G., Goldman, B. D., & Piven, J. (2002). Visual scanning of faces in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(4), 249-261.
- Peltola, M. J., Leppanen, J. M., Maki, S., & Hietanen, J. K. (2009). Emergence of enhanced attention to fearful faces between 5 and 7 months of age. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4, 134-142.
- Perneger, T.V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *The British Medical Journal*, 316, 1236-1238.
- Perner, J., & Wimmer, H. (1985). John thinks that Mary thinks that. . .": Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39, 437-71.
- 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, 471-90.

-
- Péron, J., Vicente, S., Leray, E., Drapier, S., Drapier, D., Cohen, R., ..., & Vérin, M. (2009). Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *47*(2), 406-14. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.09.008.
- Péron, J., Le Jeune, F., Haegelen, C., Dondaine, T., Drapier, D., Sauleau, P., ..., & Vérin, M. (2010). Subthalamic nucleus stimulation affects theory of mind network: a PET study in Parkinson's disease. *PLoS One*, *5*(3), article e9919. doi: 10.1371/journal.pone.0009919.
- Péron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D., & Verin, M. (2012). Emotional processing in parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*, *27*, 186–199.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, *122*(3), 383-404. doi: 10.1093/brain/122.3.383.
- Pessoa, L. On the relationship between emotion and cognition. (2008). *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(2), 148– 158.
- Peterson, M. F., & Eckstein, M. P. (2012). Looking just below the eyes is optimal across face recognition tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(48), E3314-23. doi: 10.1073/pnas.1214269109.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., ..., & Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate–amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, *8*, 828-834.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, *16*, 331-48.

-
- 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. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0796-09.2009
- Phillips, A. N., & Segraves, M. A. (2010). Predictive activity in macaque frontal eye field neurons during natural scene searching. *Journal of Neurophysiology*, 103(3), 1238-52. doi: 10.1152/jn.00776.2009.
- Phillips, M. L., & David, A. S. (1997). Visual scan paths are abnormal in deluded schizophrenics. *Neuropsychologia*, 35(1), 99-105.
- Phillips, L.H., MacLean, R. D., & Allen, R. (2002). Age and the Understanding of Emotions: Neuropsychological and Sociocognitive Perspectives. *Journals of Gerontology Series B Psychological Sciences*, 57, 526-530. <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/57.6.P526>
- Phillips, L. H., Scott, C., Henry, J. D., Mowat, D., & Bell, J. S. (2010). Emotion perception in Alzheimer's disease and mood disorder in old age. *Psychology and Aging*, 25, 38-47.
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., & Rivaud-Pechoux, S. (2003). Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. *Progress in Brain Research*, 142, 3-17.
- Pietschnig, J., Schröder, L., Ratheiser, I., Kryspin-Exner, I., Pflüger, M., Moser, D., ..., & Lehrner, J. (2016). Facial emotion recognition and its relationship to cognition and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *International Psychogeriatrics*, 28(7), 1165-79. doi: 10.1017/S104161021600034X.
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011b). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *The Lancet Neurology*, 10, 162–72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70299-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70299-4).

-
- Piguet, O., Petersén, A., Yin Ka Lam, B., Gabery, S., Murphy, K., Hodges, J. R., & Halliday, G. M. (2011a). Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. *Annals of Neurology*, *69*(2), 312-9. doi: 10.1002/ana.22244.
- Pinkham, A. E., Griffin, M., Baron, R., Sasson, N. J., & Gur, R. C. (2010). The face in the crowd effect: Anger superiority when using real faces and multiple identities. *Emotion*, *10*(1), 141–146.
- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Green, M. F., Buck, B., Healey, K., & Harvey, P. P. (2014). The Social Cognition Psychometric Evaluation Study: Results of the Expert Survey and RAND Panel. *Schizophrenia Bulletin*, *40*, 813-23
- Pitcher, D., Garrido, L., Walsh, V., & Duchaine, B. C. (2008). Transcranial magnetic stimulation disrupts the perception and embodiment of facial expressions. *The Journal of Neuroscience*, *28*(36), 8929-33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1450-08.2008. PMID: 18768686; PMCID: PMC6670866.
- 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>.
- Polet, K., Hesse, S., Kullmann, B., Morisot, A., Louchart de la Chapelle, S., & Pesce, A. (2017). Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice en tâche de cognition sociale chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives. *Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie*, *17*(99), 188-195.
- Polet, K., Hesse, S., Morisot, A., Kullmann, B., Louchart de la Chapelle, S., Iakimova, G. & Pesce, A. (2021). Théorie de l'esprit, empathie et stratégies de regard durant l'observation d'une œuvre d'art dans les pathologies neurodégénératives. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, soumis.

-
- Polet, K., Hesse, S., Morisot, A., Kullmann, B., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A. & Iakimova, G. (2021). Eye Gaze Strategies During Facial Emotion Recognition in Neurodegenerative Diseases and Links with Neuropsychiatric Disorders. *Cognitive and Behavioral Neurology*, accepté le 31/03/2021.
- Polet, K., Mirzai, N., Hesse, S., Morisot, A., Kullmann, B., Louchart de la Chapelle, S., Pesce, A., & Iakimova, G. (2021). Remédiation de la reconnaissance des émotions faciales dans la maladie d'Alzheimer et effets sur les stratégies d'observation, les troubles du comportement et le fardeau de l'aidant. *Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie*, 21(121), 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2020.08.003>.
- 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, 2147-64.
- Poletti, M., Vergallo, A., Ulivi, M., Sonnoli, A., & Bonuccelli, U. (2013). Affective theory of mind in patients with Parkinson's disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(4), 273-6. doi: 10.1111/pcn.12045.
- Ponari, M., Conson, M., D'Amico, N. P., Grossi, D., & Trojano, L. (2012). Mapping correspondence between facial mimicry and emotion recognition in healthy subjects. *Emotion*, 12, 1398. doi:10.1037/a0028588.
- Posner, M. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32, 3–25.
- Possin, K. L., Filoteo, J. V., Song, D. D., & Salmon, D. P. (2009). Space-based but not object-based inhibition of return is impaired in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(7), 1694-700.
- Possin, K. L. (2010). Visual spatial cognition in neurodegenerative disease. *Neurocase*, 16, 466-487.

-
- Possin, K. L., Chester, S. K., Laluz, V., Bostrom, A., Rosen, H. J., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2012). The frontal-anatomic specificity of design fluency repetitions and their diagnostic relevance for behavioral variant frontotemporal dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(5), 834–844. doi.org/10.1017/S1355617712000604
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ..., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.
- Poulin, S. P., Dautoff, R., Morris, J. C., Barrett, L. F., Dickerson, B. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry research*, 194(1), 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.06.014>
- Pourtois, G., & Vuilleumier, P. (2006). Dynamics of emotional effects on spatial attention in the human visual cortex. *Progress in Brain Research*, 156, 67–91.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does chimpanzees have a « Theory of mind » ? *Behavioural and Brain Sciences*, 4, 515-526.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 63-75.
- Prinz, J. J. (2006). *Gut Reactions: A Perceptual Theory of Emotion*. Oxford University Press.
- Putchá, D., Ross, R. S., Cronin-Golomb, A., Janes, A. C., & Stern, C. E. (2015). Altered intrinsic functional coupling between core neurocognitive networks in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 7, 449-55. doi: 10.1016/j.nicl.2015.01.012.

-
- Quaranta, D., Marra, C., Rossi, C., Gainotti, G., & Masullo, C. (2012). Different apathy profile in behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a preliminary investigation. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2012, article 719250
- Quiroga, R. Q., & Pedreira, C. (2011). How do we see art: an eye-tracker study. *Frontiers in human neuroscience*, 5, 98. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00098>
- Rabin, J. S., Gilboa, A., Stuss, D. T., Mar, R. A., & Rosenbaum, R. S. (2010). Common and unique neural correlates of autobiographical memory and theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22, 1095–111.
- Radoeva, P. D., Coman, I. L., Antshel, K. M., Fremont, W., McCarthy, C. S., Kotkar, A., ... & Kates, W. R. (2012). Atlas-based white matter analysis in individuals with velo-cardio-facial syndrome (22q11.2 deletion syndrome) and unaffected siblings. *Behavioral and Brain Functions*, 8(1), 38. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-38>
- Rahman, S., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rogers, R. D., & Robbins, T. W. (1999). Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia. *Brain*, 122(8), 1469-93.
- Ramanan, S., de Souza, L. C., Moreau, N., Sarazin, M., Teixeira, A. L., Allen, Z., . . . & Bertoux, M. (2017). Determinants of theory of mind performance in Alzheimer's disease: A data-mining study. *Cortex*, 88, 8–18.
- Ramaroson, H., Helmer, C., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., & Dartigues, J. (2003). Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Revue Neurologique*, 159, 405–411.
- Ranasinghe, K. G., Rankin, K. P., Lobach, I. V., Kramer, J. H., Sturm, V. E., ..., & Miller BL. (2016). Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by disease stage. *Neurology*, 86(7), 600-10. doi: 10.1212/WNL.0000000000002373.

-
- Rankin, K. P., Kramer, J. H., & Miller, B. L. (2005). Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cognitive and Behavioural Neurology*, *18*, 28-36.
- Rankin, K. P., Gorno-Tempini, M. L., Allison, S. C., Stanley, C. M., Glenn, S., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2006). Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain*, *129*(11), 2945-56. doi: 10.1093/brain/awl254.
- 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*, *134*(9), 2456-77. doi: 10.1093/brain/awr179.
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, *58*(11), 1615-21. doi: 10.1212/wnl.58.11.1615.
- Raz, N. (2000) Aging of the Brain and Its Impact on Cognitive Performance: Integration of Structural and Functional Findings. In: Salthouse, T.A., Ed., *The Handbook of Aging and Cognition*, Lawrence Erlbaum Associates Inc., Mahwah (pp.1-90).
- Raz, N., Rodrigue, K. M., & Haacke, E. M. (2007). Brain Aging and Its Modifiers: Insights from in Vivo Neuromorphometry and Susceptibility Weighted Imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1097*, 84-93. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1379.018>
- Rensink, R. A., O'Regan, J. K., & Clark, J. J. (1997). To See or not to See: The Need for Attention to Perceive Changes in Scenes. *Psychological Science*, *8*(5), 368–373.
- Ricciardi, L., Visco-Comandini, F., Erro, R., Morgante, F., Bologna, M., Fasano, A., ..., & Kilner J. (2017). Facial Emotion Recognition and Expression in Parkinson's Disease: An Emotional Mirror Mechanism? *PLoS One*, *12*(1), article e0169110. doi: 10.1371/journal.pone.0169110.

-
- Riedijk, S. R., De Vugt, M. E., Duivenvoorden, H. J., Niermeijer, M. F., Van Swieten, J. C., Verhey, F. R., & Tibben A. Caregiver burden, health-related quality of life and coping in dementia caregivers: a comparison of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(5-6), 405-12. doi: 10.1159/000095750.
- Rihmer, Z., Gonda, X., & Dome, P. (2014). Depression in parkinson's disease. *Ideggyogyaszati szemle*, 67, 229-236.
- Riva, F., Triscoli, C., Lamm, C., Carnaghi, A., & Silani, G. (2016). Emotional Egocentricity Bias Across the Life-Span. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, article 74. doi: 10.3389/fnagi.2016.00074
- Riva, F., Tschernegg, M., Chiesa, P. A., Wagner, I. C., Kronbichler, M., Lamm, C., & Silani, G. (2018). Age-related differences in the neural correlates of empathy for pleasant and unpleasant touch in a female sample. *Neurobiology of Aging*, 65, 7-17. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.028.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169–92. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230>
- Rizzolatti, G., Fabbri-Destro, M., & Cattaneo, L. (2009). Mirror neurons and their clinical relevance. *Nature Reviews Neurology*, 5, 24–34.
- Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2010). The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(4), 264–74. <https://doi.org/10.1038/nrn2805>
- Rizzolatti, G., Cattaneo, L., Fabbri-Destro, M., & Rozzi, S. (2014). Cortical Mechanisms Underlying the Organization of Goal-Directed Actions and Mirror Neuron-Based Action Understanding. *Physiological Reviews*, 94(2), 655–706. doi.org/10.1152/physrev.00009.2013

-
- Roca, M., Torralva, T., Gleichgerrcht, E., Chade, A., Arévalo, G. G., Gershanik, O., & Manes, F. (2010). Impairments in social cognition in early medicated and unmedicated Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 23(3), 152-8. doi: 10.1097/WNN.0b013e3181e078de.
- Robert, G., Le Jeune, F., Dondaine, T., Drapier, S., Péron, J., Lozachmeur, C., ..., & Drapier, D. (2014). Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with conjunction analyses. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(10), 1153-8. doi: 10.1136/jnnp-2013-307025.
- Robinson, J.M. (2003). Emotion: Biological Fact or Social Construction?" in Robert C. Solomon, ed., *Thinking about Feeling: Contemporary Philosophers on Emotion*, pp. 28-43, Oxford University Press.
- Roca, M., Torralva, T., Gleichgerrcht, E., Chade, A., Arévalo, G. G., Gershanik, O., & Manes, F. (2010). Impairments in social cognition in early medicated and unmedicated Parkinson disease. *Cognitive and Behavioural Neurology*, 23, 152–158.
- Rohrer, J. D. (2012). Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(3), 325-32. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.07.014.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L.-G. (2005). Stability, Growth, and Decline in Adult Life Span Development of Declarative Memory: Cross-Sectional and Longitudinal Data From a Population-Based Study. *Psychology and Aging*, 20(1), 3–18. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.1.3>
- Roseman, I. J. (1984). Cognitive determinants of emotion: A structural theory. *Review of Personality & Social Psychology*, 5, 11–36.
- Rosen, H. J., Alcantar, O., Zakrzewski, J., Shinamura, A. P., Neuhaus, J., & Miller, B. L. (2014). Metacognition in the behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 28(3), 436–447.

-
- Rösler, A., Mapstone, M. E., Hays, A. K., Mesulam, M. M., Rademaker, A., Gitelman, D. R., & Weintraub, S. (2000). Alterations of visual search strategy in Alzheimer's disease and aging. *Neuropsychology, 14*(3), 398-408. doi: 10.1037//0894-4105.14.3.398.
- Rösler, A., Mapstone, M., Hays-Wicklund, A., Gitelman, D. R., & Weintraub, S. (2005). The "zoom lens" of focal attention in visual search: changes in aging and Alzheimer's disease. *Cortex, 41*(4), 512-9. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70191-6.
- Roudier, M., Marcie, P., Grancher, A. S., Tzortzis, C., Starkstein, S., & Boller, F. (1998). Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences, 154*(2), 151-8. doi: 10.1016/s0022-510x(97)00222-0.
- Roy, M., Shohamy, D., & Wager, T. D. (2012). Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends in Cognitive Sciences, 16*(3), 147–156.
- Royer, J., Blais, C., Charbonneau, I., Dery, K., Tardif, J., Duchaine, B., ..., & Fiset, D. (2018). Greater reliance on the eye region predicts better face recognition ability. *Cognition, 181*, 12–20
- Royzman, E. B., Cassidy, K. W., & Baron, J. (2003). "I Know, you Know": Epistemic Egocentrism in Children and Adults. *Review of General Psychology, 7*(1), 38-65. doi:10.1037/1089-2680.7.1.38
- Ruby, P., & Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: A PET investigation of agency. *Nature Neuroscience, 4*, 546-550.
- Ruby, P., & Decety, J. (2003). What you believe versus what you think they believe: A neuroimaging study of conceptual perspective taking. *European Journal of Neuroscience, 17*, 2475-2480.
- Ruby, P. & Decety, J. (2004). How Would You Feel versus How Do You Think She Would Feel? A Neuroimaging Study of Perspective-Taking with Social Emotions. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*, 6, 988-999.

-
- 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 & Biobehavioral Reviews*, *32*, article 863e881.
- Russell, T. A., Chu, E., & Phillips, M. L. (2006). A pilot study to investigate the effectiveness of emotion recognition remediation in schizophrenia using the micro-expression training tool. *British Journal of Clinical Psychology*, *45*, 579–83.
- Russell, T. A., Green, M. J., Simpson, I., & Coltheart, M. (2008). Remediation of facial emotion perception in schizophrenia: concomitant changes in visual attention. *Schizophrenia Research*, *103*, 248–56.
- Rytty, R., Nikkinen, J., Paavola, L., Abou Elseoud, A., Moilanen, V., Visuri, A., . . . , & Remes, A. M. (2013). GroupICA dual regression analysis of resting state networks in a behavioral variant of frontotemporal dementia. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 461. doi: 10.3389/fnhum.2013.00461.
- Sabatinelli, D., Fortune, E. E., Li, Q., Siddiqui, A., Krafft, C., Oliver, W. T., . . . , & Jeffries, J. (2011). Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage*, *54*(3), 2524–33. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.011.
- Sachs, G., Winklbaaur, B., Jagsch, R., Lasser, I., Kryspin-Exner, I., Frommann, N., & Wölwer, W. (2012). Training of affect recognition (TAR) in schizophrenia--impact on functional outcome. *Schizophrenia Research*, *138*(2-3), 262–7. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.005.
- Saenz, A., Doé de Maindreville, A., Henry, A., de Labbey, S., Bakchine, S., & Ehrlé, N. (2013). Recognition of facial and musical emotions in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, *20*(3), 571–7. doi: 10.1111/ene.12040.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, *132*(4), 566–94. doi: 10.1037/0096-3445.132.4.566.

-
- 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, 499-500.
- Samson, D., Apperly, I. A., Kathirgamanathan, U., & Humphreys, G.W. (2005). Seeing it my way: A case of selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain*, 128, 1102–1111.
- Samson, D., Apperly, I. A., & Humphreys, G. W. (2007). Error analyses reveal contrasting deficits in “theory of mind”: Neuropsychological evidence from a 3-option false belief task. *Neuropsychologia*, 45, 2561-2569.
- Samson, D., Apperly, I. A., Braithwaite, J. J., Andrews, B. J., & Bodley-Scott, S. E. (2010). Seeing it their way: Evidence for rapid and involuntary computation of what other people see. *Journal of Experimental Psychology: General*, 36(5), 1255–1266.
- Samson, D. (2012). Neuropsychologie de la théorie de l'esprit chez l'adulte : état de l'art et implications cliniques. In: Allain, P., Aubin, G., & Le Gall, D. *Cognition sociale et neuropsychologie*. Marseille : Solal (pp. 47-63).
- Sander, D., Grandjean, D., Kaiser, S., Wehrle, T., & Scherer, K. R. (2007). Interaction effects of perceived gaze direction and dynamic facial expression: Evidence for appraisal theories of emotion. *European Journal of Cognitive Psychology*, 19(3), 470–480.
- Sander, D. (2012). The role of the amygdala in the appraising brain. *Behavioural Brain Research*, 35(3), 161. doi: 10.1017/S0140525X11001592.
- Santamaría-García, H., Reyes, P., García, A., Baéz, S., Martínez, A., Santacruz, J. M., ..., & Ibañez, A. (2016). First Symptoms and Neurocognitive Correlates of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(3), 957-970. doi: 10.3233/JAD-160501.

-
- Santangelo, G., Vitale, C., Trojano, L., Errico, D., Amboni, M., Barbarulo, A. M., Grossi, D., & Barone, P. (2012). Neuropsychological correlates of theory of mind in patients with early Parkinson's disease. *Movement Disorders, 27*(1), 98-105. doi: 10.1002/mds.23949.
- Santangelo, G., Vitale, C., Errico, D., Grossi, D., Trojano, L., & Barone, P. (2014). Affective theory of mind in patients with Parkinson's disease: comment. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 68*(3), 242. doi: 10.1111/pcn.12116.
- Sava, A. A., Delphin-Combe, F., Krolak-Salmon, P., Michael, G. A., & Chainay, H. (2018). First-order affective Theory of Mind in persons with Alzheimer's disease and in healthy older adults: Influence of the type of emotion. *Canadian Journal of Aging, 29*, 1–11.
- 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*, 277–81. doi:10.1159/000077154.
- Satel, J., & Wang, Z. (2012). Investigating a two causes theory of inhibition of return. *Experimental Brain Research, 223*(4), 469-78. doi: 10.1007/s00221-012-3274-6.
- Saxe, R., & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people: the role of the temporo-parietal junction in “theory of mind”. *Neuroimage, 19*, 1835–1842.
- Saxe, R., & Wexler, A. (2005). Making sense of another mind: The role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia, 43*, 1391–9. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.02.013.
- Scherer, K. R. (2001). Appraisal considered as a process of multilevel sequential checking. *Appraisal Processes in Emotion: Theory, Methods, Research, 92*, 120.
- Scherer, K. R. (2009). The dynamic architecture of emotion: evidence for the component process model. *Cognition and Emotion, 23*, 1307–1351.
- Scherer, K. R. (2013). The nature and dynamics of relevance and valence appraisals: theoretical advances and recent evidence. *Emotion Review, 5*, 150–162.

-
- Schiffer, B., Pawliczek, C., Müller, B. W., Gizewski, E. R., & Walter, H. (2013) Why Don't Men Understand Women? Altered Neural Networks for Reading the Language of Male and Female Eyes. *PLoS ONE* 8(4), article e60278. doi.org/10.1371/journal.pone.0060278
- Schneider, B. A. & Pichora-Fuller, M. K. (2000). Implications of Perceptual Deterioration for Cognitive Aging Research. In: Salthouse, T.A., Ed., *The Handbook of Aging and Cognition*, Lawrence Erlbaum Associates Inc., Mahwah.
- Scholl, B. J., & Leslie, A. M. (1999). Modularity, development and 'Theory of mind'. *Mind Language*, 14, 131–153.
- Schott, G. D. (2020). The Rückenfigur: A Note on an Intriguing Rear-View Pictorial Device. *Perception*, 49(5), 600-605.
- Schroeder, U., Hennenlotter, A., Erhard, P., Haslinger, B., Stahl, R., Lange, K. W. & Ceballos-Baumann, A. O. (2004). Functional neuroanatomy of perceiving surprised faces. *Human Brain Mapping*, 23, 181–187.
- Schroeter, M. L., Raczka, K., Neumann, J., & Yves von Cramon, D. (2007). Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations-a meta-analysis involving 267 subjects. *Neuroimage*, 36(3), 497-510. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.024.
- Schroeter, M. L., Vogt, B., Frisch, S., Becker, G., Seese, A., Barthel, H., ..., & Sabri O. (2011). Dissociating behavioral disorders in early dementia-An FDG-PET study. *Psychiatry Research*, 194(3), 235-244. doi: 10.1016/j.psychresns.2011.06.009.
- Schurgin, M. W., Nelson, J., Iida, S., Ohira, H., Chiao, J. Y., & Franconeri, S. L. (2014). Eye movements during emotion recognition in faces. *Journal of Vision*, 14, 1–16, doi:10.1167/14.13.14.
- 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>

-
- Scott, S. K., Young, A. W., Calder, A. J., Hellawell, D. J., Aggleton, J. P., & Johnson, M. (1997). Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature*, 385(6613), 254-7. doi: 10.1038/385254a0.
- Sedda, A., Petito, S., Guarino, M., & Stracciari, A. (2017). Identification and intensity of disgust: distinguishing visual, linguistic and facial expressions processing in Parkinson disease. *Behavioural Brain Research*, 330, 30-36. doi: 10.1016/j.bbr.2017.05.003.
- 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 behavioural variant frontotemporal dementia. *Archives of Neurology*, 65, 249–55.
- Seeley, W.W. (2010). Anterior insula degeneration in frontotemporal dementia. *Brain Structure and Function*, 214, 465–475. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0263-z>
- Sekiguchi, T. (2011). Individual differences in face memory and eye fixation patterns during face learning. *Acta Psychologica*, 137(1), 1–9.
- Sereno, A. B., Babin, S. B., Hood, A. J., & Jeter, C. B. (2009). Executive Functions: Eye Movements and Neuropsychiatric Disorders. *Encyclopedia of Neuroscience*, 4, 117-122.
- Seubert-Ravelo, A. N., Yáñez-Téllez, M. G., Lazo-Barriga, M. L., Vallejo, A. C., Martínez-Cortés, C. E., & Hernández-Galván, A. (2021). Social Cognition in Patients with Early-Onset Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2021, Article 8852087. <https://doi.org/10.1155/2021/8852087>
- Shafiei, K., Shafa, M. A., Mohammadi, F., & Arabpour, A. (2020). Recognition of emotions expressed on the face impairments in Parkinson's disease. *Current Journal of Neurology*, 19(1), 32–35.
- Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Yaniv, S., & Aharon-Peretz, J. (2002). Empathy deficits in Asperger syndrome: a cognitive profile. *Neurocase*, 8(3), 245-52. doi: 10.1093/neucas/8.3.245.

-
- 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*, 1113–27. doi:10.1080/13803390490515531.
- 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 Behavioural Neurology*, *18*(1), 55-67. doi: 10.1097/01.wnn.0000152228.90129.99.
- Shamay-Tsoory, S. G., & Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*, *45*, 3054-67.
- Shamay-Tsoory, S. G., Aharon-Peretz, J., & Perry, D. (2009). Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*, *132*, 617–27.
- Shamay-Tsoory, S. G. (2011). The Neural Bases for Empathy. *The Neuroscientist*, *17*(1), 18–24. <https://doi.org/10.1177/1073858410379268>
- Shany-Ur, T., Poorzand, P., Grossman, S. N., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Ketelle, R. S., . . . , Rankin, K. P. (2012). Comprehension of insincere communication in neurodegenerative disease: Lies, sarcasm, and theory of mind. *Academic Pediatrics*, *48*, 1329–1341.
- Shaw, P., Lawrence, E. J., Radbourne, C., Bramham, J., Polkey, C. E., & David, A. S. (2004). The impact of early and late damage to the human amygdala on 'theory of mind' reasoning. *Brain*, *127*(7), 1535-48. doi: 10.1093/brain/awh168.

-
- Shen, K., & Paré, M. (2014). Predictive saccade target selection in superior colliculus during visual search. *The Journal of Neuroscience*, *34*(16), 5640-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3880-13.2014.
- Shimokawa, A., Yatomi, N., Anamizu, S., Torii, S., Isono, H., Sugai, Y. & Kohno, M. (2001). Influence of deteriorating ability of emotional comprehension on interpersonal behavior in Alzheimer-type dementia. *Brain and Cognition*, *47*, 423–433.
- Shimokawa, A., Yatomi, N., Anamizu, S., Torii, S., Isono, H., & Sugai, Y. (2003). Recognition of facial expressions and emotional situations in patients with dementia of the Alzheimer and vascular types. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *15*(3), 163-8. doi: 10.1159/000068479.
- Shipp, S. (2003). The functional logic of cortico-pulvinar connections. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*, *358*, 1605–1624.
- Simons, G., Ellgring, H., & Pasqualini, M. C. S. (2003). Disturbance of spontaneous and posed facial expressions in Parkinson's disease. *Cognition and Emotion*, *17*, 759–778. <https://doi.org/10.1080/02699930244000138>.
- Simons, G., Pasqualini, M. C. S., Reddy, V., & Wood, J. (2004). Emotional and nonemotional facial expressions in people with Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 521–535. <https://doi.org/10.1017/s135561770410413x>
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, *303*, 1157-1162.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J. P., Stephan, K. E., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*, *439*, 466-9.

-
- Shires, J., Joshi, S., & Basso, M. A. (2010). Shedding new light on the role of the basal ganglia-superior colliculus pathway in eye movements. *Current Opinion in Neurobiology*, *20*(6) 717-25. doi: 10.1016/j.conb.2010.08.008.
- Skerry, A. E., & Saxe, R. (2015). Neural representations of emotion are organized around abstract event features. *Current Biology*, *25*, 1945–1954.
- Slessor, G., Phillips, L. H., & Bull, R. (2007). Exploring the specificity of age-related differences in theory of mind tasks. *Psychology and Aging*, *22*, 639-643.
- Slessor, G., Phillips, L.H., & Bull, R. (2008). Age-related declines in basic social perception: evidence from tasks assessing eye-gaze processing. *Psychology and Aging*, *23*, article 812e822.
- Slessor, G., Phillips, L.H., & Bull, R. (2010). Age-related changes in the integration of gaze direction and facial expressions of emotion. *Emotion*, *10*, article 555e562.
- Small, J. A., & Cochrane, D. (2020). Spaced Retrieval and Episodic Memory Training in Alzheimer's Disease. *Clinical interventions in aging*, *15*, 519–536. <https://doi.org/10.2147/CIA.S242113>
- Smith, M. L., Cottrell, G. W., Gosselin, F., & Schyns, P. G. (2005). Transmitting and decoding facial expressions. *Psychological Science*, *16*(3), 184-189. doi:PSCI801[pii]10.1111/j.0956-7976.2005.00801.x
- Smith, M.L., Gosselin, F., Cottrell, G.W., & Schyns, P.G. (2010). Transmitting and decoding facial expressions of emotion. *Journal of Vision*, *8*, 909. doi: <https://doi.org/10.1167/4.8.909>.
- 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. doi: 10.1016/s0028-3932(02)00221-x.

-
- 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), 2638-49. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.018.
- Soken, N. H., & Pick, A. D. (1992). Intermodal perception of happy and angry expressive behaviors by seven-month-old infants. *Child Development*, *63*, 787-795.
- Sonnby-Borgstrom M. (2002). Automatic mimicry reactions as related to differences in emotional empathy. *Scandinavian Journal of Psychology*, *43*, 433-43.
- Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V. D., Eichele, T., Läer, L., ..., & Wohlschläger, A. M. (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(47), 18760-5. doi: 10.1073/pnas.0708803104.
- Spezio, M. L., Adolphs, R., Hurley, R. S., & Piven, J. (2007). Abnormal use of facial information in high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *37*, 929-939.
- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Mahn, K., Schroeder, U., Woitalla, D., Büttner, T.,..., & Przuntek, H. (2003). Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*, 1047-1057. doi: 10.1016/s0028-3932(02)00295-6
- Spunt, R. P., & Adolphs, R. (2017). The neuroscience of understanding the emotions of others. *Neuroscience Letters*, *693*, 44-48. doi:10.1016/j.neulet.2017.06.018
- Stanziano, D. C., Whitehurst, M., Graham, P., & Roos, B. A. (2010). A review of selected longitudinal studies on aging: past findings and future directions. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(2), S292-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02936.x.

-
- Staub, B., Doignon-Camus, N., Després, O., & Bonnefond, A. (2013). Sustained attention in the elderly: what do we know and what does it tell us about cognitive aging? *Ageing Research Reviews, 12*(2), 459-68. doi: 10.1016/j.arr.2012.12.001.
- Stavrova, O., & Meckel, A. (2017). Perceiving emotion in non-social targets: The effect of trait empathy on emotional contagion through art. *Motivation and Emotion, 41*, 492–509.
- Steinbeis, N., & Singer, T. (2014). Projecting my envy onto you: neurocognitive mechanisms of an offline emotional egocentricity bias. *Neuroimage, 102*(2), 370-80. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.08.007.
- Streit, M., Wolwer, W., & Gaebel, W. (1997). Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research, 24*(3), 311-317.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*, 448-460.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., Calder, A., Kean, J. & Young, A. (2003). Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia, 41*, 209-20.
- Strikwerda-Brown C., Ramanan, S., & Irish M. (2019). Neurocognitive mechanisms of theory of mind impairment in neurodegeneration: a transdiagnostic approach. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 15*, 557–573.
- Sturm, V. E., Yokoyama, J. S., Eckart, J. A., Zakrzewski, J., Rosen, H. J., Miller, B. L., ..., & Levenson, R. W. (2015). Damage to left frontal regulatory circuits produces greater positive emotional reactivity in frontotemporal dementia. *Cortex, 64*, 55-67. doi: 10.1016/j.cortex.2014.10.002.
- Sullivan, S., & Ruffman, T. (2004a). Emotion recognition deficits in the elderly. *International Journal of Neuroscience, 114*(3), 403-32. doi: 10.1080/00207450490270901.

-
- Sullivan, S., & Ruffman, T. (2004b). Social understanding: How does it fare with advancing years? *British Journal of Psychology*, *95*, 1-18.
- Sullivan, S., Ruffman, T., & Hutton, S. B. (2007). Age differences in emotion recognition skills and the visual scanning of emotion faces. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, *62*, 53–60. doi: 10.1093/geronb/62.1.P53
- Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasu, K., & Kawamura, M. (2006). Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain*, *129*, 707-17
- Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasu, K., & Kawamura, M. (2007). Decline or improvement? Age-related differences in facial expression recognition. *Biological Psychology*, *74*, 75–84. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.07.003
- Suzuki, A., & Akiyama, H. (2013). Cognitive aging explains age-related differences in face based recognition of basic emotions except for anger and disgust. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *20*(3), 253–270.
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*, *11*, 697–707.
- Takahashi, M., Kitmura, S., Matsuoka, K., Yoshikawa, H., Yasuno, F., Makinodan, M., ..., & Kishimoto T. (2020). Uncinate fasciculus disruption relates to poor recognition of negative facial emotions in Alzheimer's disease: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Psychogeriatrics*, *20*(3), 296-303. doi: 10.1111/psyg.12498
- Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A., & Lang, A.E. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*, *109*(5), 845–883.
- Templier, L., Chetouani, M., Plaza, M., Bélot, Z., Bocquet, P. & Chaby, L. (2015). Altération de l'identification de la prosodie émotionnelle avec relative préservation de la production

-
- chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 13(1) : 106-15.
- Teng, E., Lu, P. H., & Cummings, J. L. (2007). Deficits in facial emotion processing in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(4), 271-9. doi: 10.1159/000100829.
- Terum, T. M., Andersen, J. R., Rongve, A., Aarsland, D., Svendsboe, E. J., & Testad, I. (2017). The relationship of specific items on the Neuropsychiatric Inventory to caregiver burden in dementia: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32, 703-717. doi: 10.1002/gps.4704
- Tessitore, A., Hariri, A. R., Fera, F., Smith, W. G., Chase, T. N., Hyde, T. M., ... & Mattay, V. S. (2002). Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 22(20), 9099-103.
- Theeuwes, J. (1992). Perceptual selectivity for color and form. *Perception & Psychophysics*, 51(6), 599-606. doi: 10.3758/bf03211656.
- Theeuwes, J. (2010). Top-down and bottom-up control of visual selection. *Acta Psychologica*, 135(2), 77-99. doi: 10.1016/j.actpsy.2010.02.006.
- Thompson, K. G., & Bichot, N. P. (2005). A visual salience map in the primate frontal eye field. *Progress in Brain Research*, 147, 251–262.
- Tickle-Degnen, L., & Lyons, K.D. (2004). Practitioners' impressions of patients with Parkinson's disease: the social ecology of the expressive mask. *Social Science & Medicine*, 58(3), 603-14. doi: 10.1016/s0277-9536(03)00213-2.
- Tippett, D. C., Godin, B. R., Oishi, K., Oishi, K., Davis, C., Gomez, Y., & Hillis, A. E. (2018). Impaired Recognition of Emotional Faces after Stroke Involving Right Amygdala or Insula. *Seminars in speech and language*, 39(1), 87–100. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608859>

-
- Tonini, A., Dusart, L., & Ponchaux, F. (2015). Reconnaissance des émotions faciales et raisonnement social dans le vieillissement normal, le MCI et la maladie d'Alzheimer. *Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, *16*(93), 171-176.
- Tooby, J., Cosmides, L. (1990). The past explains the present: emotional adaptations and the structure of ancestral environments. *Ethology and Sociobiology*, *11*, 375–424.
- Torralba, A., Oliva, A., Castelhana, M. S., & Henderson, J. M. (2006). Contextual guidance of eye movements and attention in real-world scenes: the role of global features in object search. *Psychological Review*, *113*(4), 766-86. doi: 10.1037/0033-295X.113.4.766.
- Torralva, T., Kipps, C. M., Hodges, J. R., Clark, L., Bekinschtein, T., Roca, M., Calcagno, M. L., & Manes, F. (2007). The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia*, *45*, 342-349.
- 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), 1299-309. doi: 10.1093/brain/awp041.
- Torres, B., Santos, R. L., Sousa, M. F. B. D., Simões Neto, J. P., Nogueira, M. M. L., Belfort, T. T., . . . Dourado, M. C. N. (2015). Facial expression recognition in Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Arquivos De Neuro-psiquiatria*, *73*(5), 383–389.
- Torres Mendonça De Melo Fádel, B., Santos De Carvalho, R. L., Belfort Almeida Dos Santos, T. T., & Dourado, M. C. N. (2018). Facial expression recognition in Alzheimer's disease: a systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *14*, 192–203.

-
- Touroutoglou, A., Lindquist, K. A., Dickerson, B. C., & Barrett, L. F. (2015). Intrinsic connectivity in the human brain does not reveal networks for 'basic' emotions. *Social cognitive and affective neuroscience*, *10*(9), 1257–1265. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv013>
- Travers, B. G., Adluru, N., Ennis, C., Tromp, do P. M., Destiche, D., Doran, S., ..., & Alexander A. L. (2012). Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: a review. *Autism Research*, *5*(5), 289-313. doi: 10.1002/aur.1243.
- Treisman, A., & Gelade, G. (1980). A feature integration theory of attention. *Cognitive Psychology*, *12*, 97–136.
- Treue, S. (2003). Visual attention: the where, what, how and why of saliency. *Current Opinion in Neurobiology*, *13*(4), 428–432.
- Treue, T., & Martinez-Trujillo, J. C. (2003). Cognitive physiology: moving the mind's eye before the head's eye. *Current Biology*, *13*(11), R442-4. doi: 10.1016/s0960-9822(03)00366-x.
- 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.2016.0027>
- Tsvetanov, K. A., Mevorach, C., Allen, H., & Humphreys, G. W. (2013). Age-related differences in selection by visual saliency. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *75*(7), 1382-94. doi: 10.3758/s13414-013-0499-9.
- Turner, R., & Felisberti, F. M. (2017). Measuring mindreading: A review of behavioral approaches to testing cognitive and affective mental state attribution in neurologically typical adults. *Frontiers in Psychology*, *8*, 47.

-
- Uddin, L. Q., Supekar, K., Amin, H., Rykhlevskaia, E., Nguyen, D. A., Greicius, M. D., & Menon V. (2010). Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: evidence from functional and structural connectivity. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2636-46. doi: 10.1093/cercor/bhq011.
- Uflacker, A., Edmondson, M. C., Onyike, C. U., & Appleby, B. S. (2016). Caregiver burden in atypical dementias: comparing frontotemporal dementia, Creutzfeldt-Jakob disease, and Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 28, 269–73. doi: 10.1017/S1041610215001647
- Underwood, G., & Foulsham, T. (2006). Visual saliency and semantic incongruency influence eye movements when inspecting pictures. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 59(11), 1931-49. doi: 10.1080/17470210500416342
- 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*, 22, 180–190.
- Uono, S., Sato, W., Kochiyama, T., Sawada, R., Kubota, Y., Yoshimura, S., & Toichi, M. (2017). Neural substrates of the ability to recognize facial expressions: a voxel-based morphometry study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(3), 487-495. doi: 10.1093/scan/nsw142.
- Vaidya, A. R., Jin, C., & Fellows, L. K. (2014). Eye spy: the predictive value of fixation patterns in detecting subtle and extreme emotions from faces. *Cognition*, 133(2), 443-456. doi:10.1016/j.cognition.2014.07.004.
- Vallat-Azouvi, C. & Le Bornec, G. (2013). Rééducation-réadaptation des troubles de la mémoire après lésions cérébrales acquises non dégénératives chez l'adulte : état de la question. *Revue de neuropsychologie*, 4(4), 281-292. doi.org/10.1684/nrp.2013.0284.

-
- Vallejo, V., Cazzoli, D., Rampa, L., Zito, G. A., Feuerstein, F., Gruber, N., ..., & Nef, T. (2016). Effects of Alzheimer's Disease on Visual Target Detection: A "Peripheral Bias". *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 200. doi: 10.3389/fnagi.2016.00200.
- Van Boven, L., & Loewenstein, G. Social Projection of Transient Drive States. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 29(9), 1159-1168. doi:10.1177/0146167203254597
- Van den Heuvel, M., Mandl, R., Luijckes, J., & Hulshoff Pol, H. (2008). Microstructural Organization of the Cingulum Tract and the Level of Default Mode Functional Connectivity. *Journal of Neuroscience*, 28(43), 10844–10851. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2964-08.2008>
- Van den Stock, J., & Kumfor, F. (2019). Behavioural variant frontotemporal dementia: At the interface of interoception, emotion and social cognition? *Cortex*, 115, 335-340. doi: 10.1016/j.cortex.2017.08.013.
- Van der Gaag, C., Minderaa, R. B., & Keyesers, C. (2007). Facial expressions: What the mirror neuron system can and cannot tell us. *Social Neuroscience*, 2(3–4), 179–222. <https://doi.org/10.1080/17470910701376878>
- 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), 907-20. doi: 10.1037/a0023853.
- Van Hooren, S., Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., à Campo, J., Mengelers, R., ..., Krabbendam, L. (2008). Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophrenia Research*, 103(1-3), 257-65. doi: 10.1016/j.schres.2008.02.022.
- Van Koningsbruggen, M. G., Gabay, S., Sapir, A., Henik, A., & Rafal, R. D. (2010). Hemispheric asymmetry in the remapping and maintenance of visual saliency maps: a TMS study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(8):1730-8. doi: 10.1162/jocn.2009.21356.

-
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Human Brain Mapping, 30*(3), 829–58. <https://doi.org/10.1002/hbm.20547>
- Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *NeuroImage, 48*(3), 564–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.009>
- Vercelletto, M., Lacomblez, L., & Renou, P. (2006). Instruments de mesure et échelles d'évaluation utilisés dans la démence fronto-temporale. *Revue Neurologique, 162*(2), 244-52. doi: 10.1016/s0035-3787(06)75008-1.
- Virtanen, M., Singh-Manoux, A., Batty, G. D., Ebmeier, K. P., Jokela, M., Harmer, C. J. & Kivimäki, M. (2017). The level of cognitive function and recognition of emotions in older adults. *PLoS One, 12*, article e0185513.
- Vitaliano, P.P., Murphy, M., Young, H. M., Echeverria, D., & Borson, S. (2011). Does caring for a spouse with dementia promote cognitive decline? A hypothesis and proposed mechanisms. *Journal of the American Geriatrics Society, 59*, 900–8.
- Vogeley, K., Bussfeld, P., Newen, A., Herrmann, S., Happe, F., Falkai, P., & Zilles, K. (2001). Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage, 14*, 170–81.
- Voisin, T., Andrieu, S., Cantet, C., Vellas, B, & REAL.FR Group. (2010). Predictive factor of hospitalization in Alzheimer's disease: a two years prospective study in 686 patients of the REAL.FR study. *The journal of nutrition, health & aging, 14*, 288-291. doi: 10.1007/s12603-010-0063-4.
- Völlm, B. A., Taylor, A. N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., ..., & Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage, 29*(1), 90-8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.07.022.

-
- Vuadens, P. (2005). The anatomical bases of the theory of mind: a review. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 156, 136-46
- Vuilleumier, P., Richardson, M. P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2004). Distant influences of amygdala lesion on visual cortical activation during emotional face processing. *Nature Neuroscience*, 7(11), 1271-8. doi: 10.1038/n1341.
- Waanders-Oude Elferink, W., Van Tilborg, I., & Kessels, R. P. C. (2015). Perception of emotions in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia: does intensity matter? *Translational Neuroscience*, 6(1), 139–149.
- Wabnegger, A., Ille, R., Schwingenschuh, P., Katschnig-Winter, P., Kögl-Wallner, M., Wenzel, K., & Schienle A. (2015). Facial Emotion Recognition in Parkinson's Disease: An fMRI Investigation. *PLoS One*, 10(8), article e0136110. doi: 10.1371/journal.pone.0136110.
- Wagenbreth, C., Wattenberg, L., Heinze, H. J., & Zaehle, T. (2016). Implicit and explicit processing of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, 303, 182–190.
- Waldthaler, J., Krüger-Zechlin, C., Stock, L., Deeb, Z., & Timmermann, L. (2019). New insights into facial emotion recognition in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment from visual scanning patterns. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 1, 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.11.003>
- Whalen, P. J. (2007). The uncertainty of it all. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(12), 499-500. doi: 10.1016/j.tics.2007.08.016.
- Wang, K., Liang, M., Wang, L., Tian, L., Zhang, X., Li, K., & Jiang T. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Human Brain Mapping*, 28(10), 967-78. doi: 10.1002/hbm.20324.

-
- Wang, Y., Collins, J. A., Koski, J., Nugiel, T., Metoki, A., & Olson, I. R. (2017). A Dynamic Neural Architecture for Social Knowledge Retrieval. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(16), 1–46. <https://doi.org/10.1073/pnas.1621234114>
- Wang, Y., Metoki, A., Alm K. H., & Olson I. R. (2017) White matter and social cognition. *BioRxiv*, article 179473. doi.org/10.1101/179473
- Wang, Y., Metoki, A., Alm K. H., & Olson I. R. (2018). White matter pathways and social cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *90*, 350-370
- Wang, Y., & Olson, I. (2018). The Original Social Network: White Matter and Social Cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *22*(6), 504-516. DOI: 10.1016/j.tics.2018.03.005.
- Wang, Z., & Klein, R. M. (2010). Searching for inhibition of return in visual search: a review. *Vision Research*, *50*(2), 220-8. doi: 10.1016/j.visres.2009.11.013.
- Wang, Z., Satel, J., & Klein, R. M. (2012). Sensory and motor mechanisms of oculomotor inhibition of return. *Experimental Brain Research*, *218*(3), 441-53. doi: 10.1007/s00221-012-3033-8.
- Wang, Z., & Theeuwes, J. (2012). Dissociable spatial and temporal effects of inhibition of return. *PLoS One*, *7*(8), e44290. doi: 10.1371/journal.pone.0044290.
- Wanneveich, M., Moisan, F., Jacqmin-Gadda, H., Elbaz, A., & Joly, P. (2018). Projections of prevalence, lifetime risk, and life expectancy of Parkinson's disease (2010-2030) in France. *Movement Disorders*, *33*(9), 1449-1455.
- Warrington, E. K., & James, M. (1991). *The Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)*. Bury St. Edmunds, England: Thames Valley Test Co.

-
- Weiler, M., Fukuda, A., Massabki, L. H., Lopes, T. M., Franco, A. R., Damasceno, B. P., ..., & Balthazar, M. L. (2014). Default mode, executive function, and language functional connectivity networks are compromised in mild Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research, 11*(3), 274-82. doi: 10.2174/1567205011666140131114716.
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., ..., & Hawkins, K. A. (2015). Parkinson's Progression Markers Initiative. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders, 30*(7), 919-27. doi: 10.1002/mds.26170.
- Weiss, E. M., Kohler, C. G., Vonbank, J., Stadelmann, E., Kemmeler, G., Hinterhuber, H., & Marksteiner, J. (2008). Impairment in emotion recognition abilities in patients with mild cognitive impairment, early and moderate Alzheimer's disease compared with healthy comparison subjects. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 16*, 974-980.
- Wehrle, T., Kaiser, S., Schmidt, S., & Scherer, K. (2000). Studying the dynamics of emotional expression using synthesized facial muscle movements. *Journal of Personality and Social Psychology, 78*, 105-119.
- 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.
- Wesnes, K. A., McKeith, I., Edgar, C., Emre, M., & Lane, R. (2005). Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology, 65*(10), 1654-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000184517.69816.e9.
- Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., Lee, M. B., Jenike, M. A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *The Journal of Neuroscience, 18*(1), 411-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-01-00411.1998.

-
- Whiting, W. L., Madden, D. J., Pierce, T. W., & Allen, P. A. (2005). Searching from the Top Down: Ageing and Attentional Guidance during Singleton Detection. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 58(1), 72-97. doi:10.1080/02724980443000205
- Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in my insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 40, 655-664.
- 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.
- Winston, J. S., O'Doherty, J., Dolan, R. J. (2003). Common and distinct neural responses during direct and incidental processing of multiple facial emotions. *Neuroimage*, 20(1), 84-97. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00303-3. PMID: 14527572.
- Wolters, E. Ch. (2009). Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(3), S6-12. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70770-9.
- Wölver, W., Frommann, N., Halfmann, S., Piaszek, A., Streit, M., & Gaebel, W. (2005). Remediation of impairment of facial affect recognition in schizophrenia: efficacy and specificity of a new training program. *Schizophrenia Research*, 80, 295–303.
- Wölver, W., & Frommann, N. (2011). Social-cognitive remediation in schizophrenia: generalization of effects of the training of affect recognition (TAR). *Schizophrenia Research*, 37, 63–70.
- Wong, B., Cronin-Golomb, A., & Nearing, S. (2005). Patterns of visual scanning as predictors of emotion identification in normal aging. *Neuropsychology*, 19, 739–749.

-
- 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>
- Woolley, J. D., Strobl, E. V., Sturm, V. E., Shany-Ur, T., Poorzand, P., Grossman, S., ..., & Rankin KP. Impaired Recognition and Regulation of Disgust Is Associated with Distinct but Partially Overlapping Patterns of Decreased Gray Matter Volume in the Ventroanterior Insula. *Biological Psychiatry*, 78(7), 505-14. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.12.031.
- Wright, C. I., Dickerson, B. C., Feczko, E., Negeira, A., & Williams, D. (2007). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala responses to human faces in aging and mild Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 62(12), 1388-95. doi:10.1016/j.biopsych.2006.11.013.
- Wu, X., Li, R., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Guan, X., Zhang, Y., ..., & Yao L. (2011). Altered default mode network connectivity in Alzheimer's disease--a resting functional MRI and Bayesian network study. *Human Brain Mapping*, 32(11), 1868-81. doi: 10.1002/hbm.21153.
- Wurtz, R., & Mohler, C. (1976). Enhancement of visual responses in monkey striate cortex and frontal eye fields. *Journal of Neurophysiology*, 39, 766–772.
- Xi, C., Zhu, Y., Mu, Y., Chen, B., Dong, B., Cheng, H., ..., & Wang K. (2015). Theory of mind and decision-making processes are impaired in Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, 279, 226-33. doi: 10.1016/j.bbr.2014.11.035.
- Yacubian, J., Glaescher, J., Schroeder, K., Sommer, T., Braus, D. F., & Buechel, C. (2006). Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *The Journal of Neuroscience*, 26, 9530-9537.

-
- Yamada E. Some structural features of the fovea centralis in the human retina. (1969). *Archives of Ophthalmology*, 82(2), 151-9. doi: 10.1001/archophth.1969.00990020153002.
- Yamaguchi, T., Maki, Y., Takatama, M., & Yamaguchi, H. (2019). Gullibility may be a warning sign of Alzheimer's disease dementia. *International Psychogeriatrics*, 31(3), 363-370. doi: 10.1017/S1041610218000844.
- Yang, D. Y.-J., Rosenblau, G., Keifer, C., & Pelphrey, K. A. (2015). An integrative neural model of social perception, action observation, and theory of mind. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.020>
- Yassin, W., Callahan, B. L., Ubukata, S., Sugihara, G., Murai, T., & Ueda, K. (2017). Facial emotion recognition in patients with focal and diffuse axonal injury. *Brain Injury*, 31, 624–630. doi: 10.1080/02699052.2017.1285052
- Yarbus, I. A. (1967). *Eye movements and vision*. New York: ed. Plenum Press.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4.
- Yildirim, E., Soncu Büyükişcan, E., & Gürvit, H. (2020). Affective theory of mind in human aging: is there any relation with executive functioning? *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 27(2), 207-219. DOI: 10.1080/13825585.2019.1602706
- Ylvisaker, M., Turkstra, L. S., & Coelho, C. (2005). Behavioral and social interventions for individuals with traumatic brain injury: a summary of the research with clinical implications. *Seminars in Speech and Language*, 26, 256–67. doi:10.1055/s-2005-922104.

-
- Yordanova, Y. N., Duffau, H., & Herbet, G. (2017). Neural pathways subserving face-based mentalizing. *Brain Structure and Function*, *0*(0), 1–19. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1388-0>
- Yu, R. L., Wu, R. M., Chiu, M. J., Tai, C. H., Lin, C. H., Hua, & M. S. (2012). Advanced Theory of Mind in patients at early stage of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *18*(1), 21-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.08.003.
- Yu, R. L., Chen, P., Tu, S. C., Tsao, W-C, & Tan, C-H. (2018). Emotion-Specific Affective Theory of Mind Impairment in Parkinson's Disease. *Scientific Reports*, *8*, article 16043. [/doi.org/10.1038/s41598-018-33988-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-33988-6).
- Zaitchik, D., Koff, E., Brownell, H., Winner, E. & Albert, M. (2006). Inference of beliefs and emotions in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *20*, 11-20.
- Zancada-Menendez, C., Sampedro-Piquero, P., Lopez, L., & McNamara, T. (2016). Age and gender differences in spatial perspective taking. *Aging Clinical and Experimental Research*, *28*(2), 289–296.
- Zarit, S. H., Orr, N. K., & Zarit, J. M. (1985). *The hidden victims of Alzheimer's disease*. New York: New York University Press.
- Zhao, Q. F., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, MS, Tan, L., ..., & Yu, JT. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *190*, 264–271.
- Zhang, Z., Zheng, H., Liang, K., Wang, H., Kong, S., Hu, J., ..., & Sun, G. (2015). Functional degeneration in dorsal and ventral attention systems in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an fMRI study. *Neuroscience Letters*, *585*, 160-5. doi: 10.1016/j.neulet.2014.11.050.

-
- Zhou, B., Yao, H., Wang, P., Zhang, Z., Zhan, Y., Ma, J., ..., & Zhang, X. (2015). Aberrant Functional Connectivity Architecture in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Whole-Brain, Data-Driven Analysis. *BioMed research international*, 2015, article 495375. <https://doi.org/10.1155/2015/495375>.
- 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), 1352-67. doi: 10.1093/brain/awq075.
- Zhu, X. L., Tan, S.P., Yang F.D., Sun, W., Song, C. S. Cui, J. F., ... & Zou, Y. Z. (2013). Visual scanning of emotional faces in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 552, 46-51.
- 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.
- Ziv, I., Leiser, D., & Levine, J. (2011). Social cognition in schizophrenia: cognitive and affective factors. *Cognitive neuropsychiatry*, 16(1), 71-91. doi: 10.1080/13546805.2010.492693.

ANNEXES

1. PARTICIPANTS

1.1. Critères d'inclusion et recrutement des participants

Tous les participants ont été recrutés au sein du Centre Mémoire du Centre de Gériatrie Clinique Rainier III, situé au Centre Hospitalier Princesse Grace (CHPG) de Monaco, entre Août 2015 et Janvier 2020.

La participation aux études a été proposée aux patients et/ou à leurs accompagnants venant au Centre Mémoire pour une évaluation ou une prise en charge dans le cadre des soins courant, et répondant aux critères d'inclusion suivants : homme ou femme de plus de 45 ans, volontaire pour participer à l'étude, sans antécédent de troubles neurologiques ou psychiatriques, sans anesthésie générale datant de moins de 3 mois. Les participants DFT-c devaient répondre aux critères d'une « DFT-c probable » selon la classification du FTDC 2011 (Rascovsky et al., 2011, voir Tableau 1, p.47). Les participants MA devaient répondre aux critères diagnostiques de l'IWG-2 (Dubois et al., 2014, voir Tableau 2, p. 54.). Enfin, les participants MP devaient correspondre aux critères diagnostiques de la MDS 2015 (Postuma et al., 2015, voir Tableau 3, p. 61). Les participants Contrôles ne devaient pas avoir de trouble cognitif significatif, ni de trouble de l'humeur à la GDS 15-items (score <5, Yesavage et al, 1983).

Tous les participants ont reçu leur diagnostic avant d'intégrer l'étude. Les diagnostics ont été posés par des gériatres, neurologues, psychiatre et neuropsychologues expérimentés après évaluation clinique et évaluation neuropsychologique, avec validation pluridisciplinaire lors des staffs. Les participants des groupes atteints de troubles cognitifs ont également bénéficié, en soins courant, d'une IRM structurale, d'une TEP [18F]Fluorodésoxyglucose, d'une étude protéomique du liquide céphalo-rachidien (en cas de diagnostic différentiel entre MA / DFT-c) et d'un SPECT-DaTSCAN (si indiqué par la présentation clinique).

Les critères d'exclusion comprenaient la prosopagnosie aperceptive, l'agnosie visuelle, la déficience visuospatiale ou l'aphasie (troubles pouvant biaiser la REF et/ou les choix de réponse), ou un problème ophtalmologique empêchant la réalisation d'un eye-tracking. Ces critères d'exclusion étaient vérifiés lors de l'évaluation neuropsychologique de chaque participant.

Les études ont été planifiées, enregistrées et menées conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki (1964) et de ses amendements ultérieurs, à la législation en vigueur en Principauté de Monaco, et dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques en accord avec les ICH (International Conference on Harmonisation) Recommendations and Guidelines for Good Clinical Practice.

Les protocoles ont été approuvés par le Comité de Pilotage de la Recherche du CHPG et par le Comité Consultatif d'Ethique en Matière de Recherche Biomédical de la Principauté de Monaco.

Les participants ont reçu individuellement une description orale et écrite complète de l'étude à laquelle ils ont participé, et ont tous fourni un consentement éclairé écrit. La participation à la recherche était volontaire, il n'y avait pas de rémunération. Les participants et leurs aidants étaient informés de leur liberté de refuser ou d'interrompre leur participation à n'importe quel moment, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait, sans avoir à se justifier, et sans conséquence sur la qualité des soins qui leur seront fournis.

Afin de pouvoir répondre aux objectifs scientifiques de ces études, un traitement informatique des données personnelles des participants a été mis en œuvre conformément au Règlement Européen n°2016/679 sur la protection des données, et à la loi Monégasque n°1.165 du 23 décembre 1993 modifiée relative à la protection des informations nominatives.

1.2. Notices d'informations et formulaires de consentement des études cliniques.

Fig. 1. Etude « Eye-ToM » : formulaire de consentement version française

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 0 auto; width: 80%;"> <p style="margin: 0;">Formulaire de consentement</p> <p style="margin: 0;">Étude de la cognition sociale chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives</p> </div>
<p>Je soussigné(e) M., Mme (nom, prénom) :</p> <p>Né(e) le :</p> <p>certifie avoir été informé(e) par le Pr Alain PESCE (Centre Mémoire/Centre Rainier III, Avenue Pasteur, tel : 00377 99 99 55 90) des objectifs de l'étude menée par son équipe.</p> <p>J'ai reçu des informations détaillées concernant les modalités de réalisation de cette étude, comprenant le recueil des données me concernant, relatives à la passation des évaluations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 paradigmes "émotions et situations sociales", réalisés par examen d'électro-oculographie motrice*, <li style="padding-left: 40px;">* Dispositif médical marqué CE0459 de classe IIa, couramment réalisé dans la pratique clinique. - un questionnaire "Tâche distinction soi/autrui dans des situations émotionnelles". <p>Je suis informé(e):</p> <ul style="list-style-type: none"> - que ma participation à cette étude ne nécessite aucun changement dans mes traitements médicamenteux, ni aucun soin supplémentaire. Cela ne modifie en rien ma prise en charge et mon suivi médical. Cela n'engendrera aucun frais supplémentaire par rapport à ceux à supporter pour mon suivi habituel. - qu'aucun effet indésirable n'est attendu, pendant et après ma participation. - de mon droit de refuser de participer et de mon droit à interrompre ma participation, à tout moment, sans avoir à justifier ma décision. En cas de refus, il n'y aura pas de conséquence sur la suite de ma prise en charge, ni sur la qualité des soins qui me seront prodigués. - que mon identité et les informations collectées durant cette recherche seront strictement confidentielles et rendues anonymes. - que mes données personnelles seront analysées et que je dispose à tout moment d'une possibilité de m'opposer à ce que ces données soient utilisées à des fins de recherche. <p>J'accepte de participer volontairement à cette étude.</p> <p>A, le Signature du Patient:</p> <p>A, le Signature du représentant légal: (si besoin)</p> <p><i>Je confirme avoir expliqué la nature et le but de l'étude au patient mentionné ci-dessus. Le patient consent à participer en signant et en datant.</i></p> <p>A, le Signature du Médecin :</p> <p> </p>
<p>Page 1/1 Formulaire de Consentement (V2 du 29 Juin 2015)</p>

Fig. 2. Etude « Eye-ToM » : formulaire de consentement version anglaise

Informed Consent Form

EYE-TOM

A study of social cognition in neurodegenerative diseases

I undersigned Mr., Miss (name, first name) :

Date of birth :

certify that I have been informed by **Pr Alain PESCE** (Centre Mémoire/Centre Rainier III, Avenue Pasteur, tel : 00377 99 99 55 99) about the purpose of the study lead by his team.

I have received detailed informations and adequate explanations on the study purpose, its methods, the procedures involved, including data collection relating to the following evaluations that I will achieve:

- 3 paradigms about "social cognition tasks " and "recognition of facial emotions", achieved by an eye-tracking exam*,
* Medical Device CE 0459 class IIa, commonly used in clinical practice.
- 1 questionnaire "distinction self / others in emotional situations".

I have been Informed that :

- I am free to refuse entry into the study or to withdraw from it at any time, without any penalty. There will be no consequences for the quality of care that will be provided to me.
- my participation in this study does not require any change in my medication, or any extra medical care. I will not lose any of my regular benefits, and I can still get my care from the institution the way I usually do. There is no additional cost compared to those to bear for my usual follow.
- any side effect is expected during and following my participation to the study.
- my identity and informations collected during this study are strictly confidential and will be anonymous.
- informations about me will be handled, and I have the opportunity, at all times, to object that this data being used for research purposes.

I agree to take part in this study.

Date *Patient's signature :*

Date **Legally responsible person's signature:**
(if needed)

I confirm I have explained the nature and purpose of the study to the patient mentioned above. I confirm that the patient has given consent freely.

Date *Investigator's signature :*

|

Page 1/1 Informed Consent Form (V2 - 25 March 2016)

Fig. 3. Etude « Eye-Empath » : notice d'information version française

Notice d'information

EYE-EMPATH
Évaluation du processus d'empathie, à partir d'une étude par électro-oculographie motrice de l'exploration d'une œuvre picturale

Investigateur en Principauté de Monaco:
Pr Alain PESCE
Centre Mémoire – Centre Rainier III
CHPG – Avenue Pasteur – BP 489 – 98000 MONACO
Téléphone : 00377 99 99 55 90 / Courriel : apesce@chpg.mc

Promoteur :
Association AREBISN (association loi 1901)
Dr Benoit KULLMANN (neurologue)
4 boulevard de Cimiez - 06 000 NICE, France
docteur.benoit.kullmann@wanadoo.fr

Madame, Monsieur,

*Votre médecin vous a présenté l'étude **EYE-EMPATH** et sollicite votre accord pour y participer.*

Cette note d'information décrit précisément l'étude et mentionne toutes les autorisations réglementaires obtenues pour sa mise en œuvre. Il est important que vous lisiez attentivement ce document, afin que vous puissiez poser toutes les questions que vous désirez si vous ne comprenez pas certains éléments, et vous permettre d'exercer au mieux votre liberté de décision.

Votre participation à cette étude est purement volontaire, vous avez la possibilité d'accepter de participer, et de demander à en sortir à tout moment de son déroulement, sans que cela ne change votre prise en charge médicale.

La signature du formulaire de consentement est obligatoire et vous devez conserver un exemplaire de ce document. Cette étude est menée en conformité avec la loi N°1.265 du 23 décembre 2002 et l'Arrêté Ministériel N°2003-118 du 10 février 2003 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale en Principauté de Monaco.

OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude est d'analyser la manière dont des personnes "témoins" et des patients suivis en Centre Mémoire, explorent visuellement une œuvre picturale.

Les données d'exploration visuelle sont obtenues grâce à un examen d'électro-oculographie motrice (examen d'Eye-Tracker®), qui enregistre le mouvement des yeux.

L'analyse de ces données, accompagnées de tests d'empathie, permettra d'étudier s'il y a des différences dans la manière de regarder l'œuvre picturale, et dans la manière d'initier un processus d'empathie selon le profil des personnes.

L'empathie est une notion désignant la « compréhension » des sentiments et des émotions d'un autre individu.

Page 1 sur 4EYE-EMPATHNotice d'information - Version 1 du 10/01/2016

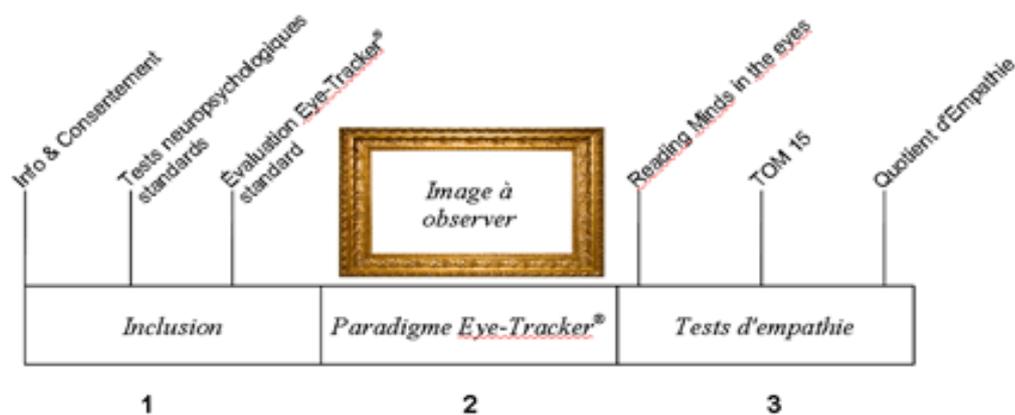
DUREE DE L'ETUDE

La durée de participation est de 01h00 à 01h30.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

L'étude consiste en la réalisation de 3 tests neuropsychologiques "standards", d'une évaluation Eye-Tracker® "standard", d'un paradigme d'Eye-Tracking et de 3 tests d'empathie.

L'étude sera réalisée selon les modalités habituelles de l'examen d'Eye-Tracker® et des évaluations réalisées au Centre Rainier III. Il n'y aura pas de modalité de surveillance particulière. Aucun effet indésirable n'est attendu.



En quoi consiste les tests neuropsychologiques "standards" ?

Ils s'agit de tests simples, utilisés en pratique courantes, qui permettent de confirmer que vous pouvez explorer visuellement une image dans son ensemble, et que vous pouvez comprendre et sélectionner des réponses verbales.

Qu'est-ce que l'Eye-Tracker® ?

Schéma simplifié du dispositif:



L'Eye Tracker® est utilisé au Centre Rainier III depuis Août 2014. Il a été développé par la société Eye Brain (France). C'est un dispositif médical marqué CE de classe IIa conformément à l'annexe IX de la directive 93/42/CE.

Son fonctionnement repose sur l'acquisition d'une vidéo du mouvement des yeux. Il permet aux médecins et aux chercheurs de visualiser les tracés oculomoteurs des patients et de mesurer un certain nombre de paramètres standards liés au mouvement des yeux.

L'évaluation Eye-Tracker® "standard" consiste à suivre du regard une cible (un carré ou un rond), qui se déplace sur l'écran selon des mouvements horizontaux et verticaux.

Qu'est-ce qu'un paradigme d'Eye-Tracking ?

Un paradigme est une succession d'images que le participant doit observer sur un écran, selon des consignes spécifiques. Les images peuvent correspondre à des œuvres (tableau de maître, photographie) ou des motifs en mouvement (carrés, cercles...).

En quoi consiste les tests d'empathie?

Il s'agit de tests simples, utilisés en pratique courante, qui permettent d'évaluer vos capacités d'empathie.

Quelles sont les contraintes ?

La seule contrainte est de devoir rester assis durant l'évaluation Eye-Tracker®, à 60cm de l'écran, la tête immobile (mais posée sur une mentonnière pour plus de confort) pendant 10 à 15 minutes maximum.

BENEFICE / RISQUE ATTENDUS

L'étude n'apportera pas de bénéfice individuel direct dans votre prise en charge médicale.

En y participant, vous contribuerez à participer à une meilleure compréhension du processus d'empathie chez la personnes de plus de 60 ans, lors de l'observation d'une œuvre picturale, et ses modifications éventuelles chez des patients présentant des maladies neurodégénératives à des stades légers à modérés.

Si les résultats s'avèrent significatifs à l'issue de l'étude, les avantages seront de mieux comprendre l'impact de la présence de différentes pathologies sur la perte d'empathie, et peut-être d'ouvrir de nouvelles perspectives pour améliorer la prise en charge des patients atteints de ces pathologies.

Enfin, les tests prévus au protocole ne présentent aucun effet indésirable attendu. En effet l'examen par Eye-Tracker® est couramment réalisés dans la pratique clinique courante. Quant aux tests neuropsychologique et test d'empathie, il s'agit d'une succession de questions simples auxquelles nous vous demanderons de répondre oralement.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT

Votre participation à cette étude est entièrement libre et volontaire. Vous pouvez refuser d'y participer sans avoir à vous justifier, et vous pourrez retirer votre consentement à tout moment.

Sachez que le fait de refuser ne modifiera en rien votre prise en charge et vous continuerez de bénéficier de la compétence des médecins.

Vous pourrez recevoir les résultats de l'étude si vous en faites la demande auprès du médecin investigateur qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

DISPOSITIONS REGLEMENTAIRES

Le médecin investigateur de l'étude et le promoteur ont suivi les dispositions de la loi N°1.265 du 23 décembre 2002 et de l'Arrêté Ministériel n°2003-118 du 10 février 2003 relatifs à la protection des personnes participant à la recherche biomédicale :

- ce projet a obtenu l'avis favorable du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale le 07/03/2016.
- S.E.M. Le Ministre d'État a accusé réception de la Déclaration d'intention en date du 29/03/2016.
- Une assurance de responsabilité a été souscrite auprès de la CHUBB INSURANCE COMPANY of EUROPE SE (Contrat n°RC0099500297) afin de couvrir tout préjudice corporel ou toute incapacité que pourrait entraîner cette étude.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Dans le cadre de l'étude EYE-EMPATH, votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche. Il ne pourra être accessible qu'aux personnes mandatées par le Promoteur de la recherche, ainsi qu'aux Autorités de Santé, dans le plus strict respect du secret professionnel.

Afin de permettre d'analyser les résultats l'étude EYE-EMPATH au regard de l'objectif de cette dernière, certaines données médicales vous concernant, nécessaires à l'étude, seront recueillies et transmises au Promoteur de la recherche. Votre identité restera confidentielle.

Le traitement informatisé de ces données sera réalisé en conformité avec les dispositions de la loi n°1.165 du 23 décembre 1993 consolidée relative à la protection des informations nominatives. Elles ne pourront être consultées que par le promoteur de la recherche ou ses représentants ainsi que par des membres des Autorités de Santé.

De même ces données resteront confidentielles lors de la diffusion des résultats de l'étude.

Enfin, conformément aux dispositions de la loi n°1.165 du 23 décembre 1993 consolidée relative à la protection des informations nominatives, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant dans le cadre de cette recherche. Ce droit pourra être exercé directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition à la transmission et à l'utilisation des données vous concernant, ainsi que la faculté de solliciter la destruction ou l'effacement des informations vous concernant, notamment en cas de sortie prématurée de l'étude. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

FRAIS / INDEMNISATION

Votre participation à cette étude n'entraîne pas de frais supplémentaire à votre charge. Aucune indemnité n'est prévue.

En application du quatrième alinéa de l'article 9 de la loi N°1.265 du 23 décembre 2002, relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, des informations vous concernant (les trois premières lettres du nom, les deux premières lettres du prénom, date de naissance, date de début et de fin de participation à l'étude) seront transmises à la Direction de l'Action Sanitaire de Monaco (D.A.S.A.), afin d'être enregistrées dans le Registre national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Fig. 4. Etude « Eye-Empath » : notice d'information version anglaise

Information Notice
EYE-EMPATH
Eye-tracking to analyse empathetic process in patient exploring an artwork.

Investigator in Principality of Monaco:
Pr Alain PESCE
*Centre Mémoire – Centre Rainier III
CHPG – Avenue Pasteur – BP 489 – 98000 MONACO
Phone : 00377 99 99 55 90 / e-mail : apesce@chpg.mc*

Sponsor :
Association AREBISN (association law 1901)
Dr Benoit KULLMANN (neurologue)
*4 boulevard de Cimiez - 06 000 NICE, France
docteur.benoit.kullmann@wanadoo.fr*

Madame, Mister,

This information notice describes the study EYE-EMPATH and mentions all regulatory approvals obtained for its implementation. It is important to read this document, so you can ask any question you want if you do not understand things, and allow you to better exercise your free consent to participate.

Your participation in this study is entirely voluntary, you have the option to agree to participate, or not, and to withdraw at any time, without any changes for the quality of care that will be provided to you.

Signature of the consent form is required, and you must keep a copy. This study is conducted in accordance with law N°1.265 of 23 December 2002 and Ministerial decree N°2003-118 of 10 February 2003 on the protection of individuals in biomedical research in the Principality of Monaco.

STUDY PURPOSE

The main objective of the study is to analyze how patients visually explore a pictorial work.

Data are obtained thanks to an eye-tracking exams (using the EyeBrain Tracker® mobile), which record eyes movements.

Analysis of these data, linked with empathetic tests' results, helps studying whether there are differences in the way of looking at a pictorial work, and in the way to initiate an empathetic process, according different people profile.

Empathy is a term meaning the "understanding" of the feelings and emotions of other individuals.

Page 1 / 4 EYE-EMPATH Information Notice - Version 3 (04 July 2016)

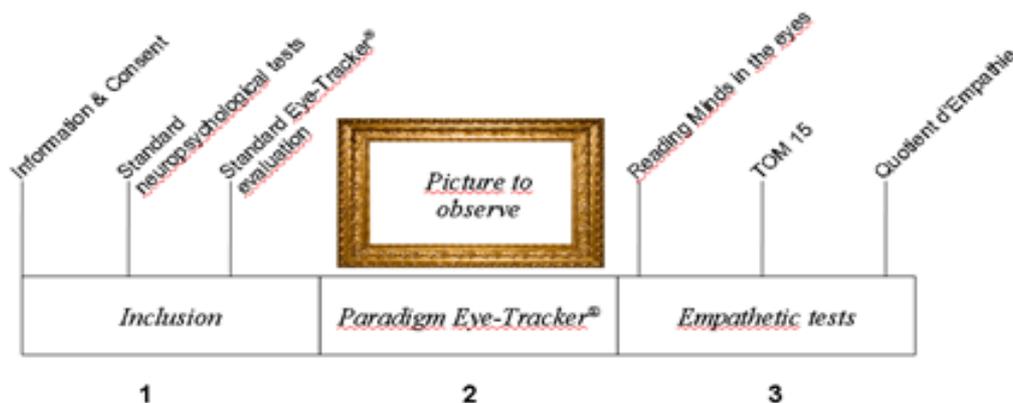
DURATION OF THE STUDY

Participation duration is 01h00 to 01h30.

CONDUCT OF THE STUDY

The following tests will be made : "standard" neuropsychological tests, "standard" Eye-Tracker® evaluation, an Eye-Tracking paradigm (specially made for this study) and 3 empathetic tests.

The study will be conducted in accordance with usual practices of Eye-Tracker® and evaluations carried out at the Center Rainier III. There is no special monitoring modality. No adverse effect is expected.



What is "standard" neuropsychological tests ?

They are simple tests used in current practice, which can confirm that you can visually explore a whole picture, and you can understand and select verbal responses.

What is Eye-Tracker®?



Simplified illustration of the device:

Eye Tracker® is used at the Centre Rainier III since August 2014. It was developed by the company Eye Brain (France). This is a Class IIa medical device, CE marking, according to Annexe IX of the directive 93/42/CE.

It is a non-invasive device for eye movements recording. It allows doctors and researchers to measure a number of standard parameters related to eye movements.

"Standard" Eye-Tracker® evaluation consists in following target (square or round) which moves on the screen, in a horizontal and vertical manner.

What is Eye-Tracking paradigm ?

A paradigm is a succession of pictures that participants must observe on a screen, according to specific instructions. Pictures could be work of art, photography, or targets (squares, circles ...).

What are empathetic tests?

These are simple tests used in clinical practice, which assess your capacity for empathy.

What are the constraints?

The only constraint is to stay seated during Eye-Tracker® assessment, 60cm from the screen, motionless (head put on a chin strap for comfort), for 10 to 15 minutes.

BENEFIT / RISK EXPECTED

The study does not provide direct individual benefit in your medical care.

By participating, you will contribute to a better understanding of empathy process during the observation of a work of art in people over 60 years, and you will contribute to study changes that may occur in patients with neurodegenerative diseases from mild to moderate stages.

If study results are significant, the benefits will be to better understand the impact of the presence of various diseases on the loss of empathy, and perhaps open new perspectives to improve the management of patients with these diseases.

Finally, tests made in this study have no expected adverse effects. Indeed Eye-Tracking evaluations are commonly done in clinical practice. As for the neuropsychological tests and empathetic tests, which are a series of simple questions to answered orally.

VOLUNTARY PARTICIPATION AND WITHDRAWAL

Study participation is entirely voluntary. You may refuse to participate without having to justify yourself, and you may withdraw your consent at any time, without any changes for the quality of care that will be provided to you.

You can receive the results of the study by making a request to the study investigator.

REGULATIONS

Study investigator and study sponsor have followed the law N°1.265 of 23 December 2002 and Ministerial decree N°2003-118 of 10 February 2003 on the protection of individuals in biomedical research in the Principality of Monaco :

- the study obtained ethics committee approval on 07 March 2016 (Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale).

- The Minister of State acknowledged receipt of the sponsor declaration of intent on 29 March 2016.

- A liability insurance has been subscribed with the CHUBB INSURANCE COMPANY of EUROPE SE (Contract n°RC0099500297), to cover any physical injury or disability that could lead this study.

DATA PRIVACY

As part of the EYE-EMPATH study, your medical records will remain confidential and will be accessed only under the study investigator's responsibility. It will be accessible only by persons authorized by the sponsor, or health authorities, in strict respect of confidentiality.

To analyze the results of the EYE-EMPATH study, in light of the objective of this study, medical information about you will be collected and transmitted to the study sponsor. Your identity will remain confidential.

The automated processing of my personal data will be done in accordance with the consolidated law n°1.165 of 23 December 1993 regarding the protection of personal information. They may only be consulted by the sponsor of the study or their representatives, or by members of the Health Authorities. Also these data remain confidential when publishing the results of the study.

Finally, in accordance with the consolidated law n°1.165 of 23 December 1993 regarding the protection of personal information you have at any time the right to inspect and rectify your personal data as part of this study. This right may be exercised directly or through the practitioner of your choice. You also get the right to object to the transmission and use of your personal data, and the ability to request the destruction or deletion of them, including in case of study withdrawal, by request from the practitioner who follows you as part of the research and knows your identity.

COST / COMPENSATION

Participation in this study does not result in additional cost to you. No compensation is provided.

Under the fourth paragraph of Article 9 of law N°1.265 of 23 December 2002, regarding protection of persons in biomedical research, information about you (the first three letters of your name, the first two letters of your first-name, birth date, start and end date of study participation) will be transmitted to the D.A.S.A of Monaco (Direction de l'Action Sanitaire) to be registered in the National Register of persons who consent to biomedical research without direct individual benefit.

Fig. 5. Etude « Eye-Empath » : formulaire de consentement version française

<p>Formulaire de consentement éclairé</p> <p>EYE-EMPATH</p> <p>Évaluation du processus d'empathie, à partir d'une étude par électro-oculographie motrice de l'exploration d'une œuvre picturale</p>
<p>Le Pr Alain PESCE m'a proposé(e) de participer à l'étude EYE-EMPATH organisée par l'Association AREBISN.</p> <p>Il m'a donné toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt de l'étude, ses bénéfices et ses risques éventuels, et ce qu'il m'est demandé de faire dans le cadre de ma participation. Il m'a remis la notice d'information.</p> <p>Je suis informé(e) que:</p> <ul style="list-style-type: none">- Je suis libre de refuser de participer et d'interrompre ma participation, sans que cela ait de conséquence sur la qualité de mes soins.- Cette étude est menée en conformité avec la loi N°1.265 du 23 décembre 2002 et l'Arrêté Ministériel N°2003-118 du 10 février 2003 relatif à la protection des personnes dans la recherche biomédicale en Principauté de Monaco.- Conformément à la loi, le promoteur de cette étude a souscrit une assurance de responsabilité auprès de la CHUBB INSURANCE COMPANY of EUROPE SE (Contrat N° RC0099500297).- J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi n°1.165 du 23 décembre 1993 consolidée relative à la protection des informations nominatives, et de la loi Française 78-17 « Informatique, fichiers et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée le 6 août 2004. Mon identité restera confidentielle et les données me concernant seront rendues anonymes. Elles ne pourront être consultées que par les organisateurs de l'étude ou leurs représentants, ainsi que par des membres des Autorités de Santé. Je pourrai exercer mon droit d'accès, de regard et de rectification sur les données me concernant par l'intermédiaire du médecin de mon choix ou du médecin signataire. <p>Je soussigné(e) (nom, prénom) :</p> <p>Adresse :</p> <p style="text-align: center;">Atteste que je suis bénéficiaire d'une prise en charge par une caisse sociale, et ACCEPTE LIBREMENT ET VOLONTAIREMENT DE PARTICIPER A CETTE ETUDE DANS LES CONDITIONS PRECISEES DANS LA NOTICE D'INFORMATION</p> <p>A, le <i>Signature du Participant :</i></p> <p>A, le <i>Signature du Médecin :</i></p> <p>Page 1/1 EYE-EMPATH Formulaire de Consentement_Fr (04 du 04 Juillet 2014)</p>

Fig. 6. Etude « Eye-Empath » : formulaire de consentement version anglaise

Informed Consent Form

EYE-EMPATH

Eye-tracking technique to analyse empathetic process in patient exploring an artwork.

Pr Alain PESCE proposed me to take part in the study named **EYE-EMPATH**, whose sponsor is the **Association AREBISN**.

He gave me detailed informations and adequate explanations to understand the study purpose, its benefits and possible risks, and what is asked me to do as part of my participation. He handed me an information notice.

I have been informed that :

- I am free to refuse entry into the study or to withdraw from it at any time, without any penalty. There will be no consequences for the quality of care that will be provided to me.
- This study is conducted in accordance with law N°1.265 of 23 December 2002 and Ministerial decree N°2003-118 of 10 February 2003 on the protection of individuals in biomedical research in the Principality of Monaco.
- According to the law, the study's sponsor has subscribed a liability insurance with the CHUBB INSURANCE COMPANY of EUROPE SE (Contract N° RC0099500297).
- I accept the automated processing of my personal data, in accordance with the consolidated law n°1.165 of 23 December 1993 regarding the protection of personal information, and the French law 78-17 « Technology, Files and Civil Liberties » dated 6 January 1978 modified on 6 August 2004. My identity will remain confidential and my data will be made anonymous. They may only be consulted by the sponsor of the study or their representatives, or by members of the Health Authorities. I may exercise my right to access, inspect and rectify my personal data, through the practitioner of my choice or the study investigator.

I undersigned Mr., Miss (name, first name) :

Address :

Certify that I am a beneficiary of a social welfare, and that

I FREELY AND VOLUNTARILY AGREE TO PARTICIPATE IN THIS STUDY UNDER THE CONDITIONS SPECIFIED IN THE INFORMATION NOTICE.

Place, date Patient's Signature :

Place, date Investigator's Signature :

Page 1/1 EYE-EMPATH Informed Consent Form (02-01-2012-2014)

Fig. 7. Etude « Eye-TAR » : formulaire d'information et de consentement

<p style="text-align: center;"><u>Formulaire d'information et de consentement éclairé</u></p> <p style="text-align: center;">Eye-TAR(MA)</p> <p style="text-align: center;">Etude de l'intérêt d'une remédiation de la reconnaissance des émotions faciales sur les stratégies d'observation de visages émotionnels, sur les troubles du comportement et sur le fardeau de l'aidant.</p> <p>L'étude Eye-TAR(MA) est une étude observationnelle, menée au Centre Mémoire du Centre Rainier III (Centre Hospitalier Princesse Grace), portant sur 18 volontaires.</p> <p>L'objectif de l'étude est d'évaluer les bénéfices d'ateliers de remédiation de la reconnaissance des émotions faciales et de stimulation cognitive qui vous sont proposés dans le cadre de votre prise en charge, au Centre Mémoire du Centre Rainier III. Il s'agit d'ateliers de groupes, réalisés sur une période de 6 semaines, à raison de 2 séances d'1h par semaine.</p> <p>Les évaluations réalisées avant, pendant et 1 mois après la série d'ateliers sont celles réalisées en soins courants chez les patients pris en charge au Centre Mémoire du Centre Rainier III. Elles évaluent le fonctionnement cérébral (en particulier la cognition sociale), le comportement et la charge de l'aidant. Elles font partie intégrante de votre dossier médical.</p> <p>Les résultats de ces évaluations seront collectés et totalement anonymisés afin d'être analysés selon l'objectif de l'étude Eye-TAR(MA), au sein de l'Unité de Recherche du Centre Rainier III.</p> <p>La participation à cette étude n'entraînera aucun risque pour vous. Il s'agit d'évaluer les ateliers qui vous sont proposés. Votre participation doit être purement volontaire. Si vous décidez de ne pas y participer, cela ne changera pas votre prise en charge, vous bénéficierez des meilleurs soins possibles.</p> <p>Confidentialité des données</p> <p>Le protocole de l'étude Eye-TAR(MA) a été créé conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et la confidentialité de vos informations personnelles est garantie conformément à la loi Monégasque n°1.165 du 23 décembre 1993 modifiée relative à la protection des informations nominatives.</p> <p>Si vous avez des questions au sujet du traitement de vos données au cours de cette étude, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données au CHPG : M. Samir Tordjman (Direction du Système d'Information et Organisation, 1, avenue Pasteur - 98000 – Monaco. Tel : 04 92 41 68 73).</p> <p>Consentement éclairé</p> <p>Je soussigné(e) M., Mme (nom, prénom) :</p> <p>Né(e) le :</p> <p>certifie avoir été informé(e) par le Pr/Dr (Centre Mémoire/Centre Rainier III, Av. Pasteur, 98000 MONACO, tel : +377 99 99 55 90) des objectifs de l'étude Eye-TAR(MA) menée par son équipe.</p> <p style="text-align: center;"><small>Formulaire d'Information et de Consentement (V2 du 21 Mars 2019) - Page 1/2 - Ce consentement est établi en 2 exemplaires : 1^{er} feuillet destiné au Participant / 2^e feuillet destiné au Médecin</small></p>

J'ai reçu des informations détaillées concernant les modalités de réalisation de cette étude, comprenant le recueil des données me concernant, relatives à la passation des évaluations réalisées dans le cadre de ma prise en charge :

- Examen de vidéo-oculographie motrice (*Dispositif médical marqué CE0459 de classe IIa, couramment réalisé dans la pratique clinique*).
- Tests cognitifs : MMSE, Reading the Mind in the Eyes, Visages d'Ekman,
- Questionnaire Aidant : échelles par rapport au comportement du malade (NPI) et à l'épuisement de l'aidant (Zarit).

Dans le cadre de ma prise en charge j'accepte que mes données soient utilisées de façon complètement anonyme.

Je suis informé(e):

- Que ma participation à cette étude ne nécessite aucun changement dans mes traitements médicamenteux, ni aucun soin supplémentaire. Cela ne modifie en rien ma prise en charge et mon suivi médical. Cela n'engendrera aucun frais supplémentaire par rapport à ceux prévus pour mon suivi habituel.
- Qu'aucun effet indésirable n'est attendu, pendant et après ma participation.
- De mon droit de refuser de participer et de mon droit à interrompre ma participation, à tout moment, sans avoir à justifier ma décision. En cas de refus, il n'y aura pas de conséquence sur la suite de ma prise en charge, ni sur la qualité des soins qui me seront prodigués.
- Que mon identité restera confidentielle et les données me concernant seront rendues anonymes. Elles ne pourront être consultées que par l'investigateur de l'étude ou les membres de son équipe désignés, ainsi que par des membres des Autorités de Santé. Je pourrai exercer mon droit d'accès, de regard et de rectification sur les données me concernant par l'intermédiaire du médecin de mon choix ou du médecin signataire.
- Que mes données personnelles seront analysées et que, tant que ces données ne seront pas encore totalement anonymisées, je peux à tout moment m'opposer à ce que ces données soient utilisées à des fins de recherche.

J'accepte de participer volontairement à cette étude.

A, le **Signature du Patient:**

A, le **Signature de l'Aidant:**

Je confirme avoir expliqué la nature et le but de l'étude au patient mentionné ci-dessus et à son aidant. Le patient consent à participer en signant et en datant.

A, le **Signature du Médecin investigateur:**

2. EYE TRACKING

2.1. Dispositif d'enregistrement des mouvements oculaires

Les mouvements oculaires ont été enregistré à l'aide d'un Mobile EyeBrainT2® (société SURICOG), dispositif de suivi oculaire bénéficiant d'un marquage CE (indiquant la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité énoncées dans les directives européennes).



Fig. 1 : Le Mobile EyeBrainT2®

Cet eye-tracker est de type « *free head-mounted eye-tracker* » consistant en un casque muni de 2 caméras infrarouges mesurant les mouvements des deux yeux indépendamment, à une fréquence de 300 Hz, avec une précision de 0.25°, à une distance de 60 cm (Figure 1). L'écran est d'une taille de 22 pouces avec une résolution de 1920×1080 pixels, un taux de rafraîchissement de 60 Hz, une luminance de 250 cd/m² et un ratio de contraste statique de 1000/1. Le dispositif permettant que le participant reste immobile face à l'écran, pendant la passation des paradigmes, comprenait une mentonnière et des poignées fixées à la table, que le sujet pouvait saisir (Figure 2).

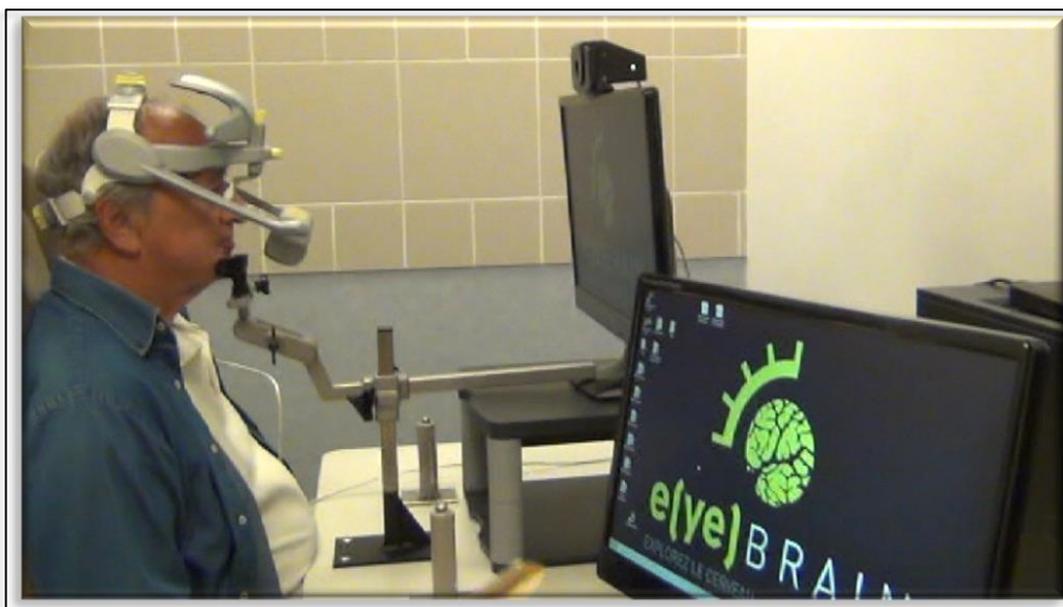


Fig. 2. Participant durant la réalisation d'un paradigme d'eye-tracking.

Les différents paradigmes (standard et expérimentaux) étaient pilotés à partir d'un second écran, dédié à l'expérimentateur, via le logiciel MyParadigm (société SURICOG). C'est la détection automatique des pupilles par les caméras (Figure 3) qui permet l'enregistrement des mouvements oculaires.

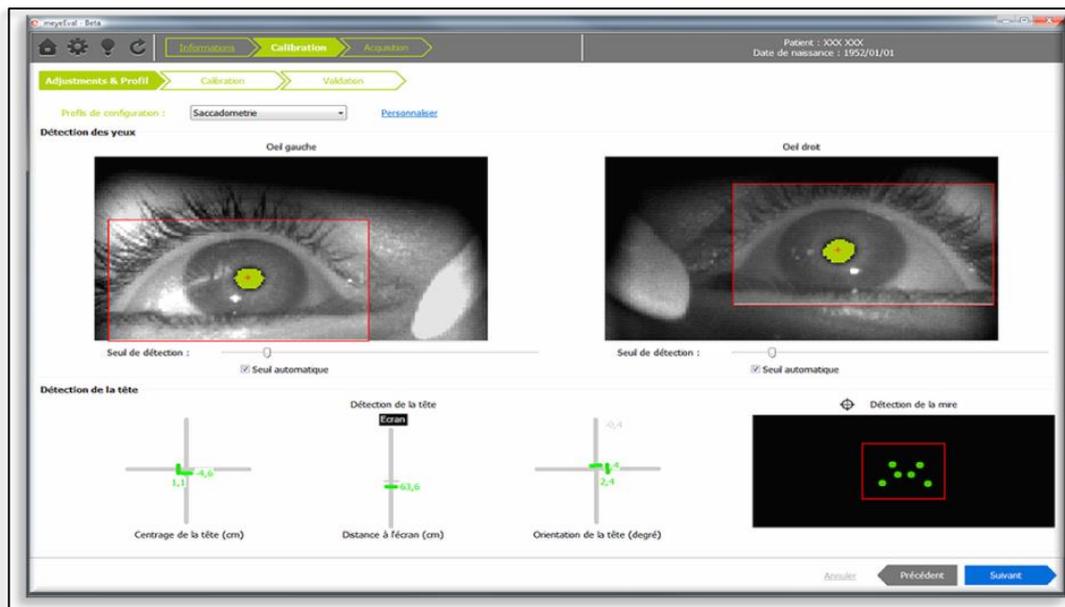


Fig. 3. Détection automatique des pupilles durant la calibration.

2.2. Calibration

Chaque enregistrement de mouvements oculaires est précédé d'une phase de calibration. Celle-ci consistait en la fixation de 13 cibles consécutives sur l'écran afin de s'assurer d'une bonne validité des mesures.

2.3. Examen de vidéo-oculographie

Pour chaque participant, l'examen de vidéo-oculographie standard a permis de confirmer les critères d'inclusion et/ou d'exclusion des différentes études. Cet examen

permettait de dépister la présence de troubles oculomoteurs pouvant compromettre la réalisation de nos tâches expérimentales.

Il consiste à mesurer les saccades réflexes horizontales grâce à un paradigme «gap» (une cible de fixation centrale était présentée pendant 2500–3500 ms, disparaissait pendant 200 ms, puis réapparaissait suivant un angle latéral de 20° à droite ou à gauche de la position initiale durant 1000 ms, avant de disparaître à nouveau pour revenir en position centrale), et les saccades réflexes verticales grâce à un paradigme «step» (identique au paradigme gap sans intervalle de temps entre disparition de la cible centrale et l'apparition de la cible 12° vers le haut ou vers le bas). Nous avons également évalué les poursuites horizontales et verticales (cible se déplaçant avec une vitesse de pointe de 20°/s pendant 6 cycles sinusoïdaux sur un angle latéral de 20° et un angle vertical de 12°). À travers tous ces paradigmes, nous avons également effectué une évaluation qualitative des troubles de la fixation : ondes carrées ou encore nystagmus. Pour les saccades trois variables ont été mesurées : la latence (temps de réaction en ms), la vitesse (vitesse moyenne et maximale en °/s) et le gain (précision du regard). Enfin, la poursuite était considérée comme pathologique lorsque l'enregistrement était altéré qualitativement. Pour chaque sujet, la latence, la vitesse et le gain ont été jugés anormaux si les valeurs différaient de $> 1,65$ écart type par rapport à leur échantillon de référence.

Tous les enregistrements ont été analysés avec le logiciel MyAnalysis (société SURICOG).

Les différents paradigmes d'évaluation des mouvements oculaires sont présentés dans la Figure 4.

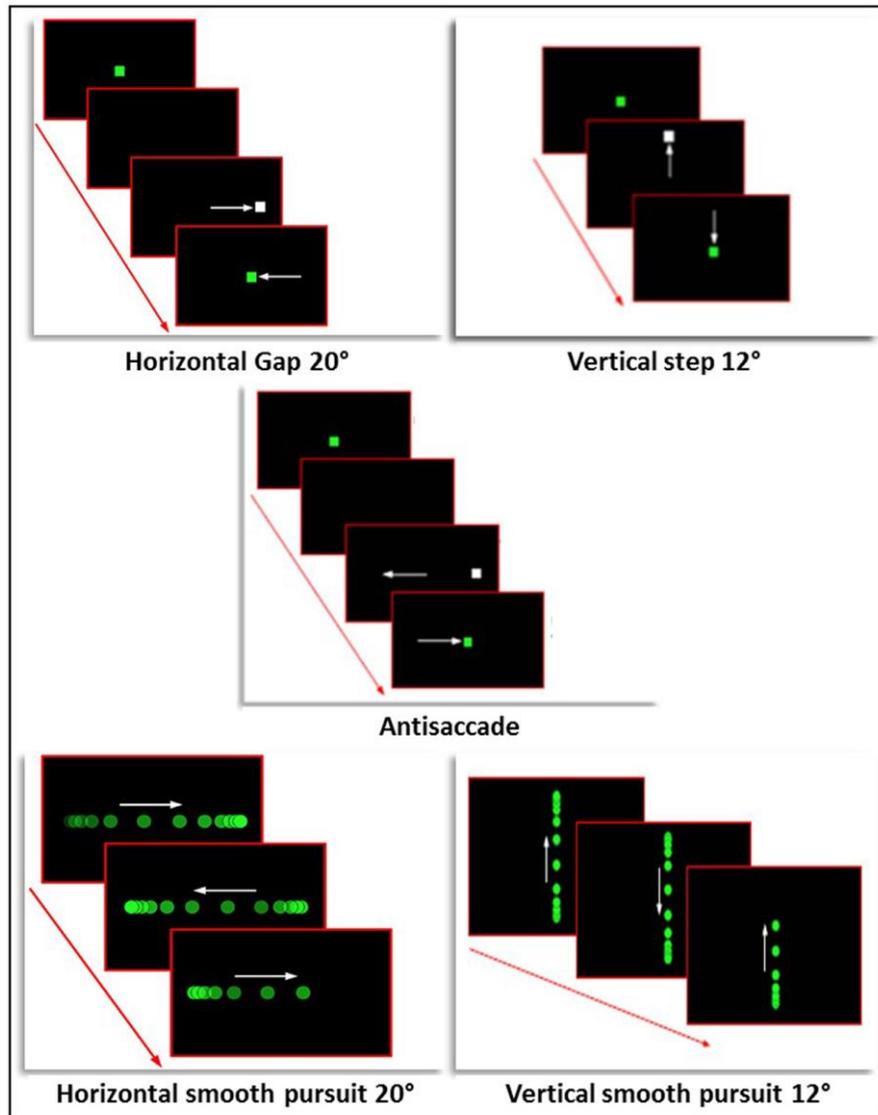


Fig. 4. Les paradigmes d'évaluation de l'oculomotricité.

2.4. Recueil et analyse des données des paradigmes expérimentaux

A l'issue de la réalisation des tâches expérimentales, pour les études « Eye-ToM », « Eye-Empath » et « Eye-TAR », le recueil des données concernant les mouvements oculaires (nombre et durées des fixations oculaires, durées d'exploration dans les différentes ZI) s'est effectué avec le logiciel MyAnalysis (société SURICOG). Les données étaient ensuite exportées sur tableur Excel pour l'analyse statistique.

3. ANALYSES STATISTIQUES

Pour chacune des études, les caractéristiques des participants ont été décrites selon leur nature par moyenne et écart type ou effectifs et pourcentages. Pour les deux premières études (« *Eye-ToM* » & « *Eye-Empath* »), les variables ont été comparées entre les 4 groupes (MA, MP, DFT et Contrôle) à l'aide des tests non paramétriques de Fisher pour les variables catégoriques ou de Kruskal-Wallis pour les variables continues. Lorsque la différence était significative, nous avons utilisé les tests de Fisher 2 à 2 pour les variables catégoriques ou Conover (étude « *Eye-ToM* ») et de Wilcoxon 2 à 2 (étude « *Eye-Empath* »), avec correction de Holm. Pour l'étude « *Eye-TAR* », les variables ont été comparées entre le groupe MA ayant bénéficié de la remédiation avec le TAR et le groupe MA ayant eu des séances de stimulation cognitive, à l'aide des tests non paramétriques de Fisher (variables catégorielles) ou de Wilcoxon (variables continues).

Pour les études « *Eye-ToM* » et « *Eye-Empath* », nous avons utilisé le test de Kendall pour étudier les corrélations d'intérêt.

Pour chacune des études, nous avons effectuées des analyses appariées. Pour l'étude 1, nous avons utilisé le test de Friedman puis Wilcoxon apparié si le test était significatif, pour les études 2 et 3, nous avons utilisé le test de Wilcoxon apparié.

Le seuil de significativité était $p < 0.05$. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel R version 3.6.2.

4. ETUDE PRÉLIMINAIRE : ANALYSE DE L'EXPLORATION VISUELLE PAR ÉLECTRO-OCULOGRAPHIE MOTRICE EN TACHE DE COGNITION SOCIALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES.

Cette étude préliminaire a fait l'objet d'une publication dans la revue *Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie*.

NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie (2017) 17, 188–195



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



DONNÉES FONDAMENTALES

Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice en tâche de cognition sociale chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives



Analysis of visual exploration by eye-tracking in social cognition tasks among patients with neurodegenerative diseases

K. Polet^{a,*}, S. Hesse^a, B. Kullmann^b, A. Morisot^a,
S. Louchart de la Chapelle^b, A. Pesce^b

^a Unité de recherche clinique, centre mémoire, centre de gérontologie clinique RAINIER III, centre hospitalier Princesse Grace, avenue Pasteur, 98012 Monaco cedex, Monaco

^b Centre mémoire, centre de gérontologie clinique RAINIER III, centre hospitalier Princesse Grace, avenue Pasteur, 98012 Monaco cedex, Monaco

Disponible sur Internet le 9 mai 2016

Résumé

Cette étude préliminaire compare les mouvements oculaires en tâche de cognition sociale chez des personnes âgées ($n = 10$), des personnes atteintes de démence fronto-temporale ($n = 3$), de démence de type Alzheimer ($n = 3$) et de maladie de Parkinson ($n = 3$). La théorie de l'esprit (compréhension des émotions faciales) est évaluée avec le Reading the Mind in the Eyes et la reconnaissance des émotions faciales avec des photos de la batterie d'Ekman. Les mouvements oculaires sont enregistrés avec un Mobile EyeBrain Tracker®. Les résultats suggèrent un lien entre déficit de cognition sociale et comportements oculaires déviants lors du décodage des émotions faciales, avec un profil distinct pour chacune de ces pathologies. Ces données nous encouragent à poursuivre l'étude et ouvrent de nouvelles perspectives de prise en charge.

4.1. Introduction

La cognition sociale désigne l'ensemble des aptitudes et expériences émotionnelles et sociales régulant les relations entre les individus [1]. Parmi toutes ces aptitudes, on trouve la reconnaissance des émotions faciales ou encore la théorie de l'esprit (TDE) [2]. La reconnaissance des émotions faciales permet de préciser les états affectifs d'une personne [1] pour prédire ses intentions d'actions [3]. La TDE quant à elle désigne la capacité à mentaliser, conceptualiser et se représenter les états mentaux d'autrui en adoptant sa perspective [4]. On distingue la TDE cognitive (inférence de ce qu'une personne pense), de la TDE affective (inférence de ce qu'une personne ressent) [5].

Certaines études mettent en évidence, au cours du vieillissement normal, une altération de la TDE [6] et d'autres une préservation [7]. Ces résultats hétérogènes pourraient être la conséquence de la défaillance du fonctionnement exécutif au cours de l'avancée en âge [8]. La reconnaissance des émotions faciales décline au cours du vieillissement [9], avec une

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

dégradation pour les émotions à valence négative (tristesse, colère, peur) apparaissant dès l'âge de 40 ans [10] et s'intensifiant autour de 70 ans [11]. Au contraire, le décodage des émotions de joie, dégoût et surprise est conservé [12].

La pathologie neurodégénérative la plus étudiée en cognition sociale est la démence fronto-temporale (DFT), associée à un échec massif dans toutes les tâches évaluant cette capacité [13] et ce, de manière inaugurale [14]. L'atteinte de la reconnaissance des émotions faciales prédomine pour les émotions négatives (colère, dégoût, peur et tristesse) [15]. Au niveau de la TDE, le déficit est plus marqué pour la composante affective [16]. Dans la démence de type Alzheimer (DTA), les données sont plus hétérogènes. Il semble exister une diminution des performances de reconnaissance d'émotions faciales [9,17,18], avec une atteinte précoce pour la peur [18] et préservation pour le dégoût [19]. Pour la TDE, la méta-analyse de Fliss et Besnard [20] met en évidence des résultats contradictoires. Les déficits retrouvés sont corrélés aux difficultés des tâches de TDE et, d'après ces auteurs, semblent être la conséquence d'un trouble cognitif global et non d'une atteinte spécifique comme dans la DFT. Enfin concernant la maladie de Parkinson (MP), ces auteurs suggèrent que le même processus est à l'œuvre pour la TDE cognitive, tandis qu'il semble exister une fragilité de la TDE émotionnelle. Des difficultés pour reconnaître le dégoût [21,22], la peur [23] et la colère [24] sont aussi décrites.

Capital pour le comportement social, le décodage des émotions exprimées par le visage s'effectue chez les sujets sains par la production d'un pattern régulier de mouvements des yeux et de fixations focalisées sur les parties les plus saillantes du visage (les yeux, le nez, la bouche), selon une zone d'exploration en triangle inversé [25]. L'attention est prioritairement portée aux yeux, zone procurant le plus d'informations émotionnelles en situation d'interaction sociale [26], en particulier pour la reconnaissance des émotions négatives (peur, colère, tristesse), le dégoût et la joie étant davantage reliés à la bouche [27]. La capacité de reconnaissance des émotions faciales décline avec l'avancée en âge et s'accompagne de comportements oculaires

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

déviant (COD) [27] : les personnes âgées effectuent moins de fixations que les sujets jeunes, et portent davantage leur attention vers la bouche au détriment des yeux [28]. Elles identifient correctement la joie, le dégoût ou la surprise, reliés à la bouche et sont en difficultés pour les émotions négatives davantage reliées aux yeux [28,29]. Des COD ont été décrits dans des pathologies associées à des troubles des relations sociales, avec une moins bonne identification des émotions faciales : les autistes portent plus leur attention vers la bouche [30] et les schizophrènes effectuent des fixations oculaires moins nombreuses mais d'une durée supérieure et explorent les visages plus rapidement [31] par exemple.

La DFT, la DTA et la MP étant associées à des troubles des relations sociales, notre hypothèse est qu'un COD sera observé en tâches de cognition sociale : ce dernier altérerait l'identification des émotions, induisant des inférences erronées des intentions d'autrui, facteur de comportements sociaux inadaptés [28]. Notre étude vise donc à comparer les comportements oculaires en tâches de cognition sociale, et plus particulièrement en tâches de reconnaissances d'émotions faciales et d'inférences d'états mentaux émotionnels, entre un groupe de sujets âgés témoins et trois groupes de sujets DFT, DTA et MP. L'objectif secondaire est de déceler des spécificités entre ces pathologies dans ce type de tâches. Enfin, les liens entre COD en situation de cognition sociale et les troubles neuropsychiatriques sont analysés.

4.2. Méthode

Participants

Cette étude compte 19 sujets : un groupe témoin (n = 10 ; moy = 70,6 ans ; écart-type (ET) = 12) ; un groupe DFT (n = 3 ; moy = 77,6 ans ; ET = 6) ; un groupe DTA (n = 3 ; moy = 79 ans ; ET = 3) et un groupe MP (n = 3 ; moy = 76 ans ; ET = 1,7).

À l'inclusion, un examen d'électro-oculographie motrice est réalisé pour écarter les sujets ayant des troubles de la fixation ou de la poursuite oculaire, à l'exception des sujets MP pour lesquels un profil de perturbations est connu [32]. L'examen est normal pour tous les

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

groupes sauf pour le groupe MP où, comme attendu, il apparaît une hypométrie en saccades verticales.

Une batterie de tests neuropsychologiques comprenant la forme abrégée du test de reconnaissance de visages de Benton, la dénomination orale d'images (DO) 80, le test des cloches et le subtest « comptage de points » de la Visual Object and Space Perception Battery (VOSP), a été réalisée afin d'exclure les sujets présentant des troubles cognitifs de type agnosie visuelle, prosopagnosie aperceptive, trouble du fonctionnement visuo-spatial ou aphasie de compréhension. L'ensemble des sujets a obtenu des scores dans les normes (Tableau 1). L'efficacité cognitive globale des sujets témoins est préservée au MMS en fonction de leurs classes d'âge, de sexe et de niveau socio-culturel [33]. La GDS 15 a été réalisée auprès du groupe témoin afin de dépister et d'exclure les sujets potentiellement dépressifs (score à partir de 5). Enfin, les critères excluent aussi tout problème ophtalmologique empêchant la réalisation d'un examen d'électro-oculographie motrice, anesthésie générale datant de moins de 3 mois, antécédent de trouble neurologique ou de dépression.

Les critères utilisés sont ceux de McKhann et al. [34] pour la DFT, du DSM-IV-TR [35] pour la DTA, et du NINDS [36] pour la MP. Les diagnostics ont été établis au centre mémoire de l'hôpital Princesse Grace de Monaco après examens neuropsychologiques et médicaux complets (imageries cérébrales et marqueurs biologiques).

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

Tableau 1 : Résultats obtenus des groupes contrôle, Démence Fronto-Temporale (DFT), Démence de Type Alzheimer (DTA) et Maladie de Parkinson (MP) à la forme abrégée du test de reconnaissance de visages de Benton (moyennes et écarts-types), au test de Dénomination Orale d'Images 80 (DO 80) (moyennes et écarts-types) et au subtest « comptage de points » de la Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) (moyennes et écarts-types).

	MMS	Benton Visages	DO 80	Test des cloches		VOSP
				Temps en s.	Omissions	
Groupe témoin (n=10)	28,7 (±1,2)	48,6 (±3,7)	79,5 (±0,8)	106,8 (±29,4)	1,5 (±1,3)	10 (±0)
DFT (n=3)	23 (±4,4)	49 (±2)	78,3 (±1,2)	146,7 (±69,2)	4 (±1)	10 (±0)
DTA (n=3)	19,3 (±1,2)	48,7 (±7,6)	76,7 (±2,1)	168 (±74,5)	1,7 (±2,1)	10 (±0)
MP (n=3)	26,3 (±2,3)	45,7 (±4,2)	76,7 (±4)	162,7 (±21,2)	1 (±1,7)	10 (±0)

Matériel et procédures

Les mouvements oculaires sont enregistrés à l'aide d'un dispositif d'eye-tracking de type Mobile EyeBrain Tracker®, utilisant des caméras infrarouges pour l'enregistrement des mouvements oculaires à une fréquence de 300 Hz. La précision est de l'ordre de 0,25° en position statique. Une calibration est effectuée avant chaque tâche expérimentale : le sujet, placé à 60cm de l'écran doit fixer, pendant au moins 250 ms, une série de 13 points de 0,5° de diamètre. Le sujet reste ensuite immobile jusqu'à la fin de la tâche. Nous avons mesuré le nombre et les temps de fixations oculaires, sachant qu'une fixation est comptabilisée si l'œil reste plus de 200 ms dans une zone de 1° de côté [37].

Pour la TDE affective, nous avons choisi le « Reading the Mind in the Eyes » test [38], composé de 36 photographies de regards (12,8cm de large sur 5 cm de haut). Pour chacune d'elles, le sujet doit choisir l'adjectif, parmi les quatre proposés, qui décrit l'émotion exprimée par le regard (Fig. 1).



Figure 1 : Exemple d'un item du Reading the Mind in the Eyes test. Le participant doit choisir l'émotion exprimée par le regard parmi quatre propositions. Ici il doit choisir entre : « plaisantin », « déconcerté », « désir », et « convaincu » (la bonne réponse est désir).

Pour la reconnaissance des émotions faciales, nous avons sélectionné 14 photographies de visages de la batterie d'Ekman [39] (7 visages d'hommes et 7 visages de femmes, en noir et blanc, 22,2 cm de haut sur 14,7cm de large), exprimant les 6 émotions primaires (joie, peur, dégoût, colère, tristesse, surprise) et une condition neutre. Pour l'analyse des comportements oculaires, chaque visage est découpé en trois zones d'intérêts : la partie supérieure du visage incluant les yeux, une partie médiane incluant le nez et une partie inférieure incluant la bouche (Fig. 2).

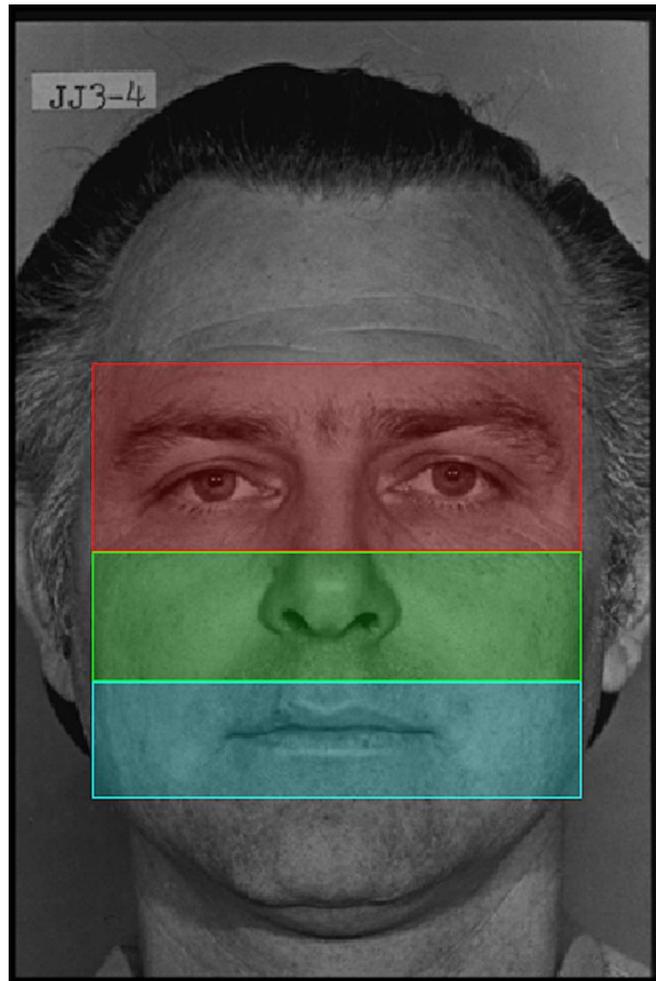


Figure 2 : Exemple d'un item de la batterie des visages d'Eckman. Ici, un visage de la condition « neutre », avec la représentation des trois zones d'intérêt pour l'analyse : la région des yeux en rouge, la région du nez en vert et la région de la bouche en bleu.

Pour chaque tâche, le sujet dispose de 8 secondes pour répondre en pointant du doigt l'émotion choisie sur l'écran. Au-delà de ce temps, la photo suivante apparaît. Une calibration en un point central est réalisée avant l'apparition de chaque photo, et une calibration en 5 points (point central et points cardinaux d'une photo) est effectuée tous les 7 items.

Enfin, l'évaluation des troubles psychocomportementaux dans les groupes DFT, DTA et MP est réalisée à l'aide du Neuropsychiatric Inventory [40], complété avec l'aidant du sujet.

Analyses statistiques

Nous évaluons les temps et les scores de bonnes réponses ainsi que le nombre et la durée moyenne d'une fixation oculaire par item. Plus spécifiquement pour les visages d'Ekman, nous mesurons aussi la durée d'exploration moyenne par zone d'intérêt (visage entier, zone des yeux, zone du nez et zone de la bouche).

Les analyses ont été menées à l'aide du test non-paramétrique de Kruskal-Wallis. Lorsque le test était significatif, nous avons effectué des comparaisons 2 à 2 avec le test non paramétrique de Conover. Enfin, le test non paramétrique de Kendall a permis d'établir les corrélations entre variables. Les tests ont été réalisés à un seuil de 0,05.

4.3. Résultats

Par souci de clarté, nous ne présentons que les différences significatives 2 à 2 obtenues à l'aide du test de Conover, dans le cas où le test de Kruskal-Wallis montrait une différence significative entre les groupes.

Données socio-démographiques

Il n'y a pas de différence significative d'âge ($U=2,3$, $p=0,51$) et de niveau d'étude ($U=4,15$, $p=0,25$) entre les groupes.

Théorie de l'esprit affective

Le groupe contrôle obtient un score meilleur que les groupes DFT ($p<0,001$), DTA ($p<0,001$) et MP ($p=0,035$) au Reading the Mind in the Eyes test. Aucun effet n'a été mis en évidence par rapport aux comportements oculaires.

Reconnaissance des émotions faciales

Le groupe contrôle obtient un score total supérieur par rapport au groupe DFT ($p=0,007$) (Tableau 2). Le groupe MP fait moins de fixations que les groupes DFT ($p=0,022$) et DTA ($p=0,027$).

Analyses par type d'émotion :

- Joie : le groupe DFT est plus lent que le groupe contrôle ($p=0,048$). Ce dernier a un temps moyen de fixation sur la bouche inférieur par rapport aux DFT ($p<0,001$), aux DTA ($p=0,0011$) et aux MP ($p=0,0045$). Le groupe DTA a un temps d'observation de cette zone plus long que le groupe contrôle ($p=0,013$).
- Peur : le groupe MP fait moins de fixations que le groupe DFT ($p=0,023$) et le groupe DTA ($p=0,049$).
- Colère : le groupe DFT fait plus de fixations sur le visage que les sujets contrôles ($p=0,028$) et les MP ($p=0,035$). (Fig. 3)
- Tristesse : le groupe DFT fait plus de fixations que le groupe MP ($p=0,033$).
- Dégoût : le test de Kruskal-Wallis montre que le temps moyen d'une fixation au niveau de la bouche diffère pour au moins un groupe ($K=8,04$, $p=0,045$) avec une tendance pour le groupe MP à faire des fixations plus longues que le groupe contrôle ($p=0,089$).
- Surprise : Aucun effet n'a été mis en évidence.
- Condition « neutre » : le groupe DTA est plus lent ($p=0,05$) et les groupes DFT ($p=0,05$) et DTA ($p=0,042$) font plus de fixations que le groupe contrôle. Les DTA font plus de fixations que le groupe contrôle ($p=0,001$) et le groupe MP ($p=0,028$) sur le nez. Le groupe DFT fait aussi plus de fixations dans cette zone, seulement en comparaison du groupe contrôle ($p=0,01$). Concernant le nez, les groupes DFT ($p=0,01$) et DTA ($p=0,008$) observent d'avantage cette zone que le groupe contrôle. Cette observation est également plus conséquente pour la bouche chez les DTA au regard du groupe contrôle ($p=0,031$).

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

Tableau 2 : performances et comportements oculomoteurs (moyennes et écarts-types) des groupes contrôle, Démence Fronto-Temporale (DFT), Démence de Type Alzheimer (DTA) et Maladie de Parkinson (MP) observés à la tâche des visages d'Ekman.

Émotions	Variables	Partie du visage	Groupe				Significativité
			contrôle	DFT	DTA	MP	
Toutes émotions confondues	Score		22,4 (±0,8)	16 (±1,5)			*
	Nombre de fixations	visage entier		9 (±1)	7,7 (±1)	4,4 (±1)	**** ; *****
	Temps de réponse (s)		2,5 (±0,2)	4,2 (±0,4)			*
Joie	Temps moyen d'une fixation (ms)	Bouche	75,5 (±28)	346 (±48,5)	268,7 (±48,5)	273,3 (±48,5)	* ; ** ; ***
	Temps passé dans la zone (ms)	Bouche	77,6 (±40,3)		382,7 (±69,8)		*
Peur	Nombre de fixations	visage entier		10,3 (±1,5)	8,7 (±1,5)	3,8 (±1,8)	**** ; *****
Colère	Nombre de fixations	visage entier	5,3 (±0,7)	11,1 (±1,3)		4,7 (±1,3)	* ; *****
Tristesse	Nombre de fixations	visage entier		10,4 (±1,1)		4,8 (±1,1)	****
Dégoût	Temps moyen d'une fixation (ms)	Bouche	162,6 (±29,2)			313,2 (±50,5)	$p=0,089$
	Temps de réponse (s)		2,5 (±0,6)		3,5 (±0,2)		**
Neutre	Nombre de fixations	visage entier	4,5 (±0,6)	9,4 (±1)	9,3 (±1)		* ; **
	Nombre de fixations	Nez	1,5 (±0,2)	2,9 (±0,3)	4,1 (±0,3)	1,8 (±0,3)	* ; ** ; *****
	Temps passé dans la zone (ms)	Nez	310,9 (±85,9)	818,7 (±148,8)	1051,7 (±148,8)		* ; **
	Temps passé dans la zone (ms)	Bouche	76,6 (±53)		431 (±91,8)		**

Comparaisons significatives ($p \leq 0,05$) avec * = Contrôle vs DFT ; ** = Contrôle vs DTA ; ***

= Contrôle vs MP ; **** = DFT vs DTA ; ***** = DFT vs MP ; ***** = DTA vs MP.

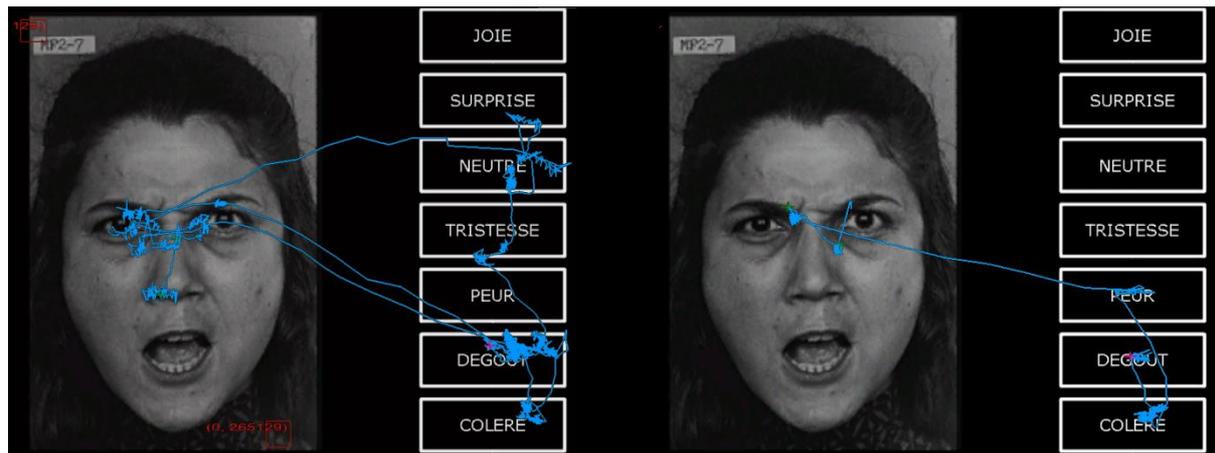


Figure 3 : Exemple de mouvements oculaires (lignes bleues) obtenus pour un item de « colère » de la batterie des visages d'Eckman chez un sujet DFT (à gauche) et un sujet contrôle (à droite). Le sujet DFT réalise beaucoup plus de fixations oculaires pour reconnaître la peur.

Étude de corrélation entre troubles neuropsychiatriques et comportements oculomoteurs en tâche de cognition sociale

Pour le Reading the Mind in the Eyes test, le nombre de fixations est corrélé positivement à la désinhibition ($\tau = 0,60$) et aux comportements moteurs aberrants ($\tau = 0,62$). Ce dernier type de trouble est également corrélé négativement avec le score obtenu au test ($\tau = -0,63$). Inversement, le niveau de dépression est négativement relié au nombre de fixations ($\tau = -0,57$) et le niveau d'anxiété est négativement relié au temps de réponse ($\tau = -0,68$).

Pour la reconnaissance des émotions faciales, il existe un lien positif entre la désinhibition et le nombre de fixations ($\tau = 0,67$) pour la colère. Une relation positive se retrouve aussi avec la durée d'exploration du visage ($\tau = 0,60$) pour la colère et la tristesse ($\tau = 0,67$). L'item des comportements moteurs aberrants est associé positivement au nombre de fixations et au temps d'exploration dans la région de la bouche pour les émotions de peur ($\tau = 0,70$), colère ($\tau = 0,70$), dégoût ($\tau = 0,70$), surprise ($\tau = 0,62$) et pour la condition neutre ($\tau = 0,71$). Pour les autres troubles du comportement, l'agitation est associée à une moins bonne

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

reconnaissance de la surprise ($\tau=-0,72$) et l'irritabilité est associée négativement à la production de fixations sur la bouche pour la joie ($\tau=-0,62$) et la tristesse ($\tau=-0,61$). Enfin, la dépression et l'anxiété se dégagent ici aussi de manière atypique, avec une corrélation négative entre le nombre de fixations en situation de tristesse avec la dépression ($\tau=-0,57$) et l'anxiété ($\tau=-0,63$), et en situation de peur ($\tau=-0,68$), de colère ($\tau=-0,57$) et de dégoût ($\tau=-0,64$) pour l'anxiété.

4.4. Discussion

Les résultats mettent en évidence un déficit de TED émotionnelle dans la DFT, la DTA et la MP, ainsi qu'un déficit de reconnaissance des émotions faciales plus sévère pour la DFT (ce groupe étant le seul à obtenir un score significativement inférieur au groupe contrôle lorsque toutes les émotions sont confondues en un score unique). Ces données sont en adéquation avec la littérature [13,20,21,23,24]. A ce stade de l'étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence au niveau de la TED émotionnelle entre les groupes DFT, DTA et MP. Toutefois, un échantillon plus vaste pourrait montrer une altération plus importante dans la DFT.

Lorsque l'on considère les différentes conditions des visages d'Ekman et les comportements oculaires associés, les groupes DFT et DTA se distinguent dès la présentation de visages non émotionnels : ils effectuent plus de fixations, en particulier sur le nez qui est aussi d'avantage observé. Les DTA ont en outre la spécificité d'examiner plus la bouche, zone qui semble être ici devenue plus prégnante lors de la recherche d'indices émotionnels. Les MP par contre ne se distinguent pas du groupe contrôle et font moins de fixations en général que les deux autres groupes. La méta-analyse de Chaby et Narme [12] montre que les capacités de traitement de l'identité faciale sont préservées dans ces trois pathologies. Il semblerait que les patients DFT et DTA appliquent initialement des stratégies déviantes lors de la recherche d'indices émotionnels faciaux. On retrouve cette spécificité à produire plus de fixations dans le

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

groupe DFT lorsque les visages expriment des émotions, notamment pour la colère par rapport au groupe contrôle, et pour la tristesse et la peur par rapport au groupe MP. Cette augmentation du nombre de fixations concerne le visage entier et n'est donc pas reliée à une zone spécifique, témoignant d'une stratégie d'exploration désorganisée. Nous retrouvons donc une prépondérance de ce COD pour les émotions négatives, à l'exception du dégoût, ce dernier point allant à l'encontre de la littérature [15]. Ce COD serait plutôt associé aux émotions fortement reliées au yeux, le dégoût étant d'avantage relié à la bouche [15]. Pour le groupe MP, ce sont au contraire les émotions associées à la bouche (dégoût et joie) qui provoquent une augmentation de la durée d'une fixation de cette zone. Bien que nous n'ayons mis en évidence qu'une tendance pour le dégoût, il nous semble opportun d'insister sur ce point car l'atteinte du dégoût dans cette pathologie, décrite dans la littérature [21,22], semble ici une émotion clé afin de distinguer la MP des autres pathologies. Contrairement à la MP, le dégoût est la seule émotion pour laquelle il n'apparaît pas de COD dans la DFT. Il n'y a également pas d'atypie concernant le dégoût pour le groupe DTA, à l'inverse de la peur pour laquelle il y a plus de fixations que pour le groupe MP. Ce lien croisé entre dégoût et peur pour la MP et la DTA rejoint les données de la méta-analyse de Chaby et Narme [12] et appuie l'hypothèse d'une genèse sous-corticale du dégoût.

Notre étude est novatrice dans la mesure où il semble exister un lien entre trouble de la cognition sociale et COD pour la DFT, la DTA et la MP. De plus nous avons mis en évidence des spécificités entre chacun de ces trois groupes. Si l'on peut considérer ces COD lors de phases de reconnaissance d'émotion comme étant « un trouble du comportement », alors nous avons également établi un lien entre cognition sociale et troubles du comportement. A notre connaissance, ce lien, pourtant classiquement admis, n'a été mis en évidence que dans l'étude de Gregory et al. [13]. Nous avons donc étudié les corrélations entre comportements oculaires en tâche de cognition sociale et troubles neuropsychiatriques. Il apparaît un rôle particulier de

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

la désinhibition et des comportements moteurs aberrants avec une corrélation positive entre ces troubles et la production de fixations oculaires dans les deux tâches expérimentales. Rappelons qu'un nombre élevé de fixations oculaires est associé à une moins bonne performance (les comportements moteurs aberrants sont d'ailleurs corrélés négativement au score de TDE). De plus, la désinhibition entraîne une durée d'exploration du visage plus conséquente pour la colère et la tristesse, tandis que les comportements moteurs aberrants entraînent une durée d'observation plus longue de la bouche pour toutes les émotions, à l'exception de la joie et de la tristesse. Dans une moindre mesure mais allant dans le même sens, a été observée une corrélation négative entre agitation et reconnaissance de la surprise, irritabilité et le nombre de fixations sur la bouche pour la joie et la tristesse (émotions fortement reliées à la bouche). Ainsi, il semblerait que ce soient surtout les troubles du comportement productifs qui entretiennent un lien avec les déficits de cognition sociale. Enfin, la dépression et l'anxiété se distinguent d'une autre manière : la dépression a un lien négatif avec le nombre de fixations pour la TDE et pour la reconnaissance de la tristesse ; l'anxiété a ce même lien négatif avec le nombre de fixations pour les émotions négatives et avec les temps de réponse en tâche de TDE. Ces deux derniers troubles semblent ici plutôt associés à un évitement émotionnel.

Enfin, des troubles de cognition sociale associés à des COD ont été mis en évidence dans des pathologies comme l'autisme ou la schizophrénie [30,31]. La technique de centration sur les yeux, parfois utilisée pour ces pathologies, fut décrite par Adolphs et al. [41], auprès du patient « SM » souffrant de lésions bilatérales des amygdales. Il présentait un déficit de reconnaissance de la peur et effectuait moins de fixations oculaires sur les yeux. Après un apprentissage explicite de recherche d'indices émotionnels dans la région des yeux, le déficit de reconnaissance de la peur disparut. Nous pensons qu'il serait intéressant d'élargir la pratique de cette technique pour la DFT, la DTA et la MP. C'est pourquoi, lors d'une seconde phase nous allons appliquer cette méthode et en étudier les effets sur les performances de cognition

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

sociale et sur les troubles du comportement dans l'objectif de mettre en place une prise en charge novatrice pour ces pathologies en cas de résultats positifs.

Nous insistons sur le fait que ces résultats sont préliminaires et obtenus à partir de peu de patients (3 par groupe). L'étude est toujours en cours afin de confirmer ces données (notamment le lien entre COD et trouble du comportement ou encore le rôle particulier du dégoût pour discerner ces trois pathologies) à partir d'échantillons plus larges. L'évaluation de la cognition sociale dans ces conditions peu écologiques est en outre critiquable (image fixe, patient immobile...) et une étude utilisant du matériel dynamique pourrait s'avérer plus sensible.

4.5. Conclusions

Notre étude met en évidence des COD associés à une atteinte de la cognition sociale, relativement spécifique selon les pathologies. Ainsi, les DFT explorent les visages de manière désorganisée en effectuant plus de fixations. Les DTA sont d'avantage attirés par la bouche en général tandis que les MP semblent présenter cette préférence uniquement pour le dégoût. Ces COD en condition de cognition sociale sont corrélés aux troubles du comportement, en particulier aux troubles « productifs » (surtout la désinhibition et comportements moteurs aberrants) associés à d'avantage de fixations. Inversement, la dépression et l'anxiété sont corrélées négativement au nombre de fixations pour des émotions négatives, évoquant un évitement émotionnel. Ces données préliminaires nous encouragent à poursuivre cette étude et à envisager l'utilisation de la remédiation par centrage sur les yeux afin d'en évaluer les effets sur la cognition sociale et sur les troubles du comportement associés dans ces pathologies.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

4.6. Références

1. Allain P, Aubin, G, Le Gal. D. Cognition sociale et neuropsychologie. Marseille : Solal, 2012.
2. Godefroy O, Jeannerod M, Allain P, et al. Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Rev. Neurol.* 2008;164:119-127.
3. Grèzes J, Dezecache G. Communication émotionnelle : mécanismes cognitifs et cérébraux. In : Allain P, Aubin G, Le Gall D. Cognition sociale et neuropsychologie. Marseille, Solal, 2012: 31-45.
4. Premack D, Woodruff G. Does chimpanzees have a « Theory of mind » ? *Behavioural and Brain Sciences* 1978;4:515-526.
5. Samson D. Neuropsychologie de la théorie de l'esprit chez l'adulte : état de l'art et implications cliniques in: Allain P, Aubin G, Le Gall D. Cognition sociale et neuropsychologie. Marseille : Solal, 2012:47-63.
6. Slessor G, Phillips LH, Bull R. Exploring the specificity of age-related differences in theory of mind tasks. *Psychol Aging* 2007;22:639-643.
7. Castelli I, Baglio F, Blasi V, et al. Effects of aging on mindreading ability through the eyes: an fMRI study. *Neuropsychologia* 2010;48:2586-2594.
8. 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.
9. Tonini A, Dusart L, Ponchaux F. Reconnaissance des émotions faciales et raisonnement social dans le vieillissement normal, le MCI et la maladie d'Alzheimer. *Neurol psychiatr gériatr* 2015.
10. Calder A.J, Keane J, Manly T, et al. Facial expression recognition across the adult life span. *Neuropsychologia* 2003;41:195-202.

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

11. Crook TH, Larrabee GJ. Changes in face recognition memory across the adult life span. *J Gerontol* 1992;47:138-41.
12. Chaby L, Narme P. La reconnaissance des visages et de leurs expressions faciales au cours du vieillissement normal et dans les pathologies neurodégénératives. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2009;7(1):31-42.
13. Gregory C, Lough S, Stone V, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease : Theoretical and practical implications. *Brain* 2002;125,4:752-764.
14. Lough S, Kipps C.M, Treise C, et al. Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2006;44:950-8.
15. Diehl-Schmid J, Pohl C, Ruprecht C, et al. The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 2007;22:459-64.
16. Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, et al. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia* 2007; 45:342-349.
17. Morrone I, Besche-Richard C, Mahmoudi R, et al. Identification et mémorisation des émotions dans la démence de type Alzheimer: revue critique de la littérature. *Gériatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 2012;10:307-314.
18. Granato P, Godefroy O, Van Gansberghe JP, et al. Trouble de la reconnaissance des émotions faciales dans la forme légère de la maladie d'Alzheimer. *Rev Gériatr* 2009;34(10).
19. Henry JD, Ruffman T, MacDonald S, et al. Recognition of disgust is selectively preserved in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008;46:1363-70.
20. Fliss R, Besnard J. Théorie de l'esprit et démences. In: Allain P, Aubin G, Le Gall D. *Cognition sociale et neuropsychologie*. Marseille, Solal, 2012:65-85.

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

21. Phan KL, Wager T, Taylor SF, et al. Functional neuroanatomy of emotion : a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002;16:331-48.
22. Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, et al. The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(11):835-48.
23. Tessitore A, Hariri AR, Fera F, et al. Dopamine modulates the response of the human amygdala : a study in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2002;22:9099-103.
24. Henley SMD, Wild EJ, Hobbs NZ, et al. Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia* 2008;46:2152-60.
25. Mertens I, Siegmund H, Grüsser O-J. Gaze motor asymmetries in the perception of faces during memory task. *Neuropsychologia* 1993;31(9):989-998.
26. Lundqvist D, Esteves F, Ohman A. The face of wrath : critical features for conveying facial threat. *Cog. Emo.* 1999;13(6):691-711.
27. Schurgin MW, Nelson J, Lida S, et al. Eye movements during emotion recognition in faces. *JoVE* 2014 ; 14 (13):14,1-16.
28. Chaby L. Émotions et perception à l'épreuve de l'âge. *Cerv. Psycho.* 2012;53.
29. Wong B, Cronin-Golomb A, Nearing S. Patterns of visual scanning as predictor of emotion identification in normal aging. *Neuropsychology* 2005;19(6):739-749.
30. Spezio ML, Adolphs R, Hurley RSE, et al. Abnormal use of facial information in high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 2007;37:929-939.
31. Phillips ML, David AS. Visual scan paths are abnormal in deluded schizophrenics. *Neuropsychologia* 1997;35(1):99-105.
32. De Boer C, Pel JJ, Van Den Dorpel JJ, et al. Behavioral inhibition errors in Parkinson's disease tested using an antisaccade and antitapping task. *J Parkinsons Dis* 2014;4(4):599-608.

Etude préliminaire : Analyse de l'exploration visuelle par électro-oculographie motrice

33. Lechevallier M, Fabrigoule C, Lafont S, et al. Normes pour le MMSE, le test de rétention visuelle de Benton, le set test d'Isaacs, le sous-test des codes de la WAIS et le test de barrage de Zazzo chez des sujets âgés de 70 ans et plus : données de la cohorte PAQUID. *Rev. Neuro.* 2004 ;160(11):1059-1070.
34. MacKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia : report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's disease. *Arch Neuro* 2001;58:1803-9.
35. DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4^{ème} édition, Texte Révisé (Washington D.C., 2000). Trad Française par Guelfi JD, et al., Paris : Masson, 2003.
36. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
37. Noton D, Stark I. Eye movements and visual perception. *SciAm.* 1971;224:35-43.
38. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, et al. 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(2):241–251.
39. Ekman P, Friesen WV. Pictures of facial affect. Palo Alto, Consulting Psychologists Press 1976.
40. Cummings JL, Mega M, Gray K et al. The Neuropsychiatric Inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44(12):2308-14.
41. Adolphs R, Gosselin F, Buchanan TW, et al. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature* 2005,433:68-72.

5. INDEX DES TABLEAUX

CHAPITRE 1 : LA COGNITION SOCIALE

Tableau 1 : Critères diagnostiques du FTDC 2011 du variant comportemental de la Dégénérescence Fronto-Temporale (Rascovsky et al., 2011).....	47
Tableau 2 : Critères diagnostiques IWG-2 pour la maladie d'Alzheimer typique (Dubois et al., 2014).....	54
Tableau 3 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson de la MDS 2015 (Postuma et al., 2015).....	61

CHAPITRE 5 : ETUDE 1 (EYE-ToM)

Table 1. Means and standard deviations of scores from each group to the complementary neuropsychological assessment.....	129
Table 2. Socio-demographic and clinical characteristics of each group.	133
Table 3. Comparison of eye-tracking measurements during RME between groups (response time, number of fixations and average time of fixations).	136
Table 4. Comparison of performances and eye-tracking measurements during Facial Emotion Recognition task (FER) between groups.....	139
Table 5. Significant differences in eye behavior, for each group, for each ROI, between neutral condition versus other emotions.....	145
Table 6. Detailed scores of behavioral disorders observed on the NPI scale in the AD, PD and bvFTD groups.	146
Table 7. Significant correlations between behavioral disorders and eye behavior in RME and Ekman's tasks.....	149

CHAPITRE 6 : ETUDE 2 (EYE-EMPATH)

Tableau 1. Données sociodémographiques et cliniques.....	172
--	------------

Tableau 2. TDC observés au NPI.....	173
Tableau 3. Comparaisons des scores de cognition sociale entre les groupes.....	173
Tableau 4. Comparaisons des scores obtenus pour la tâche expérimentale.	175
Tableau 5. Comparaisons du nombre de fixations entre les groupes aux étapes 1 et 2.	177
Tableau 6. Comparaisons du nombre et du moment d'apparition des transitions de regard Christina-maisons entre les groupes.....	178
Tableau 7. Corrélations entre les variables du paradigme expérimental et les TDC.	181

CHAPITRE 7 : ETUDE 3 (EYE-TAR)

Tableau 1 : Caractéristiques de chaque participant et nature de l'aidant familial.....	201
Tableau 2 : Comparaisons des performances cognitives, de REF, des TDC et du fardeau de l'aidant entre les 2 groupes, avant et post programme.	202
Tableau 3 : Différences significatives des stratégies de regard (nombre et durées des fixations) observées entre les 2 groupes avant et post programme.	205
Tableau 4 : Evolution des performances au MMS-E, de REF et évolution des scores au NPI et au Zarit du groupe MA-TAR, avant, post et 1 mois post programme.	207
Tableau 5 : Evolution des performances au MMS-E, de REF et évolution des scores au NPI et au Zarit du groupe MA-Contrôle, avant et post programme.....	208
Tableau 6 : Différences significatives des comportements d'observation visuelle (nombres et durées des fixations oculaires) pendant la reconnaissance des émotions faciales aux visages d'Ekman du groupe MA-TAR, avant, post et 1 mois post programme.	210

ANNEXE 4 : ETUDE PRELIMINAIRE

Tableau 1 : Résultats obtenus des groupes contrôle, Démence Fronto-Temporale (DFT), Démence de Type Alzheimer (DTA) et Maladie de Parkinson (MP) à la forme abrégée du test de reconnaissance de visages de Benton (moyennes et écarts-types), au test de Dénomination	
--	--

Orale d'Images 80 (DO 80) (moyennes et écarts-types) et au subtest « comptage de points » de la Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) (moyennes et écarts-types)..... **394**

Tableau 2 : performances et comportements oculomoteurs (moyennes et écarts-types) des groupes contrôle, Démence Fronto-Temporale (DFT), Démence de Type Alzheimer (DTA) et Maladie de Parkinson (MP) observés à la tâche des visages d'Ekman. **399**

6. INDEX DES FIGURES

CHAPITRE 1 : LA COGNITION SOCIALE

- Fig. 1. Structures de matière grise et de matière blanche constituant le « *social brain networks* » (Wang & Olson, 2018). **16**
- Fig. 2. Distribution des aires cérébrales de la TDE, rôle général dans le fonctionnement cognitif et rôle spécifique dans la TDE de chacune de ces aires (Strikwerda-Brown et al., 2019)... **31**
- Fig. 3. Composants associés aux réseaux d'empathie cognitive et affective (Shamay-Tsoory, 2011)..... **37**
- Fig. 4. Evolution du biais d'égoцентриté émotionnel au cours de la vie (Riva et al., 2016). **44**
- Fig. 5. Théorie de l'Esprit et aires cérébrales altérées dans la DFT-c, la MA et la MP. (Strikwerda-Brown et al., 2019)..... **52**

CHAPITRE 2 : L'EXPLORATION VISUELLE : LES STRATÉGIES DE REGARD

- Fig. 1. Principales structures cérébrales impliquées dans l'oculomotricité (Pierrot-Desseilligny et al., 2003)..... **74**
- Fig. 2. Mécanismes de l'exploration visuelle et substrats neuro-anatomiques (Borji et al., 2013). **80**
- Fig. 3. Scanpath suite à l'observation d'un tableau..... **84**
- Fig. 4. Scanpaths du « *Visiteur Inattendu* » (3 minutes) en fonction de différentes consignes (Yarbus, 1967)..... **85**
- Fig. 5. Scanpath durant l'observation libre (3 minutes) d'une photo intitulée « *Fille de la Volga* ». (Yarbus, 1967)..... **87**

CHAPITRE 3 : COGNITION SOCIALE ET STRATÉGIES DE REGARD

Fig. 1. Distribution des trois premières fixations (« *heat maps* ») lors de la reconnaissance des émotions primaires (à l'exception de la surprise) (d'après Schurgin et al., 2014)..... **97**

Fig. 2. Cartes de saillance de chaque émotion primaire établies avec la « *bubbles technique* » (d'après Smith et al., 2005). Cette modélisation permet de mettre en évidence les zones critiques permettant de reconnaître chaque émotion..... **97**

CHAPITRE 4 : PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE

Fig.1. Les hypothèses générales de ce travail de thèse. **114**

CHAPITRE 5 : ETUDE 1 (EYE-ToM)

Figure 1. RME scores of each group, with total score /36. **135**

Figure 2. Detailed FER scores (/4) for each group on the Ekman Faces Task..... **141**

Figure 3. Spent time percentages (% observation duration) in each ROI (eyes, nose and mouth) when recognizing each emotion for HC, AD, PD and bvFTD groups. **144**

Figure 4. Example of visual scanpath during anger recognition in a HC, an AD, a PD and a bvFTD participants..... **154**

Figure 5. Triple interaction between atypical gaze strategy, facial emotion recognition impairment and neuropsychiatric disorders. **158**

CHAPITRE 6 : ETUDE 2 (EYE-EMPATH)

Figure 1. a. « Christina's World », 1948. Wyeth Andrew (1917-2009), Museum of Modern Art (MoMA), New York, USA. Period/style: Post 1945. Empera on gessoed panel, 32 1/4 x 47 3/4' (81.9 x 121.3 cm). Purchase. Acc. no.:16.1949. Credits: Digital Image© 2020, The Museum of Modern Art, New York/Photo Scala, Florence. b. Les zones d'intérêts. Les flèches bleues représentent les transitions de regard entre Christina et les maisons. **168**

Figure 2. Paradigme expérimental. **171**

Figure 3. Design de l'étude. **172**

Figure 4. Comparaisons des estimations de distance et de temps entre les étapes 1 et 2..... **176**

Figure 5. Pourcentages des temps passés dans chaque zone lors des deux observations. **179**

CHAPITRE 7 : ETUDE 3 (EYE-TAR)

Figure 1 : Visage « neutre », avec représentation des trois régions d'intérêt : les yeux en rouge, le nez en vert et la bouche en bleu. **197**

Figure 2 : Design de l'étude. **199**

Figure 3 : Comparaisons des scores MMS-E (a), des scores totaux des visages d'Ekman (b), des scores NPI (c) et des scores Zarit (d) aux évaluations T0, T1 et T2..... **203**

Figure 4 : Comparaison des scores de REF entre les 2 groupes avant et post programme... **204**

Figure 5 : exemple de tracés oculaires obtenus chez un participant du groupe MA-TAR avant (à gauche) et après (à droite) remédiation de la reconnaissance des émotions faciales par le programme TAR. A la suite de la prise en charge, il y a une augmentation de l'observation des yeux. **211**

ANNEXE 1 : PARTICIPANTS

Fig. 1. Etude « Eye-ToM » : formulaire de consentement version française..... **369**

Fig 2. Etude « Eye-ToM » : formulaire de consentement version anglaise **370**

Fig. 3. Etude « Eye-Empath » : notice d'information version française **371**

Fig. 4. Etude « Eye-Empath » : notice d'information version anglaise **375**

Fig. 5. Etude « Eye-Empath » : formulaire de consentement version française **379**

Fig. 6. Etude « Eye-Empath » : formulaire de consentement version anglaise..... **380**

Fig. 7. Etude « Eye-TAR » : formulaire d'information et de consentement..... **381**

ANNEXE 2 : EYE TRACKING

Fig. 1 : Le Mobile EyeBrainT2® **383**

Fig. 2. Participant durant la réalisation d'un paradigme d'eye-tracking **383**

Fig. 3. Détection automatique des pupilles durant la calibration. **384**

Fig. 4. Les paradigmes d'évaluation de l'oculomotricité.....	386
--	------------

ANNEXE 4 : ETUDE PRELIMINAIRE

Figure 1 : Exemple d'un item du Reading the Mind in the Eyes test.	395
---	------------

Figure 2 : Exemple d'un item de la batterie des visages d'Eckman. Ici, un visage de la condition « neutre », avec la représentation des trois zones d'intérêt pour l'analyse : la région des yeux en rouge, la région du nez en vert et la région de la bouche en bleu.....	396
---	------------

Figure 3 : Exemple de mouvements oculaires (lignes bleues) obtenus pour un item de « colère » de la batterie des visages d'Eckman chez un sujet DFT (à gauche) et un sujet contrôle (à droite). Le sujet DFT réalise beaucoup plus de fixations oculaires pour reconnaître la peur.	400
--	------------