



HAL
open science

Analyses cognitives et bases cérébrales de la théorie de l'Esprit : rôles et interactions fonctionnelles du cortex préfrontal médian

Marine Le Petit

► **To cite this version:**

Marine Le Petit. Analyses cognitives et bases cérébrales de la théorie de l'Esprit : rôles et interactions fonctionnelles du cortex préfrontal médian. Psychologie. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMC002 . tel-04067974

HAL Id: tel-04067974

<https://theses.hal.science/tel-04067974v1>

Submitted on 13 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité PSYCHOLOGIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Analyses cognitives et bases cérébrales de la théorie de l'Esprit:
rôles et interactions fonctionnelles du cortex préfrontal médian**

Présentée et soutenue par
MARINE LE PETIT

**Thèse soutenue le 26/01/2023
devant le jury composé de**

MME FABIENNE COLLETTE	Directeur de recherche, Université de Liège	Rapporteur du jury
MME JULIE PERON	Professeur, GENEVE - UNIVERSITE DE GENEVE	Rapporteur du jury
M. VINCENT DE LA SAYETTE	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Caen Normandie	Membre du jury
M. MICKAEL LAISNEY	Maître de conférences, École pratique des hautes études	Membre du jury
M. RICHARD LEVY	Professeur des universités PraticienHosp, Sorbonne Université	Président du jury
M. FRANCIS EUSTACHE	Directeur de recherche, Université de Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par FRANCIS EUSTACHE (Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine)



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Remerciements

Tout d'abord je voudrais adresser mes remerciements les plus sincères à Fabienne Collette et Julie Péron pour avoir accepté d'être rapporteuses de ce travail de thèse. Merci aussi à Richard Lévy et Vincent de la Sayette, pour avoir accepté d'évaluer ce travail en tant qu'examineurs.

Je remercie très chaleureusement mes deux encadrants Francis Eustache et Mickaël Laisney. Merci Francis de vous être toujours assuré de la qualité de ce travail, et d'être resté disponible en cas de besoin. Mickaël, merci pour les discussions toujours passionnantes sur la cognition sociale, sur la recherche ou l'enseignement, ainsi que d'avoir toujours eu la patience d'échanger si nécessaire. Merci aussi pour tous vos encouragements quand je manque de confiance en mon travail. J'ai une pensée émue pour Béatrice Desgranges, qui a suivi de très près mes débuts dans la recherche, et a toujours enrichi les réunions de ses remarques si pertinentes. Merci à Pierre Gagnepain, avec qui j'apprends plus en une après-midi de réunion qu'en deux semaines, seule dans mon bureau. Merci de m'avoir donné l'envie d'aller creuser plus loin dans le monde de l'imagerie. Merci aussi à Harmony Duclos qui aura suivi le début, et puis la fin de ma thèse, avec toujours une main tendue en cas de besoin et le temps pris pour répondre à "mes petites questions". Merci à Shail et Franck d'avoir répondu présent quand j'avais besoin d'un coup de main. Je remercie aussi Alice Pèlerin de m'avoir introduit à la neuropsychologie clinique avec autant de bienveillance.

Merci aux collègues de l'unité 1077, l'expérience Caennaise aura été intense et vraiment belle. J'ai eu la chance de réaliser ma thèse dans un environnement sain et entourée de belles personnes. D'abord, merci aux copains du tout début, partis vers d'autres aventures : Céline merci pour ces conversations fascinantes et humaines qui m'ont ouvert l'esprit sur pleins de sujets, Rémi pour ta bonne humeur communicative et le partage de ta passion pour la musique, Prany pour les petits concerts par ci par là, Renaud pour tes blagues plus quantitatives que qualitatives, tu m'as toujours à l'usure. Merci aussi à Amine, quand est-ce qu'on repart dans des aventures routières (en se trompant de route sinon c'est pas drôle) ? Grosses pensées pour Alexandrine dont les raclettes, les folies passagères, les montages et les mouvements de tête dans mon champ périphérique me manquent énormément. Je prévois des visites

dans le "sud" pour que tu ne nous oublies pas trop vite. Merci à Mylène, si spontanée et réconfortante quand le besoin se fait ressentir, merci de me faire sentir aussi à l'aise en ta compagnie.

Merci, aux collègues arrivés en cours de route : Pauline, tes passages dans le bureau sont toujours un petit rayon de soleil dans la journée, merci aussi pour toutes tes petites attentions qui m'ont réchauffé le cœur à l'occasion. Gwen, j'ai aimé découvrir Edinburgh, les châteaux, les lacs et les whiskies (et la COVID...) en ta compagnie ! Une pensée pour les petites "nouvelles" Kenza (je serais ta première fan quand tu deviendras la reine du podcast), Lucie Q, Lucie DCS, Elodie et Clara. Je vous souhaite de belles aventures pour la suite et ne manquerait pas de revenir prendre de vos nouvelles. Et ceux qui sont toujours là, Joy, tu as été une présence très rassurante. Merci pour ces folles discussions, que ce soit pour parler recherche et techniques d'imagerie, que pour refaire le monde ! J'ai aussi une pensée pour Laura de Girolamo, Gina, Paolo, Méline, Melvin, Aliénor, Thomas, et Thibaut, ainsi que tous les membres de l'unité avec qui j'ai apprécié passer de précieux moments de convivialité. Enfin, Laura (Gérard ?), partie depuis une semaine et tu me manques déjà ! Il paraît que nos chemins étaient destinés à se croiser, voilà qui est chose faite. Je ne pourrais pas énumérer toutes les choses pour lesquelles je te suis reconnaissante. J'espère pouvoir être présente pour toi autant que tu l'as été pour moi (par contre je te dis pas merci pour m'avoir gavé de gâteaux...).

Cette aventure Caennaise n'aurait pas été aussi belle sans les rencontres amicales. Paul, le Perche t'est toujours ouvert si te prend une envie d'escapade, on saura t'accueillir. Pensée pour les copains du badminton : Mathieu, Yann et William. Les séances de bad avec vous m'ont sauvé les soirs ou j'avais besoin de décompresser. Merci aussi pour les barbecues et les soirées jeux. Enfin, merci à Tatiana et Charles, passés à la maison Thiès. Et aux meilleurs des colocs, vous avez été une ressource sans faille. Quentin, j'aime ces moments ensemble sans avoir le besoin de parler, ils ont été si apaisants. Téo, et "les questions de Téo", toujours à me faire rire (et parfois à m'exaspérer, on ne touche pas au compost !). Line, merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, pour les compliments, la découverte des mangas, de l'afrobeat et tant d'autres choses. On se retrouve bientôt, en France ou à l'autre bout du monde.

Merci aux amis rencontrés au cours de mes moult années d'études. Tiphaine, depuis Tours tu es toujours là, que nous soyons séparées par un océan, ou pas. Prochain rdv pour vibrer encore une fois ensemble au rythme d'un beau concert. Simon et Chloé, les acolytes 'provinciaux'. C'est une chance de vous avoir à mes côtés, merci pour ces soirées à se raconter nos joies et nos peines. Simon, you're such a PI ! Et Chloé, dernière ligne droite, je crois fort en ton talent et ton travail. Germain, merci pour cette amitié qui dure depuis une 10aine d'années maintenant, toujours là en cas de besoin et pour me faire réfléchir sur des sujets dont je ne connaissais même pas l'existence.

Merci à mes parents qui m'ont donné toutes les clés pour saisir les belles opportunités de la vie. Merci de m'avoir transmis votre ouverture d'esprit et votre bienveillance. Lucie, on a fini par se ressembler un peu sur certains points. J'ai suivi ta voie en quelques sortes, et c'était pas un si mauvais choix ! Merci de partager avec moi ces petites choses du quotidien (et les memes drôles). Merci à toi et Romain (il fait partie de la famille maintenant !) pour l'accueil toujours incroyable dans le territoire Breton. J'envoie de l'amour à Ambre, la petite dernière, qui a égayé ma fin de thèse et rends toute la famille complètement gaga.

Merci à ma deuxième famille, celle que j'ai choisi (quoique...), les Préliens, la secte : Victor, Océane, Loïc, Pauline, Paul, Mélissa, Corentin, Amélie, Anaïs, Corentin, Simon. Merci d'être tous présents dans ma vie. Malgré les chemins empruntés par chacun, nous nous sommes élevés mutuellement. Merci pour ces valeurs et ces moments de vie que nous partageons depuis toujours. Une petite pensée pour ceux et celles qui étaient « rajoutés » puis qui sont devenus bien plus que ça (coucou Benoit !). Je pense aussi à tous les amis Percherons qui sont trop nombreux pour être cités mais qui savent toujours me redonner le sourire et de l'énergie lors des moments que nous partageons.

Sommaire

Introduction générale	11	
Chapitre 1 : Le cortex préfrontal médian : une région clé de la théorie de l'Esprit	15	
1 Les différents rôles attribués au cortex préfrontal médian	16	
1.1 Le cortex préfrontal médian sous-tend de multiples fonctions cognitives.....	16	
1.2 Le rôle du cortex préfrontal médian dans la cognition sociale est débattu	17	
1.2.1 La théorie de l'Esprit, une habileté au cœur des interactions sociales entre les individus.....	17	
1.2.2 Le rôle discuté du cortex préfrontal médian dans la théorie de l'Esprit	20	
2 Un fonctionnement en réseau, centré autour du cortex préfrontal médian.....	24	
2.1 Le cortex préfrontal médian au centre du réseau de la mentalisation.....	24	
2.1.1 Le réseau de la mentalisation, substrat cérébral des théories de la Théorie ...	24	
2.1.2 Les régions du réseau de la mentalisation et leurs rôles dans la théorie de l'Esprit	25	
2.1.2.1 La jonction temporopariétale	26	
2.1.2.2 Les pôles temporaux.....	29	
2.1.2.3 Les régions pariétales médianes.....	30	
2.1.2.4 Un chevauchement important entre le réseau du mode par défaut et le	réseau de la mentalisation	31
2.1.3 Fonctionnement du réseau de la mentalisation	32	
2.1.3.1 Des modèles cognitifs et neurofonctionnels de la théorie de l'Esprit.....	32	
2.1.3.2 Les interactions fonctionnelles au sein du réseau de la mentalisation.....	35	
2.2 Le système des neurones miroirs, un ensemble de régions impliquées dans la théorie	de l'Esprit.....	38
2.2.1 La découverte des neurones miroirs.....	38	
2.2.2 La simulation, une autre voie de la théorie de l'Esprit	39	
2.2.3 Les régions composant le système des neurones miroirs	40	
2.3 Les interactions entre les systèmes de la mentalisation et des neurones miroirs ...	42	
2.3.1 Les modèles hybrides du fonctionnement de la théorie de l'Esprit	42	
2.3.2 Les régions cérébrales à l'interface entre les deux réseaux	46	
Chapitre 2 : La théorie de l'Esprit dans la vie quotidienne	49	
1 Importance du contexte social dans la théorie de l'Esprit	50	
2 Modèles et régions cérébrales impliquées.....	53	
3 Les tâches reflétant des situations sociales de la vie quotidienne.....	55	
3.1 Tâches existant dans la littérature	55	

3.2	L'épreuve de Pierre et Marie : évaluation des habiletés de théorie de l'Esprit affective en contexte social.....	58
4	Des processus particuliers sont associés à la théorie de l'Esprit dans la vie quotidienne	62
4.1	L'implication des personnes évaluées dans les interactions sociales.....	62
4.2	L'ambiguïté est omniprésente dans les situations sociales de la vie quotidienne ...	64
4.2.1	L'incertitude, une caractéristique clé des attributions d'états mentaux.....	64
4.2.2	Une définition floue de l'incertitude sociale.....	65
4.2.3	L'incertitude modélisée dans le cadre de l'inférence bayésienne.....	66
4.2.4	L'apport des modèles computationnels dans l'étude de l'incertitude sociale ..	67
4.2.5	L'incertitude n'a pas été étudiée dans la théorie de l'Esprit affective	68
Chapitre 3 : Modifications de la théorie de l'Esprit en lien avec le lobe frontal au cours du vieillissement et dans la démence frontotemporale		70
1	Les modifications de théorie de l'Esprit sont associées aux régions frontales dans le vieillissement.....	71
1.1	Les habiletés de théorie de l'Esprit sont modifiées chez les individus âgés	71
1.2	Le cortex préfrontal médian et le gyrus frontal inférieur sont associés aux modifications de théorie de l'Esprit dans le vieillissement.....	75
2	Les modifications précoces des habiletés de théorie de l'Esprit en lien avec les atteintes cérébrales dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale	76
2.1	Symptômes associés à la démence frontotemporale	76
2.2	La nature des déficits de théorie de l'Esprit dans la démence frontotemporale est discutée.....	78
2.3	La mutation du gène C9ORF72, responsable de la forme familiale de la démence frontotemporale	81
2.4	Des modifications cognitives subtiles dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale	82
2.5	Des modifications cérébrales précoces sont observées chez les porteurs de la mutation C9ORF72 en phase présymptomatique.....	85
2.5.1	Atrophie de la substance grise	85
2.5.2	Perte d'intégrité de la substance blanche	87
2.5.3	Modifications fonctionnelles.....	88
Objectifs		90
Chapitre 4: Etudes réalisées		95
1	Etude 1: Functional connectivity of the medial prefrontal cortex related to mindreading abilities	96
2	Etude 2: Neural mapping of uncertainty during inference of mental states in the young and aging social brain.....	113

3	Etude 3: Behavioral and brain changes related to mindreading in presymptomatic C9ORF92 carriers.....	152
	Chapitre 5 : Discussion	187
1	Résumé.....	188
2	Au sein du réseau de la mentalisation, le cortex préfrontal médian intègre les représentations permettant de prédire les événements sociaux à venir	190
3	La distinction entre ses propres états mentaux et ceux d'autrui	192
3.1	Les états mentaux affectifs.....	194
3.2	Les états mentaux cognitifs	196
3.3	Distinction selon l'axe ventrodorsal du cortex préfrontal médian	198
4	Simulation et raisonnement	199
5	Ce que ces études nous apprennent sur le vieillissement et la démence frontotemporale 200	
5.1	Le vieillissement est caractérisé par une diminution de l'encodage de l'incertitude sociale dans le cortex préfrontal médian	200
5.2	L'activité anormale du gyrus supramarginal antérieur droit est associée aux habiletés d'attribution d'émotions dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale 202	
6	Implication dans la tâche	203
7	Conclusion et perspectives	205
	Références	207
	Annexes	231
1	Annexe 1 : Article publié en premier auteur	232
2	Annexe 2 : Communications	242
2.1	Communication affichée à la Société de Neuropsychologie de Langue Française, 2020 242	
2.2	Communication orale à la Société de Neuropsychologie de Langue Française, 2021 244	
2.3	Communication affichée au Virtual 2021 Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting	246
2.4	Communication affichée au 2022 Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting.....	248
2.5	Communication affichée au Biennial Congress of the International Society of Frontotemporal Dementia 2022.....	250

Table des figures

Figure 1 : Illustration des niveaux de récursivité dans la théorie de l'Esprit (d'après Duval, Piolino, Bejanin, Laisney, et al. 2011).....	19
Figure 2 : Le réseau de la mentalisation (d'après Schurz and Perner 2015)	25
Figure 3 : Les régions cérébrales composant la jonction temporo-pariétale (d'après Schurz et al. 2017)	27
Figure 4 : Processus qui mènent de l'observation des comportements à la compréhension des intentions (d'après Chiavarino et al. 2012)	33
Figure 5 : Illustration du modèle d'Abu-Akel and Shamay-Tsoory (2011) du réseau cérébral impliqué dans le traitement des états mentaux cognitifs et affectifs	34
Figure 6 : Sous-systèmes auxquels sont connectées les différentes sous-régions du mPFC (d'après Li et al. 2014).....	37
Figure 7 : Le système des neurones miroirs (d'après Jeon and Lee 2018).....	41
Figure 8 : Modèle des processus impliqués lors de la représentation de l'état mental d'autrui (d'après Samson 2009).....	45
Figure 9 : Connectivités fonctionnelles sous-tendant les interactions entre le réseau du mode par défaut et le système des neurones miroirs (d'après Molnar-Szakacs and Uddin 2013).....	47
Figure 10 : Exemple du rôle du contexte social dans la compréhension des états mentaux (d'après Ibanez and Manes 2012)	51
Figure 11 : Modèle du réseau du contexte social (d'après Ibanez and Manes 2012).....	53
Figure 12 : Processus cognitifs impliqués dans la production et la compréhension de comportements dans une situation sociale (d'après Duclos et al. 2018)	54
Figure 13 : Tâche originale de Pierre et Marie. a) Design, b) les personnages, c) les lieux	59
Figure 14 : Exemples de a) situations sociales et b) expressions faciales émotionnelles, pour les 5 états mentaux dans la tâche de Pierre et Marie (Caillaud et al., 2020).....	61
Figure 15 : Principe de l'inférence Bayésienne (d'après Yanagisawa, Kawamata, and Ueda 2019).....	67
Figure 16 : Evolution du volume de substance grise chez les porteurs de mutations en fonction de la distance estimée par rapport au début des symptômes (d'après Rohrer et al. 2015)	86
Figure 17 : Profil d'atrophie des individus porteurs de la mutation du gène C9ORF72 (d'après Bertrand et al. 2018)	87
Figure 18 : Modèle neurocognitif de l'attribution d'états mentaux en situations sociales de la vie quotidienne.	194

Abréviations

aSMG : Gyrus SupraMarginal antérieur (*anterior supramarginal gyrus*)

dIPFC : Cortex Préfrontal DorsoLatéral (*dorsolateral prefrontal cortex*)

dmPFC: Cortex Préfrontal DorsoMédian (*dorsomedial prefrontal cortex*)

IFG: Gyrus Frontal Inférieur (*inferior frontal gyrus*)

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf: Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle

MASC : Movie for the Assessment of Social Cognition

mPFC: Cortex Préfrontal Médian (*medial prefrontal cortex*)

pSTS: Sillon Temporal Supérieur postérieur (*posterior superior temporal sulcus*)

SMA : Aire Motrice Supplémentaire (*supplementary motor area*)

TDE: Théorie De l'Esprit

TPJ: Jonction TemporoPariétale (*temporoparietal junction*)

vmPFC: Cortex Préfrontal VentroMédian (*ventromedial prefrontal cortex*)

Introduction générale

Le cortex préfrontal médian (mPFC) est une aire cérébrale qui recouvre la partie médiane du lobe frontal. Cette région cérébrale revêt une importance primordiale car sa fonction et ses interactions avec d'autres aires sont critiques pour la cognition chez les rongeurs et les primates (Jobson et al., 2021). Les humains mettent en jeu au quotidien une multitude d'habiletés cognitives de haut niveau pour lesquels le mPFC est une région régulatrice clé. Le mPFC a ainsi été largement impliqué dans des processus de prise de décision incluant le contrôle inhibiteur (Euston et al., 2012; Posner et al., 2007) ou les apprentissages liés à la récompense (Rushworth et al., 2011), mais aussi des processus de mémoire à court et long terme (Euston et al., 2012), les mécanismes attentionnels (Jobson et al., 2021), les traitements émotionnels (Etkin et al., 2011) et la cognition sociale (Amodio & Frith, 2006).

Un des rôles clés du mPFC concerne la cognition sociale et, plus particulièrement, la théorie de l'Esprit (TDE). La TDE désigne l'habileté d'attribuer des états mentaux à soi ou à autrui, tels que des croyances, intentions, pensées ou encore des émotions (Premack & Woodruff, 1978). La TDE est sous-tendue par le fonctionnement de réseaux cérébraux en interaction, centrés autour du mPFC. Le mPFC fait, en effet, partie d'un ensemble de régions cérébrales appelé le réseau de la mentalisation (Van Overwalle, 2009). Ce réseau comprend la jonction temporopariétale (TPJ), les pôles temporaux, le précuneus, et le mPFC. Il sous tendrait des mécanismes de raisonnement, fondés sur les connaissances sociales, permettant d'attribuer des états mentaux à autrui.

A l'image des grandes fonctions cognitives, le rôle du mPFC dans la TDE a donné lieu à diverses propositions. Un rôle de cette région a été proposé dans les prises de décisions sociales, notamment la prédiction de comportements à partir de l'intégration de représentations et d'événements passés. Mais aussi, le mPFC serait impliqué dans les traitements cognitifs liés au self dont la distinction entre sa propre perspective et celle d'autrui ; ou encore dans l'attribution d'états mentaux abstraits. Son rôle et son fonctionnement sont toujours largement débattus dans la littérature. Le mPFC et, plus globalement, le lobe frontal est sensible au vieillissement et est altéré dans de nombreuses pathologies (Jobson et al., 2021). C'est typiquement le cas dans la démence frontotemporale qui se caractérise par une atrophie frontale au premier plan. Ces atteintes frontales sont accompagnées, chez ces patients,

d'une altération précoce et marquée de la TDE (Adenzato et al., 2010). Des modifications de la TDE sans déficit frappant sont également observées chez des sujets âgés sains (Moran, 2013). Les travaux scientifiques de neuropsychologie réalisés auprès de sujets âgés sains et de personnes souffrant de démence frontotemporale permettent ainsi d'étudier les mécanismes sous-tendus par le réseau cérébral centré autour du mPFC, en lien avec les habiletés de TDE.

Dans la vie quotidienne, les comportements sociaux sont indissociables des contextes dans lesquels ils sont produits. D'une part, un comportement prend son sens dans un contexte social particulier et, d'autre part, le sens d'un contexte social émerge en fonction des comportements sociaux des protagonistes. Il a été proposé que le mPFC serait une des régions clés d'un réseau cérébral permettant la prise en compte du contexte dans les processus sociaux (Ibanez & Manes, 2012). Cependant, la modulation du contexte social sur l'attribution d'états mentaux est très peu souvent prise en compte dans les études évaluant la TDE et les régions cérébrales impliquées sont encore méconnues. Par ailleurs, l'attribution d'états mentaux en situation sociale de la vie quotidienne implique des processus qui n'ont pas pu être étudiés dans les études classiques de la TDE. En effet, cela entraîne une forte implication des individus dans les interactions, provoquant une résonance cognitive et affective chez ces derniers caractérisée par le développement, chez les participants, de leurs propres états mentaux. De plus, les situations sociales de la vie quotidienne peuvent être ambiguës, conduisant les personnes à faire des prédictions incertaines d'états mentaux. Ce phénomène de résonance ainsi que l'incertitude doivent être traités afin de réaliser des attributions correctes d'états mentaux et maintenir un comportement social adapté, processus dans lesquels le mPFC et ses interactions fonctionnelles pourraient intervenir.

Cette thèse porte sur les mécanismes sous-tendus par les réseaux cérébraux associés à la TDE, avec un focus sur l'activité du mPFC et ses interactions en réseau lors de l'attribution d'états mentaux à autrui. Elle concerne l'étude du fonctionnement normal de cette région, mais aussi des modifications de son fonctionnement au cours du vieillissement et dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale. Le contexte social étant un élément intrinsèque des interactions de la vie réelle, des

épreuves permettant d'évaluer les habiletés d'attribution d'états mentaux dans des situations sociales proches de la vie quotidienne sont utilisées. Dans une première partie, dans le but d'étudier le réseau cérébral de la TDE centré autour du mPFC, et ainsi de souligner les mécanismes cognitifs sous-jacents, nous avons cherché à déterminer la connectivité fonctionnelle du cortex préfrontal ventromédian et dorsomédian, en lien avec les habiletés de TDE. L'activité cérébrale fonctionnelle au repos, enregistrée en imagerie par résonance magnétique (IRM), a été évaluée afin de déterminer la connectivité fonctionnelle du mPFC avec d'autres régions cérébrales. Les liens entre ces connectivités fonctionnelles et les habiletés d'attribution d'états mentaux ont été mis en évidence. Dans une deuxième étude, les mécanismes cognitifs sous tendus par les régions du réseau de la mentalisation ont été investigués. Plus précisément, le but était de déterminer comment l'incertitude liée à l'inférence d'états mentaux est encodée par les régions composant le réseau de la mentalisation, dont le mPFC, et de caractériser les modifications associées au vieillissement. Dans une dernière étude, afin de mieux caractériser le rôle des régions constituant le réseau de la TDE, les modifications des habiletés de TDE et du réseau cérébral associé à ces habiletés ont été explorées chez des personnes en phase présymptomatique de la démence frontotemporale. Pour cela, des personnes porteuses d'une mutation génétique responsable de la démence frontotemporale ont réalisé une tâche de TDE en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) d'activation.

Chapitre 1 : Le cortex préfrontal médián : une région clé de la théorie de l'Esprit

1 Les différents rôles attribués au cortex préfrontal médian

1.1 Le cortex préfrontal médian sous-tend de multiples fonctions cognitives

Le cerveau est un organe complexe dont le fonctionnement est encore mal compris. Il est d'une importance capitale car il est à l'origine de nos comportements et émotions et conduit nos actions au quotidien. Il est composé de milliards de cellules spécialisées qui forment le cortex, qui sont elles-mêmes largement interconnectées sous forme de fibres de substance blanche. Ce sont l'activité de régions cérébrales mais aussi la connectivité entre ces régions qui permettent l'émergence de comportements appropriés. Une région cérébrale dont la fonction est critique est le cortex préfrontal médian. Sa complexité a été soulignée dans la littérature développementale, phylogénétique et ontogénétique. En effet, cette région qui est la dernière région corticale à connaître un développement, comporterait certaines parties développées spécifiquement chez les primates, telles que le cortex préfrontal granulaire, qui représente une grande partie du cortex préfrontal chez les humains (Preuss & Wise, 2021).

Le cortex préfrontal médian a fait l'objet, depuis des années, de recherches intensives dans le domaine de la cognition. Les humains mettent en jeu au quotidien une multitude d'habiletés cognitives de haut niveau pour lesquelles le mPFC est une région régulatrice clé. Le mPFC a ainsi été impliqué dans la prise de décision. Il interviendrait dans la gestion de conflits entre plusieurs possibilités, le contrôle exécutif, les apprentissages liés à la récompense, mais encore les prises de décisions sous risque ou sous incertitude (Euston et al., 2012; Jobson et al., 2021). L'implication du mPFC dans les processus de mémoire de travail mais aussi de mémoire à long terme a également été montrée (Euston et al., 2012). Ainsi, il jouerait un rôle clé dans le rappel de souvenirs plus ou moins lointains et dans la consolidation en mémoire. Par ailleurs, un rôle régulateur de cette région a aussi été proposé concernant les processus attentionnels (Jobson et al., 2021). Mais aussi, une division au sein du mPFC a été opérée, impliquant sa partie plus ventrale dans des traitements émotionnels, et la partie dorsale dans les traitements liés au self et à la cognition sociale (Etkin et al., 2011; Jobson et al., 2021).

Afin d'expliquer son implication dans ces nombreuses fonctions de haut niveau, des auteurs (Euston et al., 2012; Gilboa & Marlatte, 2017) ont proposé que le mPFC permettrait de créer des associations entre les contextes, lieux et événements et des comportements, comme les actions ou les réponses émotionnelles. Le mPFC permettrait la construction et le stockage de schémas en mémoire (Alexander & Brown, 2011; Gilboa & Marlatte, 2017) qui orienteraient les réponses motrices et émotionnelles en lien avec le contexte présent et les connaissances et événements passés (Bechara & Damasio, 2005).

1.2 Le rôle du cortex préfrontal médian dans la cognition sociale est débattu

1.2.1 La théorie de l'Esprit, une habileté au cœur des interactions sociales entre les individus

L'ensemble des processus cognitifs permettant de comprendre les individus et leurs interactions et d'adapter son comportement lors de relations sociales est désigné sous le terme de cognition sociale (Adolphs, 2010; Beer & Ochsner, 2006). La cognition sociale comprend ainsi une multitude de processus depuis la perception de bas niveau jusqu'à des processus complexes permettant la prise de décision en contexte social (Adolphs, 2010). L'ensemble de ces processus est indispensable pour guider le comportement lors d'interactions sociales et ainsi éviter les conflits et les incompréhensions (Mitchell, 2006).

L'habileté d'attribuer des états mentaux à soi et à autrui, appelée TDE (Premack & Woodruff, 1978) est au cœur de la cognition sociale. Le terme TDE a été initialement utilisé par Premack and Woodruff (1978) afin de définir la capacité d'attribution d'états mentaux via la construction de théories sur ces états mentaux, qui par nature ne sont pas directement observables. Or comme le souligne Apperly (2010), le terme théorie implique que cette capacité met en jeu des connaissances et concepts sur les états mentaux qui constituent une théorie sur le fonctionnement de l'esprit humain. Le terme mentalisation a également été utilisé, caractérisant la perception et l'interprétation des comportements de soi ou d'autrui comme liées à des états mentaux intentionnels, via des processus mentaux d'imagination (Bateman & Fonagy, 2012). Tout comme pour le terme TDE, avec lequel elle est couramment utilisée de façon interchangeable, la mentalisation dépendrait de processus de

raisonnement social (Amodio & Frith, 2006; Gallagher & Frith, 2003; Van Overwalle, 2009). Le réseau cérébral typiquement associé à l'attribution d'états mentaux fondée sur le raisonnement est d'ailleurs appelé réseau de la mentalisation. L'utilisation des termes TDE ou mentalisation sous-tend que l'attribution est réalisée spécifiquement en se fondant sur une théorie du fonctionnement de l'esprit humain. Il a néanmoins été suggéré que cela ne représente pas nécessairement l'ensemble des voies d'attribution d'états mentaux, mais seulement une possibilité théorique parmi d'autres (Apperly, 2010). En effet, d'autres auteurs proposent que l'attribution d'états mentaux pourrait être réalisée autrement qu'en utilisant des connaissances acquises (Gallese & Goldman, 1998), via par exemple la perception d'indices de l'environnement social. Apperly (2010) propose ainsi d'employer le terme « *mindreading* » qui ne comporte pas de présupposé théorique. Le terme TDE est encore aujourd'hui principalement utilisé dans la littérature. Dans un souci de lisibilité et parce qu'il n'existe pas d'équivalent au terme *mindreading* en français nous utiliserons le terme de TDE. Dans ce travail, TDE désigne donc les habiletés d'attribution d'états mentaux à soi ou à autrui, à travers divers processus de bas et de haut niveaux sans nécessairement mettre en jeu une théorie du fonctionnement de l'esprit humain.

La TDE est une habileté complexe qui implique de mettre en jeu divers processus à différents niveaux de traitements (Apperly & Butterfill, 2009; D. Samson, 2009; Satpute & Lieberman, 2006). Des processus de décodage de bas niveau tels que des processus attentionnels et perceptifs relatifs aux traitements d'indices sociaux sont nécessaires. Ces indices sociaux peuvent correspondre à la posture et aux mouvements du corps, au ton de la voix, aux expressions faciales ou encore à la direction du regard ; permettant de percevoir et de se représenter les comportements sociaux. Mais également, comprendre les individus et leurs interactions nécessite des processus plus contrôlés de raisonnement impliquant la manipulation de représentations. Ces processus de raisonnement impliquent l'inhibition de sa propre perspective ou même de faire appel à des connaissances sur les règles sociales ou les personnes. Une autre subdivision de la TDE concerne la nature de l'état mental attribué. La TDE cognitive fait référence à l'attribution d'états mentaux épistémiques, sans implication affective

(intentions, croyances, pensées) ; tandis que la TDE affective renvoie à l'attribution d'états mentaux affectifs (émotions, sentiments, humeurs) (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011; Poletti et al., 2012). Des études chez l'enfant ont également montré que l'attribution d'états mentaux peut aussi se distinguer par le niveau des représentations mentales manipulées (Figure 1; Perner and Wimmer 1985; Wimmer and Perner 1983). Ainsi, suivant un principe de récursivité, les représentations de premier niveau correspondent aux représentations mentales qu'une personne se fait de l'état mental d'autrui (X pense que Y pense que...). Ce premier niveau implique d'être capable de prendre la perspective d'autrui et de la distinguer de sa propre perspective. Les représentations de second ordre correspondent aux représentations mentales qu'une personne se fait des représentations mentales d'une deuxième personne à propos de l'état mental d'une troisième personne (X pense que Y pense que Z pense que...). Les représentations de second niveau impliquent de manipuler plusieurs représentations simultanément. Un niveau de représentation plus haut met en jeu des processus plus complexes, car cela nécessite de manipuler un plus grand nombre de représentations (Miller, 2009). Bien que des niveaux de récursivité supérieurs ne soient pas évalués dans les tâches de TDE, les individus sains semblent capables d'avoir des représentations à des niveaux de récursivité plus poussés.

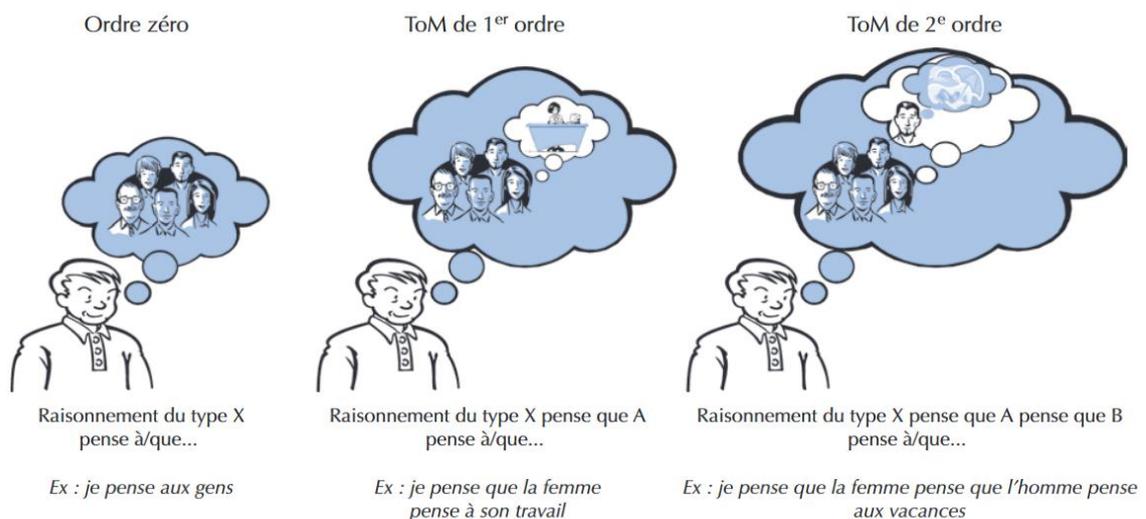


FIGURE 1 : ILLUSTRATION DES NIVEAUX DE RECURSIVITE DANS LA THEORIE DE L'ESPRIT (D'APRES DUVAL, PIOLINO, BEJANIN, LAISNEY, ET AL. 2011)

Les liens entre la TDE et d'autres fonctions cognitives ont été étudiés, menant à des résultats souvent contradictoires. Néanmoins, un lien semble exister avec les fonctions exécutives (Apperly et al., 2007; D. Samson, 2009; Stone & Gerrans, 2006a, 2006b) même si sa nature est encore débattue. Des relations avec le langage (Stone & Gerrans, 2006b) et la mémoire (Amodio, 2019; D. Samson, 2009; Satpute & Lieberman, 2006) ont aussi été suggérées. Ainsi, les mécanismes de TDE seraient soutenus en partie par d'autres fonctions cognitives. Cette habileté mettrait en jeu des mécanismes sociaux qui seraient soutenus par l'interaction étroite avec des processus plus généraux et non sociaux. Cette proposition est cohérente avec l'idée que la TDE est une habileté qui nécessiterait l'intégration de stimuli et d'informations provenant de divers signaux de l'environnement et implique de nombreux processus cognitifs de bas et de haut niveaux. Samson et collaborateurs, grâce notamment à des études lésionnelles, ont clarifié l'implication et souligné l'importance des capacités d'inhibition dans la TDE (Samson et al., 2005).

1.2.2 Le rôle discuté du cortex préfrontal médian dans la théorie de l'Esprit

Grâce à l'apport des études lésionnelles et de la neuroimagerie, l'implication du mPFC dans la TDE est aujourd'hui consensuelle. Cette région est, en effet, retrouvée de façon cohérente parmi les substrats neuronaux de la TDE. Cependant, en lien avec la très large portion du cerveau que cette région représente et à la multitude de processus cognitifs dans lesquels elle est impliquée, les processus qu'elle sous-tend dans le cadre de la TDE restent débattus.

Il existe une différenciation fonctionnelle entre les sous-régions du mPFC dans l'axe ventro-dorsal (Bzdok, Langner, Schilbach, Engemann, et al., 2013). La partie ventrale du mPFC (vmPFC) serait liée aux processus émotionnels qui permettent d'attribuer une valence à une action ou à la conséquence d'une action afin de réaliser un choix futur. Dans le contexte de la TDE, le vmPFC est impliqué dans le suivi des états mentaux émotionnels d'autrui (Amodio & Frith, 2006; Van Overwalle, 2009). De manière cohérente, cette sous-région est connectée au lobe temporal médian impliqué dans les processus mnésiques et avec l'amygdale impliquée dans le traitement des émotions (Amodio & Frith, 2006;

Bzdok, Langner, Schilbach, Engemann, et al., 2013; W. Li et al., 2014; Van Overwalle, 2009). La partie dorsale du mPFC (dmPFC) serait, quant à elle, associée à des processus plus exécutifs qui sous-tendent la TDE. Parmi ces processus, le dmPFC interviendrait dans le contrôle inhibiteur, en relation avec le gyrus frontal inférieur (IFG, Isoda & Noritake, 2013). En lien avec une habileté importante de la TDE, l'IFG semble avoir un rôle dans l'inhibition de sa propre perspective lors de l'attribution d'états mentaux à autrui (D. Samson, 2009). Le dmPFC jouerait aussi un rôle dans la prise de décision (Amodio & Frith, 2006; Isoda & Noritake, 2013) et, plus spécifiquement, le choix entre des prédictions d'événements à venir sous haut niveau d'incertitude (Volz et al., 2003), suggérant qu'il permettrait de gérer l'incertitude (Isoda & Noritake, 2013). De façon cohérente, le dmPFC est connecté à l'IFG, à la jonction temporopariétale (TPJ) et au gyrus temporal moyen (Bzdok, Langner, Schilbach, Engemann, et al., 2013; W. Li et al., 2014). Ces rôles accordés aux deux sous régions du mPFC sont en accord avec la distinction classiquement proposée entre l'association du vmPFC avec la TDE affective et celle du dmPFC avec la TDE cognitive (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011; Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007). Il a par ailleurs été souligné que l'activité du vmPFC semble liée à des processus moins complexes que ceux sous tendus par le dmPFC (Bzdok, Langner, Schilbach, Engemann, et al., 2013).

Une autre des hypothèses sur le rôle du mPFC dans la TDE concerne la distinction entre les états mentaux attribués aux autres et ceux attribués à soi (Isoda & Noritake, 2013). Mitchell et al. (2005) ont étudié l'effet de similarité par rapport à soi sur l'activation du mPFC lors de l'attribution d'états mentaux. Les auteurs ont montré que le vmPFC était plus activé en réponse à des inférences sur soi-même ou sur d'autres personnes considérées comme similaires à soi, alors que la partie dorsale du mPFC répondait davantage aux inférences d'états mentaux d'autres personnes considérées comme peu similaires à soi. D'autres évidences ont montré que le vmPFC est impliqué dans les processus de référence à soi (D'Argembeau et al., 2007; Northoff et al., 2006; Van Overwalle, 2009). Des auteurs ont ajouté l'idée que le vmPFC pourrait initier un accès aux connaissances sur soi qui aiderait, par un mécanisme de simulation, à inférer ce que les autres feraient dans une situation similaire (Mitchell, Banaji, et al., 2005; Van Overwalle, 2009). En parallèle, un rôle de découplage des différentes

perspectives dont sa propre perspective a également été supposé pour le dmPFC (U. Frith & Frith, 2001; Isoda & Noritake, 2013; Molenberghs et al., 2016). L'observation selon laquelle des régions similaires mais aussi différentes sous-tendent les inférences sur soi et sur les autres soutient l'hypothèse que le mPFC est impliqué dans la distinction entre soi et autrui durant l'attribution d'états mentaux, plutôt que dans le traitement de ses propres actions.

Un autre des rôles supposés du mPFC dans l'inférence d'états mentaux concerne l'intégration de représentations complexes. Gallagher and Frith (2003) proposent que le dmPFC interviendrait dans l'attribution d'états mentaux abstraits lorsqu'ils sont découplés de la réalité, comme dans les tâches de fausses-croyances. L'observation d'une activité cérébrale plus forte dans le mPFC pour des fausses-croyances que pour les vraies croyances (Döhnelt et al., 2012) va dans le sens de cette proposition. Cela nécessite de former des représentations complexes à partir d'une réalité qui n'est plus perçue. Il en est de même pour la proposition soutenant que, en opposition avec la TPJ, l'activité du mPFC serait associée à l'intégration durable des informations sociales, qui donne lieu à l'inférence de traits durables comme l'impression globale des traits de personnalité d'autrui (Behrens et al., 2008; Schurz et al., 2014; Van Overwalle, 2009). Dans une expérience où il était explicitement demandé aux participants de se former une impression sur des personnages dont ils connaissaient le visage et les comportements, le mPFC était significativement activé (Mitchell, Macrae, et al., 2005). Cette proposition concernant le rôle du mPFC est aussi soutenue par un engagement particulier du mPFC dans les tâches de fausses-croyances et de jeux stratégiques. Toutes deux, impliquent l'intégration d'éléments dans une échelle de temps longue décrivant plusieurs événements concernant un personnage. A l'inverse, le mPFC est recruté de façon moindre dans le test des yeux dans lequel l'attribution de l'état mental est fondé seulement sur une image représentant les yeux d'une personne (Schurz et al., 2014). Le rôle du mPFC dans l'intégration durable d'informations sociales serait lié à son lien étroit avec les processus liés au rappel épisodique. Cela aiderait les inférences plus abstraites dont les inférences des traits (Van Overwalle, 2009) qui impliquent la connaissance de soi et des autres.

Le mPFC serait par ailleurs sollicité lors de la réalisation de tâches de TDE impliquant des connaissances sociales (Zahn et al., 2007). Cela a mené à la suggestion de son rôle dans le rappel ou le stockage de connaissances de scripts ou schémas sociaux (Krueger et al., 2009; Van Overwalle, 2009; Wagner et al., 2012). Ces derniers correspondent à une séquence d'événements qui surviennent de façon générique dans un contexte social donné. Cela a donné lieu à différentes théories, dont l'une selon laquelle le mPFC agirait en simulant des séquences d'événements encodées sous forme de scripts sociaux qui correspondent à un enchaînement d'événements prédictifs qui sont stables dans le temps (Krueger et al., 2009). Dans l'étude de Jenkins & Mitchell (2010), les participants devaient attribuer des états mentaux à des personnages à partir de la lecture d'histoires ambiguës ou non ambiguës concernant l'état mental à attribuer. Les auteurs ont souligné que seul le mPFC était plus activé lors de l'attribution incertaine d'états mentaux que lors d'attribution d'états mentaux incertains. Des théories ont suggéré que le facteur pouvant relier les différents rôles prêtés au mPFC était la construction d'inférences sur des événements imprécis par nature, car non observables (Mitchell, 2009; Wagner et al., 2012). Le mPFC jouerait donc un rôle dans la prédiction sur les états mentaux lorsque l'inférence est incertaine via le rappel d'événements passés stockés sous forme de connaissances sociales (Wagner et al., 2012).

La nécessité d'une mise en jeu du mPFC durant l'attribution d'états mentaux a cependant été remise en question par quelques études. L'observation d'une patiente présentant des lésions au niveau du lobe frontal orbitaire et médian supérieur et pourtant capable de réaliser correctement différents tests de TDE a remis en doute l'implication de cette région (Bird et al., 2004). D'autres cas lésionnels ont conforté ce point de vue (Igliori & Damasceno, 2006). Dans cette étude, seuls 2 patients sur 20 présentant des lésions du lobe frontal avaient des difficultés aux tâches de fausses-croyances évaluant les habiletés de TDE. Il a également été rapporté que l'activité du mPFC n'était pas critique durant une tâche requérant d'attribuer des états mentaux à des formes géométriques dont l'animation mime des interactions sociales (Otti et al., 2015). Ce rôle critique serait sous-tendu par la TPJ. Le mPFC n'aurait pas un rôle spécifique dans la TDE mais remplirait une fonction générale, de par son implication dans

une multitude de processus cognitifs et en particulier les processus liés au self souvent associés à la TDE.

2 Un fonctionnement en réseau, centré autour du cortex préfrontal médian

2.1 Le cortex préfrontal médian au centre du réseau de la mentalisation

2.1.1 Le réseau de la mentalisation, substrat cérébral des théories de la Théorie

Ce n'est pas l'activité seule du mPFC qui permet de soutenir les mécanismes mis en jeu durant les interactions sociales. C'est le fonctionnement de réseaux cérébraux en interaction, centrés autour du mPFC qui est à l'origine des habiletés de TDE. Les régions sous-tendant la TDE sont aujourd'hui bien connues et sont organisées en un réseau appelé réseau de la mentalisation. Ce réseau est connu comme étant impliqué dans l'attribution d'états mentaux en se fondant sur des processus de raisonnement en lien avec les connaissances et concepts sociaux acquis sur les personnes et l'environnement social (D. Samson, 2009; Van Overwalle & Baetens, 2009). Ce rôle supposé du réseau de la mentalisation tire son origine d'une théorie psychologique plus ancienne, appelée théorie de la Théorie (Carruthers & Smith, 1996; Gopnik & Wellman, 1992; Meltzoff, 1999). Selon cette théorie, les humains acquièrent des concepts et des règles sur les états mentaux permettant de réaliser des associations entre le comportement observable des individus et leurs possibles états mentaux internes. Ce courant théorique rejoint les hypothèses associées à la proposition initiale du terme « théorie de l'Esprit » par Premack and Woodruff (1978), supposant que l'attribution d'états mentaux repose sur la construction d'une théorie sur le fonctionnement et la structure de l'esprit de soi et d'autrui. Bien que la théorie de la Théorie ait été déclinée sous différentes formes, il a été proposé que ces connaissances seraient acquises au cours des expériences sociales tout au long de la vie. Certains auteurs soutiennent que l'attribution d'états mentaux fondée sur la théorie reposerait sur des associations sur-apprises entre une règle et un comportement et serait donc rapide et cognitivement peu exigeante (Mitchell et al., 2009). A l'inverse, d'autres proposent que cela mette en jeu des

mécanismes de raisonnement de haut niveau faisant appel à des processus mnésiques (D. Samson, 2009).

2.1.2 Les régions du réseau de la mentalisation et leurs rôles dans la théorie de l'Esprit

Les régions cérébrales traditionnellement associées avec les processus de TDE ont été définies depuis le début des années 2000 (U. Frith & Frith, 2003; Gallagher & Frith, 2003). Ces modèles initiaux ont été validés plus tard grâce notamment à des méta-analyses (Molenberghs et al., 2016; Schurz et al., 2014). Ces régions forment le réseau de la mentalisation (Figure 2). Parmi les régions clés mises en évidence de façon cohérente dans les études sur la TDE, on retrouve les parties ventrale et dorsale du mPFC et la TPJ qui jouent des rôles clés. Le précuneus, le cortex cingulaire postérieur ainsi que les pôles temporaux sont aussi soulignés de façon consistante dans les études de la TDE. Les rôles de ces régions ont commencé à émerger durant les années 2010 (C. D. Frith & Frith, 2006b). Cependant, pour certaines d'entre elles, comme pour le mPFC, ce rôle est encore discuté. En effet, leur implication semble dépendre de la tâche utilisée pour évaluer les habiletés de TDE, et de ses caractéristiques (Molenberghs et al., 2016).

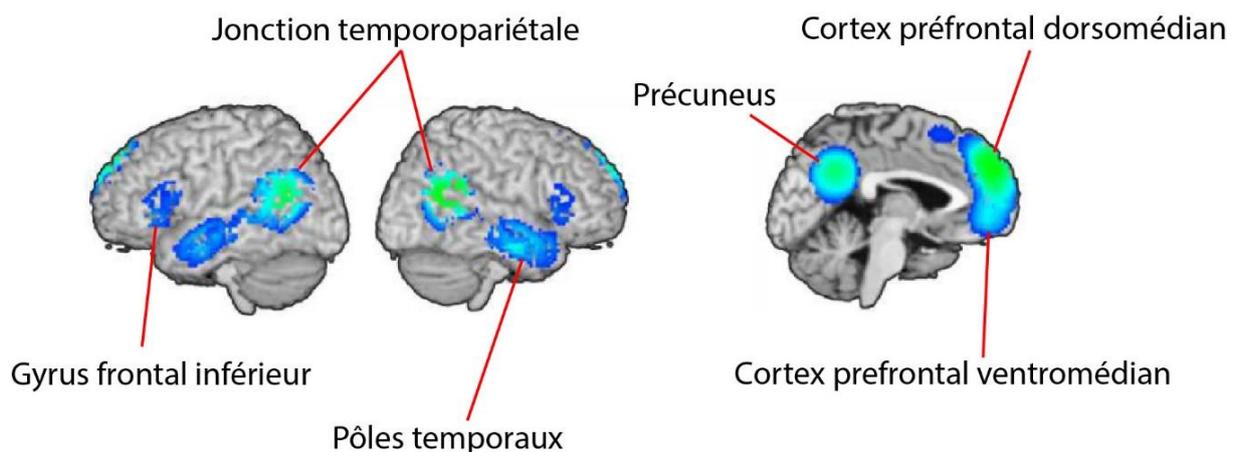


FIGURE 2 : LE RESEAU DE LA MENTALISATION (D'APRES SCHURZ AND PERNER 2015)

2.1.2.1 *La jonction temporopariétale*

La TPJ est une région cérébrale systématiquement associée aux processus de TDE mais son implication spécifique dans la TDE et les mécanismes qu'elle sous-tend sont encore débattus. Une des raisons de ces débats est la difficulté à définir les délimitations de la TPJ (Bzdok, Langner, Schilbach, Jakobs, et al., 2013). Cette région est une aire fonctionnelle du cerveau qui englobe plusieurs zones anatomiques dont le gyrus supramarginal postérieur, le gyrus angulaire, la partie temporo-occipitale du gyrus temporal moyen et le cortex occipital latéral supérieur (Figure 3). Il n'y a donc pas de consensus sur ses contours qui dépendent également des processus mis en œuvre pour réaliser les tâches utilisées pour localiser cette zone en IRMf d'activation. Les deux principales fonctions associées à la TPJ, à savoir l'inférence d'états mentaux et l'orientation de l'attention semblent activer différentes sous-régions de manière cohérente. Les tâches de TDE activeraient la partie postérieure de la TPJ tandis que les tâches d'attention semblent liées à l'activation de sa partie antérieure (Krall et al., 2015; Schurz et al., 2014). Deux sous-régions fonctionnelles ont ainsi été identifiées, d'une part une région postérieure qui est connectée aux réseaux de cognition sociale et de mémoire et d'autre part une région antérieure qui est fonctionnellement connectée au réseau attentionnel (Bzdok, Langner, Schilbach, Jakobs, et al., 2013; Krall et al., 2015). La ségrégation fonctionnelle est soulignée par l'anticorrélation observée en IRM fonctionnelle de repos entre la TPJ droite postérieure appartenant au réseau du mode par défaut, et la TPJ antérieure faisant partie du réseau de la saillance (Bzdok, Langner, Schilbach, Jakobs, et al., 2013). La TPJ semble donc composée de deux sous-régions fonctionnelles appartenant à deux réseaux distincts. L'un de ces réseaux sous-tendrait des traitements cognitifs orientés en interne dépendant de l'imagerie mentale et en lien avec des processus de mémoire et permettrait de réaliser des prédictions sur des événements sociaux à venir. L'autre réseau orienté vers les stimuli externes serait impliqué dans l'orientation de l'attention vers des éléments saillants (Bzdok, Langner, Schilbach, Jakobs, et al., 2013).

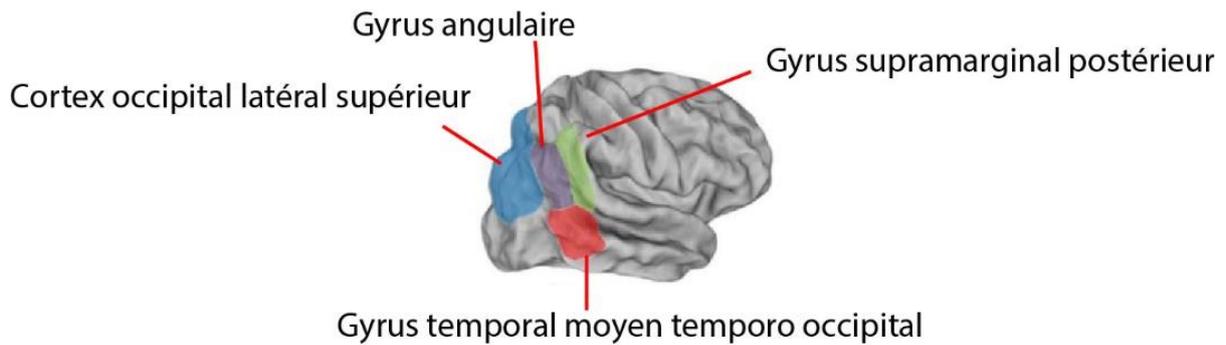


FIGURE 3 : LES REGIONS CEREBRALES COMPOSANT LA JONCTION TEMPOROPARIETALE (D'APRES SCHURZ ET AL. 2017)

La latéralisation fonctionnelle de la TPJ fait aussi l'objet d'un débat. Au début des années 2000, Saxe & Kanwisher (2003) ont questionné le rôle de la TPJ gauche dans la TDE en faisant valoir que la TPJ droite était le plus souvent mise en avant dans les études sur la TDE. Quelques années de recherche plus tard, les auteurs ont proposé que la TPJ droite avait un rôle spécifique dans le traitement des états mentaux car cette région avait une spécificité plus élevée dans le raisonnement sur les états mentaux que la TPJ gauche (Saxe et al., 2006; Saxe & Powell, 2006; Saxe & Wexler, 2005). En parallèle, Samson et ses collaborateurs ont montré l'importance de la TPJ gauche dans l'inférence des états mentaux par le biais d'études lésionnelles (Apperly et al., 2004; D. Samson et al., 2004). Une méta-analyse a récemment souligné que la TPJ était constamment activée de façon bilatérale dans les tâches de TDE (Molenberghs et al., 2016). Actuellement, il est admis que la TPJ gauche et la TPJ droite jouent tous deux un rôle dans la TDE mais il semble qu'elles sous-tendent des processus différents. Dans une étude récente, il a été proposé que lors des prises de décisions sociales, la TPJ droite sous-tendrait la perception de l'agentivité humaine alors que la TPJ gauche sous-tendrait les inférences d'états mentaux de deuxième ordre ("X pense que Y pense que"), qui impliquent de considérer simultanément deux perspectives mentales (Ogawa & Kameda, 2020).

Parmi les propositions faites quant au rôle de cette région, il a été suggéré que le rôle important de la TPJ dans l'attention pourrait être à la base de son implication dans la distinction entre ses propres actions et celles d'autrui (Blakemore & Frith, 2003; Jackson & Decety, 2004) et plus spécifiquement

dans le changement de prise de perspective entre sa propre perspective et celle d'autrui (Corbetta et al., 2008). Des études avaient en effet suggéré un rôle de cette région dans les processus de prise de perspective spatiale (C. D. Frith & Frith, 2006a, 2006b; Schurz et al., 2014). Cette proposition a été motivée par une étude ayant montré une relation causale entre l'activité de la TPJ et les habiletés à distinguer sa propre perspective de celle d'autrui par le biais de la technique de stimulation magnétique transcrânienne (Uddin et al., 2006). L'idée que cette région pourrait permettre de prendre spécifiquement la perspective d'autrui a également été proposée (Özdem et al., 2019; Schuwerk et al., 2014). D'autres travaux ont suggéré que l'engagement de la TPJ dans la TDE n'était pas spécifiquement lié à des processus sociaux. Son implication a récemment été soulignée dans la distinction entre soi et autrui (Hogeveen et al., 2014; Quesque & Brass, 2019; Sowden & Catmur, 2015). Quesque and Brass (2019) ont proposé que, de façon générale, la TPJ permettrait la distinction entre différentes représentations et inhiberait les perspectives non pertinentes.

En opposition avec le rôle suggéré du mPFC dans les inférences d'états mentaux durables tels que les traits, des auteurs ont par ailleurs suggéré l'implication de la TPJ dans les inférences d'états mentaux temporaires tels que les buts ou les intentions par le biais de représentations perceptives (Schurz et al., 2014; Van Overwalle, 2009). Cette proposition est en accord avec la fonction de la TPJ dans les processus attentionnels qui pourraient permettre de faire des inférences sur le but d'une action observée ou des intentions à partir de l'environnement externe perçu (Van Overwalle, 2009). En lien avec cette idée, il a été proposé que la TPJ soit en relation avec le circuit des neurones miroirs - neurones activés lors de la réalisation d'une action et lors de l'observation de cette même action par autrui - et que la relation entre les neurones miroirs et la TPJ permettrait d'inférer un état mental temporaire à partir des actions perçues (Gallese et al., 2004; Keysers & Gazzola, 2007; Saxe & Powell, 2006; Uddin et al., 2007; Van Overwalle, 2009).

En ce qui concerne son rôle dans l'orientation de l'attention vers des éléments externes, une autre proposition affirme qu'à partir des expériences, la TPJ construirait un modèle interne de comportements, de croyances ou de désirs attendus en réponse aux stimuli externes en assemblant

les informations issues de l'exploration du monde externe social perçu. Face à des stimuli sociaux, la TPJ mettrait à jour ce modèle interne en comparant l'état mental ou le comportement attendu du modèle interne et celui réellement observé dans l'environnement (Geng & Vossel, 2013; Koster-Hale & Saxe, 2013; Patel et al., 2019). Cette région permettrait de formuler des attentes appropriées lors de la survenue d'un stimulus social (Patel et al., 2019). Cette proposition est cohérente avec les modèles computationnels d'erreurs de prédiction testés dans la TPJ (Park et al., 2021) et l'observation que la TPJ s'active en réponse à des blagues incongrues (Chan & Lavalée, 2015; A. C. Samson et al., 2009) ou à des événements inattendus (Dungan et al., 2016), qui entraînent des erreurs par rapport aux événements prédits. La TPJ pourrait donc jouer un rôle dans la génération et la mise à jour de prédictions internes par rapport à des événements externes perçus. Ce mécanisme est nécessaire dans les inférences de la vie quotidienne dans lesquelles des incongruences entre l'état mental prédit et le comportement observé sont souvent rencontrées. Un modèle de la fonction de la TPJ, tentant de concilier les différents apports de la littérature et les résultats d'une méta-analyse, a proposé qu'une convergence de traitements attentionnels, mnésiques, langagiers et sociaux opère au sein de la TPJ, menant à une intégration afin de construire un contexte social, pour ensuite agir sur d'autres régions cérébrales dans le but de moduler le comportement (Carter & Huettel, 2013).

2.1.2.2 Les pôles temporaux

Les pôles temporaux gauche et droit sont deux régions également activées dans un grand nombre de tâches évaluant la TDE. Plusieurs auteurs se sont attachés à préciser le rôle des pôles temporaux dans la TDE, connus comme étant impliqués dans la mémoire sémantique. Il a été proposé que les pôles temporaux soient engagés dans des tâches de TDE impliquant des connaissances sociales conceptuelles, un type particulier de mémoire sémantique, qui représentent des connaissances abstraites de comportements sociaux (Olson et al., 2007; Ross & Olson, 2010; Zahn et al., 2007). Bien que l'implication bilatérale de cette région cérébrale ait été reconnue dans la TDE, sa latéralisation fonctionnelle a été discutée. Cette proposition a été fondée en partie sur des observations comportementales chez des patients souffrant de dégénérescence lobaire frontotemporale chez

lesquels une atrophie marquée du pôle temporal droit était associée à des changements de personnalité et des comportements sociaux inappropriés (Olson et al., 2007). Aussi, il a été suggéré qu'une latéralisation fonctionnelle du pôle temporal dont le côté droit serait spécifique à la compréhension de concepts sociaux par rapport aux concepts non sociaux (Pobric et al., 2016; Zahn et al., 2009), ou bien à une mémoire sémantique socialement pertinente et aux processus émotionnels (Olson et al., 2007; Ross & Olson, 2010). A l'inverse, le pôle temporal gauche traiterait les concepts abstraits de façon générale (Pobric et al., 2016). Une étude lésionnelle a par ailleurs montré que la fonction du pôle temporal gauche n'était pas nécessaire pour les processus de TDE tant que le pôle temporal droit était toujours impliqué (Michel et al., 2013). Ainsi, il a été proposé que le pôle temporal gauche soit impliqué dans le rappel de concepts sociaux lors de l'attribution d'états mentaux (Ross & Olson, 2010) ou dans la mémoire sémantique de façon plus générale (Olson et al., 2007, 2013). La question de la force de la latéralité de traitement des concepts sociaux reste toutefois discutée.

Les pôles temporaux, en lien avec leur rôle dans la mémoire sémantique, stockent un ensemble de connaissances utiles pour attribuer des états mentaux (C. D. Frith & Frith, 2006b). Ces connaissances englobent les connaissances sur les personnes et sur les comportements appropriés dans des situations précises (c'est-à-dire les règles et les normes sociales) (C. D. Frith & Frith, 2006b). Les pôles ont été proposés comme zones de convergence multimodale pour définir des situations uniques (Damasio et al., 2004; C. D. Frith & Frith, 2006b). Cela permettrait la prise en compte du contexte dans lequel apparaissent les stimuli sociaux afin de les comprendre et d'appliquer ces connaissances à une situation particulière (C. D. Frith & Frith, 2006b; Ibanez & Manes, 2012).

2.1.2.3 Les régions pariétales médianes

Malgré un consensus sur l'implication des régions pariétales médianes, incluant le précuneus et le cortex cingulaire postérieur, lors de l'attribution d'états mentaux, leur rôle dans la TDE a très peu été discuté. Plusieurs auteurs ont expliqué l'activation de ces structures durant des tâches de TDE par leur rôle dans l'imagerie visuo-spatiale (Cavanna & Trimble, 2006; Molenberghs et al., 2016; Van Overwalle

& Baetens, 2009) qui permettrait notamment d'adopter la perspective d'autrui (Zeng et al., 2020). Cette proposition a été soutenue par le fait que l'activation du précuneus n'était pas observée durant des tâches de jeux stratégiques, d'attribution d'émotions via l'observation des yeux et d'attribution d'états mentaux à des formes géométriques en mouvement qui ne requièrent pas de visualiser mentalement la perspective d'autrui (Arora et al., 2017; Schurz et al., 2014). Il a aussi été suggéré que cette région sous-tendrait le rappel en mémoire épisodique d'événements vécus, dans des contextes sociaux correspondant à ces expériences passées (Cavanna & Trimble, 2006; Molenberghs et al., 2016; Van Overwalle & Baetens, 2009).

Par ailleurs, le précuneus est composé de sous-régions connectées différenciellement aux réseaux orientés vers les milieux interne et externe. Il a été suggéré que, en lien avec les connectivités différencielles de ses sous-régions, le précuneus pourrait intervenir dans l'intégration de processus cognitifs orientés vers le milieu interne et externe. Ainsi, les processus internes correspondant aux expériences passées seraient intégrées avec les représentations externes provenant des cortex sensoriels, permettant d'interpréter les stimuli de l'environnement qui peuvent être ambigus et changer au cours du temps (Lyu et al., 2021). De façon cohérente avec cette proposition théorique, une étude a montré que l'activation du précuneus était plus importante lorsque les situations sociales étaient difficiles à interpréter (Petrini et al., 2014). D'autres auteurs ont lié l'activation du précuneus avec une certaine forme de complexité des situations sociales rencontrées (A. Henry et al., 2021).

2.1.2.4 Un chevauchement important entre le réseau du mode par défaut et le réseau de la mentalisation

Le réseau de la mentalisation coïncide de façon frappante avec le réseau du mode par défaut (Mars et al., 2012; Schilbach et al., 2008). Le réseau du mode par défaut a été mis en évidence dans les études en IRMf au repos, c'est à dire lorsqu'aucune tâche particulière n'est réalisée. Il est caractérisé par une connectivité fonctionnelle au repos importante entre les régions le composant (Iacoboni et al., 2004). Le terme réseau du mode par défaut provient de la proposition initiale selon laquelle les régions clés de ce réseau que sont le mPFC et le précuneus sous-tendent un état cognitif et cérébral présent par

défaut (Iacoboni et al., 2004). Ce postulat s'appuyait sur l'observation de son activation durant des phases de repos et une désactivation durant des activités cognitives (Eichele et al., 2008). Il a été proposé que l'activité de ces régions reflète des processus cognitifs spontanés (Hasson et al., 2009). Par la suite, un même réseau a été mis en évidence lors de la réalisation de tâches, notamment de mémoire autobiographique ou de cognition sociale, modifiant la vision de ce réseau en tant que réseau par défaut. En se fondant sur la superposition importante entre le réseau par défaut et celui de la mentalisation, des chercheurs ont suggéré que l'activité au repos reflétait une prédisposition des humains à réaliser des processus de cognition sociale à l'état de repos. Les humains feraient de la prospection ainsi que de l'attribution d'états mentaux à autrui de façon spontanée et sans besoin de stimuli sociaux directement perceptibles (Schilbach et al., 2008). La cognition au repos serait donc principalement sociale. Cette suggestion s'est trouvée soutenue par les réponses à un questionnaire évaluant les activités de l'esprit durant les phases de repos qui indiquent que la cognition se dirige en particulier vers la TDE durant ces phases (Diaz et al., 2013). Il n'est néanmoins pas possible d'affirmer que ce sont les seuls processus qui sont impliqués durant le repos. D'autres auteurs ont formulé des hypothèses sur la fonction du réseau du mode par défaut, cohérentes avec le chevauchement de ces régions avec le réseau de la mentalisation (Mars et al., 2012). Parmi ces hypothèses, l'une implique le réseau du mode par défaut dans la détection de changements dans l'environnement et la modification, en conséquence, des comportements d'autrui lorsque l'esprit n'est pas contraint à une tâche précise. L'autre met en avant le rôle du réseau par défaut dans la mémoire épisodique et les simulations mentales qui interviendraient dans la construction de représentations mentales en s'appuyant sur les événements vécus encodés en mémoire (Mars et al., 2012).

2.1.3 Fonctionnement du réseau de la mentalisation

2.1.3.1 *Des modèles cognitifs et neurofonctionnels de la théorie de l'Esprit*

Différents modèles cognitifs et neurofonctionnels de la TDE ont été proposés, tentant de démêler les processus de TDE et les implications des différentes régions du réseau de la mentalisation. Samson

(2009) à travers des études lésionnelles a proposé une dissociation entre deux processus, d'une part la résistance à l'interférence de sa propre perspective qui serait soutenue par les régions préfrontales notamment l'IFG et, d'autre part, l'utilisation de connaissances afin de construire une représentation pour traiter les indices pertinents de l'environnement sous-tendue par la TPJ. Ces deux processus seraient cruciaux pour la TDE et fonctionnellement distincts. Une subdivision du système de mentalisation en composantes représentationnelle et conceptuelle a également été proposée, sur la base d'études chez l'enfant mais aussi lésionnelles (Figure 4; Chiavarino, Apperly, and Humphreys 2012). La composante représentationnelle permettrait de se représenter les états mentaux (les intentions) et serait un prérequis de la composante conceptuelle qui serait responsable de la représentation des propriétés abstraites et complexes des états mentaux. La TPJ et le mPFC interviendraient de façon indépendante dans les processus de TDE, avec la TPJ qui serait une région clé pour la composante représentationnelle. A l'inverse, les lobes frontaux interviendraient dans des processus de prise de décision lors de conflits entre différents états mentaux possibles.

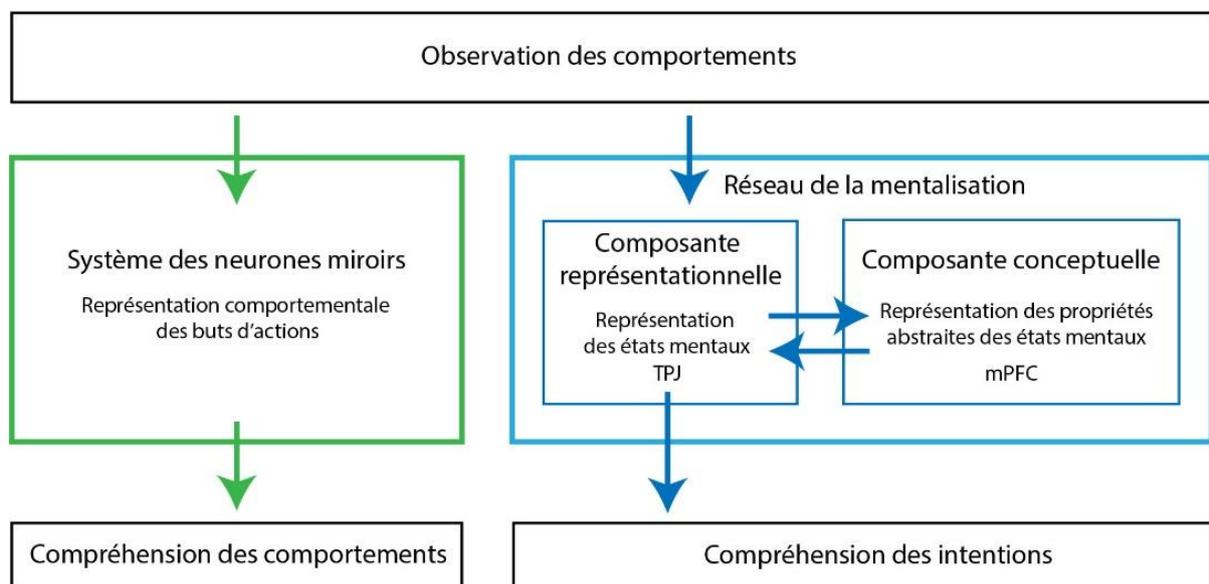


FIGURE 4 : PROCESSUS QUI MENENT DE L'OBSERVATION DES COMPORTEMENTS A LA COMPREHENSION DES INTENTIONS (D'APRES CHIAVARINO ET AL. 2012)

D'autres auteurs se sont attachés à dresser un modèle intégratif du réseau de la TDE impliquant les régions du réseau de la mentalisation en plus d'autres régions retrouvées de façon moins systématique (Figure 5; Abu-Akel and Shamay-Tsoory 2011). Des sous-réseaux ont été distingués selon la nature affective ou cognitive de l'état mental en jeu. La TDE cognitive engagerait le dmPFC, et les portions dorsales du cortex cingulaire antérieur, du striatum et du pôle temporal ; tandis que la TDE affective mettrait en jeu le cortex orbitofrontal, le vmPFC, et les parties ventrales du cortex cingulaire antérieur, du striatum, et du pôle temporal ainsi que l'amygdale. Cette distinction fondée sur les recherches sur les substrats cérébraux de la TDE suggère que des mécanismes distincts sont mis en jeu entre les deux composantes affective et cognitive de la TDE. Deux sous-réseaux ont également été dissociés selon que la cible de l'inférence est soi ou les autres. Des régions du réseau de la mentalisation, mais aussi des régions des réseaux attentionnels ventral et dorsal ont été impliquées. La TPJ, le précuneus et le vmPFC traiteraient préférentiellement les états mentaux du soi alors que le dmPFC répondrait plus fortement pour les états mentaux d'autrui. Cependant, peu de modèles intégratifs existent à ce jour.

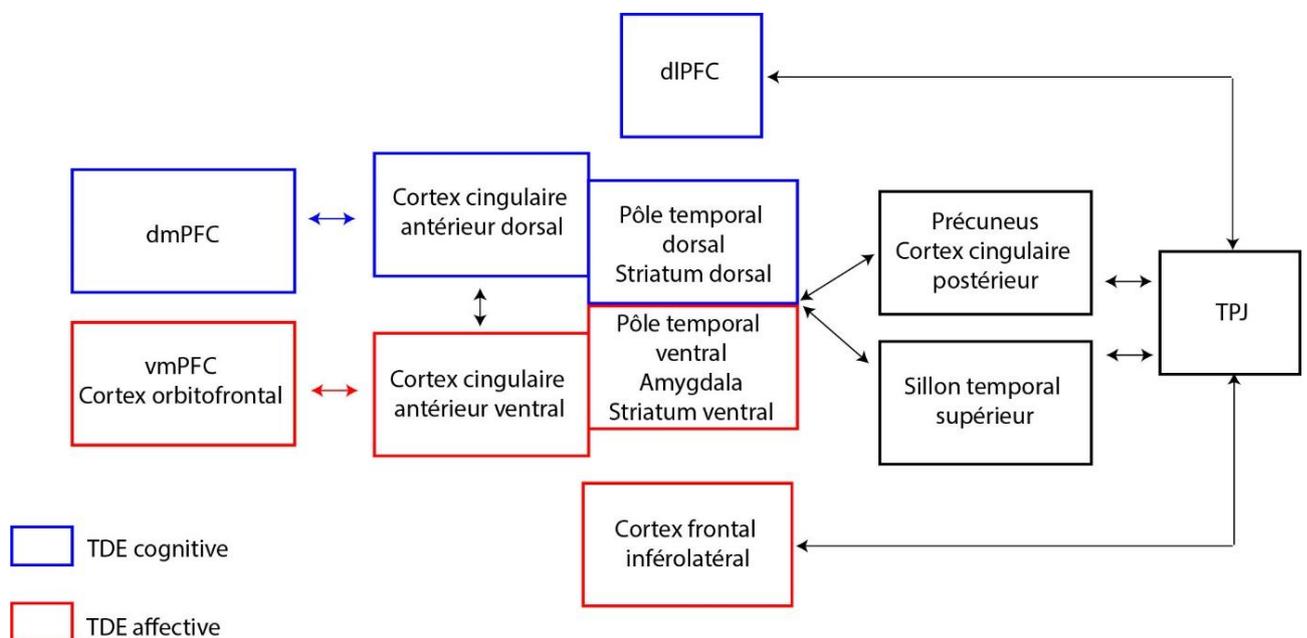


FIGURE 5 : ILLUSTRATION DU MODELE D'ABU-AKEL AND SHAMAY-TSOORY (2011) DU RESEAU CEREBRAL IMPLIQUE DANS LE TRAITEMENT DES ETATS MENTAUX COGNITIFS ET AFFECTIFS

2.1.3.2 Les interactions fonctionnelles au sein du réseau de la mentalisation

Bien que les régions appartenant au réseau de la mentalisation soient aujourd'hui bien définies, les interactions fonctionnelles au sein de ce réseau sont encore mal comprises. Des propositions ont été faites quant aux interactions entre le mPFC et la TPJ, les régions principalement impliquées dans la TDE. Comme nous l'avons vu, les rôles respectifs du mPFC et de la TPJ dans la TDE restent toujours débattus. De même, le fonctionnement en réseau lors de l'attribution d'états mentaux est encore mal connu. La connectivité fonctionnelle entre le mPFC et la TPJ serait pourtant d'une grande importance pour les processus de TDE et deux hypothèses ont été formulées sur l'utilité fonctionnelle de cette connectivité.

La première hypothèse est que l'interaction entre le mPFC et la TPJ pourrait intervenir dans la distinction entre soi et autrui lors de l'inférence d'états mentaux via des processus d'orientation de l'attention vers des éléments internes ou externes. Certains résultats soutiennent cette hypothèse en montrant un chevauchement de l'activation de la TPJ et du vmPFC lors d'une tâche de reconnaissance de soi (conscience de soi) et d'une tâche de fausses-croyances (conscience d'autrui, van Veluw & Chance, 2014). La TPJ et le mPFC sont également considérés comme les deux régions responsables de la distinction entre soi et l'autre dans le modèle neuroanatomique de la TDE d'Abu-Akel & Shamay-Tsoory, (2011). Ces auteurs ont proposé un réseau fronto-pariétal droit responsable de la distinction entre les états mentaux du soi et des autres contenant le mPFC, la TPJ ainsi que des régions appartenant au système des neurones miroirs comme l'IFG ou le sillon intrapariétal. La TPJ intégrerait les stimuli provenant du système des neurones miroirs et les informations du mPFC pour équilibrer l'environnement externe et interne. La connectivité entre ces deux régions pourrait avoir une fonction au-delà du domaine de la TDE, car la connectivité entre le mPFC et la TPJ a aussi été soulignée dans la facilitation de l'orientation attentionnelle (Tei et al., 2017; Wu et al., 2015).

La seconde hypothèse propose que la connectivité entre le mPFC et la TPJ favoriserait l'intégration d'informations sociales à différentes échelles de temps. Le modèle interne construit dans la TPJ serait mis à jour au moyen de stimuli externes perçus dans l'environnement et permettrait des inférences à

court terme. Si nécessaire, ces inférences seraient intégrées à des inférences à long terme véhiculées par le mPFC, ce qui permettrait des inférences à différentes échelles de temps et créerait des inférences à long terme des traits durables des autres. Cette hypothèse est soutenue par la position anatomique de la TPJ, située entre le lobe temporal et le mPFC, permettant d'intégrer la représentation à long ou court terme sur une personne en fonction du contexte social (Geng & Vossel, 2013). En outre, les parties antérieures et postérieures de la TPJ sont connectées à deux réseaux différents. La partie antérieure de la TPJ est connectée au réseau attentionnel ventral qui intervient sur les éléments externes à court terme tandis que la partie postérieure de la TPJ fait partie du réseau du mode par défaut et jouerait un rôle dans l'intégration d'éléments internes à plus long terme (Bzdok, Langner, Schilbach, Jakobs, et al., 2013). Une autre étude a souligné un rôle causal de la TPJ dans l'anticipation de l'influence de ses propres choix sur le comportement d'autrui en perturbant l'activité de la TPJ droite grâce à la technique de stimulation magnétique transcrânienne lors de réalisation d'un jeu stratégique (Hill et al., 2017). Il a été montré que la stimulation de la TPJ modulait sa connectivité avec le mPFC. Les auteurs ont proposé que les différents choix possibles de stratégie soient intégrés par le biais de la TPJ et du dmPFC qui seraient ensuite transmis au vmPFC pour leur attribuer une valeur émotionnelle afin de réaliser un jugement sur l'action à réaliser.

De façon plus intégrative, quelques chercheurs se sont intéressés aux interactions du mPFC avec l'ensemble des régions du réseau de la mentalisation notamment à l'aide de la technique de *Dynamic Causal Modelling* appliquée en IRM fonctionnelle d'activation. Cette approche permet de déterminer les connectivités entre plusieurs régions ainsi que leurs directions en lien avec la réalisation d'une tâche cognitive telle que lors de l'attribution d'états mentaux. Ces études ont souligné le rôle central du mPFC dans ce réseau. Li et al., (2014) dans leur méta-analyse, ont examiné les études de connectivité liées à la cognition sociale (Figure 6). Différentes sous-régions du mPFC contribuaient différemment au processus de cognition sociale. Le vmPFC était connecté aux régions temporelles et ces connectivités étaient associées avec l'engagement émotionnel durant les interactions sociales. La partie antérieure du mPFC était connectée au cortex cingulaire et contribuait à la distinction entre soi

et autrui. Enfin, le dmPFC en association avec la TPJ était associé à l'attribution d'états mentaux à autrui. Une seconde étude a mis en évidence des distinctions claires entre différents sous-réseaux du mPFC avec d'une part la TPJ, d'autre part les régions temporales et enfin l'amygdale dans une tâche de TDE affective. Les auteurs ont suggéré que l'attribution d'états mentaux affectifs reposait sur l'activité de ces 3 réseaux (Hervé et al., 2012). Enfin, une méta-analyse récente (Schurz et al., 2020) a précisé la dynamique de connectivité en soulignant l'importance de deux types de connectivités durant les processus de cognition sociale. Des couplages négatifs, représentant selon les auteurs des mécanismes de ségrégation mis en place pour réaliser des traitements spécialisés, ont été mis en évidence entre le réseau de la mentalisation et les réseaux du contrôle attentionnel et frontopariétal. A l'inverse, des couplages positifs, représentant des mécanismes d'intégration mis en place dans le cas de processus flexibles et cognitivement exigeants, existent également entre ces mêmes réseaux. Plus précisément, des processus d'intégration et de ségrégation étaient observés entre le mPFC et l'IFG, le gyrus temporal moyen postérieur, ainsi que la TPJ selon les conditions expérimentales.

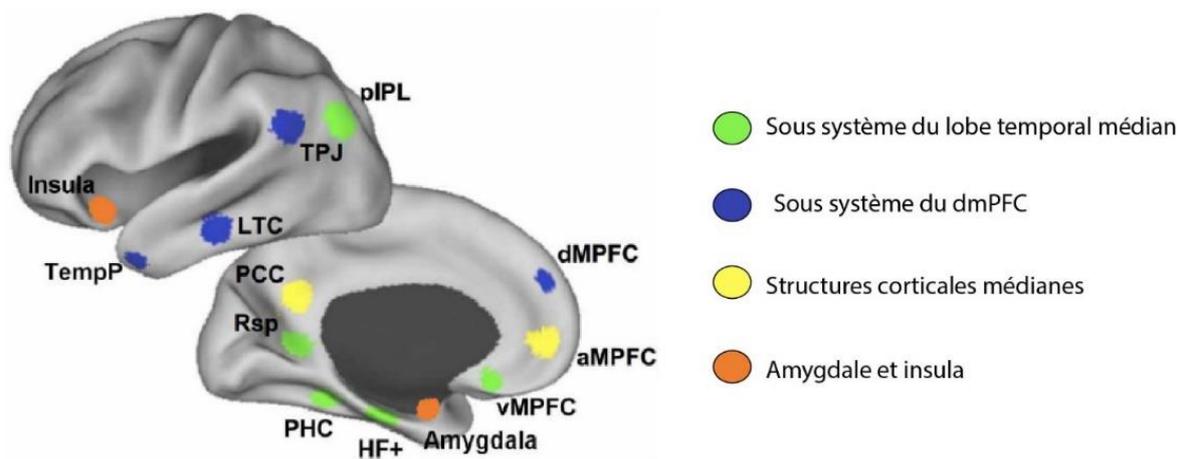


FIGURE 6 : SOUS-SYSTEMES AUXQUELS SONT CONNECTEES LES DIFFERENTES SOUS-REGIONS DU MPFC (D'APRES LI ET AL. 2014).

aMPFC : cortex préfrontal médian antérieur, dmPFC : cortex préfrontal dorsomédian, HF+ : formation hippocampique, LTC : cortex temporal latéral, PCC : cortex cingulaire postérieur, PHC : cortex parahippocampique, pIPL : lobule pariétal inférieur postérieur, Rsp : cortex rétrosplénial, TempP : Pôle temporal, vmPFC : cortex préfrontal ventromédian.

2.2 Le système des neurones miroirs, un ensemble de régions impliquées dans la théorie de l'Esprit

Après certaines critiques formulées envers les théories de la Théorie et la découverte des neurones miroirs, un courant théorique appelé théorie de la simulation a été mis au premier plan. De nombreuses recherches se sont développées tentant d'expliquer la possibilité d'attribuer des états mentaux sans faire appel à une théorie sur le fonctionnement de l'esprit humain.

2.2.1 La découverte des neurones miroirs

Les neurones miroirs représentent un type particulier de neurones qui sont activés lorsqu'on réalise une action mais aussi lors de l'observation de quelqu'un d'autre que soi réalisant cette même action. Ces neurones ont tout d'abord été découverts fortuitement chez des singes dans le cadre d'expérimentations consistant à enregistrer l'activité de neurones uniques lors de tâches durant lesquelles les singes réalisaient ou observaient des congénères réaliser des actions motrices (Rizzolatti et al., 1996). Très vite, il a été proposé que les neurones miroirs permettent de faire un lien entre l'observation d'actions réalisées par une personne autre que soi et des actions représentées mentalement (Coricelli, 2005). Pour aller plus loin, il a été suggéré que la fonction de ces neurones est de se représenter les mouvements et actions afin de les comprendre et de leur donner du sens. Dans les années 2000, des neurones miroirs, semblant avoir les mêmes propriétés que ceux déjà mis en évidence chez le macaque, sont découverts dans le cerveau humain. Dans une étude en électrophysiologie directe menée chez des patients épileptiques, Mukamel et al. (2010) ont montré pour la première fois l'existence de neurones actifs, non seulement lors de la réalisation d'une action, mais aussi lors de l'observation d'autres personnes faisant cette même action. Ces enregistrements ont montré la présence de neurones miroirs dans des régions homologues à celles déjà découvertes chez le macaque comme le cortex moteur primaire et le lobule pariétal inférieur mais aussi dans d'autres régions comme l'aire motrice supplémentaire et le lobe temporal dont l'hippocampe et le cortex entorhinal font partie. Ces résultats ont initialement été reçus avec scepticisme par une partie de la communauté scientifique (Keysers & Gazzola, 2010).

2.2.2 La simulation, une autre voie de la théorie de l'Esprit

Des limites aux théories de la Théorie soutenant que les humains développent une théorie du fonctionnement de l'esprit ont été soulevées. Ces théories n'expliquent pas la possibilité d'attribuer de façon plus automatique les états mentaux, c'est-à-dire sans mobiliser un ensemble de connaissances sur le monde et de réaliser des processus de raisonnement. Des théories reposant sur des mécanismes de simulation ont été proposées. La théorie de la simulation suppose que les états mentaux d'autrui peuvent être déterminés en utilisant notre propre esprit pour simuler les états mentaux ressentis à la place d'une personne. En d'autres mots, cela repose sur la capacité à se « mettre dans la peau » d'autrui, en imaginant, en simulant leurs états mentaux (Gallese & Goldman, 1998). L'utilisation d'une théorie ou de connaissances sur les états mentaux n'est pas nécessaire (Harris, 1992) car c'est notre propre esprit qui est utilisé comme modèle de l'esprit d'autrui.

La découverte des neurones miroirs chez les humains a remis au premier plan cette théorie en fournissant des substrats cérébraux sous-jacents aux processus associés à la simulation. En effet, de nombreux auteurs ont suggéré que les neurones miroirs, activés en réponse à la réalisation ou l'observation d'une action, seraient à l'origine des habiletés de simulation des états mentaux d'autrui (Rizzolatti & Craighero, 2004). Cette proposition provient de la constatation d'une similarité entre les substrats neuronaux de l'observation, la réalisation et l'imagination de mouvements de soi et d'autrui (Decety & Grèzes, 2006). Ainsi, le système des neurones miroirs, constitué de régions contenant des neurones aux propriétés miroirs a été mis en évidence, en lien avec des processus de TDE. L'activité de ces neurones, au sein du système des neurones miroirs, permettrait de comprendre et de donner un sens aux actions d'autrui (Coricelli, 2005; Jeannerod, 2001) mais aussi de simuler les actions non perçues (Rizzolatti et al., 2004).

Considérant les propriétés de ces neurones, il a initialement été proposé que le système des neurones miroirs sous-tende la prédiction d'actions motrices via l'observation des mouvements dirigés vers un but (Rizzolatti & Craighero, 2004). Il a rapidement été montré que ces régions n'intervenaient pas

seulement dans la reconnaissance d'actions mais participaient aussi à leur donner un sens, à comprendre des intentions d'autrui à partir de l'observation de leurs actions et les comparer avec les buts de ses propres actions passées (Gallese et al., 2004; Iacoboni et al., 2005; Keysers & Perrett, 2004; Uddin et al., 2007). Plus tard, des propriétés miroirs ont aussi été observées dans des régions cérébrales associées aux traitements des sensations et des émotions. La fonction du système des neurones miroirs a par conséquent été étendue à l'attribution d'états mentaux affectifs, par la simulation des états émotionnels d'autrui, via notamment la reconnaissance d'expressions faciales émotionnelles (de Vignemont & Singer, 2006; Iacoboni & Dapretto, 2006; Keysers & Gazzola, 2007, 2009).

Plusieurs propositions ont été faites quant aux processus à l'origine de ces mécanismes de simulation. Certains auteurs soutiennent que l'attribution d'intentions est réalisée de façon implicite et sous-tendue par des processus automatiques (Gallese & Goldman, 1998). Cette affirmation était soutenue par des résultats d'expériences montrant que les régions du système des neurones miroirs étaient activées de la même façon quand l'action de déterminer l'intention d'autrui était explicitement demandée ou non (Iacoboni et al., 2005). A l'inverse, il a aussi été proposé que la simulation serait réalisée de façon intentionnelle (Goldman, 1989). Ces deux visions ont été réconciliées par le modèle de Coricelli (2005) qui propose l'existence de deux niveaux d'attribution d'états mentaux, l'un automatique et l'autre volontaire. Le premier reposerait sur la compréhension des états mentaux d'autrui par le biais d'éléments observables de l'environnement. Le second de nature conceptuelle et intentionnelle impliquerait des processus de raisonnement complexe. Ces deux niveaux formeraient ensemble un système d'attribution d'états mentaux sophistiqué fondé sur la simulation.

2.2.3 Les régions composant le système des neurones miroirs

Un ensemble de régions cérébrales comportant des neurones miroirs a été mis à jour de façon concomitante aux recherches sur les rôles potentiels de ces neurones. Cet ensemble de régions forme un réseau cérébral appelé le système des neurones miroirs (Figure 7). Les activations des régions

cérébrales composant ce réseau sont retrouvées dans des études évaluant l'attribution d'états mentaux selon les caractéristiques de la tâche proposée. Les premières études ayant mis en évidence ce réseau ont utilisé des vidéos de personnages en train de réaliser des actions dirigées vers un but (Iacoboni et al., 2005). Des études ont souligné l'implication de l'IFG postérieur étendu au cortex prémoteur adjacent, du gyrus précentral (Pfeifer et al., 2008; Rizzolatti & Luppino, 2001), de l'aire motrice supplémentaire (SMA, Caspers et al., 2010), et également du lobule pariétal inférieur et du gyrus postcentral dans le cortex somatosensoriel primaire (Adolphs et al., 2000; Gazzola et al., 2006), dans le système des neurones miroirs. L'activation de cet ensemble de régions permettrait l'attribution d'état mentaux via des mécanismes de simulation des actions d'autrui (Gazzola et al., 2006; Iacoboni et al., 2005; Rizzolatti & Craighero, 2004). De plus, l'insula, l'IFG postérieur et le cortex prémoteur seraient impliqués dans l'attribution d'émotions par la simulation d'expressions faciales émotionnelles (Carr et al., 2003; Jabbi et al., 2007; Molenberghs et al., 2012; Singer et al., 2004), ainsi que le cortex somesthésique secondaire dans la simulation des sensations d'autrui (Keysers et al., 2004).

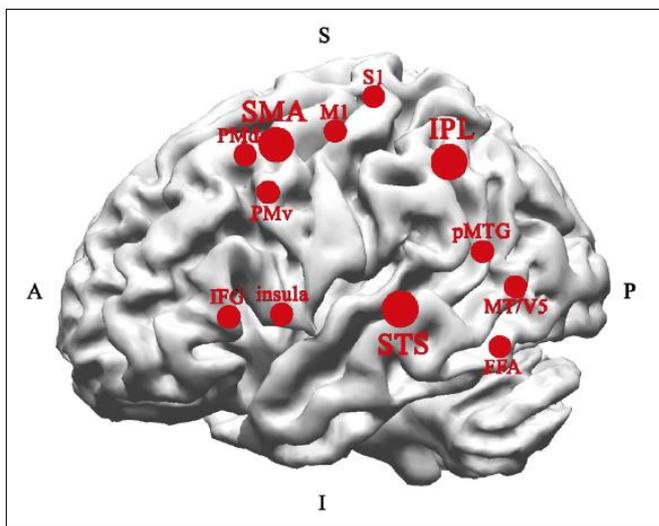


FIGURE 7 : LE SYSTEME DES NEURONES MIROIRS (D'APRES JEON AND LEE 2018).

FFA : *fusiform face area*, IFG : gyrus frontal inférieur, IPL : lobule pariétal inférieur, M1 : cortex moteur primaire, MT/V5 : aire temporelle moyenne, PMd : aire prémotrice dorsale, pMTG : gyrus temporal moyen postérieur, PMv : aire prémotrice ventrale, S1 : cortex somatosensoriel primaire, SMA : aire motrice supplémentaire, STS : sillon temporal supérieur.

La partie postérieure du sillon temporal supérieur (pSTS), adjacente à la TPJ, est une région cérébrale communément mise en évidence dans les études de TDE. Cette région semble impliquée dans la détection de mouvements biologiques car de nombreuses études montrent son activation en réponse à l'observation de mouvements corporels réalisés par un humain (Allison et al., 2000; Puce & Perrett, 2003). Chez le macaque, certains neurones de cette région répondent plus spécifiquement au but du mouvement biologique et d'autres sont activés par l'emplacement où se porte l'attention de la personne en mouvement (Perrett et al., 1989). Chez les humains, au-delà de l'observation passive de mouvements, cette région semble réagir aux mouvements qui ne respectent pas les prédictions du sujet et serait sensible au fait que le mouvement observé est congruent ou non avec le contexte (Pelphrey et al., 2003; Pelphrey & Morris, 2006; Vander Wyk et al., 2009). L'ensemble des propriétés du pSTS pointent vers un rôle de cette région dans l'attribution d'intentions à autrui (Decety & Grèzes, 2006). Certains auteurs incluent le pSTS dans le système des neurones miroirs car cette région répond à l'observation d'actions réalisées par autrui (Molenberghs et al., 2010). Un rôle du pSTS dans l'attribution d'intentions à partir de l'observation des mouvements a ainsi été suggéré. Van Overwalle et ses collaborateurs (2009) proposent un mécanisme fonctionnel qui place le pSTS au centre du système des neurones miroirs. Selon ces auteurs, le pSTS stockerait les informations sensorielles, notamment visuelles, sur le mouvement perçu et enverrait cette information au sillon pariétal inférieur et au cortex prémoteur qui sont impliqués dans l'exécution ou la simulation de l'action. L'intention serait inférée grâce à la comparaison avec ses propres actions passées au niveau du cortex prémoteur avant que l'information ne soit transmise au lobule pariétal inférieur (Van Overwalle, 2009; Van Overwalle & Baetens, 2009).

2.3 Les interactions entre les systèmes de la mentalisation et des neurones miroirs

2.3.1 Les modèles hybrides du fonctionnement de la théorie de l'Esprit

Des modèles hybrides de la TDE ont émergé visant à concilier les théories de la Théorie et de la simulation. Ces modèles suggèrent que la TDE serait sous-tendue par deux voies d'attribution d'états

mentaux : l'une en mettant en place des mécanismes de raisonnement par l'utilisation de concepts sociaux et l'autre en se fondant sur la simulation de ce qu'autrui pourrait ressentir ou penser dans une situation particulière. Ces deux voies seraient sous-tendues par deux réseaux cérébraux distincts : la première par le système de la mentalisation et la seconde par le système des neurones miroirs. Les relations entre ces deux voies, tout comme les relations entre les deux systèmes cérébraux qui les sous-tendent sont encore largement débattues.

Pour certains auteurs, ces deux voies auraient un fonctionnement sériel. Les mécanismes de simulation serviraient de base permettant d'expérimenter l'état mental d'autrui et seraient suivis de mécanismes de raisonnement plus complexes afin de comprendre et d'inférer l'état mental (C. D. Frith & Frith, 2006b). Il a aussi été pointé que le système des neurones miroirs atteignait ses limites lorsqu'il s'agissait de comprendre les traits et attitudes stables d'autrui, processus pour lesquels le système de mentalisation serait plus approprié (Mitchell et al., 2006). Lieberman et collaborateurs ont largement contribué à cette littérature en proposant des paradigmes d'IRMf d'activation. Ces auteurs ont proposé un modèle appelé « Identification-Attribution » impliquant le système des neurones miroirs et le réseau de la mentalisation (Spunt & Lieberman, 2014). Dans ce modèle, le système des neurones miroirs serait à l'origine de mécanismes automatiques d'identification du comportement (quoi et comment) et serait spécifique des stimuli visuels (Spunt & Lieberman, 2012b, 2013). Le système de mentalisation serait, quant à lui, impliqué dans l'inférence de la cause du comportement (pourquoi) sous-tendus par des mécanismes plus contrôlés et volontaires réalisés indépendamment de la modalité de présentation du stimulus et de la nature de l'état mental (Spunt & Lieberman, 2012b, 2013). Un couplage fonctionnel entre ces 2 systèmes a été observé durant l'attribution d'états mentaux via l'observation de vidéos représentant des corps en mouvements. Cependant, le couplage n'était pas observé lors de l'attribution d'états mentaux fondée sur la description verbale d'actions (Spunt & Lieberman, 2012b). Par ailleurs, dans cette même tâche, les auteurs observaient que l'activité du système miroir précédait celle du système de mentalisation (Spunt & Lieberman, 2012a). Ainsi, le système des neurones miroirs permettrait de transformer les informations issues de la perception du

comportement en informations lisibles par le système de mentalisation afin de donner du sens aux actions perçues et d'aider les processus d'attribution qui ont lieu dans ces régions (Spunt & Lieberman, 2014, 2012b). Ce modèle serait pertinent pour l'inférence d'intentions (Spunt & Lieberman, 2012b) mais aussi d'émotions (Spunt & Lieberman, 2012a) à partir d'un comportement moteur.

D'autres modèles ont proposé un mécanisme de balance entre les deux systèmes selon la nature, la complexité ou la modalité de perception de l'état mental à attribuer. C'est le cas du modèle proposé par Samson (2009) dans lequel l'état moteur, émotionnel ou la perspective spatiale d'autrui pourraient être déterminés par des processus *bottom-up* via le système des neurones miroirs qui permet la simulation (Figure 8; Samson 2009). Ces processus *bottom-up* peuvent être modulés par des processus *top-down* sous-tendant la mobilisation de connaissances sociales, coûteux mais plus flexibles lors de situations complexes. Les désirs et croyances d'autrui seraient quant à eux attribués via les processus *top-down* qui permettent de raisonner sur les connaissances sociales, notamment sur les personnes, et de rappeler des événements passés. Les processus *top-down* seraient sous-tendus par des régions du réseau de la mentalisation telles que le mPFC et la TPJ. D'autres auteurs proposent que ces 2 systèmes seraient relativement indépendants. Cette proposition était motivée par l'observation selon laquelle l'activation du système des neurones miroirs et du réseau de la mentalisation est rarement observée en même temps (Chiavarino et al., 2012; Van Overwalle & Baetens, 2009). Les états mentaux pourraient ainsi être traités d'une façon différente par ces 2 réseaux (Chiavarino et al., 2012). Le système des neurones miroirs permettrait d'inférer les buts immédiats d'actions observées et leur implémentation ainsi que les conséquences de ces actions. Le système de la mentalisation serait impliqué dans les représentations des états mentaux qui sont à l'origine de ces actions, et dans le raisonnement sur les concepts ayant trait aux états mentaux. Ces deux systèmes permettraient la compréhension des actions à des niveaux différents de complexité, du but immédiat d'une action aux concepts abstraits entourant l'état mental (Chiavarino et al., 2012). Il a aussi été proposé que la modalité de présentation du stimulus social influence la mise en jeu de ces deux voies de TDE qui seraient complémentaires (Van Overwalle & Baetens, 2009). Le système des neurones miroirs serait

engagé lors de la perception de mouvements de corps de façon visuelle, auditive ou verbale alors que le système de la mentalisation serait sensible à la présentation abstraite d'un comportement sur lequel les inférences sont fondées et quand aucun mouvement biologique n'est perçu (Van Overwalle & Baetens, 2009). Cependant, les auteurs proposent que ces 2 systèmes ne soient pas totalement indépendants lors de l'attribution d'états mentaux dans des situations sociales. Ils soulignent qu'il pourrait y avoir une transition du système miroir vers le réseau de la mentalisation dans le cas de situations peu prototypiques ou lorsque les mouvements biologiques observés ne sont pas congruents avec le contexte car le système miroir ne suffirait pas pour réaliser les attributions d'états mentaux.

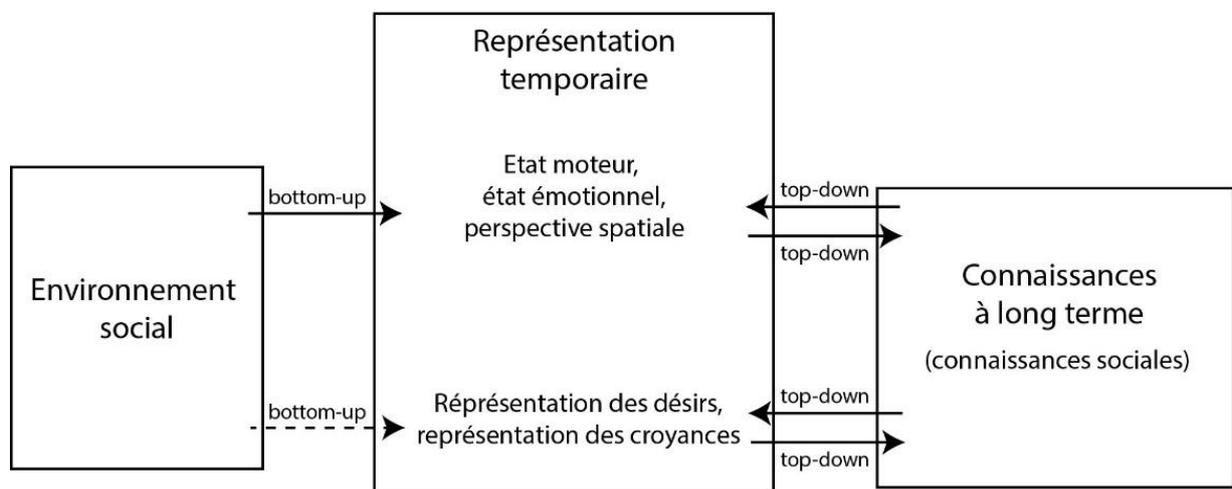


FIGURE 8 : MODELE DES PROCESSUS IMPLIQUES LORS DE LA REPRESENTATION DE L'ETAT MENTAL D'AUTRUI (D'APRES SAMSON 2009).

Dans leur modèle neurocognitif, Uddin et al. (2007) ajoutent que le système des neurones miroirs pourrait permettre un lien entre soi et les autres par le mécanisme de simulation et qu'ensemble les deux systèmes sous-tendraient les représentations sur soi et celles sur les autres. Le système des neurones miroirs permettrait un lien entre des aspects physiques de soi et autrui via des mécanismes de simulation motrice tandis que le système de mentalisation serait à la base de traitements de représentations de soi et d'autrui plus abstraites liées à des aspects psychologiques complexes (Uddin et al., 2007). Pour aller plus loin, Keysers & Gazzola (2007) affirment que, parmi le système de mentalisation, le vmPFC serait associé au traitement de son propre état mental tandis que le dmPFC

serait lié aux inférences de l'état mental des autres. Ces deux modèles théoriques ont mis en évidence l'importance de la distinction entre soi et l'autre dans la TDE et l'implication potentielle de l'interaction entre le système de mentalisation et des neurones miroirs pour soutenir cette distinction.

Dans des situations sociales de la vie quotidienne, à la différence des tâches classiques utilisées pour évaluer la TDE, les processus de raisonnement, d'utilisation de connaissances sur les personnes et les règles sociales sont mis en jeu de façon dépendante de l'encodage des indices perceptifs de l'environnement. Il est plausible que ces différents types d'informations sociales, sous tendus par les systèmes de mentalisation et des neurones miroirs, soient intégrés ensemble afin d'attribuer des états mentaux, mais que le format des tâches utilisées ne permette pas de mettre cette relation en évidence, soulignant à l'inverse une certaine indépendance entre les deux systèmes. La façon dont ces 2 systèmes interagissent est donc encore questionnée. De même, les régions cérébrales à l'interface entre les deux systèmes sont encore peu connues (Van Overwalle & Baetens, 2009).

2.3.2 Les régions cérébrales à l'interface entre les deux réseaux

Plusieurs hypothèses ont été formulées concernant les régions responsables de la communication entre le système des neurones miroirs et le réseau de la mentalisation. L'une d'elles avance que la connectivité entre l'IFG postérieur et le dmPFC serait à l'origine de l'interface entre les deux systèmes lors de l'attribution des états mentaux permettant au système des neurones miroirs de transmettre des informations sensorielles au système de mentalisation lorsqu'elles sont disponibles (Sperduti et al., 2014; Spunt & Lieberman, 2012a, 2012b; Uddin et al., 2007). Une autre propose que c'est la connectivité entre le précuneus et le lobule pariétal inférieur (Uddin et al., 2007) qui serait impliquée dans l'interaction entre les 2 systèmes soutenant la distinction entre les représentations liées à soi et à autrui (Jeon & Lee, 2018; Uddin et al., 2007). Compte tenu de sa connectivité avec le précuneus, appartenant au réseau de la mentalisation et avec l'IFG et le cortex moteur primaire qui appartiennent au système des neurones miroirs, l'insula antérieure a également été envisagée comme pouvant être à l'interface entre le réseau de la mentalisation et le système des neurones miroirs (Keysers & Gazzola,

2007; Molnar-Szakacs & Uddin, 2013). De par sa position au sein du réseau de la mentalisation et sa proximité spatiale avec le lobule pariétal inférieur qui appartient au système des neurones miroirs, la TPJ pourrait également avoir un rôle (Van Overwalle, 2009). Le vmPFC a également été proposé. Il agirait en lien avec le système des neurones miroirs dans les cas où autrui est perçu comme suffisamment similaire à soi pour mettre en place des mécanismes de simulation et permettrait de mettre en jeu 2 niveaux de simulation, l'un automatique fondé sur le système des neurones miroirs et l'autre contrôlé et volontaire fondé sur le vmPFC (Keysers & Gazzola, 2007). Molnar-Szakacs & Uddin, (2013) ont questionné les interactions entre le réseau du mode par défaut et le système des neurones miroirs et ont proposé des interactions fonctionnelles possibles entre les deux réseaux (Figure 9). De façon plus intégrative, ils proposent que ces interactions incluent des *hubs* hautement connectés tels que le précuneus et l'insula antérieure. Le précuneus serait connecté au mPFC et la TPJ appartenant au réseau de la mentalisation et aussi à l'insula antérieure. L'insula antérieure constituerait quant à elle un relais entre le précuneus, et l'IFG ainsi que le cortex prémoteur (Molnar-Szakacs & Uddin, 2013).

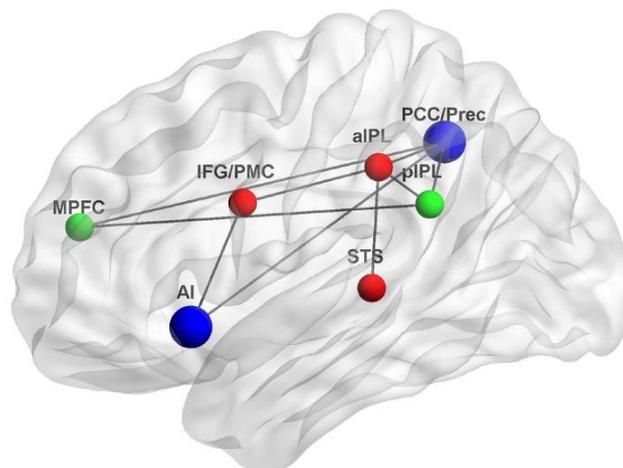


FIGURE 9 : CONNECTIVITES FONCTIONNELLES SOUS-TENDANT LES INTERACTIONS ENTRE LE RESEAU DU MODE PAR DEFAUT ET LE SYSTEME DES NEURONES MIROIRS (D'APRES MOLNAR-SZAKACS AND UDDIN 2013).

Bleu : nœuds d'interaction, rouge : nœuds du système des neurones miroirs, vert : nœuds du réseau du mode par défaut. AI : insula antérieure, alPL : lobule pariétal inférieur antérieur, IFG : gyrus frontal inférieur, mPFC : cortex préfrontal médian, PCC : cortex cingulaire postérieur, pIPL : lobule pariétal inférieur postérieur, PMC : cortex prémoteur, Prec : précuneus, STS : sillon temporal supérieur.

Pour résumer, le mPFC est une région clé de la TDE. Cette région, dont le rôle est encore discuté, est au cœur du réseau de la mentalisation qui sous-tend les processus de TDE, accompagnée de la TPJ, des pôles temporaux et du précuneus. Le système des neurones miroirs est un second réseau mis en évidence dans les études de la TDE, selon les modalités des tâches. Ces deux systèmes semblent sous-tendre des processus différents de TDE. En effet, le système de la mentalisation impliquerait des processus de raisonnement sur les états mentaux, en se fondant sur des concepts sociaux, tandis que le système des neurones miroirs sous-tendrait la simulation des états mentaux. Des interactions entre les deux systèmes ont été suggérées mais les modalités d'interactions, leurs intérêts fonctionnels ainsi que les régions spécifiquement à l'interface de ces deux systèmes sont encore discutés. Caractériser le rôle central du mPFC dans la TDE et dans le réseau de la mentalisation pourrait être une voie de compréhension du réseau cérébral sous-tendant les processus de TDE, à l'interface entre les deux systèmes. De plus, étant donné que l'interaction entre ces deux systèmes dépend des modalités de tâches utilisées, l'utilisation de tâches reflétant des situations sociales de la vie quotidienne, dans lesquelles divers indices de l'environnement interne et externe sont conjointement utilisés, pourrait faire émerger une dynamique d'interaction différente entre ces réseaux.

Chapitre 2 : La théorie de l'Esprit dans la vie quotidienne

Les interactions sociales de la vie quotidienne sont souvent non prototypiques et mènent à des attributions d'états mentaux, de façon plus ou moins explicite, fondées sur le contexte social. Ces attributions sont réalisées sur la base des éléments observables de l'environnement mais aussi sur des connaissances sur les relations, règles et normes sociales en général, des connaissances sur la ou les personnes en causes si celles-ci sont connues, ses propres motivations, etc... (Duclos et al., 2018). Dans ce cadre, il est fort probable que des processus de raisonnement et de simulation des états mentaux agissent de concert. Dans les interactions de la vie réelle, le contexte social entourant les processus de TDE module les attributions réalisées. La prise en compte du contexte social dans les tâches de TDE implique la mise en jeu de processus qui ne sont pas nécessairement mis en évidence dans les évaluations classiques de la TDE. La participation aux interactions sociales mais également leur observation impliquent l'individu qui réalise ces attributions d'états mentaux, imposant d'inhiber ses propres états mentaux cognitifs et affectifs afin de réaliser des attributions pertinentes. L'ambiguïté est également omniprésente dans les interactions sociales de la vie quotidienne, celles-ci n'étant pas, la plupart du temps, stéréotypées. Cette ambiguïté va moduler les prédictions faites lors de l'attribution d'états mentaux ainsi que la certitude qui lui est associée. Ainsi, le contexte de l'interaction sociale dans lequel l'état mental est attribué et ses répercussions sur celui qui réalise les prédictions doivent être pris en compte dans l'évaluation de la TDE. L'utilisation de tâches utilisant des situations sociales non prototypiques de la vie de tous les jours, impliquant des personnes réelles présentées de façon dynamique dans un contexte social, est nécessaire afin de caractériser précisément les processus mis en jeu ainsi que les mécanismes respectivement sous-tendus par les réseaux et régions impliqués dans la TDE et leurs interactions.

1 Importance du contexte social dans la théorie de l'Esprit

Les comportements sociaux sont indissociables des contextes dans lesquels ils sont produits. D'une part, un comportement prend son sens dans un contexte social particulier et, d'autre part, le sens d'un contexte social émerge en fonction des comportements sociaux des protagonistes (Figure 10). La

compréhension et l'interprétation de ces contextes reposent sur des connaissances sur les relations interpersonnelles et les règles de vie en société. Par exemple, une expression faciale présentée seule peut impliquer des états mentaux affectifs différents. De même, le sarcasme peut être mal interprété en l'absence de contexte social. En effet, le sarcasme se caractérise par une incongruence entre l'état mental exprimé verbalement et l'expression faciale ou la gestuelle affichée par l'orateur. Cette incongruence ne peut être résolue qu'en prenant en compte le contexte social incluant les connaissances sur la personne, les indices paralinguistiques comme la prosodie ainsi que les éléments de l'environnement et les interactions passées.



FIGURE 10 : EXEMPLE DU RÔLE DU CONTEXTE SOCIAL DANS LA COMPREHENSION DES ETATS MENTAUX (D'APRES IBANEZ AND MANES 2012)

Différentes études ont démontré l'influence des informations contextuelles sur la reconnaissance d'états mentaux affectifs à partir des expressions faciales. Ces études s'intéressaient plus particulièrement à des effets de congruence sur la reconnaissance d'émotions faciales par le biais de présentation de visages placés dans des contextes émotionnels. Ces contextes correspondaient à des postures corporelles ou à des scènes visuelles qui étaient congruentes ou incongruentes avec l'expression faciale exprimée (Aviezer et al., 2008, 2012). Certains auteurs ont montré que des expressions faciales identiques transmettaient des émotions de nature et même de valence et d'éveil

émotionnel différents selon le contexte. Aussi, la similarité entre l'émotion transmise par l'expression faciale et l'expression faciale habituellement associée au contexte affectif modulait le degré d'influence du contexte (Aviezer et al., 2008, 2012). Dans ce sens, plus la similarité perceptuelle était importante entre le visage observé et l'expression associée au contexte, plus il était facile de déterminer l'émotion transmise par le visage. Le contexte modulait aussi les patterns caractéristiques de fixation oculaire durant l'observation de visages exprimant des émotions, soulignant un effet du contexte sur les processus visuels mis en place précocement durant l'observation de scènes sociales (Aviezer et al., 2008). Des études ont aussi montré un effet du contexte sur les régions cérébrales engagées (Pelphrey & Morris, 2006; Vander Wyk et al., 2009, 2012).

La pertinence de porter son intérêt envers les liens entre la cognition sociale et le contexte situationnel a été souligné dès le début des années 2000 (Beer & Ochsner, 2006; Todorov et al., 2006). Cependant il existe encore très peu d'études dans le cadre de l'inférence d'états mentaux à ce jour. Par ailleurs, la littérature actuelle de la TDE comporte principalement des études ayant utilisé de tâches classiques dénuées de contextes sociaux riches et parfois éloignées des interactions habituelles de la vie réelle. Ces tâches impliquent souvent l'attribution d'états mentaux à partir de textes ou d'images non dynamiques, sur des personnages fictifs, à propos desquels très peu d'informations sont disponibles et sur la base de peu d'indices de l'environnement. De plus, l'attribution de l'état mental est très souvent réalisée en passant par une voie unimodale comme la perception ou le langage (Achim et al., 2013). Concernant l'effet du contexte sur l'inférence d'états mentaux, les études existantes se sont fondées sur des tâches impliquant des récits écrits sur des personnages, permettant de prédire un état mental (croyance ou désir) qui était en accord ou non, avec l'état mental exprimé par la suite par le personnage. Ces études ont souligné un rôle de la TPJ dans la prise en compte du contexte. Cette région montrait une activité plus importante lorsque l'état mental réel n'était pas en accord avec la prédiction réalisée (Lavoie et al., 2016; Saxe & Wexler, 2005). Le mPFC répondait aussi au besoin d'ajuster les prédictions d'états mentaux (Lavoie et al., 2016).

2 Modèles et régions cérébrales impliquées

Au cours de la dernière décennie, quelques modèles plus intégratifs plaçant le contexte social au centre des processus de TDE ont émergé. Ibanez & Manes, (2012) ont proposé un modèle mettant en avant les bases neurofonctionnelles de la TDE réalisée dans un contexte social (Figure 11). Ce modèle appelé *Social Context Network Model* consiste en un réseau incluant des régions frontales, insulaires et temporales. Les régions frontales, telles que les cortex orbitofrontal et préfrontal dorsolatéral (dlPFC), auraient pour fonction la prédiction de représentations sociales et la mise à jour des informations liées au contexte et leur utilisation pour formuler des prédictions. Cela serait réalisé grâce à l'intégration d'informations rappelées en mémoire provenant des lobes temporaux et envoyées vers les lobes frontaux. Ces régions temporales, incluant l'amygdale et la région hippocampique, interviendraient dans les associations entre le contexte social transmis dans l'environnement et un stimulus cible (les informations encodées en mémoire ou un indice de l'environnement). Enfin, le cortex insulaire permettrait de coordonner les informations de l'environnement interne et du contexte social externe pour formuler un état motivationnel et émotionnel.

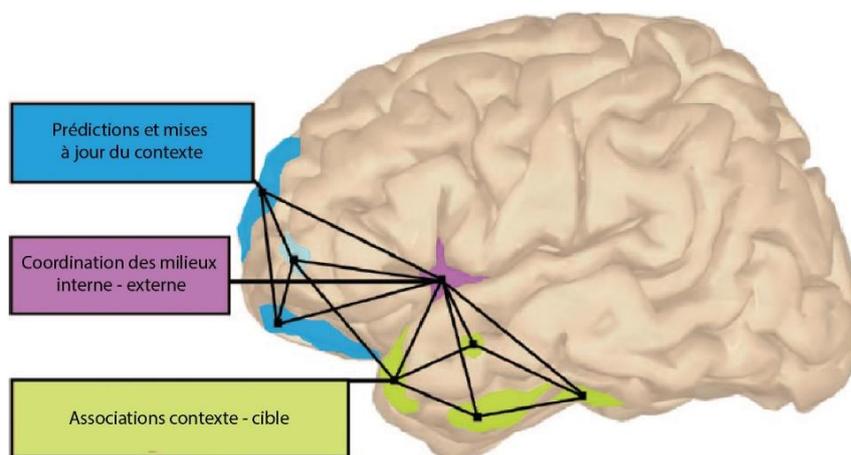


FIGURE 11 : MODELE DU RESEAU DU CONTEXTE SOCIAL (D'APRES IBANEZ AND MANES 2012)

Par ailleurs, le rôle de certaines régions dans l'encodage du contexte social a été souligné par des études en IRMf sur les régions activées lors d'incongruences entre un contexte social et des indices. Notamment, les régions de la TPJ droite (Saxe & Wexler, 2005) et du pSTS (Pelphrey & Morris, 2006) semblent des cibles privilégiées encodant ces processus. Ces régions étaient impliquées, que l'incongruence concerne une attente formée au préalable sur les désirs (Saxe & Wexler, 2005), le mouvement du regard (Pelphrey & Morris, 2006), l'expression faciale émotionnelle (Zucker et al., 2011), ou une action dirigée vers un but (Lavoie et al., 2016; Vander Wyk et al., 2012). D'autres régions étaient retrouvées de façon moins systématique dont l'IFG (Zucker et al., 2011), le mPFC, le gyrus temporal moyen et l'hippocampe (Lavoie et al., 2016).

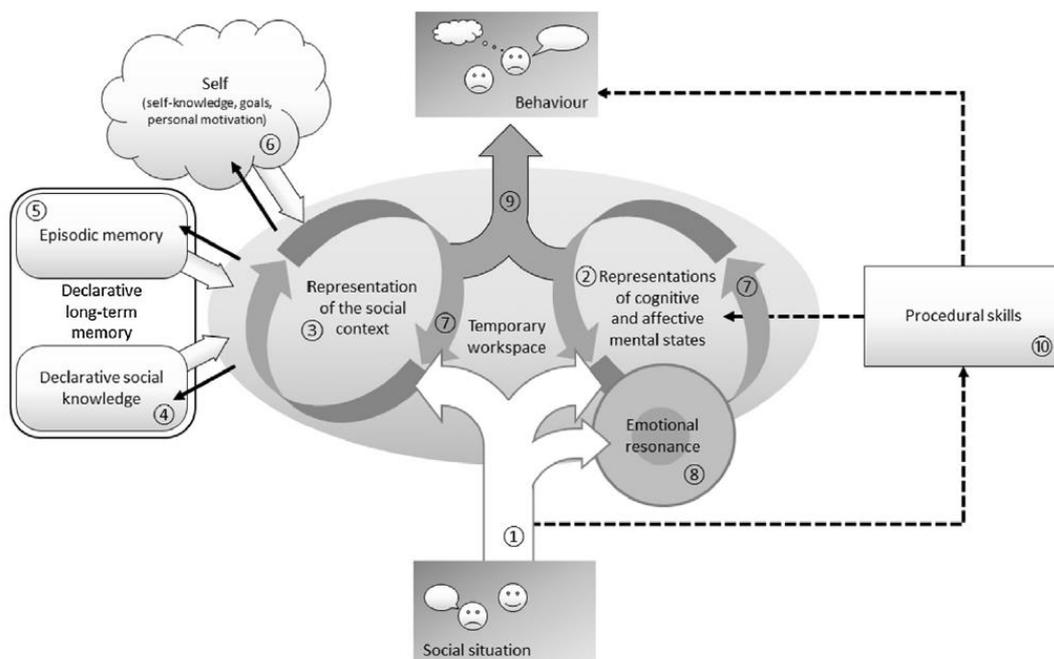


FIGURE 12 : PROCESSUS COGNITIFS IMPLIQUES DANS LA PRODUCTION ET LA COMPREHENSION DE COMPORTEMENTS DANS UNE SITUATION SOCIALE (D'APRES DUCLOS ET AL. 2018)

Deux autres modèles, tentant d'expliquer les processus cognitifs impliqués durant l'attribution d'états mentaux en contexte social, ont été proposés. Le modèle proposé par Duclos et al., (2018) a pour but de souligner les processus cognitifs pouvant être mis en jeu dans la sélection, la production ou la

compréhension d'un comportement dans une situation sociale (Figure 12). Les auteurs soulignent l'importance de l'intégration de nombreux processus de bas et de haut niveau en lien avec le contexte social. Cela implique des processus perceptifs qui permettraient tout d'abord la représentation d'états mentaux d'autrui en mettant en jeu des processus de TDE de bas niveau et en utilisant les éléments du contexte social, stockés temporairement en mémoire. Ensuite, les connaissances sociales et épisodiques en lien avec le contexte seraient recrutées, et des processus en lien avec le self seraient aussi mis en jeu. L'ensemble de ces processus permettrait de mettre à jour les représentations stockées temporairement via des processus de raisonnement. Ces représentations seraient aussi influencées par la résonance émotionnelle provoquée par la situation sociale. L'ensemble de ces éléments de l'environnement externe et interne seraient mis en jeu et intégrés, aboutissant à la compréhension des comportements sociaux. Achim et al., (2013) ont quant à eux souligné le fait que la TDE en contexte social nécessitait l'intégration d'informations provenant de différentes sources. Cela permettrait de mettre à jour en continu les représentations, en fonction de l'évolution du contexte social. Parmi ces sources d'informations, les informations perceptives proviennent de l'environnement social, tandis que les informations conceptuelles fondées sur des connaissances proviennent d'événements passés encodés en mémoire sur les personnes ou les contextes associés. De même, ces informations pourraient être acquises par deux voies différentes, le langage ou la perception. Ces deux modèles mettent en avant l'importance de l'acquisition d'informations provenant de diverses sources de l'environnement social, et de leur intégration afin de produire des représentations adaptées des états mentaux.

3 Les tâches reflétant des situations sociales de la vie quotidienne

3.1 Tâches existant dans la littérature

Il existe quelques paradigmes permettant d'évaluer les habiletés de TDE et présentant des stimuli proches de ceux rencontrés dans la vie quotidienne. L'épreuve des faux pas sociaux (Stone et al., 1998)

présente des situations sociales sous forme de courts textes dans lesquels un faux pas social a pu être commis. Dans les cas où un faux pas est commis, un des protagonistes tient un discours qui n'est pas approprié au contexte social et blesse quelqu'un de façon non intentionnelle. La tâche consiste à détecter les situations dans lesquelles un faux pas est commis et à expliquer en quoi il consiste et pourquoi ce n'est pas approprié, déterminer l'émotion ressentie par la victime de la maladresse et attribuer un état mental cognitif au personnage réalisant le faux pas. Bien que la réalisation de cette tâche requière la prise en compte du contexte social, le faux-pas en lui-même n'est pas toujours spécifique d'un contexte social, comme par exemple confondre une petite fille avec un petit garçon. De plus, cette épreuve sous forme de textes ne rend pas compte de la dynamique des interactions sociales réelles.

Certaines épreuves représentent des personnages réels placés dans des situations sociales sous format dynamique. Le sous-test d'inférence sociale de la batterie *The Awareness of Social Inference Test* (TASIT) permet d'évaluer la capacité à utiliser les stimuli contextuels afin de comprendre les interactions sociales entre des personnages (McDonald et al., 2003). Cette tâche implique d'utiliser des indices sociaux sous forme d'informations verbales et visuelles. Pour cela, des vidéos de conversations entre des personnages présentant des communications, dans lesquelles le personnage est sincère et pense ce qu'il dit, ou au contraire est sarcastique, c'est à dire que le personnage pense l'inverse de ce qu'il dit et souhaite que son interlocuteur comprenne ce qu'il pense réellement, sont présentées. Les participants doivent répondre à des questions sur les émotions, pensées, ou intentions des personnages et sur la signification de leurs remarques. Cette tâche a l'avantage d'être normée de l'adolescent de 13 ans à la personne âgée de plus de 75 ans.

Le *Movie for the Assessment of Social Cognition* (MASC) permet également d'évaluer l'attribution d'états mentaux lors d'échanges entre des personnages dans des situations sociales (Dziobek et al., 2006). Cette tâche est présentée sous forme de courtes vidéos représentant des interactions sociales entre 4 personnages au cours d'un dîner. Les échanges impliquent notamment des fausses-croyances, des sarcasmes, des faux pas ou encore des mensonges. L'attribution des pensées, intentions ou

émotions nécessite de prendre en compte les indices verbaux ou visuels pertinents. La vidéo, arrêtée à différents moments, est accompagnée de questions sur les états mentaux des personnages auxquels les participants doivent répondre en choisissant une réponse parmi les 4 proposées. Dans ce test différents types d'indices sociaux (langage et expression faciales) sont utilisés et différents types d'états mentaux (affectif ou cognitif) doivent être inférés. Le format de réponse à choix multiple permet de déterminer si les erreurs sont liées à un manque d'inférence, une interprétation excessive ou erronée des états mentaux. Certaines études ont également utilisé des extraits de films cinématographiques (Goodkind et al., 2015) ou de séries télévisées (Halberstadt et al., 2011) afin d'évaluer les habiletés de TDE en se basant sur des stimuli réalistes.

La *Dynamic Inference Task* (DIT), dans laquelle les participants sont impliqués directement dans l'interaction sociale à travers des vidéos, a été développée afin de se rapprocher encore plus d'interactions sociales réalistes (A. Henry et al., 2021). Dans cette tâche, des informations contextuelles sont fournies et la direction du regard du personnage de la vidéo est manipulée afin de contrôler le degré d'implication du participant dans l'interaction. Les vidéos représentent des personnages expliquant une expérience vécue qui a provoqué ou non une émotion chez eux. Les participants doivent décider si l'affirmation qui leur est proposée à la fin de chaque vidéo correspond ou pas, à la situation présentée.

Comme souligné dans les modèles cognitifs présentés dans la partie précédente, les situations sociales de la vie réelle sont caractérisées par des interactions dynamiques en temps réel durant lesquelles nous réalisons des attributions d'état mentaux en se basant sur diverses sources d'informations (Achim et al., 2013; Duclos et al., 2018). Les tâches qui se rapprochent de situations sociales réalistes possèdent par conséquent des caractéristiques particulières. Les informations en « temps réel » visuelles telles que la gestuelle, les mouvements corporels, et les expressions faciales mais aussi verbales telles que la communication langagière ou la prosodie sont constamment encodées puis mises à jour au cours des interactions. Afin de se rapprocher de situations sociales de la vie quotidienne, les épreuves de TDE nécessitent donc de présenter les stimuli sous forme dynamique et

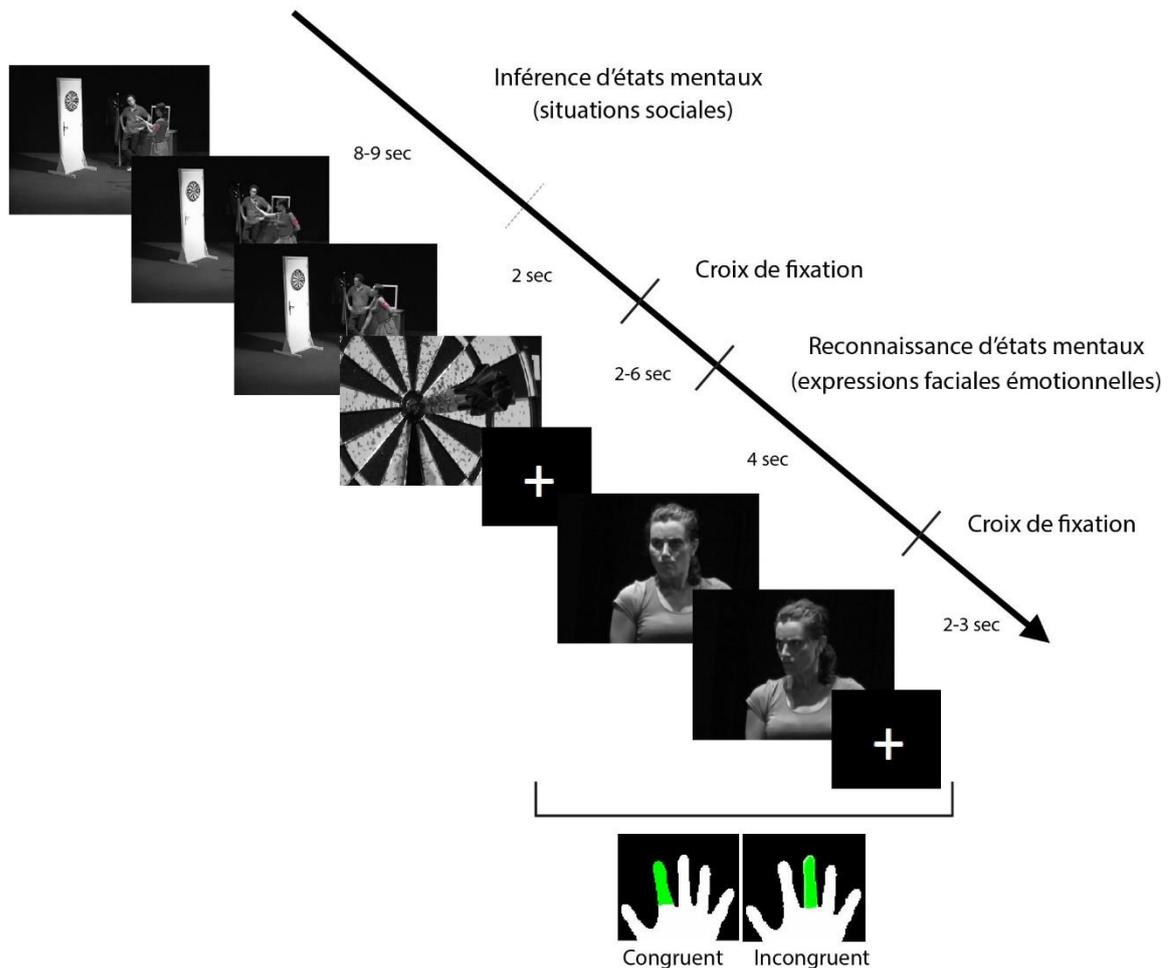
réaliste. Leur présentation sous forme de vidéos permet cela. De plus, la présentation de personnes réelles, plutôt que de personnages fictifs sous forme de cartoons ou d'entités non humaines est importante (Achim et al., 2013). Par ailleurs, les informations acquises des expériences passées rappelées en mémoire, comme les connaissances sur les personnes, ou sur les concepts sociaux sont utilisées lors d'interactions sociales de la vie quotidienne. Par conséquent, la présentation de stimuli sociaux riches, incluant un lieu, des connaissances sur les différents éléments impliqués dans l'interaction, et les personnes sont nécessaires.

3.2 L'épreuve de Pierre et Marie : évaluation des habiletés de théorie de l'Esprit affective en contexte social

La tâche de Pierre et Marie est une épreuve originale évaluant les habiletés de TDE affective, développée au sein de l'UMR-S 1077 Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (Figure 13). Durant cette tâche, les participants regardent des vidéos muettes en noir et blanc impliquant deux personnages, Pierre et Marie. Ces vidéos mettent en scène les deux personnages, présentés comme étant colocataires, dans 5 lieux différents (l'entrée, le salon, le jardin public, la cuisine et le bureau). La tâche consiste en 120 essais composés chacun de deux vidéos présentées successivement. La première vidéo, appelée inférence d'états mentaux, dure entre 10 et 11 secondes, et représente des interactions entre Pierre et Marie, qui provoquent chez l'un d'eux un état mental affectif ou l'état neutre. Ce personnage, identifié grâce à un brassard rose, est la cible de l'inférence. La deuxième vidéo consiste en un cadrage englobant le visage et le buste du personnage portant le brassard rose dans la vidéo l'ayant précédée. Dans cette partie, appelée reconnaissance d'états mentaux et d'une durée de 4 secondes, les participants observent l'expression faciale émotionnelle de Pierre ou Marie. Durant chacune de ces parties, les participants sont invités à penser à l'état mental ressenti par le personnage au brassard rose. L'émotion exprimée par le personnage durant la partie reconnaissance correspond à l'émotion ressentie durant la partie inférence dans la moitié des cas, et n'y correspond pas dans l'autre moitié. A la fin de chaque essai, les participants sont amenés à réaliser un jugement de congruence entre les émotions ressenties dans les parties inférence et reconnaissance d'états

mentaux. Ils doivent déterminer si l'émotion transmise par le visage correspond ou ne correspond pas à la situation l'ayant précédée.

a)



b)



Marie

Pierre

c)



Salon

Entrée

Cuisine

Parc

Bureau

FIGURE 13 : TACHE ORIGINALE DE PIERRE ET MARIE. A) DESIGN, B) LES PERSONNAGES, C) LES LIEUX

Les émotions qui peuvent être ressenties par les personnages dans les deux parties sont la surprise, la colère, la fierté et l'embarras (Figure 14). Dans certaines vidéos, les interactions ne provoquent pas d'émotion, ou aucune émotion n'est exprimée par le visage du personnage. Dans ce cas l'état neutre doit être attribué. Le design de l'épreuve de Pierre et Marie s'appuie sur un cadre plutôt catégoriel des émotions qui distingue des catégories d'émotions parmi lesquelles, la complexité, qui différencie les

émotions basiques des émotions complexes (Ekman et al., 1972). Les émotions basiques telles que la joie, la peur ou bien le dégoût, contrairement aux émotions complexes, seraient universelles, innées et exprimées de façon prototypique (Ekman & Friesen, 1976). Parmi les émotions complexes, on trouve les émotions *self-consciousness* comme la honte, la pitié ou la culpabilité. Ces émotions seraient construites culturellement et peuvent être ressenties et comprises seulement lorsqu'elles sont ancrées dans un contexte social. Ces émotions, qui émergent par le regard des autres sur soi, nécessitent une conscience de soi et des personnes autour et jouent un rôle important dans les interactions sociales et dans les comportements sociaux, notamment en lien avec les règles et normes régissant le monde social. C'est pourquoi elles sont considérées comme plus complexes que les émotions de base. Les émotions composant la tâche de Pierre et Marie ont été sélectionnées afin de présenter deux émotions basiques (la surprise et la colère) et deux émotions *self-consciousness* (la fierté et l'embarras). Au sein de chacune de ces catégories d'émotions, l'une est de valence positive (la surprise et la fierté) et l'autre est de valence négative (la colère et l'embarras). Ce design permet de croiser les catégories « complexité » et « valence » au sein des différentes émotions.

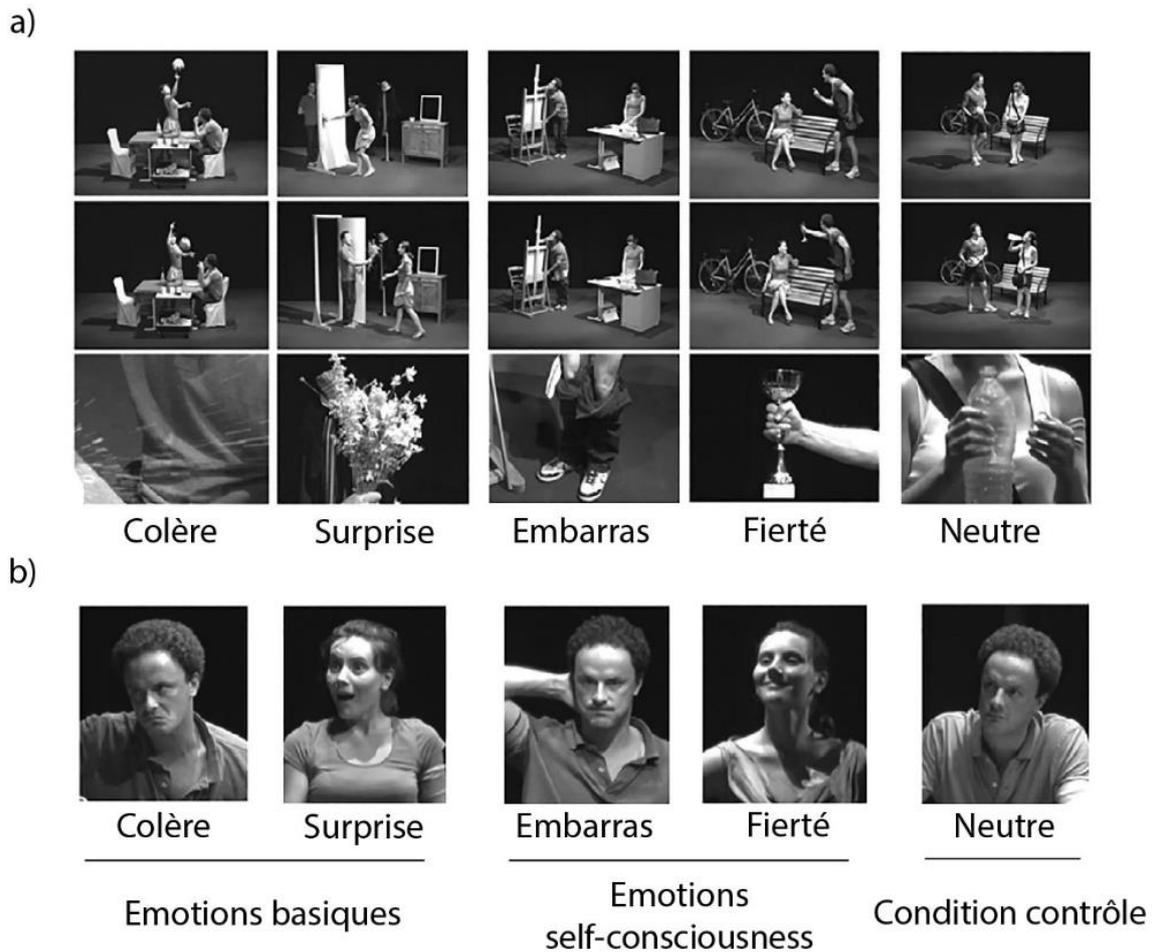


FIGURE 14 : EXEMPLES DE A) SITUATIONS SOCIALES ET B) EXPRESSIONS FACIALES EMOTIONNELLES, POUR LES 5 ETATS MENTAUX DANS LA TACHE DE PIERRE ET MARIE (Caillaud et al., 2020)

L'exploration de ces résultats chez les volontaires sains a fait l'objet d'une publication en 2020 (Caillaud et al., 2020). Cette étude ciblant les régions cérébrales impliquées dans l'attribution d'émotions chez des volontaires sains jeunes a permis de valider l'épreuve de Pierre et Marie en IRMf d'activation (Caillaud et al., 2020). Dans ce travail, les auteurs ont manipulé le type d'attribution d'états mentaux (inférence et reconnaissance d'états mentaux), le type d'émotion (basique, complexe et neutre) ainsi que la congruence entre l'émotion ressentie durant l'inférence et la reconnaissance (congruent et incongruent). Le réseau de la TDE a été mis en évidence quels que soient le type d'émotion et le type d'attribution. De plus, durant l'inférence d'émotions, la TPJ droite était plus recrutée pour attribuer des émotions *self-consciousness* que pour les émotions basiques, suggérant que la complexité de l'émotion inférée module le réseau cérébral recruté.

4 Des processus particuliers sont associés à la théorie de l'Esprit dans la vie quotidienne

4.1 L'implication des personnes évaluées dans les interactions sociales

L'utilisation d'épreuves impliquant un contexte social réaliste et dynamique induit une implication plus importante du participant dans la tâche réalisée et la mise en jeu de processus supplémentaires par rapport à ceux requis lors de tâches classiques de TDE. Des études ont récemment souligné l'importance de l'illusion d'implication dans des interactions sociales afin d'étudier les mécanismes mis en jeu lors de l'attribution d'états mentaux (A. Henry et al., 2021; Redcay & Schilbach, 2019). Allant encore plus loin dans cette notion d'implication, ces auteurs ont souligné l'utilité de la notion d'engagement, qui correspond à l'impression qu'une personne est en interaction directe avec le participant, dans les critères d'évaluation des interactions sociales (A. Henry et al., 2021; Redcay & Schilbach, 2019). Selon eux, cet engagement peut être provoqué par la perception d'indices communicatifs, transmis par la direction du regard ou la gestuelle, par le biais de vidéos engageant le participant dans une interaction perçue (Redcay & Schilbach, 2019). Ces affirmations sont soutenues par des travaux montrant que l'illusion d'implication des individus dans les interactions sociales peut moduler l'activité des systèmes des neurones miroirs et du réseau de la mentalisation et leur interaction (Ciaramidaro et al., 2014), démontrant l'importance de susciter l'engagement des participants en les positionnant dans une perspective à la 2^{nde} personne durant les interactions sociales perçues.

L'engagement des participants dans les situations sociales peut entraîner la mise en jeu de différents processus. Cela peut entraîner une plus forte résonance cognitive ou émotionnelle chez le participant, chez qui les situations sociales vont provoquer des réactions. En effet, l'engagement dans des interactions sociales peut provoquer un état affectif ou cognitif, qui entre en interaction avec l'état interne de l'agent. Un effet de résonance émotionnelle a été souligné par les résultats de la littérature montrant un biais égocentrique qui correspond à la tendance à attribuer à autrui son propre état mental lors de l'attribution d'états mentaux. Ce phénomène a été mis en évidence dans le cas de la

TDE affective par l'induction préalable d'une émotion, suivie de l'attribution d'un état mental affectif à autrui. Ce biais est présent de façon prépondérante chez les enfants (Steinbeis et al., 2015) et subsiste de façon moins marquée chez les adultes (Silani et al., 2013; Steinbeis et al., 2015; Steinbeis & Singer, 2014). Des études ont montré que l'activation du gyrus supramarginal et sa connectivité avec le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) étaient impliqués dans la diminution de ce biais égocentrique (Silani et al., 2013; Steinbeis et al., 2015).

L'engagement des participants dans les tâches proches de situations de la vie quotidienne peut également provoquer une implication cognitive plus importante, entraînant les participants à se placer en tant qu'acteur dans la tâche et notamment dans les interactions. Cela peut entraîner une prise de perspective qui se caractérise par le fait que les participants développent leur propre état mental cognitif (croyance, connaissance, désir) face à des situations sociales. Le degré d'implication des individus dans la tâche peut moduler la saillance de son propre état mental. Le degré d'inhibition de sa propre perspective nécessaire lors de l'attribution d'un état mental à autrui sera d'autant plus important que les individus auront un sentiment d'engagement dans la tâche. Ce phénomène de biais égocentrique cognitif lors de l'attribution d'états mentaux à autrui a été caractérisé depuis de nombreuses années chez des sujets sains (Birch & Bloom, 2004; Epley et al., 2004). Des tâches adaptées de fausses-croyances proposées à des patients atteints de lésions cérébrales ont permis de montrer que l'inhibition de sa propre perspective et le raisonnement sur les états mentaux d'autrui reposeraient sur des processus cognitifs différents ayant des substrats cérébraux distincts (D. Samson, 2009; D. Samson et al., 2005). Le patient WBA, chez lequel des lésions frontales de l'IFG ont été mises en évidence, était incapable de réaliser une tâche classique de fausses-croyances dans laquelle l'inhibition de sa propre perspective pour attribuer un état mental à autrui est indispensable alors que ses performances étaient comparables à celles des sujets sains dans une version modifiée de l'épreuve où l'inhibition de sa propre perspective n'était pas requise (D. Samson, 2009; D. Samson et al., 2005). L'implication de la partie antérieure de l'IFG dans l'inhibition de sa propre perspective lors de l'attribution d'états mentaux a été également observée dans des études en IRMf réalisées chez des

sujets sains (Hartwright et al., 2015; Van der Meer et al., 2011). Son implication serait peu spécifique de stimuli sociaux. Cette région est, en effet, aussi impliquée dans l'inhibition motrice (Van der Meer et al., 2011) et l'inhibition de réponses de façon plus générale (Aron et al., 2014). Il a aussi été proposé que cette région ne soit pas spécifiquement impliquée dans les réponses d'inhibition mais que cela soit un cas particulier en lien avec son rôle plus général dans la détection d'indices saillants en lien avec la tâche en cours (Hampshire et al., 2010).

4.2 L'ambiguïté est omniprésente dans les situations sociales de la vie quotidienne

4.2.1 L'incertitude, une caractéristique clé des attributions d'états mentaux

La TDE repose sur l'inférence d'états mentaux non observables sur la base d'indices de l'environnement par un agent avec ses expériences passées, ses connaissances et ses motivations (Duclos et al., 2018). Très fréquemment, lors des interactions sociales de la vie quotidienne, les situations ne sont pas stéréotypées et peuvent même être ambiguës. Dans certains cas, des informations utiles pour attribuer un état mental de façon certaine ne sont pas disponibles directement dans l'environnement social. De plus, contrairement aux tests évaluant la TDE qui laissent le choix entre plusieurs propositions parmi lesquelles le sujet doit reconnaître l'état mental supposé d'une personne, l'attribution d'états mentaux dans la vie réelle repose sur des prédictions plus ou moins probables. L'incertitude est donc omniprésente dans les situations sociales (FeldmanHall & Shenhav, 2019), et peut influencer la nature des inférences des états mentaux d'autrui. L'incertitude est influencée par l'environnement social mais peut aussi dépendre de l'agent qui attribue l'état mental. Le format actuel des épreuves de TDE utilisant des situations stéréotypées, souvent dénuées de contexte social (Achim et al., 2013), ne permet pas de prendre en compte cette notion d'incertitude. De façon surprenante, alors que l'incertitude est intrinsèque aux situations sociales, très peu d'intérêt a été porté envers les mécanismes comportementaux et les bases neurales associés à la notion d'incertitude dans le domaine de la TDE (Rusch et al., 2020).

4.2.2 Une définition floue de l'incertitude sociale

Il est important de souligner qu'une zone d'ombre subsiste quant à la définition de l'incertitude sociale pour laquelle il n'existe pas de consensus (Anderson et al., 2019). Participant à ce flou autour de la définition de l'incertitude, la notion exacte à laquelle il est fait référence n'est pas toujours explicitée dans les études.

Par analogie avec la littérature fondée sur la prise de décision, l'incertitude peut être divisée en deux construits, le risque (ou incertitude attendue) lié aux éléments de l'environnement non contrôlables et l'ambiguïté (ou estimation d'incertitude) qui correspond au manque de connaissances et peut être réduite par l'obtention d'informations supplémentaires (Isoda & Noritake, 2013). L'incertitude sociale a été définie à différents niveaux allant du traitement perceptif qui correspond à l'incertitude sur les caractéristiques de stimuli de l'environnement, à la prédiction d'événements futurs. Cela représente différentes variables pour lesquelles l'incertitude peut être évaluée (Bach & Dolan, 2012; FeldmanHall & Shenhav, 2019; Rusch et al., 2020). Les auteurs soulignent que toutes ces formes d'incertitude semblent influencer le comportement (Bach & Dolan, 2012). Il a été proposé que l'incertitude serait un état mental constituant une expérience subjective des humains correspondant à une forme de métacognition consistant à savoir qu'on ne sait pas (Anderson et al., 2019). En lien direct avec la TDE, Rusch et al. (2020) ont proposé que l'incertitude sociale correspondrait à l'incertitude sur les actions d'un agent car leurs états mentaux et comportements futurs sont inconnus. D'autres auteurs ont proposé que l'incertitude sociale correspondrait à l'importance avec laquelle l'impossibilité d'une personne à prédire précisément ses comportements futurs dépend elle-même de l'incertitude sur les états et actions d'autrui (FeldmanHall & Shenhav, 2019). Pour d'autres, l'incertitude représente la précision avec laquelle une prédiction peut être générée en se fondant sur l'information disponible (Bach & Dolan, 2012). Une caractéristique commune à ces différentes définitions repose sur le fait que l'incertitude est d'autant plus importante qu'un stimulus évoque de prédictions surtout quand ces prédictions ont des probabilités proches (FeldmanHall & Shenhav, 2019). Afin de concilier ces différentes propositions de la littérature, nous proposons de définir ici l'incertitude comme la précision

avec laquelle des prédictions de comportements futurs sont réalisées. Cette précision dépendrait du niveau d'informations disponibles à l'état actuel provenant de l'environnement interne mais aussi externe.

4.2.3 L'incertitude modélisée dans le cadre de l'inférence bayésienne

Depuis une dizaine d'années, des travaux évaluant les bases comportementales et cérébrales de l'incertitude dans la TDE ont commencé à émerger. Dans la théorie du cerveau bayésien, le cerveau est considéré comme un système bayésien qui réalise des prédictions sur les événements futurs en se basant sur les connaissances actuelles. Par analogie avec le domaine de la prise de décision, il a été proposé que les prédictions plus ou moins certaines d'états mentaux peuvent être opérationnalisées par un cadre Bayésien (FeldmanHall & Shenhav, 2019). Selon l'inférence Bayésienne, l'incertitude est déterminée par une combinaison d'informations disponibles et de connaissances acquises antérieurement (FeldmanHall & Shenhav, 2019). Tout d'abord, l'information acquise (fonction *prior*) est utilisée pour réaliser une prédiction sur un événement futur (c'est-à-dire un comportement) (Figure 15). De nouvelles informations sont rendues disponibles dans l'environnement (fonction *likelihood*), et celles-ci sont confrontées à la prédiction antérieure afin de la mettre à jour (fonction *posterior*). Cette mise à jour est convertie en erreur de prédiction, qui représente la distance entre la prédiction (le comportement attendu) et le comportement réellement observé. Dans les modèles bayésiens, l'incertitude est modélisée de telle sorte qu'elle module la probabilité des différentes prédictions ainsi que l'erreur de prédiction. Des études ont montré que la mise à jour des prédictions sur les états mentaux d'autrui suivrait des principes bayésiens indiquant que la prise en compte de l'incertitude par le comportement humain est bien expliquée par ces modèles de prédiction (Behrens et al., 2008; De Martino et al., 2017; Yoshida et al., 2010).

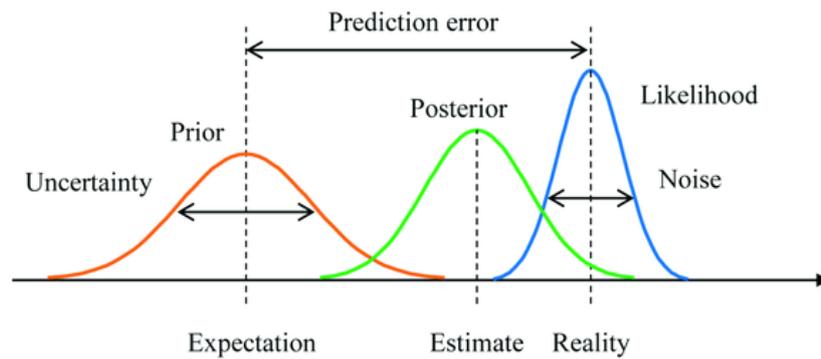


FIGURE 15 : PRINCIPE DE L'INFERENCE BAYESIENNE (D'APRES YANAGISAWA, KAWAMATA, AND UEDA 2019)

4.2.4 L'apport des modèles computationnels dans l'étude de l'incertitude sociale

De rares études ont été menées sur les substrats comportementaux et cérébraux de l'incertitude lors des inférences sociales. La plupart ont été basées sur des modèles Bayésiens de prédiction d'états mentaux en utilisant l'analogie avec la littérature sur la prise de décision. Ces études ont appliqué des modèles d'apprentissage par renforcement pour modéliser l'attribution d'états mentaux (Rusch et al., 2020). Ces modèles consistent en l'apprentissage par des expériences successives des actions à réaliser (des prédictions dans le cas de la TDE) afin de minimiser les erreurs de prédictions et d'augmenter les potentielles récompenses. La plupart du temps, les tâches proposées pour évaluer les habiletés de TDE dans ces études et l'incertitude associée consistaient en la réalisation d'un choix entre deux propositions en prenant en compte la récompense associée aux différents choix, la prédiction de la réponse correcte en se basant sur les essais précédents, le conseil d'un agent ainsi que la confiance qu'ils plaçaient dans le conseil de l'agent (Behrens et al., 2008; De Martino et al., 2017; Diaconescu et al., 2017; Reiter et al., 2017; Zhang & Gläscher, 2020). Une autre tâche consistait en un jeu stratégique impliquant de prédire le comportement futur d'un adversaire (Yoshida et al., 2010). Ces études ont montré une implication du mPFC, dans sa partie plutôt dorsale, dans l'encodage de l'incertitude parmi les différentes régions cérébrales mises en jeu (Behrens et al., 2008; De Martino et al., 2017; Isoda & Noritake, 2013; Yoshida et al., 2010).

Dans ces études, l'incertitude rapportée par les participants, aussi appelée jugement de confiance, était associée à l'erreur de prédiction liée à la confiance envers les conseils de l'agent. Il est important de noter que l'ensemble des designs expérimentaux employés évaluaient une forme d'incertitude subjective inhérente à la personne qui réalise l'inférence et correspondant au jugement du participant de sa propre confiance ressentie lors des inférences sociales. Cette forme d'incertitude englobe à la fois l'incertitude associée à l'ambiguïté de la situation sociale et aussi d'autres processus de métacognition liés à sa propre propension à douter et à l'évaluation que l'on fait de ses propres performances. Une seule étude à notre connaissance a évalué les substrats cérébraux de l'incertitude liée aux éléments externes de l'environnement que l'on appellera incertitude objective (Jenkins & Mitchell, 2010). Dans cette étude, les participants devaient attribuer des préférences ou des croyances à des personnages à partir de la lecture d'histoires ambiguës ou non ambiguës concernant l'état mental du personnage. Ces auteurs ont souligné que le vmPFC et le dmPFC étaient plus activés lors des attributions incertaines que certaines, quel que soit l'état mental attribué (Jenkins & Mitchell, 2010). L'ensemble de ces travaux concernent spécifiquement la TDE cognitive mais, à notre connaissance, aucune étude ne porte sur les mécanismes associés à l'incertitude lors de l'attribution d'états mentaux affectifs.

4.2.5 L'incertitude n'a pas été étudiée dans la théorie de l'Esprit affective

La TDE affective consiste en l'attribution d'états mentaux affectifs à soi ou à autrui tels que des émotions. Les facteurs à l'origine de l'incertitude pourraient être différents de ceux influençant l'attribution d'états mentaux cognitifs. Des travaux évaluant le ressenti des émotions ont en effet montré que lorsque l'expression du ressenti émotionnel n'était pas contraint, comme cela est le cas dans beaucoup de tâches utilisées afin d'évaluer le ressenti émotionnel, les états mentaux ressentis pouvaient être composés de multiples émotions (Grossmann et al., 2016; Lettieri et al., 2019). Par exemple, une personne qui reçoit un diplôme peut ressentir un mélange de joie et de fierté mais aussi de nostalgie des années passées à étudier. Il a récemment été confirmé que les émotions ressenties

dans un délai d'une minute sont bien prédites par un modèle d'occurrence d'émotions multiples (Lettieri et al., 2019; Thornton & Tamir, 2017). De nombreuses études ont même proposé l'existence d'états émotionnels mixtes, aussi appelé dialectisme émotionnel, consistant à ressentir des émotions à valence positive et négative (comme la joie et la tristesse, Larsen, McGraw, and Cacioppo 2001) au même moment (Grossmann et al., 2016; Larsen et al., 2001; Quoidbach et al., 2014; Trampe et al., 2015). Cela a été confirmé par une méta-analyse récente, soulignant l'existence robuste et consistante entre les différents types d'émotions de l'expérimentation d'émotions mixtes (Berrios et al., 2015).

Le nombre d'émotions composant un état mental et l'étendue avec laquelle ces émotions sont vécues sont deux facteurs qui influenceraient positivement la complexité de l'état mental (Grossmann et al., 2016; Quoidbach et al., 2014). Aussi, il a été affirmé que plus un stimulus évoque de prédictions, plus l'attribution de l'état mental est incertaine, et cette incertitude est d'autant plus importante que les prédictions sont considérées comme ayant des probabilités similaires (FeldmanHall & Shenhav, 2019). Il peut alors être proposé que cette complexité émotionnelle, qui dépend du nombre d'émotions expérimentées à un moment donné et de leur intensité, mène à une forme d'incertitude lors de l'attribution d'états mentaux. Cependant, des recherches sont nécessaires afin de mieux comprendre comment l'incertitude est prise en compte lors de l'attribution d'états mentaux affectifs.

Chapitre 3 : Modifications de la théorie de l'Esprit en lien avec le lobe frontal au cours du vieillessement et dans la démence frontotemporale

Des modifications du comportement social ont été observées dans certaines pathologies neurodégénératives comme les dégénérescences lobaires frontotemporales. Ces observations cliniques ont amené à étudier les habiletés de cognition sociale dans ces affections, et ont permis de souligner des troubles marqués de TDE dans la démence frontotemporale. Les études en neuroimagerie chez ces patients ont permis de relier les atteintes de l'intégrité du lobe frontal aux déficits de TDE observés, permettant d'explorer la structure et la fonction de différentes régions impliquées dans la TDE par le biais d'études de perte de fonction. Des formes familiales de démence frontotemporale ont été mises en lien avec la mutation de gènes, permettant aujourd'hui d'étudier les modifications cognitives et cérébrales dans la phase présymptomatique de la maladie. Chez des sujets âgés sains, des modifications subtiles des habiletés de TDE ont également été montrées et mises en lien avec l'atrophie du lobe frontal. Les études menées dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale ou chez des personnes âgées permettent de caractériser les modifications chez des personnes n'ayant pas d'atteintes majeures de la TDE ou des structures cérébrales. Dans ces populations, il est possible d'examiner l'évolution des habiletés de TDE ainsi que d'observer le fonctionnement en réseau des différentes régions cérébrales impliquées. De plus, la réalisation de tâches cognitives complexes est possible chez ces personnes, à la différence de patients montrant des troubles cognitifs marqués. Ces groupes d'étude permettent d'avancer dans la compréhension des liens entre les mécanismes de TDE et leurs substrats cérébraux.

1 Les modifications de théorie de l'Esprit sont associées aux régions frontales dans le vieillissement

1.1 Les habiletés de théorie de l'Esprit sont modifiées chez les individus âgés

Les travaux concernant les habiletés de TDE des personnes sans troubles neurologique ou psychiatrique ont émergé à partir du début des années 2000. Bien qu'initialement controversées (Happé et al., 1998; Maylor et al., 2002), ces études ont montré de façon consensuelle une diminution des performances de TDE cognitive et affective au cours du vieillissement normal (Moran, 2013 pour

revue). Les différences concernant les tâches utilisées pour évaluer la TDE, la nature et le niveau de l'état mental attribué ou encore les caractéristiques sociodémographiques des participants ont contribué aux différences de résultats observés dans les études. Les difficultés de TDE des sujets âgés seraient plus marquées pour la composante cognitive que pour la TDE affective et les diminutions de performance avec l'âge de cette dernière ne sont pas toujours observées (Bottiroli et al., 2016; Castelli et al., 2010; Kynast et al., 2020; X. Li et al., 2013). De même, les attributions d'états mentaux de deuxième niveau seraient spécifiquement affectées, contrairement à celles de premier niveau (Castelli et al., 2010; Duval, Piolino, Bejanin, Eustache, et al., 2011; Mckinnon & Moscovitch, 2007). De ce fait, certains auteurs ont avancé que ces modifications de TDE seraient la conséquence de l'atteinte des fonctions exécutives ou de la mémoire (Mckinnon & Moscovitch, 2007). Le vieillissement est caractérisé par des modifications des fonctions cognitives, avec notamment les performances exécutives et mnésiques qui diminuent avec l'âge. Les personnes âgées se caractérisent aussi par des modifications cérébrales. Une modification cérébrale frappante correspond à l'atrophie et aux changements fonctionnels dans les régions frontales qui touchent particulièrement le mPFC (Jobson et al., 2021) mais aussi les régions plus latérales comme le dlPFC et l'IFG. La vulnérabilité des lobes frontaux au cours du vieillissement, associée aux déficits exécutifs, pourraient être associés aux modifications de TDE. En lien avec l'altération de l'IFG, il a été suggéré que les mécanismes d'inhibition affectés chez les individus âgés puissent expliquer des difficultés de cognition sociale via un dysfonctionnement de l'inhibition de sa propre perspective (Kemp et al., 2012). Cette proposition s'appuyait en partie sur l'observation de déficits de TDE chez des sujets âgés dans une tâche de fausses-croyances nécessitant d'inhiber sa propre perspective, tandis qu'ils ne montraient pas de difficultés dans une tâche analogue sans besoin d'inhibition (Bailey & Henry, 2008).

Une première étude n'a pas démontré de rôle des fonctions exécutives dans les performances de TDE cognitive, dans la tâche des histoires étranges d'Happé, impliquant l'attribution d'états mentaux divers à partir d'histoires écrites (Maylor et al., 2002). Dans la tâche Tom's taste, impliquant de déterminer les préférences d'un personnage, les performances de TDE de premier ordre étaient médiées par les

fonctions exécutives, tandis que les performances de TDE de deuxième ordre étaient médiées par l'âge (Duval, Piolino, Bejanin, Eustache, et al., 2011). Dans d'autres études, les performances de sujets âgés à la composante cognitive de la tâche des faux-pas était corrélée avec les capacités d'inhibition et de mise à jour de la mémoire de travail, et cela expliquait l'effet de l'âge sur les performances aux faux-pas (Bottiroli et al., 2016; X. Li et al., 2013). En lien avec ces résultats, les scores d'inhibition médiaient les performances à la tâche des fausses-croyances chez des individus âgés (Bailey & Henry, 2008; X. Li et al., 2013). Une étude a montré que les performances de TDE cognitive au cours de la vie, évaluées avec la tâche du MASC, étaient prédites par la vitesse de traitement (Laillier et al., 2019).

Des auteurs avaient par le passé proposé que des processus mnésiques soient en partie responsables des difficultés de TDE cognitive. Cela était cohérent avec l'observation de la facilitation de la réalisation d'une tâche de TDE cognitive à partir d'histoires écrites en diminuant la charge mnésique (Maylor et al., 2002). Mais cet effet semblait présent seulement chez des individus âgés de moins de 70 ans car cette facilitation n'était pas observée dans le groupe d'individus les plus âgés (à partir de 70 ans). Une revue systématique en 2014 n'a relevé aucune corrélation forte entre la mémoire épisodique et la TDE (Sandoz et al., 2014). Selon les auteurs, il est possible que cela soit lié aux formats des tâches qui nécessiteraient plutôt de la mémoire à court terme (Sandoz et al., 2014). Allant dans ce sens, l'utilisation de la tâche du MASC, reflétant des interactions de la vie quotidienne entre des personnages réels, a permis de mettre en évidence un effet de la mémoire épisodique sur les performances de TDE cognitive au cours de la vie (Laillier et al., 2019). La tâche du MASC, se prêtant à l'utilisation d'expériences vécues dans le passé et au rappel à plus long terme de connaissances sur les personnages, pourrait entraîner la mise en jeu de la mémoire épisodique lors de l'attribution d'états mentaux.

La composante affective de la TDE, quant à elle, n'était pas significativement associée avec les fonctions exécutives (Bottiroli et al., 2016), de façon cohérente avec la majorité des études (Cabinio et al., 2015; Duval, Piolino, Bejanin, Eustache, et al., 2011; Yıldırım et al., 2020). Une étude a cependant montré que les performances de TDE affective évaluées par le MASC étaient prédites par les capacités

d'inhibition (Laillier et al., 2019). Ce résultat pourrait être lié au format de la tâche utilisée qui nécessite de réaliser des inférences sur les états mentaux à partir d'un contexte social, et qui par conséquent impliquerait une plus forte demande d'inhibition.

L'implication du langage dans les modifications de TDE chez les individus âgés a aussi posé question. Il a été montré que la prise en compte du vocabulaire ne modifiait pas les performances de TDE (Maylor et al., 2002). Une autre étude a quant à elle, suggéré qu'un haut niveau de vocabulaire était lié à la préservation des habiletés de TDE chez des sujets âgés (Slessor et al., 2007). Par ailleurs, un rôle de la reconnaissance d'expressions faciales sur la TDE a été suggéré dans une tâche évaluant les faux-pas et dans la tâche du MASC (Halberstadt et al., 2011; Laillier et al., 2019).

Allant plus loin dans la question de la nature des modifications de TDE chez les individus âgés, diverses études ont suggéré des modifications de l'utilisation de la TDE plutôt qu'une atteinte de cette fonction. Dans une tâche nécessitant de juger des actions morales, les sujets âgés utilisaient moins les intentions des acteurs pour réaliser les jugements moraux que les conséquences de l'action, par rapport aux sujets jeunes (Moran et al., 2012). De plus, grâce à l'utilisation de la tâche du MASC, des auteurs ont montré que les sujets âgés avaient tendance à faire des erreurs de TDE de sous-attribution tandis que les sujets jeunes faisaient plutôt des erreurs de sur-attribution d'états mentaux (Lecce et al., 2019). Selon ces études, les sujets âgés s'engageraient donc encore dans des processus de TDE, mais auraient des difficultés pour faire des attributions appropriées (Lecce et al., 2019), ce qui semblerait aller dans le sens d'une diminution de la prise de compte des états mentaux d'autrui. Cependant, cette différence n'était pas toujours retrouvée, une seconde étude n'ayant pas montré de différence de type d'erreur entre les sujets jeunes et âgés (Grainger et al., 2021). Pour résumer, l'existence de liens entre les fonctions cognitives et les performances de TDE est encore débattue, à la lumière de résultats peu consistants. Les habiletés de TDE semblent néanmoins dépendre au moins partiellement des fonctions exécutives dont l'inhibition (Moran, 2013). Ces études permettent de contribuer au débat de la relation entre la TDE et les fonctions cognitives, à travers le modèle du vieillissement. De nouveaux

travaux proposant des stimuli proches de ceux rencontrés dans la vie quotidienne pourraient permettre de mieux caractériser la nature des modifications de TDE.

1.2 Le cortex préfrontal médian et le gyrus frontal inférieur sont associés aux modifications de théorie de l'Esprit dans le vieillissement

Des études ont tenté de relier les modifications des habiletés de TDE chez les individus âgés, avec des modifications de régions cérébrales. Il semblerait que les performances de TDE affective chez les individus âgés soient associées à l'intégrité de la substance blanche, qui diminue avec l'âge notamment dans les faisceaux fronto-temporaux gauches, et à l'atrophie de régions temporales et de l'IFG gauche (Cabinio et al., 2015). Les habiletés de TDE cognitive évaluées par la tâche du MASC corrélaient avec le volume des nœuds principaux du réseau de la mentalisation (mPFC, TPJ, pôle temporeux) qui diminuait avec l'âge, dans un groupe de participants entre 20 et 70 ans (Laillier et al., 2019).

La connectivité fonctionnelle au sein du réseau du mode par défaut, qui chevauche largement le réseau de la mentalisation, décline au cours du vieillissement (Andrews-Hanna et al., 2007). Aussi les modifications de TDE observées lors du vieillissement ont été attribuées à un dysfonctionnement de ce réseau, en particulier, celui des régions pariétales et surtout frontales médiales (Moran et al., 2012). Cette suggestion a été étayée par différentes études. Tout d'abord, les performances amoindries dans 3 tâches différentes de TDE (fausses-croyances, formes géométriques animées et jugements moraux) par des individus âgés ont été liées à la diminution avec l'âge de l'activité du dmPFC (Moran et al., 2012). Au cours du vieillissement, on observerait une modification du réseau associé à la TDE plutôt qu'une diminution de l'activité de ce réseau. Une autre étude a suggéré que le déclin des performances de TDE observé chez les sujets âgés puisse être lié à une mauvaise régulation de la connectivité fonctionnelle au repos dans le réseau du mode par défaut (Hughes et al., 2019). En effet, les auteurs ont mis en évidence que les sujets âgés avaient une connectivité fonctionnelle plus faible entre la TPJ droite et le pôle temporel droit et que cette connectivité expliquait les modifications de performances de TDE liées à l'âge. Enfin, lors de l'attribution d'états mentaux affectifs à partir du regard, les sujets âgés activaient plus des régions temporales que les sujets jeunes, et montraient une activation plus

bilatérale des régions frontales. Ces individus activaient aussi plus largement des régions appartenant au réseau des neurones miroirs, dont l'IFG. Les sujets jeunes, eux, activaient plus le gyrus cingulaire antérieur, l'amygdale et des aires occipitales (Castelli et al., 2010). Les auteurs ont proposé que ces régions cérébrales activées de façon plus importante chez les participants âgés constituaient un mécanisme de compensation fonctionnelle dans les régions frontales lors de l'attribution d'états mentaux et que le réseau de la mentalisation et le système des neurones miroirs auraient différentes implications en fonction de l'âge (Castelli et al., 2010).

L'ensemble de ces études pointent vers un rôle de modifications structurales et fonctionnelles des régions frontales (mPFC et IFG) et temporales dans la diminution des performances de TDE observées au cours du vieillissement.

2 Les modifications précoces des habiletés de théorie de l'Esprit en lien avec les atteintes cérébrales dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale

2.1 Symptômes associés à la démence frontotemporale

La démence frontotemporale est une maladie touchant principalement les structures cérébrales frontales et temporales. Elle fait partie d'un groupe de maladies neurodégénératives regroupées sous le terme de dégénérescences lobaires frontotemporales, qui sont caractérisées par l'agrégation de protéines insolubles dans les cellules neuronales et sont associées à divers processus neuropathologies (MacKenzie et al., 2010; Rademakers et al., 2012). Ces maladies, qui seraient la deuxième ou troisième cause de démences avant 65 ans (Vieira et al 2013), s'installent de façon insidieuse et progressent graduellement. La forme comportementale de la démence frontotemporale, que nous appellerons simplement démence frontotemporale, est la forme la plus couramment rencontrée, représentant plus de la moitié des cas de dégénérescences lobaires frontotemporales (Johnson et al., 2005). Dans cette pathologie, les troubles cliniques sont accompagnés d'une perte d'intégrité des régions cérébrales frontales et temporales, qui subissent une atrophie marquée et progressive ainsi que des altérations fonctionnelles (Neary et al., 1998). Plusieurs études ont souligné que le mPFC semblait être

la région la plus affectée dans la démence frontotemporale (Borroni, Grassi, et al., 2007; Salmon et al., 2003, 2006). Les régions frontales médianes dont le mPFC et les régions insulaires seraient altérées en premier lieu suivies des régions frontales orbitale et dorsolatérale ainsi que temporales (Rascovsky et al., 2011; Rohrer, 2012; Seeley et al., 2012). Avec l'évolution de la maladie, les atteintes de ces régions deviennent plus prononcées incluant progressivement le lobe pariétal (Whitwell et al., 2015). Une diminution de l'intégrité de la substance blanche a aussi été montrée concernant les faisceaux de substance blanche frontaux ou fronto-temporaux comme le genou du corps calleux ou le faisceau unciné (Agosta et al., 2012; Lam et al., 2014).

Les modifications comportementales sont souvent prédominantes dans cette forme de dégénérescence lobaire frontotemporale (Neary et al., 1998; Rascovsky et al., 2011). Elles se caractérisent très fréquemment par une désinhibition comportementale et/ou une apathie ou inertie. Des pertes d'empathie ou de sympathie, des comportements ritualisés, persévératifs, stéréotypés, significatifs d'une dépendance à l'environnement, ou des changements alimentaires sont également souvent rencontrés (Rascovsky et al., 2011 pour les critères diagnostiques). Ces symptômes peuvent se traduire par des changements des conduites interpersonnelles, qui sont aussi observés, en lien avec la désinhibition comportementale, et qui entraînent des comportements socialement inappropriés (J. D. Henry et al., 2016), un irrespect des normes et des règles sociales (Piguet et al., 2011; Snowden et al., 2001) et parfois même un comportement antisocial (Mendez et al., 2005; Rankin et al., 2005). De façon cohérente avec l'observation des comportements sociaux dans la vie quotidienne, la démence frontotemporale se caractérise par des troubles marqués de la cognition sociale. Ces troubles touchent aussi bien la capacité de juger de la préférence d'autrui déterminée par le suivi du regard, que l'utilisation des connaissances sociales, en passant par la TDE et l'empathie (Adenzato et al., 2010; Le Petit et al., 2019). Bien que moins frappants dans la vie quotidienne, les patients souffrants de démence frontotemporale présentent aussi des troubles des fonctions exécutives (Le Ber et al., 2006; Rascovsky et al., 2011). La mémoire épisodique, à l'inverse, est initialement plutôt préservée (Rascovsky et al., 2011). Il existe une relation entre la structure ou la fonction des régions cérébrales

et les symptômes cliniques de la démence frontotemporale (Borroni, Grassi, et al., 2007; Schroeter et al., 2008). Par conséquent, la nature des symptômes et leur impact sur la qualité de vie des patients et de leurs proches dépendent de la sévérité de la neuropathologie sous-jacente et des régions cérébrales touchées.

2.2 La nature des déficits de théorie de l'Esprit dans la démence frontotemporale est discutée

Des déficits de diverses habiletés de cognition sociale ont été démontrés chez les personnes souffrant de démence frontotemporale. Ces déficits touchent les processus de bas niveau comme le jugement de préférence (Snowden et al., 2003) ou l'attribution d'agentivité (Fong et al., 2017). Les processus de plus haut niveau comme la TDE, les jugements moraux ou les connaissances sociales sont aussi altérés (Adenzato et al., 2010; Baez, Kanske, et al., 2016), avec des difficultés d'autant plus importantes que les processus concernent les traitements émotionnels (Duclos et al., 2018). Dans le cadre de cette thèse, une revue faisant état des troubles de cognition sociale et leurs liens avec les fonctions exécutives, dans la démence frontotemporale mais aussi la maladie d'Alzheimer, a été publiée dans la *Revue de neuropsychologie* (Annexe 1; Le Petit et al., 2019).

Concernant la TDE, les composantes cognitives et affectives sont toutes deux touchées, avec une prégnance pour les troubles de la composante affective (Cerami et al., 2014; Dodich et al., 2016; Le Petit et al., 2019; Poletti et al., 2012). Par ailleurs, lorsque les habiletés d'attribution d'états mentaux sont évaluées de façon plus implicite, sans contraindre les réponses, les patients font moins référence à des états mentaux d'autrui dans leur discours (Serrani, 2011). Les patients souffrant de démence frontotemporale ont aussi une tendance réduite à attribuer une intentionnalité dans les actions de formes animées (Van den Stock & Kumfor, 2019), ou de personnes réelles (Baez et al., 2014; Baez, Morales, et al., 2016; Le Petit et al., 2019). Ces altérations de détection d'intentionnalité ont été associées à l'atrophie du mPFC, du précuneus (Baez, Kanske, et al., 2016) des structures limbiques et de l'amygdale (Baez, Morales, et al., 2016). Ensemble ces études suggèrent que les patients souffrant

de démence frontotemporale pourraient avoir des difficultés à reconnaître autrui comme une personne sensible possédant des états mentaux.

Certaines études suggèrent une altération de la TDE d'origine sociale, compte tenu de l'absence de lien entre les déficits de TDE et les habiletés cognitives ; et de l'atteinte de la TDE de premier niveau (Strikwerda-Brown et al., 2019). Dans une tâche de jugement de préférence, les patients atteints de démence frontotemporale échouaient à répondre correctement et la majorité de leurs erreurs consistaient à indiquer leurs propres préférences (Snowden et al., 2003). De plus, alors que les patients échouaient à une tâche de fausses-croyances classique, ils présentaient des performances comparables à celles des sujets sains dans une version modifiée dans laquelle il n'est pas nécessaire d'inhiber sa propre perspective (Freedman et al., 2013). Dans une autre étude, les profils d'erreurs des patients à une tâche modifiée de fausses-croyances montraient une difficulté spécifique pour l'inhibition de sa propre perspective plutôt que pour l'inférence de croyance à autrui (Le Bouc et al., 2012). Ces différents auteurs ont proposé que leurs troubles de TDE soient liés à un déficit de l'inhibition de sa propre perspective, qui empêche de prendre la perspective d'autrui (Le Petit et al. 2019; pour revue). Ces difficultés de TDE pourraient être expliquées par un désintérêt émotionnel pour autrui comme démontré par les troubles spécifiques d'empathie affective (souci empathique) chez ces patients (Baez et al., 2014; Dermody et al., 2016; Lough et al., 2006; Rankin et al., 2006). Cela a été soutenu par le lien entre la moindre propension à avoir du souci empathique envers autrui et les performances de TDE de patients souffrant de démence frontotemporale (Synn et al., 2017). Cette perte d'intérêt pour autrui pourrait être à l'origine des déficits d'inhibition de sa propre perspective, observés chez ces patients qui, centrés sur eux-mêmes, mettraient moins en jeu les mécanismes de TDE.

Cependant, certains auteurs ont montré que les performances de TDE étaient au moins en partie corrélées avec les fonctions exécutives (Le Petit et al., 2019; pour revue; Ramanan et al., 2017; Torralva et al., 2007). Le déficit de prise de perspective observé chez ces patients a été associé aux performances d'inhibition évaluée par la tâche du Stroop, suggérant un lien avec les fonctions

exécutives (Le Bouc et al., 2012). De plus, l'activité du gyrus frontal droit a été reliée à cette composante d'inhibition de sa propre perspective (Le Bouc et al., 2012), de façon cohérente avec les études déjà existantes sur cette région, suggérant une nature plus générale des difficultés de TDE en lien avec les capacités d'inhibition.

Il a aussi été proposé que les difficultés des patients souffrant de démence frontotemporale aux tâches de TDE puissent être liées à des troubles de prise en compte des contextes sociaux dus à des difficultés pour associer et intégrer les informations transmises par des scènes sociales (Ibanez & Manes, 2012). Les auteurs proposent que ces troubles seraient liés à une dysfonction du réseau fronto-insulaire-temporal sous tendant la prise en compte du contexte social dans les processus de TDE (Figure 11; Ibanez and Manes 2012). Cette proposition a été soutenue par l'évaluation des habiletés de TDE de patients souffrant de démence frontotemporale grâce aux histoires étranges d'Happé, montrant que ceux-ci utilisent peu d'indices contextuels et apportent des justifications de leurs réponses peu appropriées au contexte (Serrani, 2011). De plus, ces patients montrent des difficultés à imaginer des scènes détaillées à travers la perspective de quelqu'un, appelé construction de scène. Ils fournissent moins de détails contextuels que des volontaires sains et ont des difficultés plus marquées pour l'imagination de scènes sociales que non sociales (Wilson et al., 2020).

L'altération structurale et fonctionnelle prépondérante du mPFC a été présentée comme candidate pour expliquer les déficits de TDE chez ces patients (Strikwerda-Brown et al., 2019). Les études de neuroimagerie vont dans ce sens, montrant de façon cohérente des liens entre l'atrophie du vmPFC et les performances à diverses tâches de TDE (Bertoux et al., 2012; Couto et al., 2013; Gregory et al., 2002; Serrani, 2011; Synn et al., 2017). De plus, le rôle du mPFC dans les déficits de TDE chez ces patients a été démontré de façon causale. Il a été montré que la stimulation active de cette région par stimulation transcrânienne améliore les performances de compréhension d'intentions (Cotelli et al., 2018). Des rôles de l'insula (Bertoux et al., 2012; Cerami et al., 2014; Couto et al., 2013; Synn et al., 2017) et de l'amygdale (Cerami et al., 2014) ont aussi été suggérés dans les troubles de TDE. Ces régions appartiennent au réseau de la saillance, connu pour son implication dans la sélection et

l'intégration de stimuli pertinents provenant de l'environnement interne ou externe (Seeley et al., 2007). Il a été suggéré que le dysfonctionnement de ce réseau sous-tende les difficultés de TDE dans la démence frontotemporale (Synn et al., 2017).

2.3 La mutation du gène C9ORF72, responsable de la forme familiale de la démence frontotemporale

Une forme familiale de démence frontotemporale associée à la mutation du gène C9ORF72 est responsable du développement d'une pathologie caractérisée par des troubles marqués de cognition sociale (Poos et al., 2022; Russell et al., 2020). Ces formes familiales de démence frontotemporale, associées à des mutations génétiques à transmission autosomique dominante, représentent 20 à 30% des cas de formes familiales de dégénérescences lobaires frontotemporales (Le Ber, 2013). Ces dernières années, une recherche active a été menée sur les différents gènes dont la mutation est responsable de formes familiales de démences frontotemporales. Les mutations les plus fréquentes touchent les gènes GRN (progranuline) (Baker et al., 2006) et MAPT (*microtubule associated protein tau*) (Hutton et al., 1998) sur le chromosome 17, ainsi que le gène C9ORF72 sur le chromosome 9 (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011). La mutation du gène C9ORF72, découverte en 2011, est responsable de l'expansion d'une séquence nucléotidique GGGCCC dans une région qui contrôle l'expression du gène C9ORF72 (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011). Cette mutation est la cause génétique la plus répandue de démence frontotemporale avec jusqu'à 65% de ces formes familiales (Le Ber, 2013).

La présentation clinique de la démence frontotemporale causée par la mutation du gène C9ORF72 peut s'apparenter à des troubles psychiatriques inauguraux. Les psychoses et l'anxiété avec délires et hallucinations sont communes (Benussi et al., 2021). Parmi les symptômes fréquemment rencontrés, peu spécifiques du type de mutation, on retrouve également l'apathie, la désinhibition comportementale, et des comportements répétitifs (Mahoney et al., 2012; Snowden et al., 2015). Les troubles de la cognition sociale sont caractéristiques de la mutation C9ORF72 mais on retrouve également des atteintes des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique (Mahoney et al., 2012).

Les patients porteurs de la mutation C9ORF72 présentent une atrophie symétrique et diffuse du lobe frontal, mais également dans une moindre mesure par rapport aux autres mutations, du lobe temporal (Yokoyama & Rosen, 2012). Les régions spécifiquement touchées chez les patients porteurs de la mutation C9ORF72 sont l'insula, le thalamus et le cervelet (Yokoyama & Rosen, 2012).

2.4 Des modifications cognitives subtiles dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale

Dès le début des années 2010, avec la découverte de ces différentes mutations génétiques à l'origine de démences frontotemporales, plusieurs équipes ont mis en place des explorations cognitives et cérébrales afin de mettre en évidence des marqueurs précoces de la pathologie. Plus précisément, ces études étaient menées chez des personnes porteuses de mutations mais n'ayant pas encore développé de symptômes, considérées en phase présymptomatique de la maladie. Ces travaux avaient pour but de définir de potentiels marqueurs des modifications précoces afin d'aider au développement de traitements agissant en amont de la pathologie. Aussi cela permettait de prédire l'évolution des symptômes cliniques, neuroanatomiques et fonctionnels des patients ayant une forme familiale ou sporadique à partir des patterns présymptomatiques.

Les modifications cognitives des personnes en phase présymptomatique de la démence frontotemporale sont encore peu décrites. Des changements très subtils pourraient apparaître 5 ans avant le début estimé des symptômes (Rohrer et al., 2015). Les études existantes ont souligné des performances amoindries pour les fluences littérales (Papma et al., 2017). Il en était de même pour l'inhibition cognitive, évaluée par le test du Stroop (Montembeault et al., 2020; Papma et al., 2017) qui commencerait à décliner avant 40 ans avec une aggravation plus marquée après 40 ans (Montembeault et al., 2020). Des scores affaiblis aux épreuves évaluant les praxies ont aussi été observés chez des personnes de moins de 40 ans (Bertrand et al., 2018). De plus, des modifications allant dans le sens d'une diminution des performances aux tâches évaluant la mémoire épisodique (Jiskoot et al., 2016; Poos et al., 2021) et le langage (Jiskoot et al., 2016) ont été rapportées. De façon plus subtile, certaines études ne montrant pas de différences significatives des performances

cognitives entre les groupes de personnes porteuses ou non de mutations, ont néanmoins souligné une corrélation entre l'âge et les scores à ces tâches dans le groupe porteur de la mutation qui n'est pas présente dans le groupe contrôle. C'est le cas pour une tâche d'inhibition (Dopper et al., 2014) et les auteurs ont suggéré que cela refléterait le début des symptômes cliniques. Certaines études n'ont pas montré de changements dans diverses composantes cognitives (Benussi et al., 2021; Bertrand et al., 2018; Borroni et al., 2008; Lee et al., 2016; Tsvetanov et al., 2021). Les patterns de modifications cognitives diffèrent entre les 3 types de mutations (Poos et al., 2021, 2022), ce qui peut contribuer aux résultats contradictoires et partiels. Ainsi, une étude distinguant les 3 types de mutations couramment rencontrées a souligné une contribution importante des modifications des fonctions exécutives, de la cognition sociale et de la mémoire chez les porteurs de la mutation C9ORF72 en phase présymptomatique, tandis que les porteurs de la mutation GRN se caractérisaient par des modifications des fonctions exécutives et les MAPT par des modifications des mémoires épisodique et sémantique (Poos et al., 2021, 2022).

Etant donné les troubles prédominants de la cognition sociale chez les patients souffrant de démence frontotemporale en phase symptomatique, l'identification de modifications précoces dans la phase présymptomatique représente un enjeu important. La cognition sociale reste cependant un domaine relativement inexploré chez les individus en phase présymptomatique. Bien qu'aucun consensus n'existe à ce sujet, les quelques études existantes mettent en avant des modifications subtiles qui apparaîtraient peu de temps avant le début des symptômes (Jiskoot et al., 2016; Rohrer et al., 2015; Russell et al., 2020). Une étude sur l'empathie n'a pas montré de modifications de ses composantes cognitives ou affectives dans un groupe de sujets en phase présymptomatique de la démence frontotemporale (Foster et al., 2022). Les habiletés de reconnaissance des émotions ont été caractérisées chez les individus porteurs d'une mutation du gène C9ORF72. Des déficits de traitement des émotions ont été observés à partir de 5 ans avant le début estimé des symptômes et ces déficits étaient plus marqués pour les émotions négatives comme la peur et la tristesse (Russell et al., 2020). Une autre étude a aussi montré des difficultés de reconnaissances de la colère chez les C9ORF72

lorsque celle-ci était présentée à une intensité faible (Jiskoot et al., 2021), suggérant des difficultés qui apparaissent seulement quand les stimuli sont ambigus. A notre connaissance, seulement une étude a évalué les substrats cérébraux associés aux modifications de cognition sociale chez des individus C9ORF72 en phase présymptomatique de la démence frontotemporale. Cette étude s'est intéressée aux régions cérébrales impliquées dans la reconnaissance d'émotions faciales et la TDE, en mélangeant les porteurs de la mutation C9ORF72 en phase présymptomatique et en phase symptomatique (Russell et al., 2020). Des régions temporales insulaires et frontales, ainsi que le thalamus et le cervelet, connues comme étant significativement altérées dans la démence frontotemporale, ont été mises en évidence. Par ailleurs, des auteurs se sont attachés à évaluer à travers un hétéro-questionnaire la sensibilité socio-émotionnelle, qui consiste à être capable de décoder des indices sociaux transmis par autrui et sélectionner en retour un comportement approprié, durant des interactions de la vie quotidienne (Franklin et al., 2021). Ce travail a suggéré que la sensibilité socio-émotionnelle était diminuée chez des sujets C9ORF72 en phase présymptomatique qui sont déjà proches du début des symptômes (Franklin et al., 2021).

Seulement quelques études à notre connaissance ont évalué les habiletés de TDE. Trois d'entre elles n'ont pas montré de différence significative des performances de TDE entre le groupe C9ORF72 et le groupe contrôle (Bertrand et al., 2018; Papma et al., 2017; Russell et al., 2020). Dans une quatrième étude, les performances aux tâches de TDE corrélaient avec l'âge dans le groupe de personnes en phase présymptomatique, mais pas dans le groupe contrôle (Dopper et al., 2014). L'absence de consensus pourrait provenir des différences existantes entre les types de mutations. En effet, bien que les troubles de cognition sociale soient plus marqués chez les individus ayant le gène C9ORF72 muté, par rapport aux autres mutations (Russell et al., 2020), ces habiletés ont été très peu étudiées dans cette mutation. Les quelques études existantes chez des sujets présymptomatiques ayant une mutation GRN ou MAPT ont suggéré un début de déclin de la cognition sociale environ 5 ans avant le début estimé des symptômes (Jiskoot et al., 2016). Un déclin longitudinal de la reconnaissance faciale d'émotions et de la TDE a été observé dans deux études (Jiskoot et al., 2016, 2018). Cependant les

différences observées avec les sujets contrôles semblaient conduits principalement par les personnes porteuses d'une mutation génétique proches de la phase symptomatique au début de l'évaluation longitudinale (Jiskoot et al., 2018). Les auteurs ont donc suggéré que les habiletés sociales restaient stables dans la phase présymptomatique avec un déclin rapide lorsque le début des symptômes est proche dans le temps (Jiskoot et al., 2018). Les recherches actuelles semblent pointer vers des modifications très subtiles des habiletés de cognition sociale.

2.5 Des modifications cérébrales précoces sont observées chez les porteurs de la mutation C9ORF72 en phase présymptomatique

2.5.1 Atrophie de la substance grise

Contrairement aux modifications cognitives subtiles, des modifications cérébrales diffuses et plus marquées ont bien été caractérisées chez des personnes porteuses de mutations génétiques au cours de la phase présymptomatique de la démence frontotemporale (Figure 16). Même si certains travaux n'ont pas rapporté de perte de volume chez ces personnes par rapport à celles sans mutation (Borroni et al., 2008; Dopper et al., 2014), plusieurs études ont mis en évidence des phénomènes atrophiques. Les régions cérébrales spécifiquement touchées semblent différer en fonction du type de mutation (Rohrer et al., 2015). Chez les personnes porteuses de la mutation du gène C9ORF72, des atrophies diffuses ont été retrouvées de nombreuses années avant le début des symptômes cliniques (Rohrer et al., 2015). Ces atrophies ont été observées chez des personnes de moins de 40 ans (Bertrand et al., 2018), plus de 20 ans avant la date estimée de début de la phase symptomatique, avec une évolution très lente (Rohrer et al., 2015) mais une accentuation marquée à l'arrivée des premiers symptômes (Tsvetanov et al., 2021). Des études longitudinales d'une durée de 6 mois et 2 ans n'ont pas montré de modifications significatives du volume cérébral durant la phase présymptomatique confirmant ce profil d'évolution de l'atrophie (Floeter et al., 2016; Panman et al., 2019).

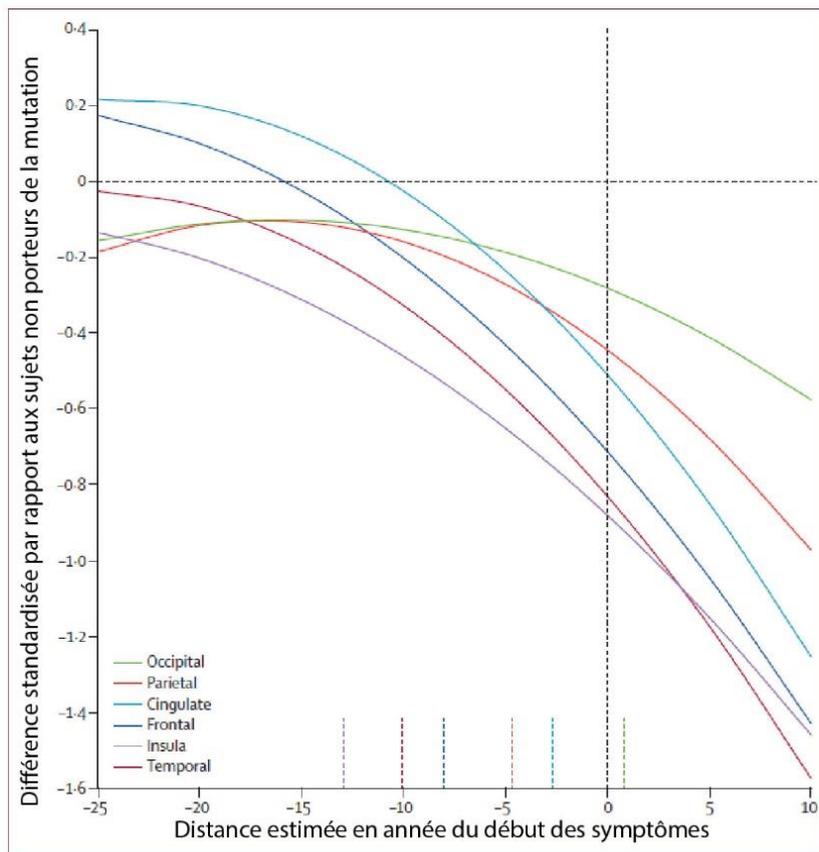


FIGURE 16 : EVOLUTION DU VOLUME DE SUBSTANCE GRISE CHEZ LES PORTEURS DE MUTATIONS EN FONCTION DE LA DISTANCE ESTIMÉE PAR RAPPORT AU DÉBUT DES SYMPTÔMES (D'APRÈS ROHRER ET AL. 2015)

La phase présymptomatique des personnes porteuses de la mutation du gène C9ORF72 se caractérise spécifiquement par une atrophie du thalamus, du cervelet et de l'insula (Figure 17; Bertrand et al. 2018; Lee et al. 2016; Mahoney et al. 2012; Papma et al. 2017; Rohrer et al. 2015; Wen et al. 2019; Whitwell et al. 2012). Ce pattern d'atrophie sous-corticale et la présence d'une atrophie symétrique entre les deux hémisphères les distinguent des personnes porteuses d'autres types de mutation tels que les mutations MAPT et GRN (Rohrer et al., 2015). Des pertes de volume de substance grise, peu spécifiques de la mutation C9ORF72, sont également observées dans les régions temporales et frontales (Rohrer et al., 2010; Walhout et al., 2015; Whitwell et al., 2012). Ce phénomène inclut le mPFC, le cortex orbitofrontal et le dlPFC dans le lobe frontal, et dans une moindre mesure des régions temporales (Mahoney et al., 2012; Whitwell et al., 2012). Cette diminution de volume, bien que moins marquée durant la phase présymptomatique, reflète l'atrophie observée chez les patients C9ORF72

en phase symptomatique, chez qui on observe une altération des structures cérébelleuse et thalamique (Lee et al., 2016; Mahoney et al., 2012; Whitwell et al., 2012). Une étude a tenté de caractériser l'évolution au cours du temps des phénomènes atrophiques dans la population C9ORF72 (Rohrer et al., 2015). Les régions sous corticales telles que l'insula et le thalamus semblent touchées en premier lieu, à partir de 25 ans avant le début des symptômes, suivies des lobes frontaux et temporaux 20 ans avant les symptômes et enfin le cervelet à 10 ans de la phase symptomatique (Rohrer et al., 2015). Le volume de ces structures semble corrélé avec les habiletés cognitives de ces personnes en phase présymptomatique (Tsvetanov et al., 2021).

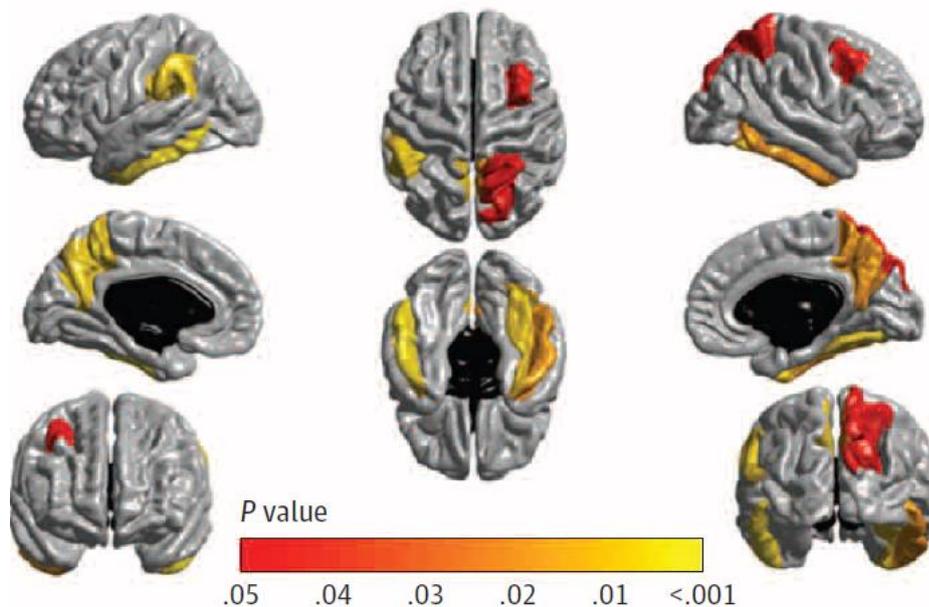


FIGURE 17 : PROFIL D'ATROPHIE DES INDIVIDUS PORTEURS DE LA MUTATION DU GÈNE C9ORF72 (D'APRES BERTRAND ET AL. 2018)

2.5.2 Perte d'intégrité de la substance blanche

Des diminutions de l'intégrité des fibres de substance blanche ont aussi été observées durant la phase présymptomatique de la démence frontotemporale chez les porteurs de la mutation C9ORF72. La diminution de l'intégrité de la substance blanche se caractérise par une diminution de l'anisotropie fractionnelle et une augmentation de la diffusivité radiale et axiale qui suggèrent une perte

d'organisation des axones neuronaux ainsi que de la gaine de myéline les entourant. Cette altération de la substance blanche est très diffuse et certaines modifications sont visibles chez des personnes avant l'âge de 40 ans (Bertrand et al., 2018; Papma et al., 2017). Ces modifications semblent suivre une évolution lente comme le suggère l'absence de différences significatives de l'intégrité de la substance blanche rapportée au terme d'un suivi de 2 ans d'un groupe de personnes en phase présymptomatique (Panman et al., 2019). Les altérations de substance blanche observées dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale suivent la topographie de l'atrophie corticale observée en phase symptomatique de la maladie (Agosta et al., 2012; Borroni, Brambati, et al., 2007; Dopper et al., 2014). Une dégénérescence du faisceau corticospinal, et de la radiation thalamique antérieure a été observée de façon précoce et consistante dans le groupe C9ORF72. Ces modifications seraient suivies d'altérations des faisceaux de substance blanches connectés au lobes frontal ou temporal tels que le faisceau unciné, les faisceaux longitudinal inférieur, fronto-occipital inférieur, supérieur longitudinal et le forceps mineur (Bertrand et al., 2018; Dopper et al., 2014; Lee et al., 2016; Panman et al., 2019; Papma et al., 2017; Wen et al., 2019).

2.5.3 Modifications fonctionnelles

Des modifications fonctionnelles, bien que moins largement investiguées, ont également été observées au sein de différents réseaux cérébraux. Ces modifications ont été observées chez des personnes de moins de 40 ans (Lee et al., 2016). Le réseau de la saillance, dont les principaux nœuds sont l'insula et le cortex cingulaire antérieur, semble particulièrement touché. Une diminution de connectivité fonctionnelle a été observée dans ce réseau ainsi que dans le réseau centré autour du thalamus (appelé « *medial pulvinar thalamus seed* ») et dans le réseau du mode par défaut (Dopper et al., 2014; Lee et al., 2016; Tsvetanov et al., 2021). Cette diminution de connectivité intra-réseau est associée à une connectivité fonctionnelle inter-réseau augmentée. Cette augmentation de connectivité entre réseaux concerne le réseau de la saillance, le réseau du mode par défaut et le réseau fronto-pariétal (Tsvetanov et al., 2021). Ensemble, ces résultats suggèrent une diminution de la

ségrégation fonctionnelle de ces 3 réseaux. Des résultats contradictoires ont aussi été observés, montrant une connectivité fonctionnelle augmentée entre des régions du réseau du mode par défaut (Premi et al., 2014). En se fondant sur ces observations, des auteurs ont proposé qu'un mécanisme de compensation fonctionnelle serait mis en jeu. Ce mécanisme permettrait de compenser les altérations structurales des régions cérébrales, chez les personnes en phase présymptomatique, ce qui permettrait le maintien des fonctions cognitives jusqu'à peu de temps avant le début des symptômes (Lee et al., 2016; Rittman et al., 2019). Cette hypothèse a été renforcée par des travaux montrant que les modifications de connectivité fonctionnelle (c'est-à-dire la perte de ségrégation) étaient corrélées avec les habiletés cognitives et que la force de ce lien augmentait à l'approche du début estimé des symptômes (Tsvetanov et al., 2021). Par ailleurs, une autre étude a montré que, malgré l'atrophie cérébrale et la diminution de connexions fonctionnelles présentes en phase présymptomatique, l'organisation topologique du réseau fonctionnel était maintenue avant le début des symptômes (Rittman et al., 2019).

Objectifs

Le mPFC est une région cérébrale nécessaire pour le bon fonctionnement mental des êtres humains et dont l'implication dans la TDE n'est plus discutée. La TDE nécessite la mise en place d'un ensemble de mécanismes qui permettent d'attribuer correctement des états mentaux à autrui, de la perception d'indices de l'environnement à l'utilisation de connaissances sur les concepts sociaux. Cette habileté implique un ensemble de régions cérébrales organisées en réseaux, qui sont aujourd'hui bien caractérisées. Le mPFC est au cœur du réseau de la mentalisation. Ce réseau implique un ensemble de régions qui semblent sous-tendre les inférences d'états mentaux fondées sur le raisonnement utilisant des concepts sociaux. Il a également été suggéré que le réseau des neurones miroirs, composé notamment de régions sensorimotrices, serait impliqué dans la simulation d'états mentaux d'autrui en lien avec le fonctionnement de son propre esprit. Les mécanismes sous-jacents auxquels contribuent ces réseaux cérébraux associés à la TDE, avec au cœur le mPFC, ainsi que les interactions fonctionnelles entre ces régions sont encore en partie méconnus.

Les situations sociales de la vie quotidienne sont englobées dans un contexte social. La signification d'un comportement émerge grâce au contexte social l'entourant et un contexte peut être compris à travers l'observation de comportements sociaux. Le contexte social est donc intrinsèque à l'attribution d'états mentaux. La présence d'un contexte social entraîne une implication des participants dans la tâche, dont certaines études ont souligné l'importance. Ces recherches ont montré une implication différente des réseaux associés à la TDE selon l'engagement des individus dans les interactions sociales. Ainsi, la gestion de ses propres ressentis émotionnels et l'inhibition de sa propre perspective cognitive lors de l'attribution d'états mentaux à autrui sont deux mécanismes qui doivent être traités, et ce de façon d'autant plus importante que le participant se sent impliqué dans les situations sociales. Par ailleurs, la TDE dans des situations sociales repose sur l'inférence d'états mentaux qui ne sont pas visibles, à partir d'éléments de l'environnement social, par un individu possédant ses propres connaissances et motivations. Les informations nécessaires pour attribuer des états mentaux de façon certaines ne sont pas toujours disponibles dans l'environnement. L'incertitude est donc omniprésente dans les situations sociales de la vie quotidienne. Ce facteur peut influencer le contenu des inférences

réalisées sur les états mentaux d'autrui. L'incertitude associée à l'inférence d'un état mental est donc une variable pertinente qui doit être encodée afin d'avoir un comportement approprié à la situation sociale. Le mPFC ainsi que le réseau cérébral entourant cette région et leurs interactions fonctionnelles pourraient être des éléments clés dans la gestion de ces mécanismes. Néanmoins, très peu d'études s'intéressent au fonctionnement cérébral lors de l'évaluation de la TDE ancrée dans des situations sociales de la vie quotidienne accompagnées d'un contexte.

Ainsi, l'objectif général de ce travail de thèse était de mieux comprendre les liens entre les mécanismes cognitifs sous-tendant l'attribution d'états mentaux à autrui dans des situations sociales de la vie quotidienne, et le fonctionnement des réseaux et des régions cérébrales associés à la TDE, avec en son centre le mPFC. Bien que l'implication du mPFC soit reconnue, ses connectivités fonctionnelles au sein du réseau de la mentalisation mais aussi avec des régions faisant partie d'autres systèmes ; et les mécanismes spécifiquement sous-tendus par ces connectivités restent à clarifier.

Le premier objectif de cette thèse était d'étudier les interactions fonctionnelles du réseau cérébral de la TDE centré autour du mPFC chez des sujets sains, et de préciser les mécanismes sous-jacents. Dans notre travail, la connectivité fonctionnelle au repos du mPFC ventral et dorsal a été caractérisée, et mise en lien avec les habiletés de TDE évaluées par une tâche reflétant des interactions de la vie quotidienne entre des personnages sous forme de vidéos. Nous nous attendions à mettre en évidence l'implication de la connectivité des parties dorsales et ventrales du mPFC avec les régions du réseau de la mentalisation comme la TPJ, les pôles temporaux ou le précuneus. De plus, en lien avec le format de la tâche entraînant une plus forte implication des participants dans la tâche de TDE, nous avons prédit que des connectivités du mPFC avec un réseau plus large que celui traditionnellement décrit seraient mises en évidence.

Le mPFC a été impliqué dans l'encodage de l'incertitude dans divers domaines cognitifs comme la prise de décision, la navigation spatiale ou les émotions. Cependant, les substrats cérébraux impliqués dans l'encodage de l'incertitude inhérente aux prédictions d'états mentaux n'ont, à notre connaissance, pas

encore été étudiés. Le but de la deuxième étude était de déterminer comment l'incertitude est encodée dans les régions du réseau de la mentalisation. Pour cela, des participants répartis en 3 groupes d'âge ont réalisé l'épreuve de Pierre et Marie évaluant la TDE, en IRM fonctionnelle d'activation, représentant sous forme de vidéos des interactions sociales entre deux personnages. Dans le cadre de ce travail, nous avons fait l'hypothèse que le mPFC, ayant un rôle critique dans le calcul de l'incertitude dans un ensemble de fonctions cognitives, serait également impliqué dans l'encodage de l'incertitude sociale. De plus, l'origine des modifications des habiletés de TDE observées au cours du vieillissement reste floue, ainsi que les régions cérébrales associées à ces modifications. Plutôt qu'une atteinte des habiletés de TDE, la littérature a suggéré des modifications de son utilisation. Un objectif secondaire de cette étude était donc de caractériser les modifications de l'encodage de l'incertitude associées au vieillissement. Nous proposons qu'une gestion différente de la notion d'incertitude chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes puisse expliquer au moins en partie les modifications de performances aux tâches de TDE et des régions cérébrales associées, en lien avec l'activité du mPFC.

La mutation du gène C9ORF72 entraîne une forme de démence frontotemporale caractérisée par des altérations marquées de la cognition sociale. Des études chez les personnes porteuses de la mutation n'ayant pas encore développé la maladie, c'est-à-dire dans la phase présymptomatique, n'ont pas montré d'atteinte cognitive frappante. Cependant, aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée aux modifications cognitives et cérébrales en lien avec les habiletés de TDE durant la phase présymptomatique de la maladie. La dernière étude de cette thèse avait pour but de caractériser les modifications des habiletés de TDE ainsi que les modifications cérébrales associées, dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale. Cette étude visait à contribuer à une modélisation neurofonctionnelle de la TDE grâce à l'étude de son fonctionnement modifié et des régions cérébrales impliquées dans ces modifications. Ce travail permettait aussi de mieux caractériser les modifications cognitives et cérébrales, présentes précocement dans la démence frontotemporale et qui pourraient constituer des cibles thérapeutiques. Les modifications des habiletés de TDE et du réseau cérébral

associé à cette habileté ont été explorées chez des personnes en phase présymptomatique de la démence frontotemporale, qui ont réalisé une version raccourcie de la tâche de Pierre et Marie en IRMf d'activation. Cette épreuve mettant en jeu des situations sociales non prototypiques, nous nous attendions à observer des modifications, bien que subtiles, des habiletés de TDE affective chez les personnes en phase présymptomatique. En lien avec l'observation de modifications cérébrales structurales et fonctionnelles dans cette population d'étude, nous avons fait l'hypothèse que les régions cérébrales de la TDE seraient activées de façon différentielle entre les personnes porteuses de la mutation et les sujets contrôles, et plus spécifiquement le mPFC et l'amygdale dont on sait qu'ils sont détériorés chez les patients souffrant de démence frontotemporale.

Dans ce travail de thèse, nous proposons donc d'explorer les mécanismes cognitifs et les réseaux cérébraux mis en jeu lors de l'attribution d'états mentaux dans des situations sociales de la vie quotidienne. Cela est réalisé grâce aux techniques d'IRMf au repos et d'activation qui permettent, de façon complémentaire, de mettre en évidence les interactions fonctionnelles entre des régions appartenant à des réseaux, mais aussi l'activité des régions cérébrales provoquée par la réalisation d'une tâche de TDE. Ces techniques étaient couplées à des épreuves reflétant des interactions sociales de la vie réelle, qui impliquent les participants dans les interactions et nécessitent la réalisation de prédictions plus ou moins certaines sur les états mentaux d'autrui. Cela a permis d'étudier les mécanismes associés à la TDE en allant au-delà de la question de la nature de l'état mental, et par conséquent de mettre en évidence des réseaux cérébraux plus étendus que ceux classiquement associés à la TDE. Par ailleurs, les études au sein de populations d'individus subissant des modifications conjointes des structures frontales et des habiletés de TDE, sans altérations fondamentales, constituent une source importante d'informations. Cette approche, complémentaire aux études effectuées chez des patients montrant des lésions cérébrales associées à des troubles cognitifs frappants, permet d'étudier les modifications de l'organisation fonctionnelle de réseaux cérébraux en lien avec des modifications subtiles des habiletés de TDE chez des personnes ne montrant pas de lésions cérébrales.

Chapitre 4: Etudes réalisées

1 Etude 1: Functional connectivity of the medial prefrontal cortex related to mindreading abilities

La TDE est une habileté essentielle pour les interactions sociales rencontrées au quotidien. Comme souligné dans la partie introductive, les régions cérébrales associées à la TDE ont été clairement identifiées (Schurz et al., 2014), le mPFC étant fréquemment considéré comme une région centrale (U. Frith & Frith, 2001). Cette région appartient au système de la mentalisation, un ensemble de régions cérébrales qui sous-tendent l'inférence d'un état mental en se basant sur des processus de raisonnement. Cependant, les mécanismes précisément sous-tendus par le mPFC sont encore sujets à débat, en raison de la large portion du cerveau qu'il représente et du nombre de processus cognitifs dans lesquels il semble impliqué. Des études tentant de démêler cela ont distingués les parties dorsale et ventrale du mPFC sur la base de leur implication dans la TDE (Amodio & Frith, 2006). Notamment, la TDE cognitive engagerait le dmPFC tandis que la TDE affective serait sous-tendue par le vmPFC (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). Un rôle du mPFC a également été suggéré dans la distinction entre ses propres états mentaux et ceux d'autrui (D'Argembeau et al., 2007; Mitchell et al., 2006; Northoff et al., 2006). De plus, le fonctionnement en réseau des régions impliquées dans la TDE, et notamment les connaissances concernant la connectivité du mPFC lors des processus de TDE restent encore floue. Quelques études ont souligné un rôle central du mPFC dans le réseau sous-tendant la TDE (Hill et al., 2017; W. Li et al., 2014; Schurz et al., 2020). Ces études ont suggéré que des sous régions du mPFC pourraient contribuer différemment à son rôle clé dans la TDE, grâce à des couplages positifs mais aussi négatifs avec d'autres régions, comme la TPJ ou les pôles temporaux.

Dans le cadre de la TDE, des auteurs ont récemment montré un vif intérêt pour les interactions sociales ancrées dans des contextes sociaux (Ibanez & Manes, 2012). Dans le passé, les études sur la TDE ont souvent utilisé des tâches dépourvues de stimuli dynamiques et de contexte social. L'utilisation de vidéos plus complexes présentant des situations de la vie quotidienne où les interactions des protagonistes sont placées dans un contexte social dynamique refléterait mieux les processus qui ont lieu dans la vie réelle.

En lien avec l'objectif général de cette thèse, dans ce premier travail, nous avons étudié les liens entre l'habileté d'attribution d'états mentaux en situations sociales et le réseau cérébral centré autour du mPFC. Le but de cette étude était de caractériser la connectivité fonctionnelle entre les régions impliquées dans la TDE, et de mettre en évidence les processus qu'elle sous-tend, en se concentrant sur les parties dorsale et ventrale du mPFC. Cela permettait 1) d'étudier les mécanismes de synchronisation entre diverses régions cérébrales et le mPFC en lien avec la TDE, et 2) de questionner la proposition théorique d'une distinction fonctionnelle ventro-dorsale au sein du mPFC ; en déterminant les connectivités associées à la TDE de chaque sous-partie du mPFC. Nous avons donc étudié les associations positives et négatives entre la connectivité fonctionnelle du dmPFC et du vmPFC au repos et les performances d'attribution d'états mentaux pendant le traitement d'interactions sociales dans un contexte social chez des volontaires sains.

56 volontaires sains entre 20 et 75 ans (âge moyen = 42.4 ± 17.0 ans) ont réalisé la tâche *Movie for the Assessment of Social Cognition* (MASC, Dziobek et al. 2006). Cette tâche permet d'évaluer les habiletés d'attribution d'états mentaux cognitifs et affectifs. Elle consiste en une vidéo d'environ 15 minutes, mettant en scène des interactions sociales entre 4 personnages au cours d'un dîner. À différentes reprises, la vidéo était stoppée et les participants devaient répondre à des questions concernant l'état mental d'un des personnages. Cette épreuve a permis d'évaluer les habiletés de TDE cognitive et affective de chaque participant. Les participants réalisaient également un examen d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle de repos, permettant d'analyser la connectivité fonctionnelle du mPFC avec d'autres régions cérébrales. Les relations entre les habiletés de TDE et la connectivité du mPFC ventral et dorsal ont été évaluées.

Les résultats ont mis en évidence des liens entre les habiletés de TDE et la connectivité du mPFC avec des régions impliquées dans la régulation de la saillance de ses propres contenus mentaux. Conformément à la littérature, une distinction fonctionnelle a été démontrée. La partie dorsale du mPFC était connectée à l'IFG antérieur et au dlPFC, des régions sous-tendant l'inhibition de sa propre perspective (Hartwright et al., 2015; Qureshi et al., 2020; Van der Meer et al., 2011). À l'inverse, la

partie ventrale du mPFC était connectée au cortex subcallosal et à l'insula, des régions cérébrales impliquées dans des processus émotionnels (Corradi-Dell'Acqua et al., 2020; Hise & Koenigs, 2018). Ces résultats soulignent le rôle du mPFC dans le maintien d'une position neutre en diminuant la saillance de ses propres états mentaux lorsqu'un individu fait face à une situation sociale et doit attribuer un état mental à un agent. Les résultats ont également mis en évidence deux réseaux anti-corrélés, le réseau de la mentalisation incluant le mPFC, et le système des neurones miroirs, impliqué dans la simulation des états mentaux. Cela suggère un rôle du mPFC dans l'interaction anti-synchrone entre ces deux réseaux, pouvant sous-tendre un équilibre entre les processus de raisonnement et de simulation.

Functional connectivity of the medial prefrontal cortex related to mindreading abilities

Marine Le Petit , Francis Eustache, Joy Perrier, Vincent de La Sayette, Béatrice Desgranges, Mickaël Laisney*

Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Centre Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

*Corresponding author: Mickaël Laisney, U1077 Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), Pôle des Formations et de Recherche en Santé, 2 Rue des Rochambelles, F14032 Caen Cedex CS 14032, France. Email: mickael.laisney@ephe.psl.eu

The medial prefrontal cortex is a key region of mindreading belonging to the mentalizing system, a set of brain areas underlying mental state inference based on reasoning on social concepts. The aim of this study was to characterize the functional connectivity between regions involved in mindreading and to highlight the processes it underpins, focusing on the dorsal and ventral parts of the medial prefrontal cortex. We analyzed resting-state functional magnetic resonance imaging of 56 healthy volunteers, to study the relationship between mindreading abilities and functional connectivity of the medial prefrontal cortex. Cognitive mindreading performances were correlated with connectivity between the medial prefrontal cortex and frontal regions involved in the regulation of the salience of one's own mental contents, with a distinction between the dorsal part connected to regions subtending inhibition processes and the ventral part to emotional regions. Affective mindreading performances were negatively correlated with negative connectivity of the ventro- and dorsomedial prefrontal cortex with sensorimotor regions belonging to the mirror neuron system subtending the simulation of mental states. These findings suggested a role of the medial prefrontal cortex to decrease the salience of one's own mental content and in the antisynchronous interaction between the mentalizing and mirror neurons systems.

Key words: functional magnetic resonance imaging; mirror neurons; prefrontal cortex; social cognition; theory of mind.

Introduction

The ability to attribute mental states to oneself or others is a key aspect of social cognition. This ability is referred to as Theory of mind (Premack and Woodruff 1978) or *mindreading* (Apperly 2010). Mindreading comprises cognitive and affective components that are partly dissociable at the neural level (Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz 2007). *Cognitive mindreading* refers to the ability to understand, infer or reason about thoughts, beliefs, knowledge, or intentions without taking emotional aspects into account. *Affective mindreading* is defined as the processing of affective mental states such as emotions and feelings (Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz 2007; Abu-Akel and Shamay-Tsoory 2011). As emphasized by Happé et al. (2017), the ability to adopt another person's perspective and to distinguish between one's own and others' perspectives is an important requirement for correctly inferring mental states. Furthermore, it is essential to understand that one's own perspective (e.g. visual perspective) is not the same as others'. The ability to inhibit one's own perspective, in favor of the perspective of others, is therefore an important prerequisite for mindreading (Samson et al. 2007; Samson 2009).

The brain areas associated with mindreading processes have been clearly identified. They form several

networks, notably the so-called mentalizing system (MZS), which is assumed to support reasoning on mental states. The MZS encompasses the medial prefrontal cortex (mPFC), temporoparietal junction (TPJ), precuneus, posterior cingulate cortex, and temporal poles, which all play an important role (Schurz et al. 2014).

The mPFC is frequently identified as a core region in mindreading studies (Frith and Frith 2001), but the processes it subtends and its specific involvement in mindreading (Otti et al. 2015; Boccadoro et al. 2019) are still subject to debate, owing to the large portion of the brain it represents and the number of cognitive processes in which it is involved. Because the dorsal and ventral parts of the mPFC have been consistently distinguished on the basis of their involvement in mindreading processes, some authors assumed a dorso-ventral gradient in the mPFC (Amodio and Frith 2006). The more dorsal part of the mPFC (dmPFC) was associated with the executive processes that underpin mindreading, such as inhibition and decision-making (Isoda and Noritake 2013). In contrast, the more ventral part of the mPFC (vmPFC) was assumed to be linked to the monitoring of others' emotional mental states (Amodio and Frith 2006). Besides, cognitive mindreading has been associated with the dmPFC and affective mindreading with the vmPFC (Abu-Akel and Shamay-Tsoory 2011). The mPFC

Received: July 6, 2022. Revised: July 6, 2022. Accepted: July 11, 2022

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

has also been assumed to be involved in the distinction between self and others' mental states. Mitchell et al. (2005) observed differential responses by the two subparts of the mPFC: the vmPFC appeared to be more specifically involved in the attribution of mental states to oneself or to others regarded as similar to the self, whereas the dmPFC was more elicited by the attribution of mental states to others regarded as nonsimilar to the self. Further evidence of the vmPFC's involvement in self-referential processing comes from studies by Northoff et al. (2006) and D'Argembeau et al. (2007). In parallel, the dmPFC is assumed to play a role in the decoupling of different perspectives, enabling individuals to distinguish their own perspective from those of others (D'Argembeau et al. 2007; Isoda and Noritake 2013). In line with this, Gallagher and Frith (2003) suggested that the mPFC is involved in the attribution of abstract mental states when they are decoupled from reality, such as in false belief tasks. This suggestion has been strengthened by evidence of greater mPFC activity for false beliefs than for true ones (Döhnel et al. 2012).

While regions associated with mindreading have been extensively studied, less is known about their functioning as networks, including the connectivity of the mPFC. Task-based functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) studies have yielded some information, notably by the means of dynamic causal modeling analyses, highlighting the central role of the mPFC in the mindreading network. These studies suggested that subparts of the mPFC may differently contribute to its key role in mindreading (Li et al. 2014; Hill et al. 2017), by the means of positive and negative coupling between the mPFC and regions associated with mindreading (Schurz et al. 2020). Notably, a connectivity between the dmPFC and TPJ was highlighted (Li et al. 2014; Hill et al. 2017). In contrast, the vmPFC was connected to temporal regions and this connectivity was associated with emotional engagement during social interactions (Li et al. 2014). In regard with processes underlying mindreading, some authors proposed an integrative model in which the dmPFC and TPJ interact to integrate social information and transmit inputs to the vmPFC, allowing emotional values to be attributed to the different possible social choices (Hill et al. 2017).

The notion of resting-state cognition-oriented toward mindreading was suggested by responses to self-report questionnaires about brain activities (Diaz et al. 2013) and the substantial overlap of the default mode network—a well-known network evidenced during resting state in fMRI studies—with regions highlighted in mindreading tasks (Schilbach et al. 2008). Moreover, because tasks are not realized during the MRI scanning session, resting state fMRI allows for the use of long and complex tasks that better reflect everyday social situations to analyze the relationship between cognition and the brain's functional architecture. It also allows for the observation of networks supporting different processes and the investigation of their interactions,

in the course of the same analysis. However, to our knowledge, no study has yet investigated the resting-state functional connectivity of the dorsal and ventral mPFC in relation to mindreading. Additionally, whereas most mindreading studies have only investigated positive connectivity, some authors have stressed the need to take negative functional connectivity into account (Fox et al. 2005; Hampson et al. 2010; Liu et al. 2015). Studies investigating the relationships between the mPFC and attentional networks, which include regions associated with mindreading (Vossel et al. 2014), have frequently highlighted anticorrelations (Fox et al. 2005; Chen et al. 2017). Negative connectivity should therefore be considered when seeking to account for the mPFC's connections with other regions that subtend mindreading processes. Besides, within the mindreading framework, authors have recently shown a keen interest in social interactions in context (Ibanez and Manes 2012). In the past, mindreading studies have often used tasks devoid of dynamic stimuli and social context. The use of a complex video task featuring everyday life situations where the protagonists' interactions are placed in a dynamic social context would better reflect the processes that take place in real life.

This work aimed at clarifying the functional connectivity of both the dorsal and ventral mPFC associated with mindreading abilities measured out of the scanner, in order to (i) investigate synchronization mechanisms of brain regions with the mPFC associated with mindreading and (ii) question the theoretical proposition of a ventro-dorsal functional distinction within the mPFC; by determining the differential connectivities of each subpart of the mPFC related to mindreading. We therefore studied the positive and negative associations between the functional connectivity of both the dmPFC and vmPFC at rest and mental state attribution performances during the processing of social interactions in a social context among healthy volunteers. Based on previous research, we predicted that the connectivity of the mPFC with other regions of the MZS, notably the TPJ and temporal regions, as well as with the amygdala and IFG, would be associated with mindreading abilities. Given the different putative roles attributed to the ventral and dorsal parts of the mPFC, it can also be expected that this distinction would be reflected in the differential connectivities of the ventral and dorsal subparts.

Materials and methods

Participants

Participants were 60 healthy volunteers aged 20–75 years (31 women, mean age = 42.4 ± 17.0 years, mean years of education = 13.2 ± 2.4 years). Data from four participants were not included in analyses, as the functional images of two of them could not be preprocessed owing to a compatibility issue related to the preprocessing pipeline, while the other two had brain abnormalities revealed by the anatomical MRI. The inclusion of healthy

volunteers representing a broad age range increased the variability of measures in order to enhance the power of the correlational analyses. As effects of age were not of interest, this variable was added as nuisance covariate. None of the participants, who were all French native speakers, had a history of alcoholism, psychiatric problems, or cognitive complaints, and none of the participants over 50 years of age had pathological global cognitive performances (Mattis Dementia Rating Scale mean score = $142.1 \pm 1.8/144$, minimum score = $138/144$). Participants underwent anatomical and functional MRI (see Subsection 2.3) and a test assessing mindreading abilities (see Subsection 2.2). The experiment was approved by the regional ethics committee (CPP Nord-Ouest III), and all participants gave their written informed consent. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

Assessment of mindreading abilities

Cognitive and affective mindreading abilities were assessed with the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC; Dziobek et al. 2006), translated into French at the Sainte-Justine University Hospital (Montreal). This computerized task is a 15-min movie featuring the social interactions of 4 protagonists at a dinner party. Understanding these social interactions requires the comprehension of mindreading components such as false belief, sarcasm, and white lies. The video is stopped 45 times, and participants are asked to answer 4-alternative forced-choice questions about the mental states of one of the protagonists. There are 18 questions about the protagonists' intentions, 6 questions about their thoughts, 18 questions about the emotions of one of the protagonists, and 6 control questions assessing scene comprehension. A cognitive mindreading score was derived from the intentions items, and an affective mindreading score from the emotions items, but responses to the thoughts items were not analyzed because of their ambiguous nature. By getting closer to complex everyday social interactions, this test avoids ceiling effects in healthy participants and gives rise to a variability of performances within the group. The mean cognitive mindreading score was 10.7 ± 2.4 (range: 3–15), while the mean affective mindreading score was 11.6 ± 2.2 (range: 7–16). In addition, the mean control question score was 4.9 ± 0.9 (range: 3–6).

fMRI data acquisition and preprocessing

fMRI data acquisition

Participants underwent anatomical and functional MRI. All images were acquired at the Cyceron centre (Caen, France) using a Philips (Eindhoven, The Netherlands) Achieva 3.0 T scanner.

First, a fast field echo sequence was used to acquire high-resolution T_1 -weighted (T_1 -w) anatomical images [3D-T1-FFE sagittal; SENSE factor = 2, time of repetition (TR) = 20 ms, time of echo (TE) = 4.6 ms, flip angle = 10° , 180 slices, with no gap between the slices, slice

thickness = 1 mm, field of view (FOV) = $256 \times 256 \text{ mm}^2$, in-plane resolution = $1 \times 1 \text{ mm}^2$]. This was followed by a high-resolution T_2 -weighted spin echo anatomical scan (2D-T2-SE sagittal; SENSE factor = 2, TR = 5500 ms, TE = 80 ms, flip angle = 90° , 81 slices, with no gap between the slices, slice thickness = 2 mm, FOV = $256 \times 256 \text{ mm}^2$, in-plane resolution = $1 \times 1 \text{ mm}^2$). After the anatomical scanning, resting-state fMRI scans were acquired using an interleaved 2D T_2^* EPI sequence (2D- T_2^* -FFE-EPI axial; SENSE factor = 2, TR = 2382 ms, TE = 30 ms, flip angle = 80° , 42 slices, with no gap between the slices, slice thickness = 2.8 mm, FOV = $224 \times 224 \text{ mm}^2$, in-plane resolution = $2.8 \times 2.8 \text{ mm}^2$, 280 volumes). The first 6 volumes were discarded, owing to saturation effects. Participants were equipped with earplugs and their head was stabilized with foam pads to minimize head motion. During the resting-state acquisition, they remained lying down with their eyes closed, but stayed awake.

The following 2 subsections are taken from the report of the fMRI data preprocessing performed with fMRIPrep and have been copied without being edited.

Results included in this manuscript come from preprocessing performed using fMRIPrep 1.5.4 (Esteban et al. 2019; <https://fmriprep.org/>; RRID:SCR_016216), which is based on Nipype 1.3.1 (Gorgolewski et al. 2011, 2017; <https://nipype.readthedocs.io/>; RRID:SCR_002502).

Anatomical data preprocessing

The T_1 -weighted (T_1 w) image was corrected for intensity nonuniformity with N4BiasFieldCorrection (Tustison et al. 2010), distributed with ANTs 2.2.0 (Avants et al. 2008, <http://www.picsl.upenn.edu/ANTs/>; RRID:SCR_004757), and used as T_1 w-reference throughout the workflow. The T_1 w-reference was then skull-stripped with a Nipype implementation of the antsBrainExtraction.sh workflow (from ANTs), using OASIS30ANTs as target template. Brain tissue segmentation of cerebrospinal fluid (CSF), white-matter (WM), and gray-matter (GM) was performed on the brain-extracted T_1 w using fast (FSL 5.0.9, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>; RRID:SCR_002823, Zhang et al. 2001). Volume-based spatial normalization to 2 standard spaces (MNI152Nlin2009cAsym, MNI152Nlin6Asym) was performed through nonlinear registration with antsRegistration (ANTs 2.2.0), using brain-extracted versions of both T_1 w reference and the T_1 w template. The following templates were selected for spatial normalization: ICBM 152 Nonlinear Asymmetrical template version 2009c [(Fonov et al. 2009), <http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152Nlin2009>; RRID:SCR_008796; TemplateFlow ID: MNI152Nlin2009cAsym], FSL's MNI ICBM 152 nonlinear 6th Generation Asymmetric Average Brain Stereotaxic Registration Model [(Evans et al. 2012), RRID:SCR_002823; TemplateFlow ID: MNI152Nlin6Asym].

Functional data preprocessing

For each of the 1 blood-oxygen-level-dependent (BOLD) runs found per subject (across all tasks and sessions), the following preprocessing was performed. First, a

reference volume and its skull-stripped version were generated using a custom methodology of fMRIPrep. Susceptibility distortion correction (SDC) was omitted. The BOLD reference was then co-registered to the T1w reference using flirt (FSL 5.0.9, Jenkinson and Smith 2001) with the boundary-based registration (Greve and Fischl 2009) cost-function. Co-registration was configured with 9 degrees of freedom to account for distortions remaining in the BOLD reference. Head-motion parameters with respect to the BOLD reference (transformation matrices, and 6 corresponding rotation and translation parameters) are estimated before any spatiotemporal filtering using mcflirt (FSL 5.0.9, Jenkinson et al. 2002). BOLD runs were slice-time corrected using 3dTshift from AFNI 20160207 (Cox and Hyde 1997), <http://afni.nimh.nih.gov/afni/>, RRID:SCR_005927). The BOLD time-series (including slice-timing correction when applied) were resampled onto their original, native space by applying the transforms to correct for head-motion. These resampled BOLD time-series will be referred to as preprocessed BOLD in original space or just preprocessed BOLD. The BOLD time-series were resampled into several standard spaces, correspondingly generating the following spatially normalized, preprocessed BOLD runs: MNI152Nlin2009cAsym, MNI152Nlin6Asym. First, a reference volume and its skull-stripped version were generated using a custom methodology of fMRIPrep. Automatic removal of motion artifacts using independent component analysis (ICA-AROMA, Pruim et al. 2015) was performed on the preprocessed BOLD on MNI space time-series after removal of non-steady state volumes and spatial smoothing with an isotropic, Gaussian kernel of 6 mm FWHM (full-width half-maximum). Corresponding “non-aggressively” denoised runs were produced after such smoothing. Additionally, the “aggressive” noise-regressors were collected and placed in the corresponding confounds file. Several confounding time-series were calculated based on the preprocessed BOLD: framewise displacement (FD), DVARS, and 3 region-wise global signals. FD and DVARS are calculated for each functional run, both using their implementations in Nipype (following the definitions by Power et al. 2014). The 3 global signals are extracted within the CSF, the WM, and the whole-brain masks. Additionally, a set of physiological regressors were extracted to allow for component-based noise correction (CompCor, Behzadi et al. 2007). Principal components are estimated after high-pass filtering the preprocessed BOLD time-series (using a discrete cosine filter with 128-s cut-off) for the 2 CompCor variants: temporal (tCompCor) and anatomical (aCompCor). tCompCor components are then calculated from the top 5% variable voxels within a mask covering the subcortical regions. This subcortical mask is obtained by heavily eroding the brain mask, which ensures that it does not include cortical GM regions. For aCompCor, components are calculated within the intersection of the aforementioned mask and the union of CSF and WM masks calculated in T1w space, after their projection

to the native space of each functional run (using the inverse BOLD-to-T1w transformation). Components are also calculated separately within the WM and CSF masks. For each CompCor decomposition, the k components with the largest singular values are retained, such that the retained components' time series are sufficient to explain 50% of variance across the nuisance mask (CSF, WM, combined, or temporal). The remaining components are dropped from consideration. The head-motion estimates calculated in the correction step were also placed within the corresponding confounds file. The confound time series derived from head motion estimates and global signals were expanded with the inclusion of temporal derivatives and quadratic terms for each (Satterthwaite et al. 2013). Frames that exceeded a threshold of 0.5-mm FD or 1.5 standardized DVARS were annotated as motion outliers. All resamplings can be performed with a single interpolation step by composing all the pertinent transformations (i.e. head-motion transform matrices, SDC when available, and co-registrations to anatomical and output spaces). Gridded (volumetric) resamplings were performed using antsApplyTransforms (ANTs), configured with Lanczos interpolation to minimize the smoothing effects of other kernels (Lanczos 1964). Non-gridded (surface) resamplings were performed using `mri_vol2surf` (FreeSurfer).

Before the start of each analysis, raw and preprocessed data were visually inspected for image artifacts and motion.

ROI-to-ROI analysis

Region of interest (ROI) analyses were performed using the MATLAB CONN Toolbox 15.g implemented in SPM12 (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon 2012). Images from the preprocessing step, such as structural, nonaggressively denoised AROMA functional images and GM, WM, and CSF images, were imported into the toolbox. A matrix composed of first-level confounds was created for each participant, containing the 6 movement parameters (trans and rot), the first 5 aCompCor, and the first 5 tCompCor (Behzadi et al. 2007). The cognitive and affective mindreading scores were included as second-level covariates, as well as age, which was treated as a nuisance covariate. During the denoising step, signals from WM and CSF as well as the 16 first-level potential confounds were removed by linear regression. A bandpass filter was applied to each voxel (0.008–0.09 Hz), to reduce nonneurophysiological noise. Two 10-mm (radius) spherical ROIs centred on the coordinates extracted from a meta-analysis of brain imaging studies of mindreading (Schurz et al. 2014) were included as ROIs in the CONN toolbox. These ROIs were labeled dmPFC (peak coordinates in Montreal Neurological Institute space: $x = -1$, $y = 54$, $z = 24$) and vmPFC (peak coordinates in Montreal Neurological Institute space: $x = 3$, $y = 51$, $z = -7$). In addition, the 48 cortical and 21 subcortical ROIs from the FSL Harvard-Oxford maximum likelihood atlas except for the right and left Superior Frontal Gyrus and

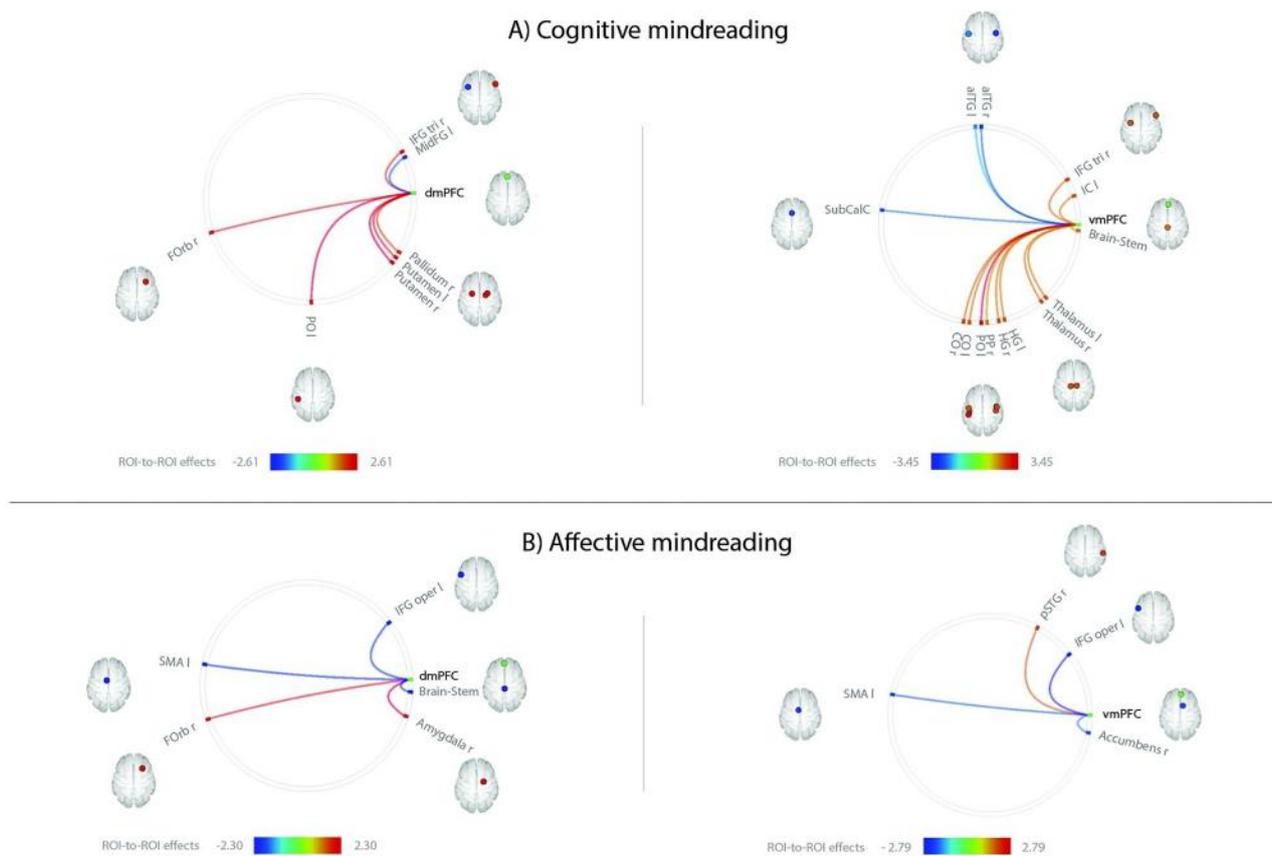


Fig. 1. Significant correlations between the functional connectivity of the ventral and dorsal mPFC with brain regions of the Harvard-Oxford atlas and a) cognitive mindreading scores and b) affective mindreading scores. Statistical significance was thresholded at $P < 0.05$ uncorrected. Age was included as covariate of noninterest. Positive correlations are represented by hot colors ranging from yellow to red, and negative correlations by cold colors ranging from green to blue. aITG: Anterior inferior temporal gyrus; CO: Central opercular cortex; dmPFC: Dorsomedial prefrontal cortex; FOrb: Frontal orbital cortex; HG: Heschl's gyrus; IC: Insular cortex; IFG tri: Inferior frontal gyrus pars triangularis; IFG oper: Inferior frontal gyrus pars opercularis; IFG tri: Inferior frontal gyrus pars triangularis; MidFG: Middle frontal gyrus; PO: Parietal operculum; PP: Planum polare; pSTG: Posterior superior temporal gyrus; SubCalC: Subcallosal cortex; vmPFC: Ventromedial prefrontal cortex; r: Right; l: Left.

Medial Frontal Cortex that, respectively, overlapped with the dmPFC and vmPFC ROIs were included as ROIs in the first-level analysis. The functional connectivity between each pair of ROIs, defined as the Fisher-transformed correlation coefficient between BOLD time series of the two target ROIs, was computed, enabling the creation of ROI-to-ROI functional connectivity maps for each participant. Two second-level analyses were performed. For both analyses, the dmPFC and vmPFC spherical ROIs were separately used as seed regions, and the other ROIs as targets. The threshold for significance was set at $P < 0.05$ uncorrected. First, we calculated Pearson's correlation coefficients between each mindreading score and the connectivity of the dmPFC and vmPFC with other regions of the atlas. Age was entered as a nuisance covariate. The interpretation of correlations between mindreading scores and the connectivity of both the dmPFC and vmPFC depended on the valence of their connectivity with the regions highlighted by the correlation analysis. Therefore, a complementary analysis consisted of one-sample t-tests testing for significant functional connectivity between the dmPFC or vmPFC, and the ROIs identified in the first analysis was conducted. Briefly, it was assumed that (i) when the positive functional

connectivity of target regions with mPFC positively correlated with mindreading scores, mindreading performances would be higher when the activity between the target ROI and mPFC was synchronized, (ii) when the positive functional connectivity negatively correlated with mindreading scores, mindreading performances would be higher when the activity between the target ROI and mPFC was desynchronized, (iii) when the negative functional connectivity negatively correlated with mindreading scores, mindreading performances would be higher when the activity between the target ROI and mPFC was anti-synchronized, and (iv) when the negative functional connectivity positively correlated with mindreading scores, mindreading performances would be higher when the activity between the target ROI and mPFC was more desynchronized (in other words, less antisynchronized). The threshold for significance was set at $P < 0.05$ FDR-corrected.

Results

mPFC functional connectivity related to mindreading scores

The statistical analyses revealed regions whose connectivity with the dmPFC (Fig. 1, left) was positively or

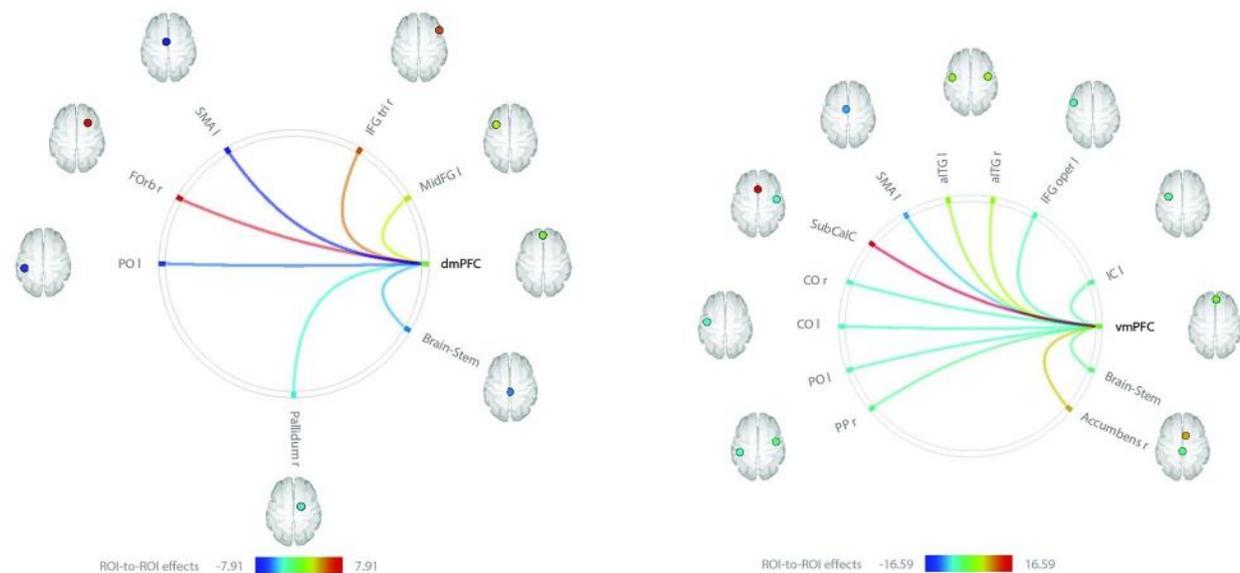


Fig. 2. Significant correlations between the BOLD time courses of the ventral and dorsal mPFC and BOLD time courses of brain regions of the Harvard-Oxford atlas. Statistical significance was thresholded at $P < 0.05$ FDR-corrected. Positive correlations are represented by hot colors ranging from yellow to red, and negative correlations by cold colors ranging from green to blue. aITG: Anterior inferior temporal gyrus; CO: Central opercular cortex; dmPFC: Dorsomedial prefrontal cortex; Forb: Frontal orbital cortex; IC: Insular cortex; IFG oper: Inferior frontal gyrus pars opercularis; IFG tri: Inferior frontal gyrus pars triangularis; MidFG: Middle frontal gyrus; PO: Parietal operculum; PP: Planum polare; SubCalC: Subcallosal cortex; vmPFC: Ventromedial prefrontal cortex; r: Right; l: Left.

negatively correlated with each of the cognitive and the affective mindreading scores (Supplementary Table 1). We observed positive correlations between the cognitive mindreading score and the functional connectivity of the dmPFC (Fig. 1a, left) with (i) the putamen bilaterally (left putamen: $t(53) = 2.30$, $P = 0.025$; right putamen: $t(53) = 2.61$, $P = 0.012$), (ii) left parietal operculum ($t(53) = 2.61$, $P = 0.012$), (iii) right frontal orbital cortex (Forb; $t(53) = 2.21$, $P = 0.032$), (iv) right IFG pars triangularis (IFG tri; $t(53) = 2.15$, $P = 0.037$), and (v) right pallidum ($t(53) = 2.01$, $P = 0.050$); and a negative correlation between the cognitive mindreading score and the functional connectivity between the dmPFC and the left middle frontal gyrus (MidFG; $t(53) = -2.09$, $P = 0.041$). Regarding affective mindreading (Fig. 1b, left), we observed positive correlations between the score and the functional connectivity of the dmPFC with (i) the right amygdala ($t(53) = 2.30$, $P = 0.025$) and (ii) right Forb ($t(53) = 2.01$, $P = 0.050$); and negative correlations between the score and the functional connectivity between the dmPFC and (i) the brain-stem ($t(53) = -2.14$, $P = 0.037$), (ii) left IFG pars opercularis (IFG oper; $t(53) = -2.09$, $P = 0.041$), and (iii) left supplementary motor area (SMA; $t(53) = -2.08$, $P = 0.042$).

The statistical analyses also revealed regions whose connectivity with the vmPFC (Fig. 1, right) was positively or negatively correlated with the cognitive and affective mindreading scores (Supplementary Table 1). We observed positive correlations between the cognitive mindreading score and the functional connectivity of the vmPFC (Fig. 1a, right) with (i) the left parietal operculum ($t(53) = 3.45$, $P = 0.001$), (ii) central opercular cortex bilaterally (left central opercular cortex: $t(53) = 2.25$, $P = 0.029$; right central opercular cortex: $t(53) = 2.39$, $P = 0.021$), (iii) right IFG tri ($t(53) = 2.30$, $P = 0.026$), (iv)

Heschl's gyrus bilaterally (left Heschl's gyrus: $t(53) = 2.23$, $P = 0.030$; right Heschl's gyrus: $t(53) = 2.29$, $P = 0.026$), (v) thalamus bilaterally (left thalamus: $t(53) = 2.25$, $P = 0.029$; right thalamus: $t(53) = 2.29$, $P = 0.026$), (vi) left insular cortex (IC; $t(53) = 2.26$, $P = 0.028$), (vii) brainstem ($t(53) = 2.03$, $P = 0.047$), and (viii) right planum polare ($t(53) = 2.01$, $P = 0.050$). In addition, we observed negative correlations between this score and the functional connectivity between the vmPFC and the anterior inferior temporal gyrus bilaterally (aITG; left ITG: $t(53) = -2.06$, $P = 0.045$; right aITG: $t(53) = -2.76$, $P = 0.008$) as well as subcallosal cortex (SubCalC; $t(53) = -2.57$, $P = 0.013$). Regarding the affective mindreading score (Fig. 1b, right), we observed a positive correlation between the score and the functional connectivity between the vmPFC and the right posterior superior temporal gyrus (pSTG; $t(53) = 2.02$, $P = 0.049$); and a negative correlation between the score and the functional connectivity between the vmPFC and (i) the left IFG oper ($t(53) = -2.79$, $P = 0.007$), (ii) left SMA ($t(53) = -2.24$, $P = 0.029$), and (iii) right nucleus accumbens ($t(53) = -2.07$, $P = 0.043$). An analysis excluding participants that answered correctly only 3 out of 6 questions on the control questions of the MASC task produced comparable results. None of these correlations survived correction for multiple comparisons.

Functional connectivity of the mPFC with regions defined by the Harvard-Oxford atlas

We examined the functional connectivity between both the dmPFC and vmPFC and the regions highlighted by the first analysis (Fig. 2, Supplementary Table 2). Regarding the dmPFC (Fig. 2, left), we observed positive correlations between the BOLD time series of this region and those

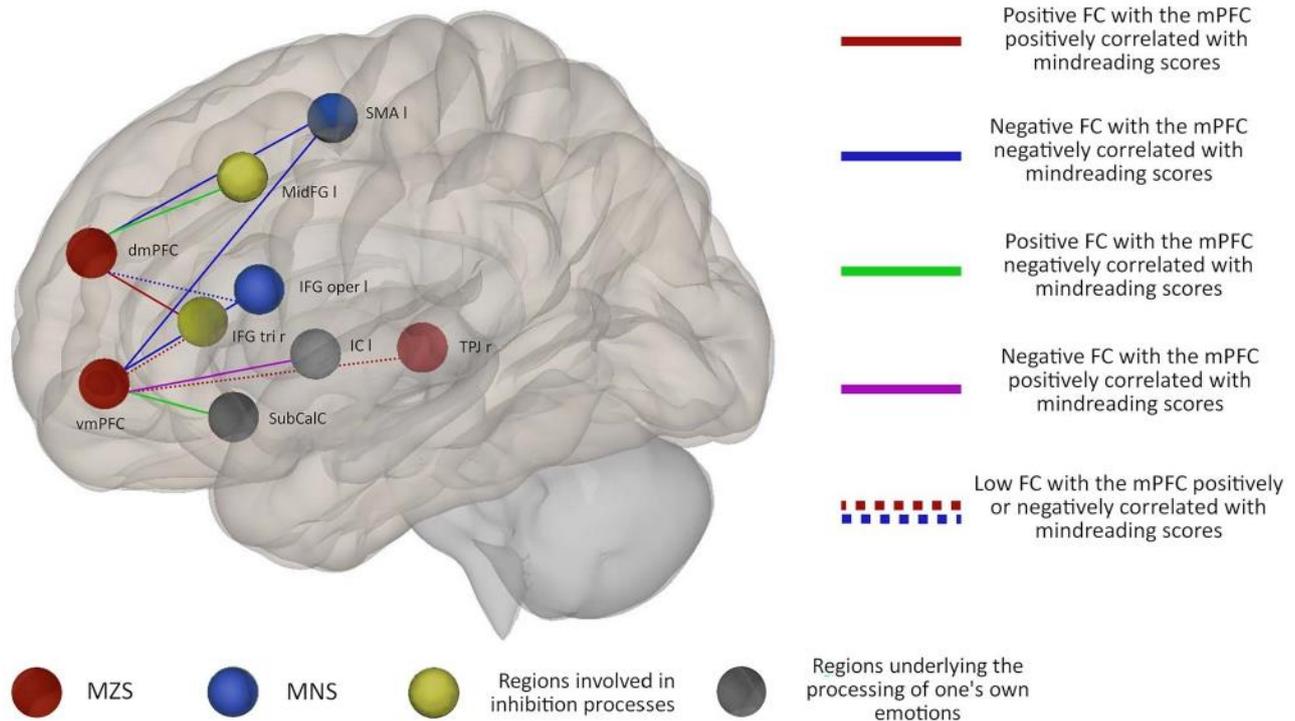


Fig. 3. Functional networks related to the dorsal and ventral mPFC and associated with the mindreading processes highlighted in the present study. dmPFC: Dorsomedial prefrontal cortex; IC: Insular cortex; IFG oper: Inferior frontal gyrus pars opercularis; IFG tri: Inferior frontal gyrus pars triangularis; MidFG: Middle frontal gyrus; SubCalC: Subcallosal cortex; vmPFC: Ventromedial prefrontal cortex; r: Right; l: Left; MNS: Mirror neuron system; FC: Functional connectivity.

of (i) the right Forb ($t(55) = 6.90$, $P < 0.001$), (ii) right IFG tri ($t(55) = 5.37$, $P < 0.001$), and (iii) left MidFG ($t(55) = 2.36$, $P = 0.030$) on one hand; and negative correlations between the BOLD time series of the dmPFC and those of (i) the left SMA ($t(55) = -7.91$, $P < 0.001$), (ii) left parietal operculum ($t(55) = -6.30$, $P < 0.001$), (iii) brain-stem ($t(55) = -4.82$, $P < 0.001$), and (iv) right pallidum ($t(55) = -3.30$, $P = 0.003$) in another hand. Regarding the vmPFC (Fig. 2, right), we observed positive correlations between the BOLD time series of this region and those of (i) the SubCalC ($t(55) = 16.59$, $P < 0.001$), (ii) right accumbens ($t(55) = 7.78$, $P < 0.001$), and (iii) aITG bilaterally (left aITG: $t(55) = 2.85$, $P = 0.009$; right aITG: $t(55) = 3.52$, $P = 0.002$) on one hand; and negative correlations between the BOLD time series of this region and those of (i) the left SMA ($t(55) = -9.17$, $P < 0.001$), (ii) central opercular cortex bilaterally (left central opercular cortex: $t(55) = -5.90$, $P < 0.001$; right central opercular cortex: $t(55) = -5.82$, $P < 0.001$), (iii) left parietal operculum ($t(55) = -5.25$, $P < 0.001$), (iv) left IFG oper ($t(55) = -4.76$, $P < 0.001$), (v) left IC ($t(55) = -4.23$, $P < 0.001$), (vi) brain-stem ($t(55) = -3.54$, $P = 0.001$), and (vii) right planum polare ($t(55) = -3.23$, $P = 0.003$) in another hand.

Discussion

The results highlighted a distinction between the dorsal part of the mPFC connected to the IFG tri and MidFG, regions subtending inhibition processes notably of one's own perspective (in yellow in Fig. 3); and the ventral

part connected to the SubCalC and insula, brain regions involved in internal emotional processes (in gray in Fig. 3). These findings could reflect a role of this region to monitor the salience of one's own mental contents. Evidence also showed the negative connectivity of the mPFC being part of the MZS (in red in Fig. 3) with regions belonging to the mirror neurons system (MNS) (i.e. the SMA and IFG oper), thought to be involved in the simulation of mental states (in blue in Fig. 3). This suggested a role of the mPFC in the interaction between the MZS and MNS during mindreading.

Reducing the salience of its own mental content *Processing of one's own perspective*

The BOLD time series of the dmPFC and right IFG tri were positively correlated, suggesting these two regions functionally communicate. The positive correlation between this positive connectivity and the performance of attribution of cognitive mental states supports the view that the more functionally connected these regions, the greater the ability to infer the cognitive mental states of others. Consistent with this finding, the pars triangularis part of the right IFG has been shown to be closely involved in the inhibition of one's own perspective thereby reducing the impact of the individual's own mental states during the attribution of mental states to others (Van der Meer et al. 2011; Hartwright et al. 2015; Samson et al. 2015). Similarly, we observed a positive functional communication between the dmPFC and MidFG [i.e. dorso lateral prefrontal cortex (dlPFC)], but

this one was negatively correlated with the cognitive mindreading performances. In other words, the more the activity of these regions are desynchronized, the better mindreading performances are. Consistent with our results, the dlPFC is considered to be involved in cognitive mindreading (Stuss et al. 2001; Abu-Akel and Shamay-Tsoory 2011). It would be involved in conflict resolution between one's own and others visual perspectives (Qureshi et al. 2020). Qureshi et al. (2020) suggested that the IFG involved in inhibition of one's own perspective would act together with the dlPFC allowing the selection between concurrent perspectives. In line with the assumed roles of these regions, our findings suggested that the inhibition of the self-perspective in favor of the perspective of others during mindreading seems to be driven by a desynchronization between the dmPFC and dlPFC activities and the synchronization between the activity of the dmPFC and IFG tri.

Processing of one's own emotions

The BOLD time series of the vmPFC and SubCalC were positively correlated, reflecting the functional communication between the 2 regions. The negative correlation between the functional connectivity of these 2 regions and the cognitive mindreading score could indicate that the less functionally connected these brain areas, the greater the ability to infer the cognitive mental states of others. In other words, it suggested that the activities of these regions need to be desynchronized to enhance mindreading performances. Mindreading researchers are beginning to show interest in the SubCalC (Lockwood et al. 2016; Diaconescu et al. 2017). Its role in mindreading is however currently unclear. Consistent with these results, lesion studies have yielded evidence that this area plays a role in the generation and automatic regulation of negative emotions (George et al. 1995; Drevets et al. 2008; Palomero-Gallagher et al. 2015). Moreover, Hiser and Koenigs (2018) claimed that the interaction between the SubCalC and the vmPFC affects the regulation of emotions. We can assume that the attribution of mental states to others or the observation of social interactions generates feelings in the observer. Moreover, individuals have to extract themselves from their own mental states when attributing mental states to others. We therefore suggest that the desynchronization between the SubCalC and the mPFC makes it possible to maintain a neutral stance, by decoupling one's own emotional reactions from the attribution of intentions to others, when observing social interactions.

The investigation of relationships between cognitive mindreading and the connectivity of the mPFC highlighted 2 different mechanisms. First, the relationship between the dmPFC and both the IFG tri and dlPFC seemed to play a role to decrease the salience of one's own perspective during the observation of social interactions. Second, a desynchronization between the vmPFC and the SubCalC activities seems to be necessary to individuals to set aside the emotional states caused by

watching social interactions. Altogether, these findings point the involvement of the ventral and dorsal mPFC and their connectivities to keep a neutral stance by the decreased salience of the individual's own mental state during the attribution of mental states to others.

Two antisynchronized systems

The correlation analysis between the functional connectivity of the ventral and dorsal mPFC and affective mindreading performances highlighted 2 different networks, the MZS of which the mPFC and pSTG (i.e. the TPJ) are being part; and the MNS including the SMA and IFG oper.

Mentalizing system

The positive correlation between the affective mindreading performances and the connectivity between the vmPFC and right pSTG, which is part of the TPJ (Schurz et al. 2017), confirmed the role of this parietal region in mentalizing. Owing to its specific involvement in social versus nonsocial inferences, the TPJ was assumed to be crucial for general reasoning about mental states (Saxe and Kanwisher 2003; Saxe and Wexler 2005). In line with its involvement in attentional processes, it was suggested that the TPJ also plays a role in switching between the self and others' perspective (Corbetta et al. 2008). Our results are consistent with the assumed role of these regions and with Samson's model, in which the mPFC and TPJ together underlie mental state attribution based on reasoning, using semantic knowledge and more particularly information about social concepts and rules, allowing attention to be oriented toward relevant environmental stimuli (Samson 2009).

Simulation system

Our results also evidenced a role of a network characterized by a negative correlation with the BOLD time series of the ventral and dorsal mPFC. It has been suggested that negative correlations between the BOLD time series of 2 regions represent either a segregation of neural processes subserving opposite goals in different brain regions (Fox et al. 2005) or integration mechanisms for sharing and processing information (Hampson et al. 2010). In addition, negative connectivity could reflect antisynchrony between 2 regions. Both the ventral and dorsal mPFC on one hand and the SMA, and IFG oper on another hand, could thus belong to 2 distinct antisynchronized networks whose BOLD time series were negatively correlated. There was a negative correlation between this negative connectivity and the mindreading performances, such that the more negatively connected these regions, the better the mindreading performances. The relationship between the connectivity of the IFG oper and SMA and the mindreading abilities is consistent with previous findings, as they all belong to the MNS, a set of brain regions containing neurons that are activated by the performance of an action, but also by the observation of others performing this same action (Rizzolatti et al. 2001; Caspers et al. 2010). This network was initially

assumed to subtend the comprehension of intentions via simulating observed motor actions (Gallese and Goldman 1998) and subsequently expanded to the simulation of the emotions of others, notably through the recognition of facial expressions (de Vignemont and Singer 2006; Iacoboni and Dapretto 2006; Keysers and Gazzola 2007).

Interactions in antisynchrony

Our findings highlighted the relationship between 2 distinct networks associated with affective mental state attribution: the MZS containing the mPFC, and the MNS whose interaction in antisynchrony with the mPFC seemed to be related with mindreading, as suggested by the negative connectivity between the dorsal and ventral mPFC and regions belonging to the MNS. Numerous hybrid models of mindreading have postulated the existence of opposite systems based on the MNS, subtending simulation processes, and the MZS, for reasoning on mental states (Keysers and Gazzola 2007; Samson 2009; Shamay-Tsoory et al. 2009; Van Overwalle and Baetens 2009). We can therefore assume that the MZS and MNS, respectively, subtend processes involved in reasoning and simulation and have to be coordinated in antisynchrony to lead to efficient mindreading performances. Consistent with the idea of antisynchrony, Samson (2009) claimed that there is a balance between the involvement of these 2 systems.

Although they have yet to be confirmed, several assumptions have been made about the regions responsible for the interaction between the MNS and the MZS. For example, authors have discussed the role played by the connectivity between the mPFC and the IFG (Uddin et al. 2007; Spunt and Lieberman 2012; Sperduti et al. 2014), precuneus and inferior parietal lobule (Uddin et al. 2007), or insula (Keysers and Gazzola 2007). Without excluding a potential role of other regions in this interaction, our results support the role of the dorsal and ventral mPFC in establishing a link between these systems via the IFG oper and SMA.

Functional distinction between dmPFC and vmPFC

In relation with mindreading, the dorsal and ventral mPFC showed common functional connectivities including the antisynchrony with the MNS. This result corresponded to previous findings showing interactions between the MNS and mPFC without specific distinctions between the dorsal and ventral parts (Spunt and Lieberman 2012; Sperduti et al. 2014). Nonetheless, as discussed above, the dorsal and ventral mPFC also showed dissimilar connectivities. The negative connectivity of the vmPFC with insula and the surrounding operculum was positively correlated with cognitive mindreading performances indicating that the more these regions were desynchronized the better the cognitive mindreading performances were; a kind of correlation whose interpretation is difficult. Yet, it has been argued that these insular regions would be specifically involved

in affective mindreading (Corradi-Dell'Acqua et al. 2020) by subtending affective resonance mechanisms through which physiological and behavioral reactions could be simulated on oneself (Shamay-Tsoory 2011; Stietz et al. 2019). In turn, the functional connectivity between the dmPFC and Forb was positively correlated with cognitive and affective mindreading abilities. Namely, the more synchronized these regions, the better the mindreading performances. Amodio and Frith (2006) suggested that the Forb could guide behavior in terms of possible outcome values, as opposed to the dmPFC which would guide behavior in terms of possible futures actions values. Consistent with Amodio and Frith (2006) proposal, our results highlighted a dialogue between the dmPFC and Forb guiding future decision-making and behavior.

In sum, as hypothesized, a functional ventro-dorsal distinction was found within the mPFC. The vmPFC showed connectivities with insular and subcallosal regions closely linked with self-emotional processes. Consistent with Li et al. (2014) proposal, these connectivities were associated with emotional engagement. In contrast, connectivities between the dmPFC and the IFG tri and dlPFC which underlie the inhibition of one's own perspective as well as the Forb involved in decision-making are consistent with previous evidence about the role of the dmPFC in higher level executive processes (Amodio and Frith 2006; D'Argembeau et al. 2007; Isoda and Noritake 2013). Our study helped to disentangle the functional connectivities underlying the differential functions of the dorsal and ventral mPFC. In line with this distinction, we propose a role of the connectivity of the ventral and dorsal mPFC to respectively decrease the salience of one's own affective and cognitive mental contents during the attribution of cognitive mental states.

Features of the task used and limitations

Some of the features of the MASC task used in this study seem to explain the particular results highlighted here. The video format of the MASC task makes it possible to observe the dynamics of facial and gestural expressions and goal-directed actions, and thus to attribute mental states through simulation mechanisms. This may explain why the MNS was highlighted here, but rarely in other studies, which mostly used tasks featuring stimuli without a dynamic dimension. Besides the ability to inhibit one's own perspective, our study showed the importance of being able to extract oneself from one's own emotional states, in order to attribute mental states to others. This may be related to the task feature explained above and the presence of a social context, which encourages participants to involve themselves in the movie. Ibanez and Manes (2012) had already highlighted the importance of internal representations in contextualized social interactions, suggesting that a network is responsible for integrating internal and external states triggered by contextual cues in social situations. Although participants in the present study

were only observing social interactions, our findings highlight the need to further investigate mindreading processes in tasks reflecting everyday social interactions in which participants are directly involved.

Our use of resting-state fMRI means that these findings should be interpreted with caution. Although recent studies suggest that networks spatial organization may dynamically fluctuate over time (Allen et al. 2014; Ciric et al. 2017), in order to simplify the interpretation, our analyses were based on the assumption of stable functional connectivity over time. Moreover, the fact that the MRI session and the MASC task took place separately resulted in indirect measures, leading to a lack of insight into the cognitive processes engaged during the MRI session. However, findings based on questionnaires and neuroimaging data suggest that mindreading is a cognitive process that take place during rest (Schilbach et al. 2008; Diaz et al. 2013). Another limitation arising from the use of this technique is the lack of statistical power, which prevented us from correcting for multiple comparisons in order to address the false positives issue. The latter can result from the noise that systematically accompanies resting-state fMRI data (Krüger and Glover 2001; Liu et al. 2006).

Conclusion

The results highlighted the connectivity of the mPFC with regions involved in the regulation of the salience of one's own mental contents. Consistent with the literature, a functional distinction was demonstrated with the dorsal part of the mPFC connected to the IFG tri and dlPFC, regions subtending inhibition of one's own perspective, and the ventral part connected to the Sub-CalC and insula, brain regions involved in emotional processes. Overall, this evidence emphasized a role of the mPFC to keep a neutral stance by decreasing the salience of one's own mental content. The findings also highlighted 2 anticorrelated networks, the MZS including the mPFC, and the MNS, involved in the simulation of mental states. This suggested a role of the mPFC in the antisynchronous interaction of the MZS and the MNS, subtending a balance between reasoning and simulation processes. The task used in this study using social situations that were closer to real life than other traditional tasks could account for the evidence of complex interactions in relation to the mPFC. It highlights the need to investigate mindreading processes in tasks that directly involve participants.

Acknowledgments

The French Ministry of Health supported this research (PHRC, ID-RCB: 2011-A00681-40). The authors would like to thank the participants of this study, as well as M. Mialon, A. Quillard, F. Viader, and J. Dayan for their involvement in the MRI sessions. We would also like to thank A. Bejanin, M. Caillaud, H. Duclos, and the Cyceron MRI staff members for their help in recruiting participants and collecting neuropsychological and MRI

data. We are also grateful to M. Naveau and S. Segobin for their help in implementing the methodology for the resting-state fMRI analysis.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Cerebral Cortex Communications* online.

Funding

This work was supported by the French Ministry of Health (PHRC, ID-RCB: 2011-A00681-40)

Conflict of interest statement: None declared.

References

- Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*. 2011;**49**(11):2971–2984. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>.
- Allen EA, Damaraju E, Plis SM, Erhardt EB, Eichele T, Calhoun VD. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb Cortex*. 2014;**24**(3):663–676. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs352>.
- Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2006;**7**(4):268–277. <https://doi.org/10.1038/nrn1884>.
- Apperly I. *Mindreaders: the cognitive basis of "theory of mind"*. Hove, England: Psychology Press; 2010.
- Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal*. 2008;**12**(1):26–41. <https://doi.org/10.1016/j.media.2007.06.004>.
- Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*. 2007;**37**(1):90–101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042>.
- Boccardo S, Cracco E, Hudson AR, Bardi L, Nijhof AD, Wiersma JR, Brass M, Mueller SC. Defining the neural correlates of spontaneous theory of mind (ToM): an fMRI multi-study investigation. *NeuroImage*. 2019;**203**:116193. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116193>.
- Caspers S, Zilles K, Laird AR, Eickhoff SB. ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *NeuroImage*. 2010;**50**(3):1148–1167. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.112>.
- Chen JE, Glover GH, Greicius MD, Chang C. Dissociated patterns of anti-correlations with dorsal and ventral default-mode networks at rest. *Hum Brain Mapp*. 2017;**38**(5):2454–2465. <https://doi.org/10.1002/hbm.23532>.
- Ciric R, Nomi JS, Uddin LQ, Satpute AB. Contextual connectivity: a framework for understanding the intrinsic dynamic architecture of large-scale functional brain networks. *Sci Rep*. 2017;**7**(1):6537. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06866-w>.
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*. 2008;**58**(3):306–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>.
- Corradi-Dell'Acqua C, Ronchi R, Thomasson M, Bernati T, Saj A, Vuilleumier P. Deficits in cognitive and affective theory of mind relate to dissociated lesion patterns in prefrontal and insular cortex. *Cortex*. 2020;**128**:218–233. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.03.019>.

- Cox RW, Hyde JS. Software tools for analysis and visualization of fMRI data. *NMR Biomed*. 1997;**10**(4-5):171-178. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1492\(199706/08\)10:4/5<171::AID-NBM453>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1492(199706/08)10:4/5<171::AID-NBM453>3.0.CO;2-L).
- D'Argembeau A, Ruby P, Collette F, Degueldre C, Baetens A, Luxen A, Maquet P, Salmon E. Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *J Cogn Neurosci*. 2007;**19**(6):935-944. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.6.935>.
- Diaconescu AO, Mathys C, Weber LAE, Kasper L, Mauer J, Stephan KE. Hierarchical prediction errors in midbrain and septum during social learning. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2017;**12**(4):618-634. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw171>.
- Diaz BA, Van Der Sluis S, Moens S, Benjamins JS, Migliorati F, Stoffers D, Den Braber A, Poil S-S, Hardstone R, Van't Ent D et al. The Amsterdam resting-state questionnaire reveals multiple phenotypes of resting-state cognition. *Front Hum Neurosci*. 2013;**7**:446. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00446>.
- Döhnell K, Schuwerk T, Meinhardt J, Sodian B, Hajak G, Sommer M. Functional activity of the right temporo-parietal junction and of the medial prefrontal cortex associated with true and false belief reasoning. *NeuroImage*. 2012;**60**(3):1652-1661. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.073>.
- Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr*. 2008;**13**(8):663-681. <https://doi.org/10.1017/S1092852900013754>.
- Dziobek I, Fleck S, Kalbe E, Rogers K, Hassenstab J, Brand M, Kessler J, Woike JK, Wolf OT, Convit A. Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *J Autism Dev Disord*. 2006;**36**(5):623-636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0>.
- Esteban O, Markiewicz CJ, Blair RW, Moodie CA, Isik AI, Erramuzpe A, Kent JD, Goncalves M, DuPre E, Snyder M et al. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat Methods*. 2019;**16**(1):111-116. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0235-4>. <https://zenodo.org/record/3511440>.
- Evans AC, Janke AL, Collins DL, Baillet S. Brain templates and atlases. *NeuroImage*. 2012;**62**(2):911-922. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.024>.
- Fonov V, Evans A, McKinstry R, Almlí C, Collins D. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage*. 2009;**47**:S102. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(09\)70884-5](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(09)70884-5).
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;**102**(27):9673-9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>.
- Frith U, Frith C. The biological basis of social interaction. *Curr Dir Psychol Sci*. 2001;**10**(5):151-155. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.00137>.
- Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci*. 2003;**7**(2):77-83. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)00025-6](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)00025-6).
- Gallese V, Goldman A. Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends Cogn Sci*. 1998;**2**(12):493-501. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01262-5](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01262-5).
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry*. 1995;**152**(3):341-351. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.3.341>.
- Gorgolewski K, Burns CD, Madison C, Clark D, Halchenko YO, Waskom ML, Ghosh SS. Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python. *Front Neuroinform*. 2011;**5**:13. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00013>.
- Gorgolewski KJ, Esteban O, Ellis DG, Notter MP, Ziegler E, Johnson H, Carlo H, Benjamin Y, Christopher B, Alexandre MS et al. Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python. 0.13.1 (version 0.13.1). *Zenodo*. 2017. <https://doi.org/10.5281/zenodo.581704>. <https://zenodo.org/record/581704>.
- Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage*. 2009;**48**(1):63-72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.060>.
- Hampson M, Driesen N, Roth JK, Gore JC, Constable RT. Functional connectivity between task-positive and task-negative brain areas and its relation to working memory performance. *Magn Reson Imaging*. 2010;**28**(8):1051-1057. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.03.021>.
- Happé F, Cook JL, Bird G. The structure of social cognition: in(ter)dependence of sociocognitive processes. *Annu Rev Psychol*. 2017;**68**(1):243-267. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044046>.
- Hartwright CE, Apterly IA, Hansen PC. The special case of self-perspective inhibition in mental, but not non-mental, representation. *Neuropsychologia*. 2015;**67**:183-192. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.12.015>.
- Hill CA, Suzuki S, Polania R, Moisa M, O'doherty JP, Ruff CC. A causal account of the brain network computations underlying strategic social behavior. *Nat Neurosci*. 2017;**20**(8):1142-1149. <https://doi.org/10.1038/nn.4602>.
- Hiser J, Koenigs M. The multifaceted role of the ventromedial prefrontal cortex in emotion, decision making, social cognition, and psychopathology. *Biol Psychiatry*. 2018;**83**(8):638-647. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.030>.
- Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 2006;**7**(12):942-951. <https://doi.org/10.1038/nrn2024>.
- Ibanez A, Manes F. Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2012;**78**(17):1354-1362. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182518375>.
- Isoda M, Noritake A. What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? *Front Neurosci*. 2013;**7**:232. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00232>.
- Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*. 2001;**5**(2):143-156. [https://doi.org/10.1016/s1361-8415\(01\)00036-6](https://doi.org/10.1016/s1361-8415(01)00036-6).
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*. 2002;**17**(2):825-841. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)91132-8](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)91132-8).
- Keysers C, Gazzola V. Integrating simulation and theory of mind: from self to social cognition. *Trends Cogn Sci*. 2007;**11**(5):194-196. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.02.002>.
- Krüger G, Glover GH. Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2001;**46**(4):631-637. <https://doi.org/10.1002/mrm.1240>.
- Lanczos C. Evaluation of noisy data. *J Soc Ind Appl Math Ser B Numer Anal*. 1964;**1**(1):76-85. <https://doi.org/10.1137/0701007>.
- Li W, Mai X, Liu C. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Front Hum Neurosci*. 2014;**8**:74. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00074>.
- Liu CSJ, Miki A, Hulvershorn J, Bloy L, Gualtieri EE, Liu GT, Leigh JS, Haselgrove JC, Elliott MA. Spatial and temporal characteristics of

- physiological noise in fMRI at 3T. *Acad Radiol*. 2006;**13**(3):313–323. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2005.10.018>.
- Liu Y, Huang L, Li M, Zhou Z, Hu D. Anticorrelated networks in resting-state fMRI-BOLD data. *Biomed Mater Eng*. 2015; **26**(s1):S1201–S1211. <https://doi.org/10.3233/BME-151417>.
- Lockwood PL, Apps MAJ, Valton V, Viding E, Roiser JP. Neuro-computational mechanisms of prosocial learning and links to empathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;**113**(35):9763–9768. <https://doi.org/10.1073/pnas.1603198113>.
- Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN. The link between social cognition and self-referential thought in the medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci*. 2005;**17**(8):1306–1315. <https://doi.org/10.1162/0898929055002418>.
- Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain—a meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage*. 2006;**31**(1):440–457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.002>.
- Otti A, Wohlschlaeger AM, Noll-Hussong M. Is the medial prefrontal cortex necessary for theory of mind? *PLoS One*. 2015;**10**(8):e0135912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135912>.
- Palomero-Gallagher N, Eickhoff SB, Hoffstaedter F, Schleicher A, Mohlberg H, Vogt BA, Amunts K, Zilles K. Functional organization of human subgenual cortical areas: relationship between architectonical segregation and connective heterogeneity. *NeuroImage*. 2015;**115**:177–190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.053>.
- Power JD, Mitra A, Laumann TO, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage*. 2014;**84**:320–341. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.048>.
- Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci*. 1978;**1**(4):515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>.
- Pruim RHR, Mennes M, van Rooij D, Llera A, Buitelaar JK, Beckmann CF. ICA-AROMA: a robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage*. 2015;**112**:267–277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.064>.
- Qureshi AW, Bretherton L, Marsh B, Monk RL. Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex impacts conflict resolution in Level-1 visual perspective taking. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2020;**20**(3):565–574. <https://doi.org/10.3758/s13415-020-00786-5>.
- Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci*. 2001;**2**(9):661–670. <https://doi.org/10.1038/35090060>.
- Samson D. Reading other people's mind: insights from neuropsychology. *J Neuropsychol*. 2009;**3**(1):3–16. <https://doi.org/10.1348/174866408X377883>.
- Samson D, Apperly IA, Humphreys GW. Error analyses reveal contrasting deficits in “theory of mind”: neuropsychological evidence from a 3-option false belief task. *Neuropsychologia*. 2007;**45**(11):2561–2569. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.013>.
- Samson D, Houthuys S, Humphreys GW. Self-perspective inhibition deficits cannot be explained by general executive control difficulties. *Cortex*. 2015;**70**:189–201. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.12.021>.
- Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, Ruparel K, Loughhead J, Calkins ME, Eickhoff SB, Hakonarson H, Gur RC, Gur RE et al. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *NeuroImage*. 2013;**64**(1):240–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.052>.
- Saxe R, Kanwisher N. People thinking about thinking people: the role of the temporo-parietal junction in “theory of mind”. *NeuroImage*. 2003;**19**(4):1835–1842. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00230-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00230-1).
- Saxe R, Wexler A. Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia*. 2005; **43**(10):1391–1399. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.02.013>.
- Schilbach L, Eickhoff SB, Rotarska-Jagiela A, Fink GR, Vogeley K. Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the “default system” of the brain. *Conscious Cogn*. 2008;**17**(2):457–467. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2008.03.013>.
- Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;**42**:9–34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.009>.
- Schurz M, Tholen MG, Perner J, Mars RB, Sallet J. Specifying the brain anatomy underlying temporo-parietal junction activations for theory of mind: a review using probabilistic atlases from different imaging modalities. *Hum Brain Mapp*. 2017;**38**(9):4788–4805. <https://doi.org/10.1002/hbm.23675>.
- Schurz M, Maliske L, Kanske P. Cross-network interactions in social cognition: a review of findings on task related brain activation and connectivity. *Cortex*. 2020;**130**:142–157. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.05.006>.
- Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neuroscientist*. 2011;**17**(1):18–24. <https://doi.org/10.1177/1073858410379268>.
- Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*. 2007;**45**(13):3054–3067. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.021>.
- 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**(3):617–627. <https://doi.org/10.1093/brain/awn279>.
- Sperduti M, Guionnet S, Fossati P, Nadel J. Mirror neuron system and mentalizing system connect during online social interaction. *Cogn Process*. 2014;**15**(3):307–316. <https://doi.org/10.1007/s10339-014-0600-x>.
- Spunt RP, Lieberman MD. Dissociating modality-specific and supramodal neural systems for action understanding. *J Neurosci*. 2012;**32**(10):3575–3583. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5715-11.2012>.
- Stietz J, Jauk E, Krach S, Kanske P. Dissociating empathy from perspective-taking: evidence from intra- and inter-individual differences research. *Front Psych*. 2019;**10**:126. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00126>.
- Stuss DT, Gallup GG, Alexander MP. The frontal lobes are necessary for “theory of mind”. *Brain*. 2001;**124**(2):279–286. <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.279>.
- Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, Gee JC. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;**29**(6):1310–1320. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>.
- Uddin LQ, Iacoboni M, Lange C, Keenan JP. The self and social cognition: the role of cortical midline structures and mirror neurons. *Trends Cogn Sci*. 2007;**11**(4):153–157. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.01.001>.
- Van der Meer L, Groenewold NA, Nolen WA, Pijnenborg M, Aleman A. Inhibit yourself and understand the other: neural basis of distinct processes underlying theory of mind. *NeuroImage*.

- 2011;**56**(4):2364–2374. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.&break;2011.03.053>.
- Van Overwalle F, Baetens K. Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *NeuroImage*. 2009;**48**(3):564–584. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.009>.
- de Vignemont F, Singer T. The empathic brain: how, when and why? *Trends Cogn Sci*. 2006;**10**(10):435–441. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.08.008>.
- Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist*. 2014;**20**(2):150–159. <https://doi.org/10.1177/1073858413494269>.
- Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;**2**(3):125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>.
- Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;**20**(1):45–57. <https://doi.org/10.1109/42.906424>.

2 Etude 2: Neural mapping of uncertainty during inference of mental states in the young and aging social brain

La TDE consiste à faire des prédictions sur les états mentaux d'autrui à partir de leurs comportements. Les modèles du cerveau bayésien suggèrent que de telles inférences sont réalisées en attribuant des probabilités aux hypothèses qui expliquent le mieux les informations perçues dans l'environnement (Doya et al., 2006; Shi & Burr, 2016). Par nature, ce modèle interne qui représente ces hypothèses est caractérisé par un degré d'incertitude sur l'événement inféré. Malgré l'omniprésence de cette incertitude lors des interactions avec notre environnement social (FeldmanHall & Shenhav, 2019), on sait très peu de choses sur la façon dont le cerveau représente l'incertitude lors de la TDE.

Le rôle du mPFC dans l'encodage de l'incertitude a été démontré dans de nombreux contextes, tels que la prise de décision (Spreng & Turner, 2021; Trudel et al., 2021), la navigation spatiale (Yoshida & Ishii, 2006) ou la prédiction de la survenue d'une menace (Morriss et al., 2022). Il a été proposé que la formation de schémas dans le mPFC permettrait de simuler des événements affectifs, résultant en la prédiction de futurs états mentaux (Benoit et al., 2014). Néanmoins, le rôle du mPFC dans l'évaluation de l'incertitude liée à l'inférence d'états mentaux n'a pas encore été démontré.

Toujours dans le but de mieux comprendre les mécanismes cognitifs et cérébraux impliqués dans la TDE en situation sociale, dans cette deuxième étude, nous avons cherché à déterminer comment l'incertitude liée aux inférences sociales était représentée dans le réseau de la mentalisation. Nous faisons l'hypothèse que le mPFC serait impliqué dans l'encodage de l'incertitude durant les interactions sociales, via la prédiction de potentiels états mentaux ou comportements futurs et de leurs probabilités associées.

De plus, une diminution des performances de TDE a été observée chez les individus âgés par rapport à des individus plus jeunes (Duval, Piolino, Bejanin, Eustache, et al., 2011; Laillier et al., 2019; Moran, 2013). Cependant, la nature de ces changements est encore débattue, notamment en ce qui concerne les régions cérébrales impliquées (Castelli et al., 2010; Kemp et al., 2012; Laillier et al., 2019). Un

deuxième but de cette étude était de rechercher les modifications liées à l'encodage de l'incertitude au cours du vieillissement. Nous faisons l'hypothèse que le vieillissement puisse affecter l'encodage de l'incertitude durant les inférences sociales.

56 individus dont 20 jeunes (20-30 ans), 17 d'âge moyen (30-47 ans) et 19 sujets âgés (51-75 ans) ont participé à cette étude. Ils ont réalisé la tâche originale de Pierre et Marie en IRMf d'activation (voir section 3.2). Cette tâche évalue la TDE affective au moyen de vidéos représentant des situations sociales de la vie quotidienne entre deux protagonistes, provoquant une émotion chez l'un d'entre eux, qui est la cible des processus d'inférence. Dans deux études pré-expérimentales, 86 participants ont évalué l'intensité émotionnelle de chaque vidéo selon 5 émotions distinctes, et 56 participants ont évalué le moment précis où une telle inférence pouvait être faite. Les évaluations pré-expérimentales ont été utilisées pour calculer deux paramètres quantifiant l'intensité des émotions concurrentes (appelée incertitude) et l'intensité de l'émotion cible (appelée *accuracy*). En combinant ces paramètres avec la distribution temporelle des inférences d'état mentaux, nous avons construit un prédicteur de la dynamique de l'activité neuronale associée aux estimations d'incertitude et de l'*accuracy*, utilisé pour analyser l'activité cérébrale associée au contenu des vidéos. Des analyses en régions d'intérêt ont été effectuées, incluant les régions impliquées dans la TDE (vmPFC, dmPFC, TPJ, IFG et précuneus). Les effets principaux et interaction entre groupe et paramètre ont été évalués. Dans une seconde analyse, nous avons cherché à confirmer que l'encodage de l'incertitude observé dans certaines régions du réseau de la TDE était bien lié à l'estimation des probabilités d'émotions concurrentes. Nous avons réalisé une analyse de similarité représentationnelle (RSA, Kriegeskorte, Mur, and Bandettini 2008) pour déterminer le contenu représentationnel associé à la distribution spatiale de l'activité cérébrale dans chaque région d'intérêt.

Nous montrons ici que l'incertitude associée à l'inférence sociale est spécifiquement représentée dans le mPFC ventral et dorsal chez les sujets jeunes, mais que l'influence de l'incertitude dans ces deux régions diminue avec l'âge. Nous avons ensuite confirmé que l'encodage neuronal de l'incertitude reposait sur les représentations des probabilités liées aux potentielles émotions concurrentes en lien

avec les inférences sociales. Cette étude a démontré que l'incertitude concernant les inférences sociales est spécifiquement représentée dans le mPFC, étendant au domaine social son rôle dans l'encodage de l'incertitude, déjà connue dans d'autres domaines. De plus, nous proposons un nouveau mécanisme rendant compte des modifications des habiletés sociales observées au cours du vieillissement. Durant le vieillissement, la diminution de l'encodage de l'incertitude dans le mPFC pourrait résulter en une diminution de la prise en compte des états mentaux concurrents dans les inférences sociales.

Cet article sera très prochainement soumis à publication dans une revue scientifique à comité de lecture.

Neural mapping of uncertainty during inference of mental states in the young and aging social brain

Marine Le Petit¹, Pierre Gagnepain¹, Alexandre Bejanin^{1,2,3}, Vincent de La Sayette¹, Béatrice Desgranges^{1†}, Francis Eustache¹, Mickaël Laisney¹

¹ Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Centre Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000, Caen, France

² Sant Pau Memory Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

³ Center of Biomedical Investigation Network for Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Madrid, Spain

Postal address: U1077 Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), Pôle des Formations et de Recherche en Santé, 2 Rue des Rochambelles, F-14032 CAEN Cedex CS 14032, France.

Email addresses: marine.lepetit@unicaen.fr, gagnepain@cyceron.fr, francis.eustache@unicaen.fr, abejanin@santpau.cat, vincent.delasayette@unicaen.fr, mickael.laisney@ephe.psl.eu

Corresponding author

Mickaël Laisney, U1077 Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), Pôle des Formations et de Recherche en Santé, 2 Rue des Rochambelles, F-14032 Caen Cedex CS 14032, France.
E-mail: mickael.laisney@ephe.psl.eu

Abstract

Uncertainty is a central property of an observer's representation of other mental states. Yet, little is known about how social uncertainty is represented in the brain during mindreading, and how aging may affect such social inferences. Human brain activity was recorded using functional magnetic resonance imaging as young, middle-aged and older participants inferred affective mental states to protagonists interacting in videos of social situations. Uncertainty of social inferences was estimated a priori, based on the probability of competing emotions derived from a pre-experimental study of socially shared representations in an independent sample. Brain activity associated with uncertainty during inference of mental states was investigated in brain regions of the mindreading network, with a focus on the medial prefrontal cortex, which is involved in the integration of past experiences and knowledge to predict future outcomes and their probabilities. Here we show that uncertainty during social inference is specifically represented in the dorsal and ventral medial prefrontal cortex in young individuals, but that the influence of uncertainty within these regions decreased with age. Using representational similarity analysis, we further confirmed that the neural code of uncertainty is grounded into the representations of alternative emotional hypotheses about unfolding social events. These findings emphasize the general involvement of the mPFC in the computation of uncertainty, and highlight a new account of social aging.

Keywords

Theory of mind, social cognition, medial prefrontal cortex, functional magnetic resonance imaging, uncertainty, affective mental state, aging

Introduction

Mindreading refers to the ability to attribute mental states, including thoughts, intentions and emotions, to oneself or others (Apperly, 2010; Premack & Woodruff, 1978). An agent infers covert states in other agents using its previous experiences and pre-existing knowledge, and by decoding multiple cues from its social environment (Duclos et al., 2018). Bayesian models of the brain produce such inferences by assigning probabilities to hypotheses that best explain incoming information (Doya et al., 2006; Shi & Burr, 2016). The probabilistic nature of the internal model that represents these hypotheses expresses a degree of uncertainty about the inferred event. Despite the ubiquity of this statistical inference during interactions with our social environment (FeldmanHall & Shenhav, 2019), very little is known about how the brain represents uncertainty during mindreading.

The involvement of the medial prefrontal cortex (mPFC) in the encoding of uncertainty has been pointed out in several cognitive domains. The mPFC has a critical role in reducing uncertainty during decision-making tasks to guide a choice (Spreng & Turner, 2021; Trudel et al., 2021). The mPFC is also engaged during the execution of uncertain and ambiguous decisions (Brand et al., 2006), such as in card games with varying probabilities of reward (Stern et al., 2010), or gambling tasks (Daw et al., 2006). This region is also associated with the learning of stimulus occurrence probabilities, regardless of the value of the associated reward (d'Acremont et al., 2013). Moreover, the mPFC is linked to the uncertainty associated with spatial navigation (Yoshida & Ishii, 2006) or potential threat (Morriss et al., 2022). When faced with a choice, related to its putative involvement in encoding uncertainty, numerous works pointed to a critical role of the mPFC in valuing different stimuli allowing to classify them on a common scale (Bartra et al., 2013; Kable & Glimcher, 2007; Lebreton et al., 2015). Across various domains and stimuli (e.g. faces, houses, artworks, food, or even money), the mPFC would thus encode subjective values attributed to various stimuli (Chib et al., 2009; Kable & Glimcher, 2009; Lebreton et al., 2015). The ventral part of mPFC would enable the integration of diverse information across memory, social cognition, default mode, and emotional systems during the assignment of

affective values to stimuli (Harris et al., 2011; Roy et al., 2012). This integration would be supported by the formation of elaborate neural networks that organize abstract information and concepts into schemas in the mPFC (Gilboa & Marlatte, 2017; Spalding et al., 2015). Schema in the mPFC not only influences the recall of past memories (Gagnepain et al., 2020), but also modulate the simulation of affective events, allowing the prediction and anticipation of potential future affective states (Benoit et al., 2014).

Here, we tested the hypothesis that the uncertainty of mindreading inferences is represented in the mPFC during social interactions through the prediction of future outcomes and their corresponding probabilities. Although the regions associated with mindreading are well defined (Molenberghs et al., 2016; Van Overwalle & Baetens, 2009), the representation of uncertainty inherent to social inferences during every day social situations within this network remains unknown. The first aim of this study was to investigate how uncertainty is encoded in brain regions associated with mindreading, and to identify whether the accuracy of these predictions is represented in the same regions that contribute to the simulation of probable outcomes.

Past studies of social inference show that the recruitment of brain network associated with mindreading is modulated by the ambiguity of daily life scenarios (Jenkins & Mitchell, 2010) or the participants' confidence on their own judgments (Behrens et al., 2008; De Martino et al., 2017; Diaconescu et al., 2017; Reiter et al., 2017; Zhang & Gläscher, 2020). These studies demonstrated that Bayesian models of the brain are compatible with mental state inference processes (Behrens et al., 2008; De Martino et al., 2017; Yoshida et al., 2010). Yet, a formal demonstration that the uncertainty of social inference depends on the probabilistic nature of potential outcomes and not on other metacognitive processes, is still critically lacking.

The brain network associated with mindreading processes has been consistently described, and includes the mPFC, precuneus, temporoparietal junction (TPJ) and inferior frontal gyrus (IFG) (Schurz et al., 2014). Alongside the mPFC, the functions of precuneus may be particularly well suited to further

contribute to the computation of uncertainty. During mindreading, the precuneus supports visuo-spatial imagery, and the recall of past and future event in episodic memory (Cavanna & Trimble, 2006; Molenberghs et al., 2016; Van Overwalle & Baetens, 2009). The precuneus would further mediate the integration of past events to the current perception of environmental stimuli, allowing the interpretation of ambiguous and constantly changing social stimuli (Lyu et al., 2021). Within this mindreading network, the involvement of the TPJ is also central and has been linked to shifting of attention orientation toward one's own and others' perspectives (Corbetta et al., 2008; Frith & Frith, 2006; Schurz et al., 2014; Uddin et al., 2006). Its contribution to the computation of uncertainty is less clear. Several studies proposed that the TPJ constructs an internal model of expected desire or belief in response to external stimuli, that would be updated through the comparison of the expected mental state with evidence observed in the external environment (Geng & Vossel, 2013; Koster-Hale & Saxe, 2013; Patel et al., 2019). Finally, the IFG is involved in the inhibition of one's own perspective, diminishing the impact of its own mental states during attribution of mental states of others (Hartwright et al., 2015; Samson et al., 2005; Van der Meer et al., 2011).

Reflecting the natural variations and complexities of social interactions is a challenge. Affective mental states experienced during social interactions are characterized by the co-occurrence of several emotions (Grossmann et al., 2016; Quidbach et al., 2014; Thornton & Tamir, 2017). The inference of multiple potential emotions modulates their uncertainty and accuracy and is performed based on multiple and complex social cues. To address this challenge, we designed an ecological task during which participants infer the putative affective mental states of two protagonists acting in videos depicting non-prototypical everyday life social situations (Caillaud et al., 2020; see Fig. 1). We recorded brain activity of the participants using fMRI while they performed mental states inferences throughout the course of these videos. These videos were divided into two sections. The first 10-11 "mental state inference" seconds of the videos provoked an affective mental state in one of the actors that has to be inferred by the participant. This section was followed by 4 seconds "mental state recognition" segment, showing the emotional facial expression of the target actor that could be either congruent

or incongruent with the previous section. During that period, the participant was asked to identify the emotion experienced by the target actor. As a behavioral measure, participants had to realize a congruency judgment by determining if the mental state expressed during the second segment corresponded, or not, with the preceding social situation. Four types of emotions were manipulated in this study, including surprise, anger, pride and embarrassment. The second segment of the video, combined with the behavioral task, ensured that the participants were actively engaging in mindreading during the preceding context that was the main focus of this study. Critically, we performed two separate experiments in 86 and 56 participants, to study the natural variation of possible emotional inference associated with each affective states (surprise, anger, pride, and embarrassment), and their temporal distribution during the “mental state inference” segment of the video, respectively (see Fig. 2 and Method). During the first experiment, participants had to characterize the mental state felt by the protagonist by estimating the intensity associated with each possible emotion. Using the behavioral performances of this large sample, we could then identify for each scene the probability of the target (i.e., accuracy) and competing affective states (i.e., uncertainty). Consistent with Bayesian models of the brain (FeldmanHall & Shenhav, 2019), accuracy was determined as the probability that the protagonist feels the target emotion in a given situation ($ACC = \text{intensity of the target emotion} / 10$). Uncertainty, which represents the precision of emotional inference, depended on the probability related to competing emotions ($UNC = \text{mean intensity of the 3 competing emotions} / 10$). Combining these estimates with the temporal distribution of mental state inferences obtained from second experiment, we could then construct a predictor of the dynamics of neural activity associated with uncertainty and accuracy estimates, that parametrically modulated the canonical Hemodynamic Response Function (HRF) used to analyze the fMRI activity associated with the dynamic content of “mental state inference” videos.

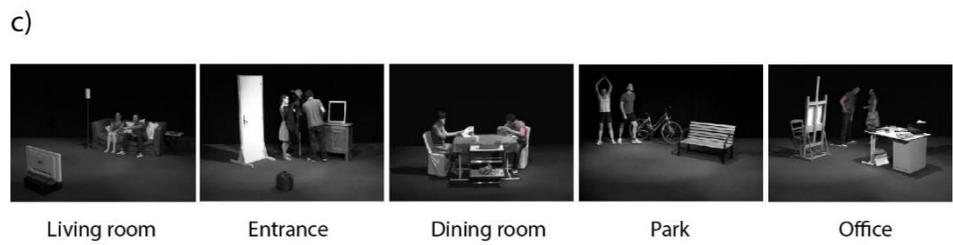
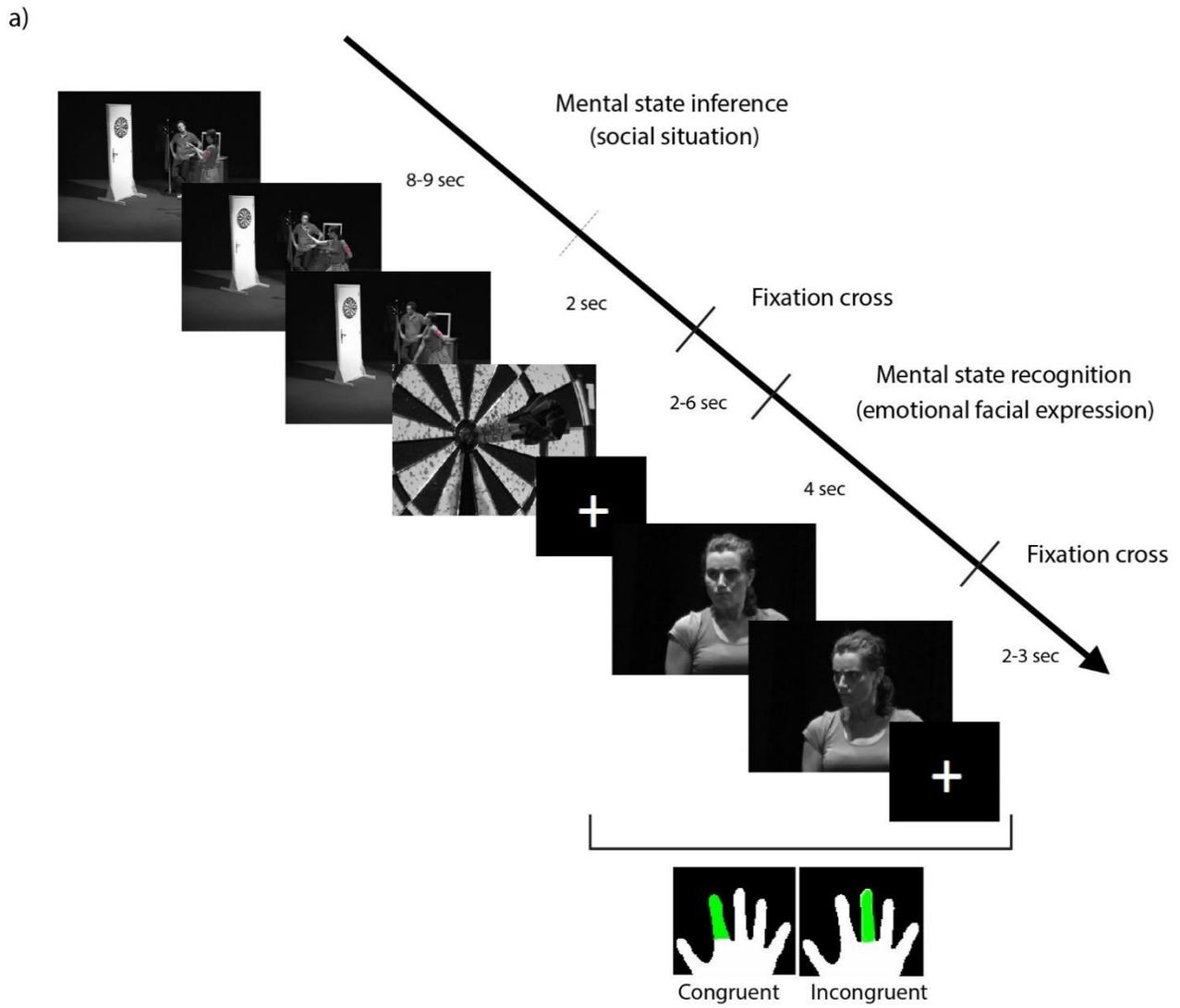
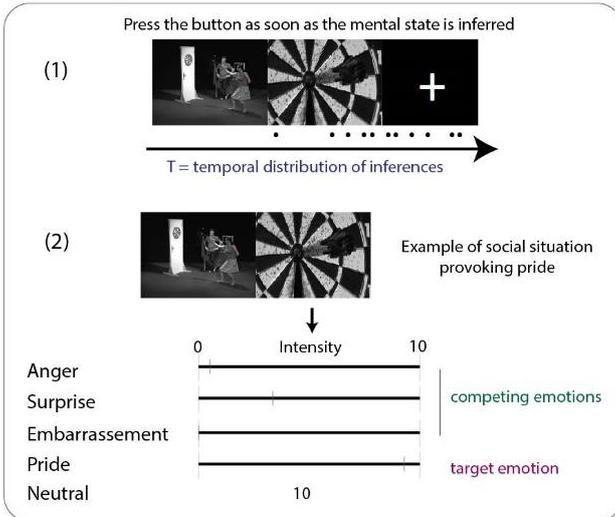
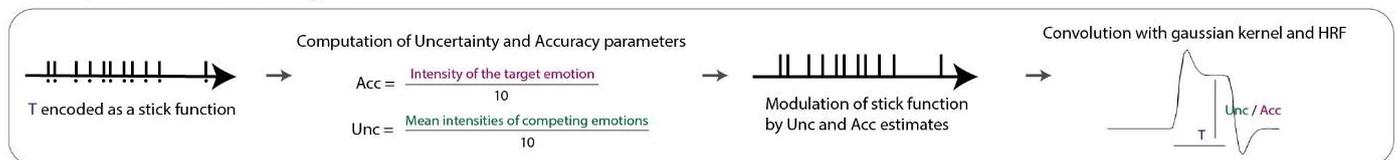


Fig. 1 Pierre and Marie fMRI task. a) Experimental design, b) protagonists and c) places

a) Pre-experimental studies



b) Univariate analysis



c) Representational similarity analysis

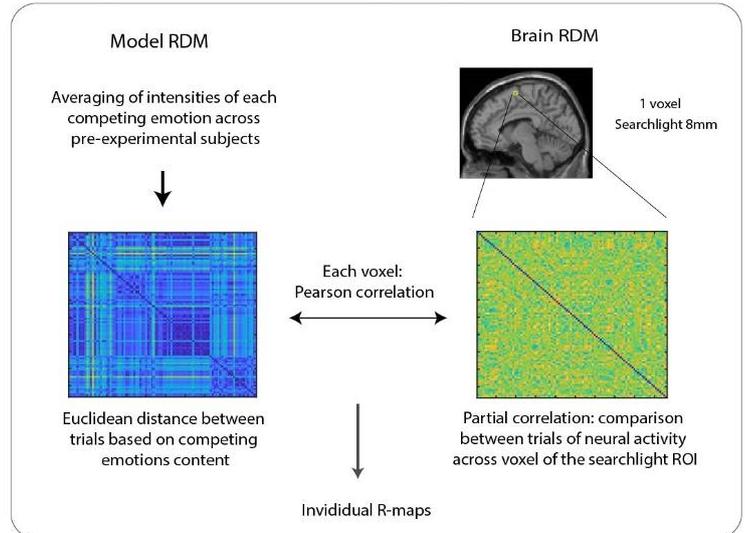


Fig. 2 Methodology of analysis. a) measures extracted from the pre-experimental studies, b) univariate encoding of uncertainty and accuracy and c) representational similarity analysis. Acc: Accuracy, HRF: Hemodynamic Response Function, RDM: representational dissimilarity matrix, ROI: region of interest, Unc: Uncertainty.

Brain activity during the inference of mental states was recorded in 20 young (mean age = 24 ± 2.7), 20 middle-aged (mean age = 40 ± 5.9) and 20 older (mean age = 63.3 ± 6.7) healthy adults. Previous studies showed a decrease in performances of mindreading tasks in older individuals compared with younger participants (Duval et al., 2011; Laillier et al., 2019; Moran, 2013). However, the nature of these changes is still debated, especially with respect to the functions of the mPFC (Kemp et al., 2012; Laillier et al., 2019; Moran et al., 2012) or IFG (Cabinio et al., 2015; Castelli et al., 2010). Modifications of executive functions with aging could also explain the alterations of mindreading performances in aging (Fein et al., 2007; Zamarian et al., 2008). Here, we suggest a new account of the aging social brain and propose that aging may affect the computation of uncertainty during social inference.

To examine the neural mechanisms associated with the uncertainty and accuracy of emotional inferences in young and older individuals, we first analyzed the activity associated with these estimates in core regions of interest (ROI) of the mindreading network, including the ventral and dorsal mPFC, precuneus, TPJ and IFG. In a second analysis, we sought to confirm that the encoding of uncertainty observed in some of the regions of the mindreading network was indeed related to the estimate of probabilities of competing emotions. We used representational similarity analysis (RSA, Kriegeskorte et al., 2008; Viviani, 2021) to analyze the representational content associated with the spatial distribution of fMRI activity within each ROI. A model representational dissimilarity matrix (RDM) was computed comparing each social situation based on their competing emotional content and compared to the brain RDM using correlations.

Results

Behavioral differences between young and older individuals

The congruency judgment measure, in addition to ensuring participants' investment in the task, provided an indirect measure of the ability to attribute affective mental states. The total number of responses, the congruency judgment score, corresponding to the number of correct responses and response times were compared between groups (Fig. 3a), by using analysis of variance tests (ANOVA). A main effect of the group was highlighted concerning the total number of response ($p = 0.013$, $F(2,53) = 4.70$). Older subjects significantly responded less than younger ones ($p = 0.010$, $t(53) = 3.035$). Differences between young and middle-aged groups ($p = 0.549$, $t(53) = 1.049$) and middle-aged and older subjects ($p = 0.156$, $t(53) = 1.876$) were not statistically significant. As it was shown that older subjects responded less than younger ones, the number of correct responses at the congruency judgement was corrected by the total number of responses. Overall, all subjects' performances were above the chance level (i.e., 50%). A main effect of group was highlighted ($p < 0.001$, $F(2,53) = 25.72$). Young subjects had significantly higher total number of correct responses than middle-aged ($p < 0.020$, $t(53) = 2.78$) and older subjects ($p < 0.001$, $t(53) = 7.14$). Middle-aged had higher number of correct responses than older subjects ($p < 0.001$, $t(53) = 4.11$). Finally, the main effect of group on response time was also significant ($p = 0.021$, $F(2,53) = 4.14$). The older group showed higher response time than the younger one ($p = 0.016$, $t(53) = 2.86$). There were no differences between middle-aged and young ($p = 0.233$, $t(53) = 1.65$) or older groups ($p = 0.513$, $t(53) = 1.11$).

Our results confirmed that participants of both groups understood the task and suggested that they attribute mental state. However, elderly and even middle-aged subjects in a lesser extent seemed to have difficulties compared to young subjects regarding social inferences, reflected in decreased congruency judgment performances and extended reaction times.

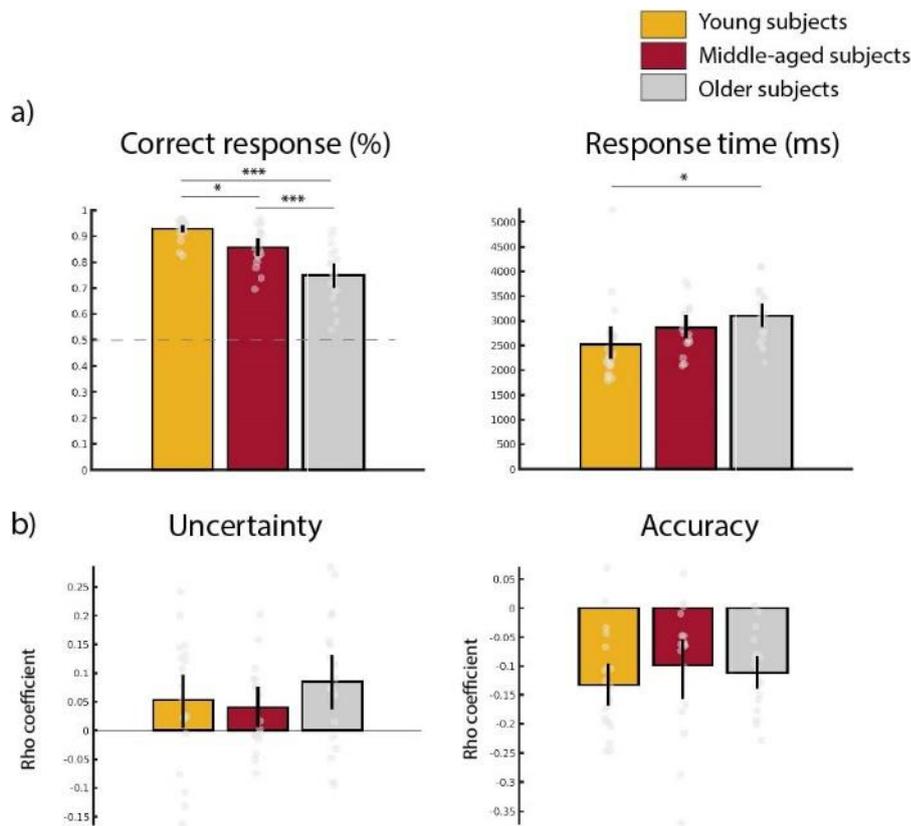


Fig. 3 Behavioral results. a) behavioral differences between groups and b) modulation of behavioral performances by uncertainty and accuracy.

Uncertainty and accuracy modulate behavioral performances

We then sought to characterize the relationships between social inference abilities, measured indirectly via the congruency judgment performance, and the estimates of uncertainty or accuracy computed during mental state inferences (Fig. 3b). We hypothesized that uncertainty and accuracy would respectively positively and negatively modulate response times during the congruency judgment. In order to clarify the impact of uncertainty and accuracy inherent to social inferences on behavior, correlation analyses were performed at the individual level between the computed parameters and the response times to each scene during the congruency judgement. Group statistics were then carried out on these individual correlations coefficients. One sample t-tests revealed that for all the three groups, the positive correlation coefficients for uncertainty were significantly different from zeros (young subjects: $p = 0.043$, $t(19) = 2.172$; middle-aged subjects: $p = 0.046$, $t(16) = 2.162$; old

subjects: $p = 0.004$, $t(18) = 3.317$). Similarly, negative correlation coefficients between accuracy and participant's response times were significantly different from zeros in each group (young subjects: $p < 0.001$, $t(19) = -6.841$; middle-aged subjects: $p = 0.002$, $t(16) = 3.627$; old subjects: $p < 0.001$, $t(18) = -7.502$). The ANOVA did not show any difference between groups of the relationship between the congruency judgments and the parameters (uncertainty: $p = 0.390$, $F(2,53) = 0.959$; accuracy: $p = 0.503$, $F(2,53) = 0.697$). These results indicate a relationship between the uncertainty and accuracy of social inferences and response times in each group, suggesting that these two variables influence mental state inferences, a behavioral modulation that did not differ between groups.

Univariate encoding of uncertainty and accuracy in the mindreading network

We then sought to determine how these estimates modulate brain activity within the mindreading network, including the ventral and dorsal mPFC, precuneus, TPJ, and IFG. Two-sample t-tests were applied to characterize the main effects of parameters and interactions between group and parameters, controlling for the expected proportion of type I error across multiple ROIs using the false discovery rate (FDR) correction.

Results from the univariate ROI analysis for each of the ROI are summed in Fig. 4. We first noticed that the patterns of findings were very similar between middle-aged and older individuals. Indeed, no significant interactions were observed between these two groups and social inference parameters (vmPFC: $p_{\text{FDR}} = 0.778$, $T(34) = 0.53$; dmPFC: $p_{\text{FDR}} = 0.778$, $T(34) = 0.50$; precuneus: $p_{\text{FDR}} = 0.933$, $T(34) = 0.08$; TPJ: $p_{\text{FDR}} = 0.933$, $T(34) = 0.22$; IFG: $p_{\text{FDR}} = 0.933$, $T(34) = 0.21$). As a consequence, we combined these two groups into a unique older group to increase statistical power of subsequent analyses, comparing group (young vs. old) and parameter (uncertainty vs. accuracy).

In the vmPFC, no main effect of parameters was observed ($p_{\text{FDR}} = 0.451$, $T(55) = 0.92$) but we found a significant group * parameter interaction ($p_{\text{FDR}} = 0.043$, $T(54) = 1.99$). This interaction was characterized by an increased activity associated with uncertainty compared with accuracy observed in younger individuals ($p_{\text{FDR}} = 0.013$, $T(19) = 2.66$). Such difference was, however, not significant in older adults

($p_{\text{FDR}} = 0.697$, $T(35) = 0.39$). In the dmPFC, we observed a main effect of parameters characterized by an increase in activity associated with uncertainty compared with accuracy ($p_{\text{FDR}} = 0.014$, $T(55) = 2.74$). However, we also found a significant group * parameter interaction ($p_{\text{FDR}} = 0.043$, $T(54) = 2.03$). This interaction was characterized by an increased activity associated with uncertainty compared with accuracy observed in younger individuals ($p_{\text{FDR}} = 0.001$, $T(19) = 3.82$). Such difference was not significant in older adults in the dmPFC ($p_{\text{FDR}} = 0.414$, $T(35) = 0.99$). A similar pattern was observed in precuneus. A main effect of parameters characterized by an increase in activity associated with uncertainty compared with accuracy was observed in this region ($p_{\text{FDR}} < 0.001$, $T(55) = 5.77$), which also demonstrated a significant group * parameter interaction ($p_{\text{FDR}} = 0.008$, $T(54) = 3.31$). This interaction was characterized by an increased activity associated with uncertainty compared with accuracy observed in younger individuals ($p_{\text{FDR}} < 0.001$, $T(19) = 6.33$). Such difference was also significant in older adults but in a lesser extent ($p_{\text{FDR}} = 0.010$, $T(35) = 3.07$). Concerning the IFG, a main effect of parameters was highlighted consisting in an increase in activity associated with accuracy compared with uncertainty ($p_{\text{FDR}} = 0.004$, $T(55) = 3.33$). No significant group * parameter interaction was found ($p_{\text{FDR}} = 0.252$, $T(54) = 1.16$). Finally, in the TPJ, neither main effect of parameters ($p_{\text{FDR}} = 0.918$, $T(55) = 0.10$) nor significant interaction ($p_{\text{FDR}} = 0.135$, $T(54) = 1.63$) were observed.

To summarize, these results demonstrated that a network composed of the ventral and dorsal portion of the mPFC and the precuneus, is sensitive to computational estimates of uncertainty during social inference. However, the influence of uncertainty within this network decreased with age. On the opposite, the IFG seems preferentially involved in representing the accuracy of the target affective state during social inference.

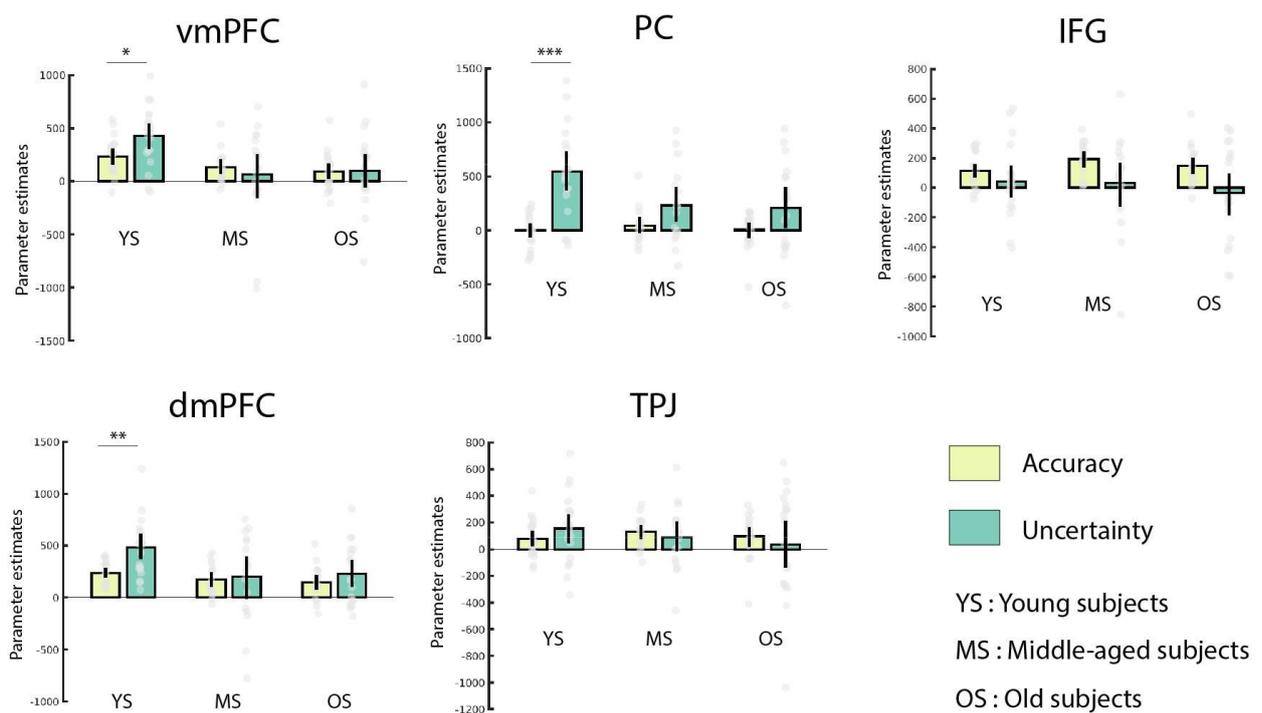


Fig. 4 Univariate encoding of uncertainty and accuracy in the mindreading network. dmPFC: dorsomedial prefrontal cortex, IFG: inferior frontal gyrus, PC: precuneus, TPJ: temporoparietal junction, vmPFC: ventromedial prefrontal cortex.

Multivariate encoding of uncertainty in the mindreading network

Univariate analyses indicated that the magnitude of the neural response in the ventral and dorsal mPFC and precuneus varies with uncertainty. However, it does not demonstrate that the computation of uncertainty indeed arises from the co-activation of alternative competing emotions during social inference. For instance, the relationship between local activity and uncertainty could be confounded with other factors (such as visual imagery or task difficulty) that may also parametrically vary along with uncertainty. To circumvent this problem, we tested using representational similarity analysis (RSA) whether the patterns of activity during mindreading represented the emotional content of non-dominant competing inferences (Kriegeskorte et al., 2008; Viviani, 2021). To do so, we computed a Representational Dissimilarity Matrix (RDM) encoding the distance between each pair of social situations based on their competing emotional content. For each pair of videos, the Euclidean distance

between the probability vector of the 3 competing emotions was computed. In this multidimensional space, the proximity between videos is therefore given by the similarity of the probabilities of non-dominant competing emotions, providing a proxy for the neural coding of uncertainty grounded into the representation of alternative emotional hypotheses. At the voxel level, brain RDMs were computed by comparing the spatial neural pattern of surrounding voxels in a searchlight of 8mm, between each pair of social situations using partial correlations. Partial correlations allowed to account for nuisance covariates by estimating a temporal correlation bias. The model RDM was compared to brain RDMs using Pearson's correlations. One-sample t-tests were performed to determine whether the similarities between the model RDM of uncertainty and brain RDMs were significant, and two sample t-tests were used to investigate the main effect of the group. The expected proportion of type I error across multiple ROIs was controlled using the FDR correction.

Positive correlations between the model and brain RDMs were found in the ROIs belonging to the mindreading network (Fig. 5). These correlations represented the relationship between the similarity of spatial local repartition of neural activity and similarity of representational feature of pairs of social situations. Positive correlations between the model and the brain RDMs indicated that a pair of social situations evoking inferences of similar competing emotions content also evokes similar neural patterns in a particular ROI.

The patterns of findings were very similar between middle-aged and older individuals. No significant group main effect were observed between these two groups (vmPFC: $p_{\text{FDR}} = 0.301$, $T(34) = 1.33$; dmPFC: $p_{\text{FDR}} = 0.417$, $T(34) = 0.43$; precuneus: $p_{\text{FDR}} = 0.301$, $T(34) = 1.59$; TPJ: $p_{\text{FDR}} = 0.417$, $T(34) = 1.06$; IFG: $p_{\text{FDR}} = 0.786$, $T(34) = 0.27$). As in the univariate analysis, middle-aged and older groups were combined into a unique older group in the subsequent analyses, comparing young with old groups.

In the vmPFC, a significant effect of group was observed ($p_{\text{FDR}} = 0.014$, $T(54) = 2.88$). This effect was characterized by a significant positive relationship between brain and uncertainty RDM in younger individuals ($p_{\text{FDR}} = 0.002$, $T(19) = 3.74$), which was absent in older adults ($p_{\text{FDR}} = 0.518$, $T(35) = 0.50$). In

the dmPFC, no significant effect of group was observed ($p_{\text{FDR}} = 0.061$, $T(54) = 2.02$). However, a significant positive relationship between brain and uncertainty RDM was observed in younger ($p_{\text{FDR}} < 0.001$, $T(19) = 4.40$) but not in older individuals ($p_{\text{FDR}} = 0.329$, $T(35) = 1.23$). In the precuneus, TPJ and IFG, no significant effect of group were found (precuneus: $p_{\text{FDR}} = 0.997$, $T(54) = 0.002$; TPJ: $p_{\text{FDR}} = 0.655$, $T(54) = 0.80$; IFG: $p_{\text{FDR}} = 0.655$, $T(54) = 0.64$). In all these three ROIs, the effect of competing emotions was not significant nor in younger (precuneus: $p_{\text{FDR}} = 0.843$, $T(19) = 0.20$; TPJ: $p_{\text{FDR}} = 0.121$, $T(19) = 1.90$; IFG: $p_{\text{FDR}} = 0.843$, $T(19) = 0.34$) neither in older individuals (precuneus: $p_{\text{FDR}} = 0.884$, $T(19) = 0.15$; TPJ: $p_{\text{FDR}} = 0.329$, $T(19) = 1.54$; IFG: $p_{\text{FDR}} = 0.686$, $T(19) = 0.61$).

To summarize, these results demonstrated that the ventral and dorsal mPFC spatially encode the probability of competing emotions during the inference of mental states. In these regions, inference with similar probabilities of competing emotions evoked similar patterns of neural activity, suggesting that the neural computation of uncertainty during social inference is grounded into the representations of competing emotional states. However, this neural code of uncertainty seems disrupted by age in the vmPFC.

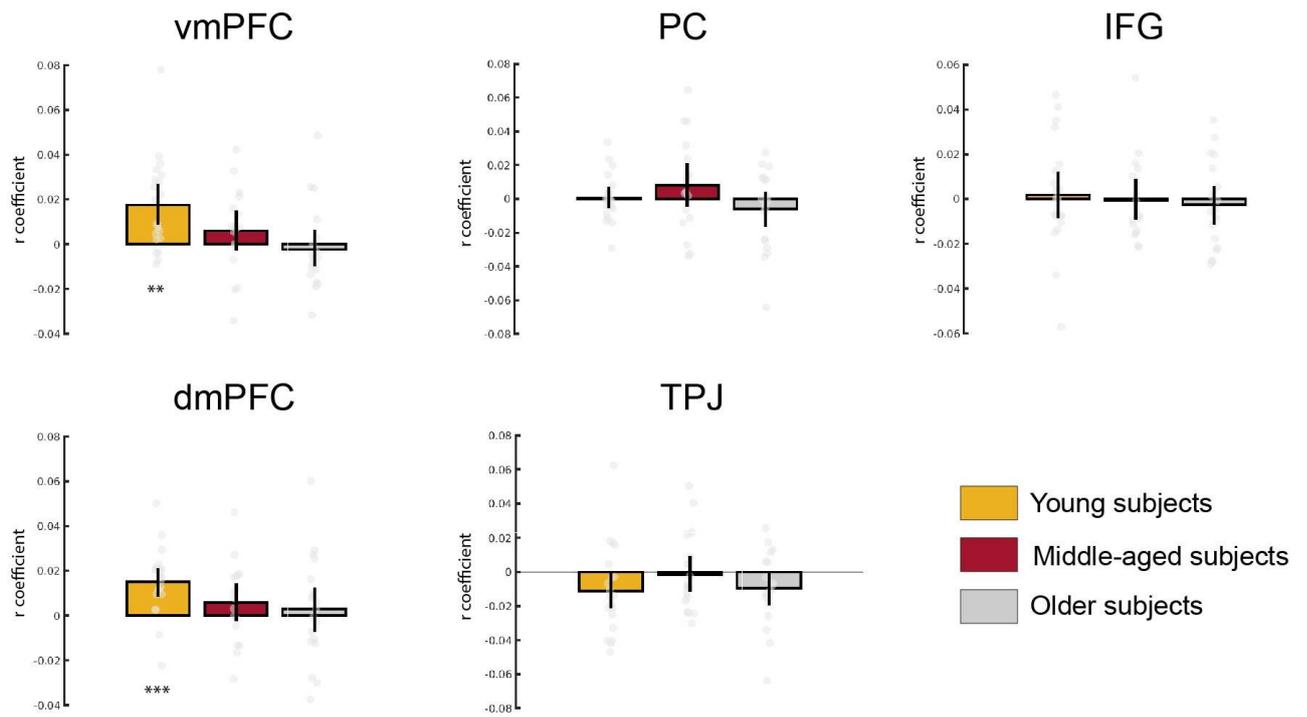


Fig. 5 Multivariate encoding of uncertainty in the mindreading network. dmPFC: dorsomedial prefrontal cortex, IFG: inferior frontal gyrus, PC: precuneus, TPJ: temporoparietal junction, vmPFC: ventromedial prefrontal cortex.

Discussion

Previous studies have demonstrated a critical role of the mPFC in the representation of uncertainty in various cognitive domains, such as spatial navigation, value judgment, or decision making (De Martino et al., 2017; Stern et al., 2010; Yoshida & Ishii, 2006). Its role in representing uncertainty has been associated with the simulation of future outcomes and their probabilities (Benoit et al., 2014). Here, we extend the role of this brain region by showing an involvement of the ventral and dorsal mPFC in the representation of uncertainty related to the inference of mental states. We first demonstrated that the activity of the ventral and dorsal mPFC was modulated by the uncertainty associated with social inferences, this relationship being more specific of uncertainty than accuracy. This was subsequently confirmed by highlighting that the ventral and dorsal mPFC spatially represented the content of competing emotions and their associated probabilities. Only these two regions of the mindreading network showed such a pattern, suggesting a specificity of the involvement of the mPFC in the representation of uncertainty related to social inferences. These results contribute to the literature highlighting a general role of this region in diverse domains, which would not be specific to mindreading, in relation to the computation of uncertainty.

More directly related to the processes involved during social inferences, this role of the mPFC is consistent with the only study, to our knowledge, that addressed the notion of uncertainty in this domain (Jenkins & Mitchell, 2010). The authors showed greater activity of the dorsal and ventral mPFC during ambiguous than unambiguous inferences. In our study, although the presentation of social stimuli (i.e., reading vs. watching) and the nature of the inference (i.e., affective vs. cognitive) differed, the exact same brain regions were highlighted, reinforcing the idea of a general mechanism of uncertainty computation underpinned by the mPFC. Moreover, our study allowed to go further in understanding the underlying mechanisms, showing that the computation of uncertainty related to social inferences relied on the prediction of different competing outcomes and associated probabilities.

The activity of the precuneus was specifically associated with uncertainty compared to accuracy. This brain region is known to be involved in mental imagery processes and recall of past and future events in episodic memory (Cavanna & Trimble, 2006; Petrini et al., 2014). Although sparsely discussed, it has been proposed that the precuneus mediates the integration between past events and the current social context allowing the interpretation of complex social stimuli (Lyu et al., 2021; Van Overwalle & Baetens, 2009). Related to this integrative role, the correlation between activity of this region and social uncertainty, observed in the present study, could be expected. However, as the multivariate results did not show any relationship between the spatial pattern of activity in this region and the content of competing emotions, it is unlikely, in contrast to the mPFC, that this region is specifically involved in the computation of uncertainty. In contrast, the relationship between local activity in the precuneus and uncertainty could be due to confounded factors such as visual imagery or task difficulty, that may also parametrically vary along with uncertainty. Furthermore, the results of our study suggest that the IFG is more involved in the encoding of the target dominant emotion rather than in the estimation of competing ones. A debate regarding the role of this region exists in the literature, with some authors specifically implicating the IFG in inhibitory control processes (Van der Meer et al., 2011), while others lend it a broader role in the response to salient stimuli (Corbetta & Shulman, 2002; Hampshire et al., 2010). The results of our study are consistent with this second proposal, suggesting a role of the IFG in selecting the target emotion, that is more salient, rather than inhibiting irrelevant responses (i.e., competing emotions).

Previous work in older subjects has suggested difficulties in representing and using uncertainty to guide behavior, causing an underestimation of uncertainty (Nassar et al., 2016). Indeed, older individuals show difficulties in decision making when the probabilities associated with different possible choices are unknown (Sproten et al., 2010). Furthermore, elderly in contrast to young subjects are more prone to use previously acquired knowledge than to explore new and uncertain information when faced with choices, a modification related to the altered activity of the mPFC (Spreng & Turner, 2021). Together, these findings suggest that aging lead to an underestimation of uncertainty when

making decisions. Consistent with this proposal, our findings showed a decrease of the encoding of uncertainty in the mPFC with aging. Here, we suggest a new account of the aging social brain by assuming that changes in mindreading performances observed in aging could be due to specific difficulties when facing non prototypical social situations, i.e., when social inference is uncertain. As in the field of decision making, this could be characterized by the disrupting of processes underpinned by the mPFC, resulting in difficulties to integrate outcomes and their probabilities during social inferences. This could lead to poorly nuanced social inferences due to less consideration of competing outcomes during aging. Consistent with this proposal, it has been pointed out that older subjects judge themselves as less uncertainty than young individuals when attributing mental states (Reiter et al., 2021).

The characterization of uncertainty in our study is enabled by the features of the task used to assess mindreading, which involves non-prototypical social situations close to everyday life interactions. Moreover, the attribution of mental states in this task cannot be done by using perceptual cues. The inference of mental states in relation to these situations therefore involves extensive use of visual-spatial imagery processes and the recall of past events, which are underpinned by the precuneus; as well as the consideration of multiple potential emotions in the mPFC. Our study highlighted the relevance of using social stimuli close to everyday life. Nevertheless, although we showed a link of uncertainty and accuracy with performance on the congruency judgment, the behavioral evidence was limited as this measure remained indirect. In order to confirm the assumptions made in this study, it would be useful to link these results, highlighting brain substrates encoding uncertainty, to more direct measures of mental state inference and individual uncertainty. It would offer the opportunity to investigate how uncertainty modulates the social behavior. At the same time, it could allow to disentangle the putative links between collective and individual notion of uncertainty and more globally social schemas, and to deeper investigate the nature of mindreading abilities changes due to aging.

To conclude, uncertainty and accuracy are two properties of mental state inferences differentially encoded in the mindreading network. This study demonstrated that uncertainty in social inferences is specifically represented in the mPFC, a region encoding uncertainty across cognitive domains. A new account of the aging social brain is proposed in relation to the decreased encoding of uncertainty in the mPFC resulting in a decreased consideration of competing outcomes in social inferences, which may explain the impaired performance observed in these individuals.

Methods

Participants

20 young subjects aged 20-30 years (10 men, mean age 24 ± 2.7 years, mean years of education 13.7 ± 1.6 years), 20 middle-aged participants aged 30-49 years (10 men, mean age 40 ± 5.9 years, mean years of education 13.7 ± 2.0 years), and 20 older subjects aged 51-75 years (9 men, mean age 63.3 ± 6.7 years, mean years of education 12.1 ± 3.0 years) participated in this study. Participants underwent anatomical and task-based functional MRI. Data from 3 middle-aged participants were excluded from the analysis. During the MRI acquisition, one of them fell asleep, the second had too much movements preventing analyses, and the later had white matter abnormalities revealed by the anatomical MRI. One participant from the old subjects' group was also excluded because important artefactual signals on the fMRI acquisition were observed. None of the participants, who were all French native speakers and right-handed, reported a history of addiction, psychiatric and neurological disorders or cognitive complaints. The experiment was approved by the regional ethics committee (CPP Nord-Ouest III), and all participants gave their written informed consent. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. Mean years of education did not significantly differ between all of the three groups (ANOVA: $F(2,57) = 3.098$, $p = 0.053$). None of the participants over 50 years of age had pathological global cognitive performances (Mattis Dementia Rating Scale mean score = 142.1 ± 1.8 /144, minimum score = 138/144).

Pierre and Marie fMRI task

Design of the task

The affective mindreading task used in this paper originate from the same experiment as reported in (Caillaud et al., 2020). The Pierre and Marie task was carried out by participants, while brain activity was recorded using functional MRI.

The Pierre and Marie task was composed of 120 trials consisting in mute, black and white videos that featured two protagonists, Pierre and Marie, presented as roommates. The scenes occurred in five different places (dining and living rooms, office, entrance, and park). Trials were divided into two parts.

The “mental state inference” videos depicted social interactions of everyday life between the two protagonists, that provoked an affective mental state in one of them. This protagonist was the target of the mental state inference and was distinguished by a pink armband. Videos of this inference part lasted 10-11 seconds, including full shot (8–9 s) giving an overview of the context, followed by a close-up shot (2 s) providing a deeper understanding of the situation. The observation of these social situations was followed by a fixation cross (semi-random duration of 2–6 s) and then by a “mental state recognition” part presented in the form of 4-second videos framed on the face and chest of the character who was the target of the inference in the first part, showing an emotional facial expression. The presented protagonist was the target of emotion face recognition. Expressions conveyed in this recognition part and the mental states elicited by the social situation during the preceding mental state inference video were congruent in half of the videos, and incongruent in the other half. Five mental states could be elicited by the videos, including emotional states (i.e., surprise, anger, pride and embarrassment), crossed in terms of valence and complexity; and the neutral state (i.e., absence of emotion). The latter was considered as control condition and was attributed in videos in which no protagonist experienced any emotion.

Trials were presented in a pseudo-random fashion between participants and were divided into 4 fMRI runs of 30 trials each. Participants were instructed to think about the mental state that the protagonist wearing the pink armband could feel during the videos. The emotions inferred were not labeled. Participants only had to make a congruency judgment at the end of the mental state recognition videos, between the emotion felt by the protagonist in the social situation and the one conveyed by the facial expression. For more details about stimuli and design of the task, see (Caillaud et al., 2020). The number of responses by participants was assessed, as well as a congruency judgement score derived by summing all correct responses for each participant divided by the total number of responses, and response times during the congruency judgment.

Pre-experimental study

In a pre-experimental study, 86 control participants aged 18-80 years (31 men, mean age 28.3 ± 13.4 years, mean years of education 16 ± 2.3 years) rated the emotional intensity of each video separately, according to those 4 distinct emotions; between 0 (does not feel at all) and 10 (does feel this emotion very strongly). The neutral state that was not considered as an affective mental state was set to 10 if selected, as its intensity could not be assessed. This allowed to characterize the intensity of the target dominant emotion but also competing secondary ones in a particular social situation or emotional facial expression. In a second pre-experimental study, 56 participants aged 20-70 years (18 men, mean age 37.3 ± 17.4 years, mean years of education 13.5 ± 3.7 years) rated the precise moment when such attribution could be made, enabling to characterize the time courses of the inference or recognition of mental state. We were interested in the mental state inference part of trials when the inference was made based on videos of social interactions. Two parameters characterizing each mental state inference were extracted from the first pre-experimental study. The parameter named “accuracy” corresponded to the intensity of the target emotion, divided by the maximal intensity (i.e., 10), averaged across pre-experimental participants. The second parameter, referred to as “uncertainty” corresponded to the average of the 3 competing emotions divided by the maximal intensity (i.e., 10), averaged across pre-experimental participants.

Statistical analysis of behavioral data in main experiment

In the main experiment, ANOVAs were applied to assess the main effect of group in response number, congruency judgment and response time. Tukey post-hoc test was further used to characterize differences between each group. In order to assess the relationship between the parameters characterizing the mental state inference (i.e., uncertainty and accuracy), and behavioral responses, correlation analyses using Spearman rank were conducted at an individual level, between parameters characterizing the mental state inference part and response time of the participants during the congruency judgments. Then, for each age group, a one sample t-test was used to establish if

correlation coefficients were statistically different from zero, and an ANOVA was applied to characterize group main effect on the relationship with the parameters.

MRI acquisition parameters

Anatomical and functional MRI scanning sessions were conducted using a Philips Achieva 3.0T scanner, at the Cyceron centre (Caen, France). A fast field echo sequence was used to acquire high resolution T1-weighted anatomical image (3D-T1-FFE sagittal, repetition time (TR) = 20 ms; echo time (TE) = 4.6 ms; flip angle 10°; 180 slices; no gap; slice thickness = 1 mm; field of view (FOV) = 256 × 256 mm²; in-plane resolution = 1 × 1 mm²). In a second session, five functional runs were acquired. The four first runs recorded brain activity during the Pierre and Marie task and the fifth run consisted in a localizer task that was not exploited in this study. The first six volumes of each run were discarded, owing to saturation effects. Functional task-based MRI scans were thus acquired using an interleaved 2D T2* EPI sequence (2D-T2*-FFE-EPI axial, SENSE factor = 2; TR = 2382 ms; TE = 30ms; flip angle = 80°; 42 slices; no gap; slice thickness = 2.8 mm; FOV = 224 × 224 mm²; in-plane resolution = 2.8 × 3.0 mm²; 275 volumes per run of the Pierre and Marie task and 231 volumes for the localizer task).

Preprocessing

All functional imaging analyses were performed using Statistical Parametric Mapping 12 software (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience). Preprocessing consisted firstly in slice timing correction of functional images by temporal interpolation, which were then spatially realigned. Segmentation of anatomical T1-weighted images were operated, followed by skull-stripping of T1-weighted from these segmented images, in order to facilitate the following coregistration step. Indeed, anatomical T1 skull-stripped image was coregistered to functional images, to correct for geometric EPI distortions. After this step, segmented anatomical images were normalized onto the template of the Montreal Neurological Institute (MNI) and the nonlinear deformation was used to normalize the realigned functional data. Normalized functional images were smoothed with a 10-mm FWHM kernel. For both participants, data quality check was operated for each preprocessing step. In the case of representational similarity analysis, normalization and smoothing were not applied, to carry out

analyses in the subject native space. The forward and backward deformation fields estimated during the normalization step were nonetheless extracted in order to be able to project ROIs in the native space or do the inverse transformation.

First level univariate analysis

First level analyses were conducted using a general linear model (GLM). Pre-experimental ratings were used to model brain activity in response to uncertainty and accuracy of the social situations. The onsets of response time from all participants of the pre-experimental study were encoded as a stick function, and parametrically modulated by the estimates of uncertainty or accuracy. These uncertainty and accuracy parameters were mean-centered to limit covariance of regressors in the design matrix. The modulated stick functions, which characterized the neural dynamics of the emotional inference during the “mental state inference” videos, were convolved with a Gaussian kernel of 3000ms, before convolution with a canonical Hemodynamic Response Function (HRF). A third regressor associated with the onsets of response time of socially neutral situations was also constructed but without parametric modulation linked with uncertainty or accuracy. Indeed, as neutral situations were not considered as having emotional properties, the intensity of a neutral mental state was not measurable. Additionally, the duration of contexts and expression videos were included as nuisance regressors in order to remove the confounding effects of watching videos. For each run, the 6 movement parameters extracted from the realignment procedure, were then added as nuisance regressors in the design matrix. A high pass filter (1/128Hz) was applied and intrinsic autocorrelation was corrected to consider autocorrelation between the GLM residuals. T-contrasts were estimated, corresponding to Uncertainty, Accuracy and Neutral conditions.

Regions of interest

Regions of interest (ROI) were defined using the Brainnetome atlas (Fan et al., 2016). As no hypotheses were formulated about a functional lateralization, all of them were bilateral. The ROIs composing the mindreading network were defined based on a meta-analysis of brain regions associated with multiple mindreading tasks (Schurz et al., 2014). Hence, the regions in the Brainnetome atlas overlapping with

the center coordinates of the ventral ([3, 51, -7] in the Montreal Neurological Institute (MNI)) and dorsal ([-1, 54, 24] in the MNI) mPFC as well as the TPJ ([56, -56, 18] for the right hemisphere and [-53, -59, 20] for the left hemisphere, in the MNI) reported in the meta-analysis were used. The ROIs in the Brainnetome atlas labeled as the precuneus, and IFG pars triangularis were also included (see Supplementary Table 1 for a list of the Brainnetome regions with their labels and center coordinates). For each subject, parameter estimates from first level contrast maps of uncertainty, accuracy and neutral were extracted in those ROIs, and averaged. Neutral parameter estimates were subtracted to those of uncertainty and accuracy. Paired sample t-test were used to investigate the main effect of the parameter in each ROI and two-sample t-tests were applied to characterize the interactions between group and parameter. More precisely, one tailed t-tests were applied for the ventral and dorsal mPFC in which we hypothesized a greater sensitivity to computational estimates of uncertainty than accuracy during social inference; and a decrease of this sensitivity with age. Two-tailed t-tests were used in the precuneus, TPJ and IFG for which no hypothesis were made. For both analyses, correction of p values for multiple comparisons across ROIs was performed using false discovery rate (FDR, $q = 0.05$). Group main effects were not included as effects of interest, owing to the fact that age effects could largely be due to vascular effects (Tsvetanov et al., 2015). It was decided instead to focus on interaction effects.

Representational Similarity Analysis

In order to confirm that the ROIs encoding uncertainty in the univariate ROI analysis actually encoded an emotional property of the inference (i.e., the probability of competing emotions), a Representational Similarity Analysis (RSA, Kriegeskorte et al., 2008) was performed. The aim of this analysis was to investigate the extent to which these regions spatially and locally encoded the probability of competing emotions during mental state inference. This technique allows to compare the putative representational content spatially encoded by the different voxels of a ROI with a behavioral model. This is done by comparing pairs of trials on the basis of their representational content.

At the first level, the design matrix included a regressor per trial. Each regressor was modeled with the onsets of response time from all participants of the pre-experimental study. Those 120 regressors were encoded as a stick function, without any parametric modulation, convolved with a Gaussian kernel of 3000ms, and convolved with a canonical HRF. Additionally, the duration of contexts and expression videos were included as nuisance regressors in order to remove the confounding effects of watching videos. For each run, the 6 movement parameters extracted from the realignment procedure, were then added as nuisance regressors in the design matrix. A high pass filter (1/128Hz) was applied and intrinsic autocorrelation was corrected to consider autocorrelation between the GLM residuals.

The RSA-RSM toolbox proposed by Viviani (2021) was used, allowing to carry out RSA by considering the problem of non-orthogonality of the design matrix. Indeed, some authors pointed to the fact that regressors of temporally close trials are correlated, which constitutes a bias in the analysis (Cai et al., 2019; Viviani, 2021). To take this bias into account, Viviani (2021) proposed to apply a method of partial correlations for the computation of the neural pattern (for more information, see Viviani, 2021)).

Firstly, a model Representational Dissimilarity Matrix (RDM) was computed, representing the relationship between each pair of trials based on a representational feature. In this model, only intensities associated with competing emotions extracted from the pre-experimental study were considered. For each trial we averaged the intensities of each competing emotion across pre-experimental participants, and then computed the Euclidean distance based on these probabilities of competing emotions between each pairs of trials. Because the toolbox takes the similarity maps as input, the model RDM was transformed into representational similarity matrix (RSM) by applying the following formula: $RSM = 1 - RDM/\max(RDM)$.

The toolbox proposed by Viviani (2021) allows to perform individual searchlight analyses. More precisely, a spherical ROI with a radius of 8mm was moved through voxels of the individual beta maps. For each voxel, a brain RDM was computed by comparing, between each pair of trial, the neural activity across voxels included in the searchlight ROI. When computing the brain RSM, nuisance covariates

were included in the partial correlation. These covariates, called BCov and SCov allow to estimate the temporal correlation bias (for more details see Viviani, 2021). The correspondence between the brain RSM, centered on a specific voxel, and the model RSM was specified by the means of a Pearson correlation. Correlation values between the similarity of the trials based on competing emotions content (model RSM) and the similarity of brain activity (brain RSM) in the area of the sphere were stored in individual r-maps.

The ROIs from the Brainnetome atlas (i.e., ventral and dorsal mPFC, precuneus, TPJ, IFG) were projected into the native space of each subject, and values from the r-maps in these ROIs were extracted and averaged across voxels. To examine if the ROIs spatially encoded the probability of competing emotions, one sample t-tests were performed allowing to determine if correlation coefficients were significantly different from zero. RSA being less prone to vascular effects due to aging, two-sample t-tests were applied to investigate main effect of the group. As same hypotheses were done than in the univariate analysis, in the ventral and dorsal mPFC, the t-test applied were one-tailed t-tests; and two-tailed t-tests were used in the precuneus, TPJ and IFG. For both analyses, correction of p values for multiple comparisons across ROIs was performed using for false discovery rate (FDR, $q = 0.05$) was performed.

References

- Apperly, I. A. (2010). Mindreaders: The Cognitive Basis of “Theory of Mind.” In *Mindreaders: The Cognitive Basis of “Theory of Mind.”* Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9780203833926>
- Bartra, O., McGuire, J. T., & Kable, J. W. (2013). The valuation system: A coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *NeuroImage*, *76*, 412–427. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.063>
- Behrens, T. E. J., Hunt, L. T., Woolrich, M. W., & Rushworth, M. F. S. (2008). Associative learning of social value. *Nature*, *456*, 245–249. <https://doi.org/10.1038/nature07538>
- Benoit, R. G., Szpunar, K. K., & Schacter, D. L. (2014). Ventromedial prefrontal cortex supports affective future simulation by integrating distributed knowledge. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(46), 16550–16555. <https://doi.org/10.1073/pnas.1419274111>
- Brand, M., Labudda, K., & Markowitsch, H. J. (2006). Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Networks*, *19*(8), 1266–1276. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2006.03.001>
- Cabinio, M., Rossetto, F., Blasi, V., Savazzi, F., Castelli, I., Massaro, D., Valle, A., Nemni, R., Clerici, M., Marchetti, A., & Baglio, F. (2015). Mind-Reading Ability and Structural Connectivity Changes in Aging. *Frontiers in Psychology*, *6*, 1808. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2015.01808>
- Cai, M. B., Schuck, N. W., Pillow, J. W., & Niv, Y. (2019). Representational structure or task structure? Bias in neural representational similarity analysis and a Bayesian method for reducing bias. *PLoS Computational Biology*, *15*(5), e1006299. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006299>
- Caillaud, M., Bejanin, A., Laisney, M., Gagnepain, P., Gaubert, M., Viard, A., Clochon, P., de La Sayette, V., Allain, P., Eustache, F., & Desgranges, B. (2020). Influence of emotional complexity on the neural substrates of affective theory of mind. *Human Brain Mapping*, *41*(1), 139–149. <https://doi.org/10.1002/hbm.24794>
- Castelli, I., Baglio, F., Blasi, V., Alberoni, M., Falini, A., Liverta-Sempio, O., Nemni, R., & Marchetti, A. (2010). Effects of aging on mindreading ability through the eyes: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *48*(9), 2586–2594. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2010.05.005>
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, *129*(3), 564–583. <https://doi.org/10.1093/brain/awl004>
- Chib, V. S., Rangel, A., Shimojo, S., & O’Doherty, J. P. (2009). Evidence for a common representation of decision values for dissimilar goods in human ventromedial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, *29*(39), 12315–12320. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2575-09.2009>
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/NRN755>
- d’Acromont, M., Fornari, E., & Bossaerts, P. (2013). Activity in Inferior Parietal and Medial Prefrontal Cortex Signals the Accumulation of Evidence in a Probability Learning Task. *PLoS Computational*

Biology, 9(1), e1002895. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1002895>

- Daw, N. D., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature*, 441(7095), 876–879. <https://doi.org/10.1038/nature04766>
- De Martino, B., Bobadilla-Suarez, S., Nouguchi, T., Sharot, T., & Love, B. C. (2017). Social Information Is Integrated into Value and Confidence Judgments According to Its Reliability. *Journal of Neuroscience*, 37(25), 6066–6074. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3880-16.2017>
- Diaconescu, A. O., Mathys, C., Weber, L. A. E., Kasper, L., Mauer, J., & Stephan, K. E. (2017). Hierarchical prediction errors in midbrain and septum during social learning. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(4), 618–634. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw171>
- Doya, K., Ishii, S., Pouget, A., & Rao, R. P. N. (2006). *Bayesian Brain: Probabilistic Approaches to Neural Coding*. The MIT Press. <https://doi.org/10.7551/MITPRESS/9780262042383.001.0001>
- Duclos, H., Desgranges, B., Eustache, F., & Laisney, M. (2018). Impairment of social cognition in neurological diseases. *Revue Neurologique*, 174(4), 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.003>
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). Age effects on different components of theory of mind. *Consciousness and Cognition*, 20(3), 627–642. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.10.025>
- Fan, L., Li, H., Zhuo, J., Zhang, Y., Wang, J., Chen, L., Yang, Z., Chu, C., Xie, S., Laird, A. R., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., Yu, C., & Jiang, T. (2016). The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cerebral Cortex*, 26(8), 3508–3526. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw157>
- Fein, G., McGillivray, S., & Finn, P. (2007). Older Adults Make Less Advantageous Decisions than Younger Adults: Cognitive and Psychological Correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 480–489. <https://doi.org/10.1017/S135561770707052X>
- FeldmanHall, O., & Shenhav, A. (2019). Resolving uncertainty in a social world. *Nature Human Behaviour*, 3(5), 426–435. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0590-x>
- Frith, C. D., & Frith, U. (2006). How we predict what other people are going to do. *Brain Research*, 1079(1), 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.126>
- Gagnepain, P., Vallée, T., Heiden, S., Decorde, M., Gauvain, J. L., Laurent, A., Klein-Peschanski, C., Viader, F., Peschanski, D., & Eustache, F. (2020). Collective memory shapes the organization of individual memories in the medial prefrontal cortex. *Nature Human Behaviour*, 4(2), 189–200. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0779-z>
- Geng, J. J., & Vossel, S. (2013). Re-evaluating the role of TPJ in attentional control: Contextual updating? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2608–2620. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2013.08.010>
- Gilboa, A., & Marlatte, H. (2017). Neurobiology of Schemas and Schema-Mediated Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(8), 618–631. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2017.04.013>
- Grossmann, I., Huynh, A. C., & Ellsworth, P. C. (2016). Emotional complexity: Clarifying definitions and cultural correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, 111(6), 895–916. <https://doi.org/10.1037/PSPP0000084>
- Hampshire, A., Chamberlain, S. R., Monti, M. M., Duncan, J., & Owen, A. M. (2010). The role of the right inferior frontal gyrus: Inhibition and attentional control. *NeuroImage*, 50(3), 1313–1319.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.109>

- Harris, A., Adolphs, R., Camerer, C., & Rangel, A. (2011). Dynamic construction of stimulus values in the ventromedial prefrontal cortex. *PLoS ONE*, *6*(6), e21074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021074>
- Hartwright, C. E., Apperly, I. A., & Hansen, P. C. (2015). The special case of self-perspective inhibition in mental, but not non-mental, representation. *Neuropsychologia*, *67*, 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.12.015>
- Jenkins, A. C., & Mitchell, J. P. (2010). Mentalizing under Uncertainty: Dissociated Neural Responses to Ambiguous and Unambiguous Mental State Inferences. *Cerebral Cortex*, *20*(2), 404–410. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHP109>
- Kable, J. W., & Glimcher, P. W. (2007). The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nature Neuroscience*, *10*(12), 1625–1633. <https://doi.org/10.1038/nn2007>
- Kable, J. W., & Glimcher, P. W. (2009). The Neurobiology of Decision: Consensus and Controversy. *Neuron*, *63*(6), 733–745. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.003>
- Kemp, J., Després, O., Sellal, F., & Dufour, A. (2012). Theory of Mind in normal ageing and neurodegenerative pathologies. *Ageing Research Reviews*, *11*(2), 199–219. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2011.12.001>
- Koster-Hale, J., & Saxe, R. (2013). Theory of mind: a neural prediction problem. *Neuron*, *79*(5), 836–848. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2013.08.020>
- Kriegeskorte, N., Mur, M., & Bandettini, P. (2008). Representational similarity analysis - connecting the branches of systems neuroscience. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *2*, 4. <https://doi.org/10.3389/NEURO.06.004.2008>
- Laillier, R., Viard, A., Caillaud, M., Duclos, H., Bejanin, A., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., & Laisney, M. (2019). Neurocognitive determinants of theory of mind across the adult lifespan. *Brain and Cognition*, *136*, 103588. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2019.103588>
- Lebreton, M., Abitbol, R., Daunizeau, J., & Pessiglione, M. (2015). Automatic integration of confidence in the brain valuation signal. *Nature Neuroscience*, *18*(8), 1159–1167. <https://doi.org/10.1038/nn.4064>
- Lyu, D., Pappas, I., Menon, D. K., & Stamatakis, E. A. (2021). A Precuneal Causal Loop Mediates External and Internal Information Integration in the Human Brain. *Journal of Neuroscience*, *41*(48), 9944–9956. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0647-21.2021>
- Molenberghs, P., Johnson, H., Henry, J. D., & Mattingley, J. B. (2016). Understanding the minds of others: A neuroimaging meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *65*, 276–291. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.020>
- Moran, J. M. (2013). Lifespan development: The effects of typical ageing on theory of mind. *Behavioural Brain Research*, *237*, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.020>
- Moran, J. M., Jolly, E., & Mitchell, J. P. (2012). Social-cognitive deficits in normal aging. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(16), 5553–5561. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5511-11.2012>
- Morriss, J., Bell, T., Biagi, N., Johnstone, T., & van Reekum, C. M. (2022). Intolerance of uncertainty is associated with heightened responding in the prefrontal cortex during cue-signalled uncertainty of threat. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *22*(1), 88–98. <https://doi.org/10.3758/S13415-021-00932-7/FIGURES/5>

- Nassar, M. R., Bruckner, R., Gold, J. I., Li, S. C., Heekeren, H. R., & Eppinger, B. (2016). Age differences in learning emerge from an insufficient representation of uncertainty in older adults. *Nature Communications*, *7*, 11609. <https://doi.org/10.1038/ncomms11609>
- Patel, G. H., Sestieri, C., & Corbetta, M. (2019). The evolution of the temporoparietal junction and posterior superior temporal sulcus. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *118*, 38–50. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2019.01.026>
- Petrini, K., Piwek, L., Crabbe, F., Pollick, F. E., & Garrod, S. (2014). Look at those two!: The precuneus role in unattended third-person perspective of social interactions. *Human Brain Mapping*, *35*(10), 5190–5203. <https://doi.org/10.1002/hbm.22543>
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, *1*(4), 515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Quoidbach, J., Gruber, J., Mikolajczak, M., Kogan, A., Kotsou, I., & Norton, M. I. (2014). Emodiversity and the emotional ecosystem. *Journal of Experimental Psychology: General*, *143*(6), 2057–2065. <https://doi.org/10.1037/A0038025>
- Reiter, A. M. F., Diaconescu, A. O., Eppinger, B., & Li, S. C. (2021). Human aging alters social inference about others' changing intentions. *Neurobiology of Aging*, *103*, 98–108. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2021.01.034>
- Reiter, A. M. F., Kanske, P., Eppinger, B., & Li, S. C. (2017). The Aging of the Social Mind-Differential Effects on Components of Social Understanding. *Scientific Reports*, *7*(1), 11046. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10669-4>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.01.005>
- Samson, D., Apperly, I. A., Kathirgamanathan, U., & Humphreys, G. W. (2005). Seeing it my way: A case of a selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain*, *128*(5), 1102–1111. <https://doi.org/10.1093/brain/awh464>
- 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>
- Shi, Z., & Burr, D. (2016). Predictive coding of multisensory timing. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.014>
- Spalding, K. N., Jones, S. H., Duff, M. C., Tranel, D., & Warren, D. E. (2015). Investigating the neural correlates of schemas: Ventromedial prefrontal cortex is necessary for normal schematic influence on memory. *Journal of Neuroscience*, *35*(47), 15746–15751. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2767-15.2015>
- Spreng, R. N., & Turner, G. R. (2021). From exploration to exploitation: a shifting mental mode in late life development. *Trends in Cognitive Sciences*, *25*(12), 1058–1071. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.09.001>
- Sproten, A., Diener, C., Fiebach, C., & Schwieren, C. (2010). Aging and decision making: How aging affects decisions under uncertainty. *Discussion Paper Series, No. 508, University of Heidelberg, Department of Economics, Heidelberg*. <https://doi.org/10.11588/heidok.00011361>
- Stern, E. R., Gonzalez, R., Welsh, R. C., & Taylor, S. F. (2010). Updating beliefs for a decision: Neural correlates of uncertainty and underconfidence. *Journal of Neuroscience*, *30*(23), 8032–8041.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4729-09.2010>

- Thornton, M. A., & Tamir, D. I. (2017). Mental models accurately predict emotion transitions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(23), 5982–5987. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1616056114>
- Trudel, N., Scholl, J., Klein-Flügge, M. C., Fouragnan, E., Tankelevitch, L., Wittmann, M. K., & Rushworth, M. F. S. (2021). Polarity of uncertainty representation during exploration and exploitation in ventromedial prefrontal cortex. *Nature Human Behaviour*, *5*(1), 83–98. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0929-3>
- Tsvetanov, K. A., A Henson, R. N., Tyler, L. K., Davis, S. W., Shafto, M. A., Taylor, J. R., Williams, N., & Rowe, J. B. (2015). The Effect of Ageing on fMRI: Correction for the Confounding Effects of Vascular Reactivity Evaluated by Joint fMRI and MEG in 335 Adults. *Human Brain Mapping*, *36*(6), 2248–2269. <https://doi.org/10.1002/hbm.22768>
- Uddin, L. Q., Molnar-Szakacs, I., Zaidel, E., & Iacoboni, M. (2006). rTMS to the right inferior parietal lobule disrupts self-other discrimination. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *1*(1), 65–71. <https://doi.org/10.1093/scan/nsl003>
- Van der Meer, L., Groenewold, N. A., Nolen, W. A., Pijnenborg, M., & Aleman, A. (2011). Inhibit yourself and understand the other: Neural basis of distinct processes underlying theory of mind. *NeuroImage*, *56*(4), 2364–2374. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.053>
- Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: A meta-analysis. *NeuroImage*, *48*(3), 564–584. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.009>
- Viviani, R. (2021). *Overcoming bias in representational similarity analysis*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2102.08931>
- Yoshida, W., & Ishii, S. (2006). Resolution of Uncertainty in Prefrontal Cortex. *Neuron*, *50*(5), 781–789. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.05.006>
- Yoshida, W., Seymour, B., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2010). Neural mechanisms of belief inference during cooperative games. *Journal of Neuroscience*, *30*(32), 10744–10751. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5895-09.2010>
- Zamarian, L., Sinz, H., Bonatti, E., Gamboz, N., & Delazer, M. (2008). Normal Aging Affects Decisions Under Ambiguity, but Not Decisions Under Risk. *Neuropsychology*, *22*(5), 645–657. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.5.645>
- Zhang, L., & Gläscher, J. (2020). A brain network supporting social influences in human decision-making. *Science Advances*, *6*(34), eabb4159. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb4159>

Acknowledgements

The French Ministry of Health supported this research (PHRC, ID-RCB: 2011-A00681-40). The authors would like to thank the participants of this study as well as Marie Caillaud, Harmony Duclos and Rémi Laillier for their involvement in recruiting participants and collecting neuropsychological and MRI data. We are also grateful to Mikaël Naveau, Shailendra Segobin and Joy Perrier for their methodological support regarding MRI data.

Supplementary table

Supplementary Table 1 Brainnetome regions used as region of interest in univariate and multivariate analyses.

Region of interest	Brainnetome anatomical description	Lateralization	MNI coordinates (mm)		
			x	y	z
vmPFC	<i>medial area 14</i>	Left	-7	54	-7
		Right	6	47	-7
dmPFC	<i>medial area 10</i>	Left	-8	56	15
		Right	8	58	13
Precuneus	<i>medial area 7 (PEp)</i>	Left	-5	-63	51
		Right	6	-65	51
	<i>medial area 5 (PEm)</i>	Left	-8	-47	57
		Right	7	-47	58
	<i>dorsomedial parieto-occipital sulcus (PEr)</i>	Left	-12	-67	25
		Right	16	-64	25
	<i>area 31 (Lc 1)</i>	Left	-6	-55	34
		Right	6	-54	35
TPJ	<i>rostroventral area 39 (PGa)</i>	Left	-47	-65	26
		Right	53	-54	25
IFG	<i>caudal area 45</i>	Left	-53	23	11
		Right	54	24	12
	<i>rostral area 45</i>	Left	-49	36	-3
		Right	51	36	-1

3 Etude 3: Behavioral and brain changes related to mindreading in presymptomatic C9ORF92 carriers

La démence frontotemporale est caractérisée par des altérations prononcées de la cognition sociale. Au cœur de ces déficits, la TDE affective est altérée de façon encore plus importante que la TDE cognitive (Cerami et al., 2014; Dodich et al., 2016; Poletti et al., 2012). La démence frontotemporale est aussi accompagnée de lésions cérébrales au niveau des lobes frontal et temporal, dont certaines comme le mPFC ou l'IFG ont été liées aux déficits de TDE observés chez ces patients (Bertoux et al., 2012; Cotelli et al., 2018; Couto et al., 2013; Strikwerda-Brown et al., 2019; Synn et al., 2017). Cependant, les changements inauguraux associés à ces altérations et leur nature sont encore discutés. La découverte récente de mutations de gènes responsables de la démence frontotemporale, tel que le gène C9ORF72, a permis de mettre en évidence des marqueurs précoces de cette maladie chez des personnes en phase présymptomatique de la maladie. Néanmoins, peu d'études ont examiné les premiers signes associés à la modification des habiletés sociales chez ces personnes.

Le but de cette troisième étude était donc de caractériser l'activité cérébrale en lien avec les potentielles modifications des habiletés de TDE dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale. Grâce à l'étude des substrats cérébraux et cognitifs de la TDE dans un groupe de personnes présentant des modifications cérébrales subtiles sans atrophie marquée, nous avons pour objectif de mieux comprendre les liens entre des régions cérébrales dont l'activité est modifiée et les mécanismes sous-tendus par ces régions. Cette étude permettait aussi de mieux comprendre la nature des troubles de cognition sociale observés chez les patients dans la phase symptomatique de la maladie. Nous faisons l'hypothèse de modifications des habiletés de TDE très subtiles voir absentes, en cohérence avec les résultats de la littérature (Bertrand et al., 2018; Jiskoot et al., 2018; Papma et al., 2017; Russell et al., 2020). En revanche, nous nous attendions à observer des modifications plus précoces de l'activité cérébrale en réponse à l'inférence d'états mentaux en situations sociales, touchant des régions impliquées dans la TDE et dont on sait qu'elles sont altérées plus tard durant la

phase symptomatique de la maladie. Notamment, le mPFC, l'IFG et l'amygdale pourraient montrer des modifications précoces de leur activité.

Des personnes apparentées à des patients porteurs de la mutation C9ORF72 ont réalisé une version raccourcie de la tâche originale de Pierre et Marie en IRMf. 20 d'entre eux étaient non porteurs de la mutation constituant le groupe contrôle (C9- ; âge moyen 44.65 ± 14.15), et 18 étaient porteurs de la mutation et étaient dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale (C9+ ; âge moyen 37.33 ± 10.50). La tâche consistait en quarante vidéos de situations sociales de la vie quotidienne entre deux protagonistes. La moitié de ces situations provoquait un état mental affectif chez l'un des protagonistes, et l'autre moitié ne provoquait aucune émotion. Pour chaque essai, les participants devaient inférer l'état mental ressenti par le protagoniste parmi l'embarras, la fierté ou l'état neutre.

Les deux groupes avaient des performances d'inférence d'états mentaux proches de la performance maximale. Néanmoins, des changements subtils étaient observés chez les individus avec une mutation qui distinguaient moins clairement les états mentaux affectifs des états neutres par rapport au groupe contrôle. Dans les deux groupes, l'inférence d'états mentaux affectifs a suscité une activité cérébrale dans un réseau connu pour être impliqué dans l'inférence des états mentaux, à savoir le mPFC, l'amygdale et le précuneus. La comparaison de l'activité cérébrale entre les deux groupes mettait en évidence une unique région, le gyrus supramarginal antérieur droit (aSMG). Cette région était plus activée lors de l'inférence d'états neutres que pour les états mentaux émotionnels chez les sujets contrôles, ce qui n'était pas le cas chez les porteurs de la mutation. Dans le groupe de porteurs de la mutation, l'activité dans l'aSMG droit pendant les situations neutres était corrélée à la diminution de la discrimination entre les états mentaux émotionnels et neutres. Enfin, nous avons mis en évidence que, lors de l'inférence d'états mentaux émotionnels, l'aSMG droit était plus connecté avec le dIPFC droit chez les porteurs de la mutation que dans le groupe contrôle. L'activité de ces deux régions a été associée à un besoin de surmonter la tendance à attribuer de façon biaisé son propre état mental émotionnel à autrui (Silani et al., 2013; Steinbeis & Singer, 2014). Les individus porteurs de la mutation,

bien que ne présentant pas de troubles de la TDE, montraient des modifications cérébrales suggérant une tendance plus marquée à attribuer ses propres états mentaux affectifs à autrui. Cela pourrait entraîner des changements subtils précoces dans le traitement des situations sociales, caractérisés par l'attribution erronée d'un état mental affectif lorsque les situations n'en suggèrent pourtant pas.

Behavioral and brain changes related to mindreading in presymptomatic C9ORF92 carriers

Ce travail a été réalisé dans le cadre de cette thèse, sous la supervision de Francis Eustache¹ et Mickaël Laisney¹. Le protocole de cette étude est issu de l'étude COSIMAGE dont Béatrice Desgranges¹ était directrice scientifique. Ce travail portant sur des personnes présymptomatiques a été réalisé dans le cadre d'une collaboration avec Isabelle Le Ber^{2,3} et le groupe d'étude PrevDemAls. Cette étude s'inscrivait dans un partenariat entre le centre Cyceron, l'U1077 et les équipes de l'Institut du Cerveau (ICM) sous la coordination scientifique de Richard Lévy⁴. Pierre Gagnepain¹ a contribué aux analyses d'imagerie fonctionnelle réalisées dans cette étude. Ce travail, en cours de préparation, donnera lieu à une publication dans une revue scientifique à comité de lecture.

Affiliations

¹ Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Centre Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000, Caen, France

² Sorbonne Université, Institut du Cerveau-Paris Brain Institute-ICM, Hôpital de la Salpêtrière, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, 75013, Paris, France

³ Center for Rare or Early-Onset Dementias, IM2A, Département de Neurologie, AP-HP—Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁴ AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Department of Neurology, Institute of Memory and Alzheimer's Disease, Paris, France; Sorbonne Université, INSERM U1127, CNRS 7225, Institut du Cerveau - ICM, Paris, France.

Postal address

U1077 Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), Pôle des Formations et de Recherche en Santé, 2 Rue des Rochambelles, F-14032 CAEN Cedex CS 14032, France.

Corresponding author

Mickaël Laisney, U1077 Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), Pôle des Formations et de Recherche en Santé, 2 Rue des Rochambelles, F-14032 Caen Cedex CS 14032, France.
E-mail: mickael.laisney@ephe.psl.eu

Abstract

Patients suffering from frontotemporal dementia (FTD) are characterized by pronounced impairments in the domain of social cognition, with at its core the ability to attribute mental states, named mindreading. Inaugural changes associated with these alterations and their nature are still discussed. Although recent research in people in the presymptomatic phase of FTD allowed to highlight the early markers of this disease, very few studies have examined social abilities in these individuals. The aim of this study was to investigate the early brain and behavioral changes associated with mindreading abilities in the presymptomatic phase of FTD. 38 relatives of C9ORF72 gene mutation carriers, which is responsible for the familial form of FTD, were included in this study, being part of the PrevDemAls protocol. 20 of them did not carry the C9ORF72 gene mutation and 18 were carriers of the mutation in the presymptomatic phase of FTD. All these individuals completed a task-based functional MRI assessing affective mindreading abilities in the form of videos of social situations of everyday life involving two protagonists. Participants inferred the emotional or neutral mental state felt by one of the protagonists, while their brain activity was recorded. Although both groups correctly inferred mental states, carriers of the mutation distinguished less clearly between emotional and neutral mental states than non-carriers. These subtle changes in this group were associated with an abnormal pattern of activation of the right anterior supramarginal gyrus during social inferences. During mindreading, the right anterior supramarginal gyrus also showed a greater connectivity with the dorsolateral prefrontal cortex in carriers than non-carriers of the mutation. The activity of these brain regions has already been linked with the need to overcome the tendency to egocentrically attribute one's own mental states to others. Thus, an inaugural marker of social changes in the presymptomatic phase of FTD, in relation with the activity of the right anterior supramarginal gyrus, seems to be difficulties to overcome an emotional egocentric bias when faced with social situations. This could result in early subtle changes in the processing of social situations.

Keywords

Theory of mind, social cognition, C9ORF72 gene mutation, functional Magnetic Resonance Imaging, frontotemporal dementia

Introduction

FTD is characterized by disturbances of social behavior. This is most often manifested by a loss of empathy, socially inappropriate behaviors (Henry et al., 2016; Rascovsky et al., 2011), or disrespect of social norms (Piguet et al., 2011; Snowden et al., 2001), which affect the quality of life of patients and their relatives. Consistently, deficits in various social cognition abilities have been demonstrated in FTD (Adenzato et al., 2010). The ability to attribute mental states to oneself or others, referred to as mindreading or theory of mind (Apperly, 2010; Premack & Woodruff, 1978) is at the core of these social deficits. This ability is even more impacted in its affective dimension (i.e., emotion attribution) than the cognitive one (i.e. intentions or belief attribution) (Cerami et al., 2014; Dodich et al., 2016; Le Petit et al., 2019; Poletti et al., 2012). FTD is also characterized by prominent brain damages, specifically affecting frontal and temporal lobes (Rascovsky et al., 2011). Some of these regions, including the medial prefrontal cortex (mPFC), inferior frontal gyrus (IFG), and temporal poles, are also known to be involved in mindreading processes (Schurz et al., 2014). Besides, different studies have suggested a relationship between the prevalent structural and functional alterations of these brain regions, emphasizing on the mPFC, and mindreading deficits in these patients (Bertoux et al., 2012; Cotelli et al., 2018; Couto et al., 2013; Strikwerda-Brown et al., 2019; Synn et al., 2017).

The nature of mindreading disorders in FTD is still unclear. Various studies led to the assumption of a role of a deficit in the inhibition of one's own perspective, related to the activity of the IFG, in mindreading deficits observed in patients with FTD (Freedman et al., 2013; Le Bouc et al., 2012; Snowden et al., 2003). These deficits could also be due to an emotional disinterest towards others, which is observed in these patients. Indeed, specific disorders of empathic concern, representing the affective component of empathy have been highlighted (Baez et al., 2014; Dermody et al., 2016; Lough et al., 2006; Rankin et al., 2006) ; and was associated with the volume of the orbitofrontal cortex. Furthermore, in relationship with a fronto-insular-temporal network, some authors also explained the mindreading disorders of these patients by difficulties in understanding and using information found in social contexts (Ibanez & Manes, 2012; Serrani, 2011; Wilson et al., 2020).

Recent years have been the focus of active research into the various genes whose mutation is responsible for familial forms of frontotemporal dementia (FTD). Mutation of the C9ORF72 gene is the most common genetic cause of this disease (Le Ber, 2013). The discovery of these different genetic mutations allowed the implementation of cognitive and brain explorations. These studies, involving individuals carrying mutations and being in the presymptomatic phase of FTD, attempted to define potential markers of early changes.

Early atrophic phenomena have been well characterized in these individuals. During the presymptomatic phase of the disease, individuals with the C9ORF72 mutation show brain atrophy in the thalamus, cerebellum, and insula, as well as temporal and frontal regions including the mPFC and orbitofrontal cortex (Bertrand et al., 2018; Lee et al., 2016; Mahoney et al., 2012; Papma et al., 2017; Rohrer et al., 2010, 2015; Walhout et al., 2015; Wen et al., 2019; Whitwell et al., 2012). Although less widely studied, the investigation of resting-state networks emphasized functional changes in the presymptomatic phase of FTD. However, the brain functional changes at stake in the presymptomatic phase of FTD are still unclear. Indeed, some authors showed a decrease of the functional connectivity in the salience and the default mode networks (Dopper et al., 2014; Lee et al., 2016; Tsvetanov et al., 2021) whereas other evidence highlighted an increased functional connectivity in the default mode network (Premi et al., 2014). These brain changes were observed very early in the presymptomatic phase of the disease. Brain atrophy was highlighted in individuals under the age of 40 (Bertrand et al., 2018) and more than 20 years before the estimated onset of clinical symptoms (Rohrer et al., 2015). Similarly, functional changes in the brain networks of carriers of the gene mutations were already apparent in people under the age of 40 (Lee et al., 2016).

Given the predominant impairment of social cognition in FTD, the identification of social early changes in FTD is an important issue. Early functional and anatomical brain changes observed in C9ORF72 mutation carriers affect brain regions known to be involved in mindreading such as the mPFC, temporal poles, insula and cerebellum (Ross & Olson, 2010; Schurz et al., 2014; Van Overwalle, 2009; Van

Overwalle et al., 2020). Despite this, early brain changes associated with mindreading remains unexplored in individuals in the presymptomatic phase of the disease. The only study, to our knowledge, having investigated the neural correlates of social cognition in presymptomatic mutation carriers observed a positive relationship between recognition of social faux-pas and the grey matter density of the left superior frontal gyrus, middle temporal gyrus, precuneus and left insula (Russell et al., 2020). However, in this analysis, presymptomatic and symptomatic mutation carriers were combined. Early changes in the social behavior have been the object of a few studies. Subtle or no changes in empathy or emotion recognition abilities have been suggested in presymptomatic mutation carriers (Foster et al., 2022; Jiskoot et al., 2016; Rohrer et al., 2015; Russell et al., 2020). Most of studies assessing mindreading abilities did not show any significant difference between mutation carriers and control groups (Bertrand et al., 2018; Papma et al., 2017; Russell et al., 2020). One study group highlighted a longitudinal decline in mindreading in presymptomatic mutation carriers (Jiskoot et al., 2016, 2018), that appeared to be driven by mutation carriers' near the symptomatic phase. Overall, these studies suggest an absence of social cognition changes in the presymptomatic phase of FTD. The mindreading tasks used in these studies, the Happé cartoons and Faux-pas tasks, although embedding attribution of mental states in a social context, could not be as sensitive as required to highlight subtle mindreading changes. Hence, in FTD brain alterations seem to precede clinical symptoms. Related to the early brain changes highlighted in these individuals, the observation of impairments of brain functioning during mindreading could be expected, even before behavioral deficits.

The aim of this study was hence to characterize the putative changes of mindreading abilities and associated functional brain changes, in the presymptomatic phase of FTD. This work could contribute to 1) shed a new light on the nature of mindreading deficits in FTD through the characterization of inaugural functional changes and 2) the characterization of early markers of FTD. Individuals carrying the C9ORF72 mutation without any clinical symptoms of FTD, realized an affective mindreading task while brain activity was recorded. The task consisted of videos featuring two protagonists interacting in everyday social situations, which provoked an affective mental state in one of them (i.e., an

emotion), or did not provoke any emotion. In the light of the existing literature, we hypothesized subtle behavioral mindreading abilities changes in presymptomatic C9ORF72 mutation carriers. Although no clear behavioral changes were observed in the literature, the task used in this study, representing non prototypical social situations close to everyday life, could show sensitivity to fine-grained changes related to the presymptomatic phase of FTD. Regarding brain substrates, it was hypothesized that the task would elicit activity in the mindreading network, including the mPFC, precuneus, temporoparietal junction, insula and amygdala (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011; Ibanez & Manes, 2012; Schurz et al., 2014) in both groups. Nonetheless, we expected functional brain changes in C9ORF72 mutation carriers, involving the mPFC, IFG, or insula, which are involved in mindreading, but are impaired in symptomatic FTD, and belong to networks that seemed to be affected in the presymptomatic phase.

Method

Participants

This study is part of the PREV-DEMALS study, whose aim was to identify early cognitive and brain markers of FTD. This multicenter protocol consisted of biological, neuropsychological and neuroimaging examinations of first-degree relatives of C9ORF72 gene mutation carriers. It included social cognition tests that were proposed to 38 participants among the 80 relatives of C9ORF72 gene mutation carriers who were part of the cohort. These individuals completed neuropsychological tests as well as an original task-based functional MRI assessing affective mindreading abilities. The genetic status of the participants, characterized by an abnormal expansion of the GGGGCC nucleotide sequence repeat in the C9ORF72 gene, was determined. Among the 38 participants, 18 were carriers of the C9ORF72 mutation (C9+) and 20 were non-carriers of the mutation (C9-). The C9+ group was aged 24-63 years (9 men, mean age 37.33 ± 10.50 , mean years of education 14.61 ± 2.06 , 11-17 years) whereas the participants in the C9- group were aged 21-69 years (10 men, mean age 44.65 ± 14.15 , mean years of education 14.05 ± 2.63 , 9-20 years). The groups did not significantly differ in terms of age ($p = 0.081$) and years of education ($p = 0.472$). The PREV-DEMALS study protocol was approved by the *Comité de Prévention des Personnes Ile de France VI* of the *Hôpital Pitié-Salpêtrière* and all participants gave their written informed consent. The absence of clinical symptoms was assessed (for more details on the PREV-DEMALS study, see Bertrand et al., 2018). Data from 2 participants from the C9+ and 2 others from the C9- groups were excluded from the analysis because of missing neuroimaging data.

Pierre and Marie fMRI task

The affective mindreading task used in this work is a shortened version of the experiment reported in (Caillaud et al., 2020). The Pierre and Marie task was carried out by participants, while brain activity was recorded using functional MRI. The shortened version was composed of 40 trials consisting in mute, black and white videos representing social interactions of everyday life between two protagonists presented as roommates, Pierre and Marie (Fig. 1). The scenes occurred in five different

places (dining and living rooms, office, entrance, and park). Each video lasted 10-11 seconds including full shot (8–9 s) giving an overview of the context, followed by a close-up shot (2 s) providing a deeper understanding of the situation. Half of the social interactions provoked an affective mental state (i.e. pride or embarrassment) in one of the protagonist, which was the target of the mental state inference. The other half social situations did not provoke any affective mental state and were considered as neutral situations. The protagonist which was the target of the affective or neutral state inferences was distinguished by a pink armband. Trials were presented in a pseudo-random fashion between participants and were separated by suspension points whose presentation time varied between 2800 and 10000 seconds and then a fixation cross lasting 400ms. Participants were instructed to infer the emotion felt by the protagonist wearing the pink armband. They had to choose between pride, embarrassment or neutral states by pressing a 3-buttons box during the social interaction video or the following suspension points. For more details about stimuli and design of the task, see (Caillaud et al., 2020).

Three behavioral indices were computed. Hit corresponded to the number of emotions correctly labeled as emotion, divided by the total number of emotional situations (i.e. 20). False alarm (FA) was the number of neutral states wrongly labeled as an emotion, divided by the total number of neutral situations (i.e. 20). The third index, based on Hit and FA indices, quantified the ability to discriminate between emotional and neutral mental states. Because Hit and FA indices did not follow the normal distribution, we chose to use the non-parametric equivalent of the d' index, called A' . Moreover, a ceiling effect of the task was observed for some participants such that Hit were equal to 1 and FA to 0. For this reason, a correction was applied to Hit and FA in the specific case of the computation of A' . Thus, the maximum for Hit was set at $(N-1)/N = 0.95$, N being the number of emotional situations (i.e. 20). The minimum for FA was set to $1/N = 0.05$, N being the number of neutral situations (i.e. 20). A' was computed following a mathematical formula typically used to compute discrimination indices (Snodgrass & Corwin, 1988; Stanislaw & Todorov, 1999). Mann-Whitney U tests were applied to assess group differences of these 3 indices.

In a pre-experimental study, 56 participants aged 20-70 years (18 men, mean age 37.3 ± 17.4 years, mean years of education 13.5 ± 3.7 years) rated the precise moment when mental state inferences could be made, enabling to characterize the time courses of the inference. This variable was used to implement imaging analyses.

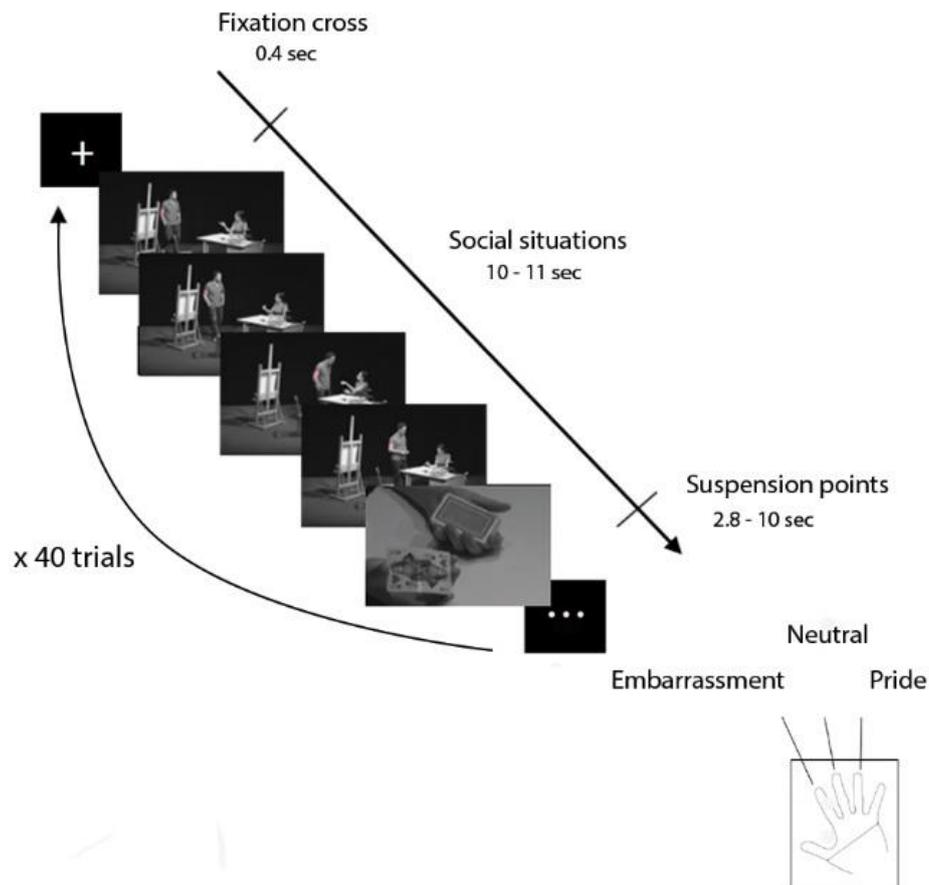


Fig. 1: Design of the affective mindreading task.

MRI acquisition parameters

Anatomical and functional MRI scanning sessions were conducted using a Siemens Prisma Syngo 3.0T scanner. An ultrafast gradient-echo sequence was used to acquire 3D T1 anatomical image (MP RAGE; repetition time (TR) = 2200 ms; echo time (TE) = 2.93 ms; flip angle 8° ; 208 slices; slice thickness = 1.1 mm; field of view (FOV) = 282×282 mm²; in-plane resolution = 1.1×1.1 mm²). This was followed by the acquisition of a functional run, recording brain activity during the shortened Pierre and Marie fMRI task. MRI scans were thus acquired using an ascending 2D EPI sequence (TR = 2000 ms; TE = 30 ms; flip

angle = 78°; 36 slices; gap = 25; slice thickness = 3 mm; FOV = 240 × 240 mm²; in-plane resolution = 3 × 3.75 mm²).

Preprocessing

All functional imaging analyses were performed using Statistical Parametric Mapping 12 software (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience). Preprocessing consisted firstly in spatial realignment and was followed by slice timing correction of functional images by temporal interpolation. Segmentation of anatomical T1-weighted images was operated, followed by skull-stripping of T1 images from these segmented images, in order to facilitate the following coregistration step. Indeed, anatomical T1 skull-stripped image was coregistered to functional images, to correct for geometric EPI distortions. After this step, segmented anatomical images were normalized onto the template of the Montreal Neurological Institute (MNI) and the nonlinear deformation was used to normalize the functional data obtained after slice timing. Normalized functional images were smoothed with a 10-mm FWHM kernel. For both participants, data quality check was operated for each preprocessing step.

First level analysis

First level analyses were conducted using a general linear model (GLM). Pre-experimental ratings were used to model brain activity. The onsets of response time from all participants of the pre-experimental study were encoded as a stick function which were convolved with a Gaussian kernel of 3000ms, before convolution with a canonical Hemodynamic Response Function (HRF). Emotional and neutral state inferences were separately modeled as two interest regressors. Additionally, the duration of videos was included as nuisance regressors in order to remove the confounding effects of watching videos. The six movement parameters extracted from the realignment procedure, were then added as nuisance regressors in the design matrix. A censoring regressor based on the computation of scan to scan displacement inspired from the optimized censoring toolbox (Wilke & Baldeweg, 2019) was also included. A high pass filter (1/128Hz) was applied and intrinsic autocorrelation was corrected to

consider autocorrelation between the GLM residuals. Two T-contrasts were estimated, corresponding to emotional and neutral mental state inference conditions.

Brain activity during the inference of emotional mental states

Whole brain second level exploratory analyses were conducted. Firstly, one sample t-tests were used to highlight brain activity elicited by the inference of emotional compared to neutral mental states in each group. It allowed to confirm that the task actually elicited activity in brain regions associated with mindreading and to qualitatively compare the neural network recruited in both groups. Then, in order to quantify group differences, two-sample t-tests were applied to emphasize brain regions differentially activated during the task between groups. For all analyses, results were thresholded at $p < 0.001$ uncorrected, with a cluster extent $k = 10$.

In order to better understand the activation pattern of clusters highlighted by the whole-brain analysis, the estimate parameters were extracted in these clusters for each participant and averaged in emotional and neutral conditions, in C9+ and C9-. As the previous analysis already shown a significant effect in these regions, no statistical effects were further investigated, but this complementary analysis allowed to characterize the direction of the interaction.

Brain-behavior correlations

In the following analyses, the focus was placed on brain regions in which a group difference was demonstrated in the whole-brain analysis. First, the involvement of their activity in mindreading performances was investigated. The relationship between the activity in these brain clusters during emotional or neutral state inference, and behavioral performances during the task were assessed by the means of Spearman's correlations. To do that, the correlation between A' , the behavioral index representing discrimination between emotional and neutral mental states, and the parameter estimates of these brain clusters during the inference of emotional or neutral states, were estimated. The lack of variance of hit rate in both groups prevented correlation analyses. Yet, as a supplementary

analysis, we investigated the relationship between false alarm rate and the activity during emotional and neutral inferences in clusters highlighted in the former analysis.

Connectivity of the brain regions whose activity differed in the C9+ group compared to C9-

Then, in order to better understand the functional role of the brain clusters resulting from the previous comparison of brain activity between groups during the emotional vs neutral state inference, we sought to characterize the network in which they are embedded during mindreading. This was done by implementing psychophysiological interaction analyses for each cluster highlighted in the preceding analysis (PPI; Friston et al., 1997). Each cluster was used as seed region. At an individual level, a volume of interest was created by extracting the time course of brain activity in a 6mm sphere centered on the peak activation of the cluster resulting from the previous analysis. Then, an interaction term was created between the seed time course and the task condition. A first level model was specified and estimated, including the interaction term, the seed cluster time course and the condition regressors. The six movement parameters from the realignment procedure were also included as nuisance regressors in the design. A T-contrast for the interaction term was estimated. One-sample t-tests were performed to determine the brain regions functionally connected with the seed cluster during the assignment of emotional compared to neutral states in each group. Finally, two-sample t-tests allowed to assess brain regions more functionally connected to the seed cluster in one group compared to another. Results were thresholded at $p < 0.001$ uncorrected, with cluster extent $k = 10$.

Results

Ability to infer affective mental states

Correct inference of emotion (i.e., hit), incorrect inference of emotional states in neutral situations (i.e., false alarm), and the ability to discriminate between emotional and neutral mental states (i.e., A') were assessed through participants' responses to the affective mindreading task. Results for behavioral performance are shown in Fig. 2. Individuals in the C9- group all had a maximal hit rate showing that in situations eliciting an emotional state, they consistently recognized it. Individuals of the C9+ group had lower mean hit rate than C9- but the absence of variance for this behavioral index precluded assessing whether there was a statistically significant difference in hit rates between groups. Still, in all individuals of the C9+ group, only 8 errors were made out of a total of 20 items per 16 participants (i.e. 320). Focusing on false alarm rate, C9- wrongly attributed less emotional states when faced with neutral situations than C9+, but this difference between groups was not significant ($p = 0.345$). Finally, the discrimination index A' , although close to 1 for each groups, was significantly higher in C9- than in C9+ ($p = 0.022$). In summary, both groups showed performances close to the maximal performance on all three indices. However, a subtle difference showed that although C9+ could discriminate between emotional and neutral states, they distinguished less clearly between these two types of mental states than the C9-.

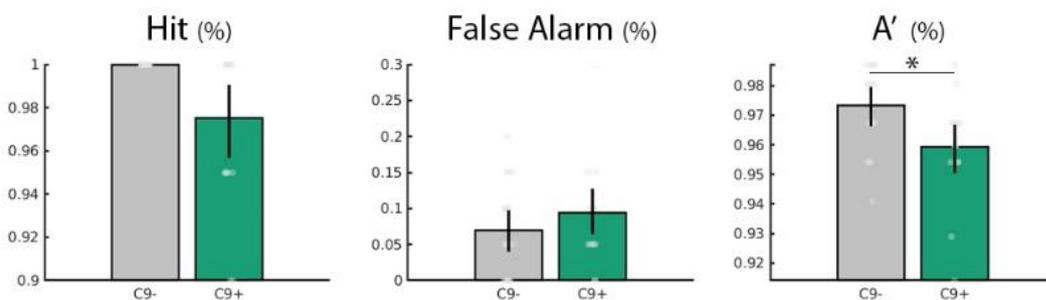


Fig. 2: Behavioral performances of both groups at the affective mindreading task

Brain activity during inference of Emotional compared to Neutral mental states

The brain network engaged during inference of emotional compared to neutral mental states was highlighted in each group (Fig. 3A and Supplementary Table 1). The same brain network was elicited by inference of emotions compared to neutral states in both groups, including the mPFC and the left and right amygdala and hippocampal regions. In addition to these brain structures, the precuneus/posterior cingulate cortex complex as well as the middle cingulate cortex were significantly involved in the C9+ group. A between-group comparison of the regions involved during inference of emotional versus neutral mental states was then performed (Fig. 3B and Supplementary Table 1). A unique brain region, the right anterior supramarginal gyrus (aSMG) was significantly more activated during inference of emotional mental states in C9+ compared to C9- (coordinates in the MNI: $x = 45$; $y = -31$; $z = 50$). No brain region was significantly more activated during mindreading in the C9- group compared to the C9+ group.

In order to disentangle the implications of the differential activation between groups in the right aSMG, the activation of this region was determined by group and condition (Fig. 3C). As data exploited here are extracted from results of a former analysis, no statistical analysis were done in order to avoid the overestimation of effect sizes (Kriegeskorte et al., 2009). Nonetheless, it allowed to highlight the direction of the significant effect observed in the former analysis. The activity of the right aSMG was more related to neutral state inference than to inference of emotional mental states in C9-, but this difference between conditions was not observed in the C9+ group.

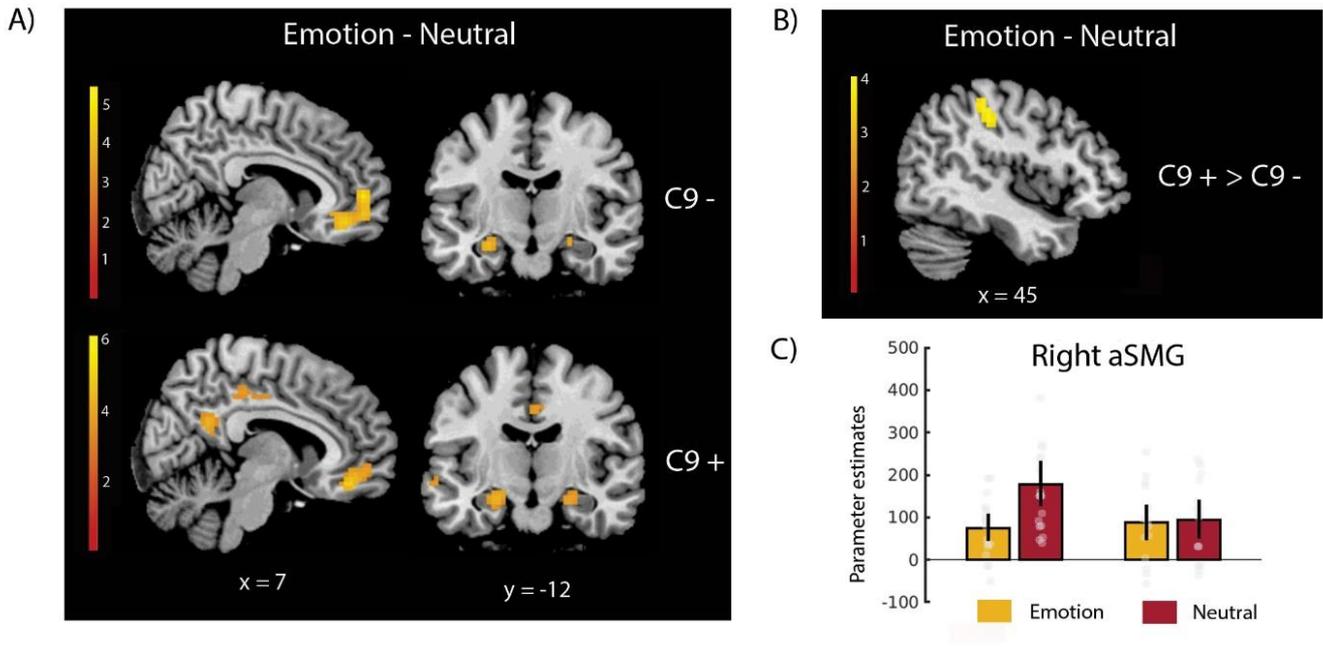


Fig. 3: Brain activity related to inference of emotion compared to neutral states A) in each group, B) compared between groups and, C) details of brain activity in the cluster highlighted in the group comparison analysis.

Relationship between brain and behavior

Focusing on the right aSMG, additional analyses were implemented to better understand the involvement of this region in the inference of mental states in subjects composing the C9+ group. For this purpose, using Spearman's correlations, the relationships between the activity of the right aSMG during the inference of emotional (Fig. 4A) or neutral mental states (Fig. 4B), with A' were investigated in each group. In both groups, the activity of the right aSMG during inference of emotional mental states did not correlate with A' (Fig. 4A; C9-: $\rho = -0.140$, $p = 0.581$; C9+: $\rho = 0.243$, $p = 0.365$). Similarly, in the C9- group, the activity of the right aSMG during neutral state inference was not related with A' (Fig 4B; $\rho = -0.141$, $p = 0.578$). In contrast, in the C9+ group, the activity of the right aSMG during neutral state inference significantly correlated with A' ($\rho = 0.511$, $p = 0.043$). Finally, as a supplementary analysis, in both group, the activity of the right aSMG during attribution of emotions was not related with false alarm rate (C9-: $\rho = 0.141$, $p = 0.578$; C9+: $\rho = -0.219$, $p = 0.416$). In the C9- group, the activity

of the right aSMG during neutral state inference was also not correlated with false alarm ($\rho = 0.140$, $p = 0.581$). In contrast, a negative significant correlation was observed in the C9+ group ($\rho = -0.598$, $p = 0.0143$).

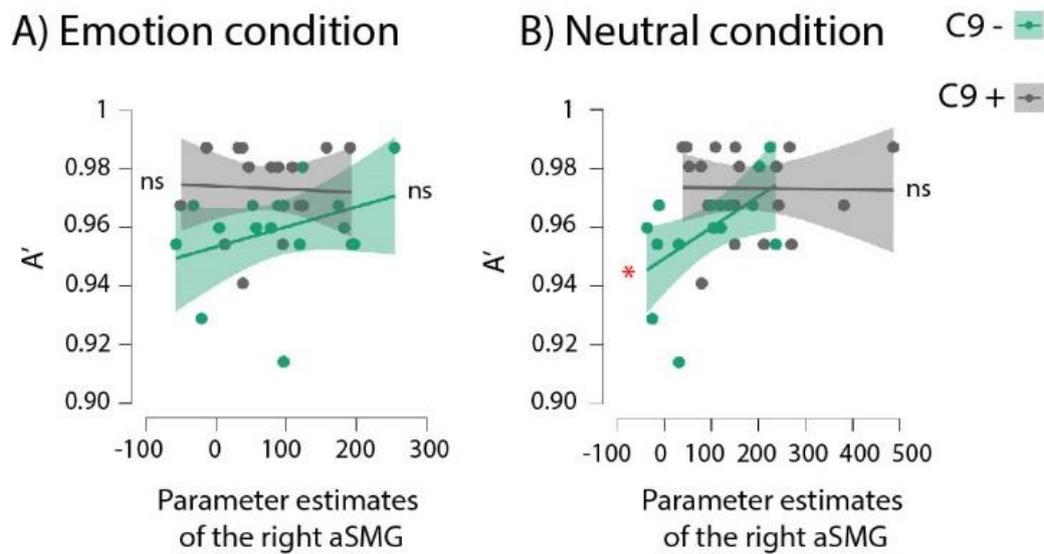


Fig. 4: Relationships between A' and the activity of the right aSMG during inference of A) emotional or B) neutral mental states in both group. ns: non significant, *: $p < 0.05$.

Connectivity of the right anterior supramarginal gyrus

In an attempt to clarify the functional role of the right aSMG, we lastly investigated the functional network in which this region is embedded by characterizing its functional connectivity by the means of psychophysiological interaction analysis (PPI; Friston et al., 1997; Fig. 5 and Supplementary Table 2). In the C9- group, the PPI analysis did not reveal any cluster significantly more connected with the right aSMG during the attribution of emotional than neutral mental states. Conversely in the C9+ group, the anterior and middle cingulate cortex, left postcentral gyrus, occipital pole, and right dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) were significantly connected with the right aSMG during emotional vs neutral mental state inference (Fig. 5A). Comparison of brain regions being more connected to the right aSMG during mental state inference in the C9- group than in the C9+ group did not reveal any significant

result. The reverse contrast showed that a cluster in the right dIPFC (coordinate in the MNI: $x=36, y=26, z=50$) was more connected to the right aSMG during mindreading in C9+ than C9- (Fig. 5B).

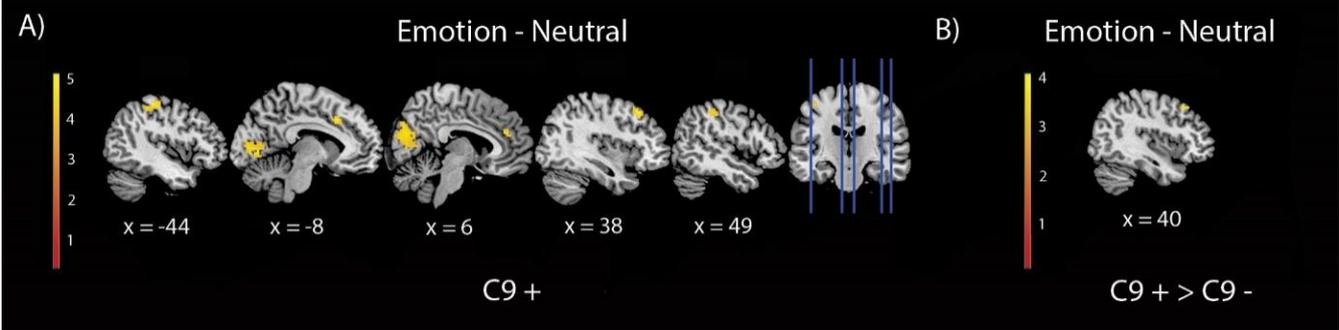


Fig. 5 : Functional connectivity of the right aSMG during inference of emotional vs neutral mental state A) in the C9+ group and, B) in C9+ compared to C9-.

Discussion

This work aimed at characterizing the putative behavioral and brain changes associated with mindreading abilities in the presymptomatic phase of FTD. Very subtle changes in the processes involved in the inference of affective mental states in the presymptomatic phase of FTD were highlighted. These subtle changes in social behavior were associated with the absence of greater activation of the right aSMG during the processing of neutral compared to emotional situations in this group. Individuals who showed low activity in this brain region during neutral state attribution were those who had a lesser ability to discriminate between emotional and neutral mental states. Finally, during mental state attribution, the right aSMG showed a greater functional connectivity with the right dlPFC in the C9+ than in C9- group. Related to the roles of right aSMG and dlPFC in the erroneous attribution of one's own emotional mental states to others, inaugural mindreading changes in FTD could be associated with a greater need to overcome an emotional egocentric bias when faced with social situations. This could result in a tendency to erroneously attribute affective mental states in neutral situations.

Most previous studies have not shown changes in mindreading abilities in the presymptomatic phase of FTD (Bertrand et al., 2018; Papma et al., 2017; Russell et al., 2020). Studies showing differences between carriers and non-carriers of the mutation showed subtle changes (Dopper et al., 2014) appearing near the onset of clinical symptoms (Jiskoot et al., 2016, 2018). The results of our study are consistent with these findings, as individuals in the presymptomatic phase of FTD had overall good performances on the affective mindreading task. Nonetheless, we highlighted early subtle changes characterized by a slight decrease in the discrimination between social situations that elicit emotion and neutral ones that do not elicit any emotional response in the protagonists. The observation of these modifications could be related to the format of the task used to evaluate mindreading abilities in this study, which could be more sensitive to fine-grained changes of social behavior. This task involves everyday life interactions, embedded in social contexts that are not prototypical and hence can be ambiguous. Moreover, the attribution of mental states relies on the interpretation of the

interaction and cannot be based on the facial expression of the protagonists, requiring the use of reasoning processes to make the inferences. These features could allow us to capture fine-grained changes of mental state inferences in the C9+ group that would only appear in less prototypical social situations. This proposal of changes of social abilities appearing in more complex situations is consistent with the observation of emotion recognition difficulties in C9+ only when emotions are presented at low intensities, making them more ambiguous (Jiskoot et al., 2021).

Our study also showed that the brain substrate underlying these subtle changes in mental state inference in the presymptomatic phase of FTD was the right aSMG. Unlike the non-carriers control group, the pattern of activity in this region did not change between emotional and neutral inferences, suggesting that in individuals of the C9+ group, similar processes were evoked by the two types of situations in this brain region. Consistently, the lower activity of the right aSMG during inference of neutral states in the C9+ group was associated with a lower discrimination between situations eliciting emotional and neutral mental states, and a higher false alarm rate. The right aSMG is a region that is not commonly highlighted in studies investigating mindreading. Nonetheless, some studies highlighted the critical role of the right supramarginal gyrus (SMG) in overcoming an egocentric bias during social inferences (Silani et al., 2013; Steinbeis et al., 2015). Indeed, several studies have demonstrated the existence of an emotional egocentric bias in healthy individuals (Silani et al., 2013; Steinbeis & Singer, 2014). This corresponds to the projection of one's own affective mental state onto others, which leads to misattributions when the mental states of self and others are not congruent (Steinbeis et al., 2015). The involvement of this region was causally demonstrated through the technique of repetitive transcranial magnetic stimulation which, by disrupting activity in the right SMG, caused an increased tendency to attribute one's own emotions to others (Silani et al., 2013).

In individuals in the presymptomatic phase of FTD, we also noted a greater connectivity between the right aSMG and dlPFC compared to non-mutation carriers during affective mindreading. In the literature investigating brain substrates of emotional egocentric bias, a stronger connectivity between

the right SMG and the left dlPFC was associated with a reduced tendency to erroneously attribute one's own affective mental state to others (Steinbeis et al., 2015). The authors suggested a role for the right SMG in distinguishing between affective mental states of self and others, which would send information to the dlPFC involved in decision-making processes in the form of social inferences (Steinbeis et al., 2015). Besides, the dlPFC is a brain region that has been associated with performances at the Flanker task, assessing selective attention and inhibition abilities (Gbadeyan et al., 2016; Luks et al., 2010; Soares et al., 2019). This task assess the ability to maintain an attentional focus on a relevant stimulus by inhibiting other competing stimuli (Eriksen & Eriksen, 1974). The Flanker task is also known to be sensitive in symptomatic FTD, even early in the course of the disease (Krueger et al., 2009). Moreover, posterior parietal brain regions, such as the SMG has also been associated with selective attention processes (Behrmann et al., 2004). Together, these results suggest that the attempt to decrease the propensity to attribute one's own mental states to others, subtended by the higher activity of the SMG and dlPFC, could rely on attentional processes. These processes would allow the selection of a relevant emotional perspective (i.e., the mental state of the other), at the expense of one's own perspective. Hence, processes underlying early changes in social inferences in FTD seem to be related to an enhance propensity to an egocentric bias, subtended by attentional processes. Brain regions involved in this study in changes related to social inferences in presymptomatic FTD are not being part of the brain regions already discussed in the literature, such as the mPFC, IFG or insula (Baez et al., 2014; Dermody et al., 2016; Freedman et al., 2013; Ibanez & Manes, 2012; Le Bouc et al., 2012). These findings suggest a new account of mindreading impairments in FTD.

The aSMG is not a brain region classically highlighted in mindreading studies. One explanation for the lack of evidence of the involvement of the right aSMG in other studies of affective mindreading may be the task designs previously used, in which emotional conditions are contrasted with a control condition. The aSMG, that we suggest to be involved in attentional processes allowing to distinguish between one's own and others' perspectives, could be equally involved in both conditions. Hence, its involvement could be covered by the contrasted conditions. Alternatively, Silani et al., (2013) explained

this by the lack of induction of a particular affective state in the classical tasks used to assess affective mindreading. The right SMG would only be brought into play when there is a need to distinguish between self-related and other-related affective states. It is possible that the task used in our study, involving videos of everyday social situations, could evoke a feeling of engagement of the participants in the task and hence provoke affective states in response to the observation of social interactions, resulting in the involvement of the right SMG.

Unexpectedly, the disturbance of the activity in the right aSMG was observed during neutral rather than emotional state inferences. The observation of a modification that seem to specifically affect neutral state inferences may seem surprising. However, the results of our study show that overall in both groups, participants have more difficulties to recognize neutral than emotional situations. This is reflected by the false alarm rate which was different from zero, and the hits rate which showed a ceiling effect. This could be explained by the context of this mental state inference task, in which participants expected to observe social situations provoking emotional mental states. Neutral situations in which no socially relevant actions happened could thus be ambiguous. This assumption is consistent with the suggestion of inaugural changes in the C9+ group specifically observed in non-prototypical ambiguous social situations. Therefore, these results suggest that the decrease in the right aSMG activity, specifically during neutral situations, may underlie a tendency for C9+ to erroneously attribute emotional states when situations do not suggest any affective content. Although not currently observable at the individual level, it is possible that these brain changes will subsequently be reflected in behavior.

In conclusion, individuals in the presymptomatic phase of FTD, when faced with social situations, showed abnormal brain activity in the right aSMG, which was associated with the erroneous attribution of emotional states in neutral contexts. Also, when these individuals faced emotional situations, the functional connectivity between this region and the dlPFC was abnormally enhanced. These results indicate subtle inaugural changes in C9+ individuals, which seemed to be related to the

known role of these two brain regions in reducing the salience of one's own emotional mental states when faced with social situations, with a greater need to overcome this emotional egocentric bias. These changes could later lead to difficulties in all types of social situations, which would manifest at the behavioral level. This study is a step in understanding changes of social abilities in the presymptomatic phase of FTD, which could lead to the characterizing of early markers of the disease, constituting potential therapeutic targets.

References

- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971–2984. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>
- Adenzato, M., Cavallo, M., & Enrici, I. (2010). Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: An analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia*, *48*(1), 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.08.001>
- Apperly, I. A. (2010). Mindreaders: The Cognitive Basis of “Theory of Mind.” In *Mindreaders: The Cognitive Basis of “Theory of Mind.”* Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9780203833926>
- Baez, S., Manes, F., Huepe, D., Torralva, T., Fiorentino, N., Richter, F., Huepe-Artigas, D., Ferrari, J., Montañés, P., Reyes, P., Matallana, D., Vigliecca, N. S., Decety, J., & Ibanez, A. (2014). Primary empathy deficits in frontotemporal dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 262. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00262>
- Behrmann, M., Geng, J. J., & Shomstein, S. (2004). Parietal cortex and attention. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*(2), 212–217. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.012>
- Bertoux, M., Volle, E., Funkiewiez, A., de Souza, L. C., Leclercq, D., & Dubois, B. (2012). Social Cognition and Emotional Assessment (SEA) is a Marker of Medial and Orbital Frontal Functions: A Voxel-Based Morphometry Study in Behavioral Variant of Frontotemporal Degeneration. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(6), 972–985. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001300>
- Bertrand, A., Wen, J., Rinaldi, D., Houot, M., Sayah, S., Camuzat, A., Fournier, C., Fontanella, S., Routier, A., Couratier, P., Pasquier, F., Habert, M. O., Hannequin, D., Martinaud, O., Caroppo, P., Levy, R., Dubois, B., Brice, A., Durrleman, S., ... Le Ber, I. (2018). Early Cognitive, Structural, and Microstructural Changes in Presymptomatic C9orf72 Carriers Younger Than 40 Years. *JAMA Neurology*, *75*(2), 236–245. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2017.4266>
- Caillaud, M., Bejanin, A., Laisney, M., Gagnepain, P., Gaubert, M., Viard, A., Clochon, P., de La Sayette, V., Allain, P., Eustache, F., & Desgranges, B. (2020). Influence of emotional complexity on the neural substrates of affective theory of mind. *Human Brain Mapping*, *41*(1), 139–149. <https://doi.org/10.1002/hbm.24794>
- Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Crespi, C., Marcone, A., Cortese, F., Chierchia, G., Scola, E., Falini, A., & Cappa, S. F. (2014). Neural correlates of empathic impairment in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(6), 827–834. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.005>
- Cotelli, M., Adenzato, M., Cantoni, V., Manenti, R., Alberici, A., Enrici, I., Benussi, A., Dell’Era, V., Bonetta, E., Padovani, A., & Borroni, B. (2018). Enhancing theory of mind in behavioural variant frontotemporal dementia with transcranial direct current stimulation. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *18*(6), 1065–1075. <https://doi.org/10.3758/S13415-018-0622-4>
- Couto, B., Manes, F., Montañés, P., Matallana, D., Reyes, P., Velasquez, M., Yoris, A., Baez, S., & Ibáñez, A. (2013). Structural neuroimaging of social cognition in progressive non-fluent aphasia and behavioral variant of frontotemporal dementia. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 467. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2013.00467>
- 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 : JAD*, 53(3), 801–816. <https://doi.org/10.3233/JAD-160175>
- Dodich, A., Cerami, C., Crespi, C., Canessa, N., Lettieri, G., Iannaccone, S., Marcone, A., Cappa, S. F., & 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), 1011–1022. <https://doi.org/10.3233/JAD-150605>
- Dopper, E. G. P., Rombouts, S. A. R. B., Jiskoot, L. C., Heijer, T. Den, De Graaf, J. R. A., De Koning, I., Hammerschlag, A. R., Seelaar, H., Seeley, W. W., Veer, I. M., Van Buchem, M. A., Rizzu, P., & Van Swieten, J. C. (2014). Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia. *Neurology*, 83(2), e19-26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000583>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16, 143–149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Foster, P. H., Russell, L. L., Peakman, G., Convery, R. S., Bouzigues, A., Greaves, C. V., Bocchetta, M., Cash, D. M., van Swieten, J. C., Jiskoot, L. C., Moreno, F., Sanchez-Valle, R., Laforce, R., Graff, C., Masellis, M., Tartaglia, C., Rowe, J. B., Borroni, B., Finger, E., ... Genetic FTD Initiative (GENFI). (2022). Examining empathy deficits across familial forms of frontotemporal dementia within the GENFI cohort. *Cortex*, 150, 12–28. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2022.01.012>
- Freedman, M., Binns, M. A., Black, S. E., Murphy, C., & Stuss, D. T. (2013). Theory of Mind and Recognition of Facial Emotion in Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 27(1), 56–61. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31824ea5db>
- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage*, 6(3), 218–229. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0291>
- Gbadeyan, O., McMahon, K., Steinhäuser, M., & Meinzer, M. (2016). Stimulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Adaptive Cognitive Control: A High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Study. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(50), 12530–12536. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2450-16.2016>
- Henry, J. D., von Hippel, W., Molenberghs, P., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2016). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 12(1), 28–39. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.229>
- Ibanez, A., & Manes, F. (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, 78(17), 1354–1362. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182518375>
- Jiskoot, L. C., Dopper, E. G. P., Heijer, T. Den, Timman, R., Van Minkelen, R., Van Swieten, J. C., & Papma, J. M. (2016). Presymptomatic cognitive decline in familial frontotemporal dementia: A longitudinal study. *Neurology*, 87(4), 384–391. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002895>
- Jiskoot, L. C., Panman, J. L., van Asseldonk, L., Franzen, S., Meeter, L. H. H., Donker Kaat, L., van der Ende, E. L., Dopper, E. G. P., Timman, R., van Minkelen, R., van Swieten, J. C., van den Berg, E., & Papma, J. M. (2018). Longitudinal cognitive biomarkers predicting symptom onset in presymptomatic frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, 265(6), 1381–1392. <https://doi.org/10.1007/S00415-018-8850-7>

- Jiskoot, L. C., Poos, J. M., Vollebergh, M. E., Franzen, S., van Hemmen, J., Papma, J. M., van Swieten, J. C., Kessels, R. P. C., & van den Berg, E. (2021). Emotion recognition of morphed facial expressions in presymptomatic and symptomatic frontotemporal dementia, and Alzheimer's dementia. *Journal of Neurology*, *268*(1), 102–113. <https://doi.org/10.1007/S00415-020-10096-Y>
- Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S., & Baker, C. I. (2009). Circular analysis in systems neuroscience: The dangers of double dipping. *Nature Neuroscience*, *12*(5), 535–540. <https://doi.org/10.1038/nn.2303>
- 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), 349–355. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181B04B24>
- Le Ber, I. (2013). Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. *Revue Neurologique*, *169*(10), 811–819. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROL.2013.07.014>
- Le Bouc, R., Lenfant, P., Delbeuck, X., Ravasi, L., Lebert, F., Semah, F., & Pasquier, F. (2012). My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, *135*(10), 3026–3038. <https://doi.org/10.1093/brain/aws237>
- Le Petit, M., Desgranges, B., Eustache, F., & Laisney, M. (2019). Cognition sociale dans la démence frontotemporale et la maladie d'Alzheimer : le rôle des fonctions exécutives. *Revue de Neuropsychologie*, *11*(2), 108–116. <https://doi.org/10.1684/nrp.2019.0509>
- Lee, S. E., Sias, A. C., Mandelli, M. L., Brown, J. A., Brown, A. B., Khazenzon, A. M., Vidovszky, A. A., Zanto, T. P., Karydas, A. M., Pribadi, M., Dokuru, D., Coppola, G., Geschwind, D. H., Rademakers, R., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H. J., Miller, B. L., & Seeley, W. W. (2016). Network degeneration and dysfunction in presymptomatic C9ORF72 expansion carriers. *NeuroImage. Clinical*, *14*, 286–297. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2016.12.006>
- Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., & Hodges, J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *44*(6), 950–958. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.08.009>
- Luks, T. L., Oliveira, M., Possin, K. L., Bird, A., Miller, B. L., Weiner, M. W., & Kramer, J. H. (2010). Atrophy in two attention networks is associated with performance on a Flanker task in neurodegenerative disease. *Neuropsychologia*, *48*(1), 165–170. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2009.09.001>
- Mahoney, C. J., Beck, J., Rohrer, J. D., Lashley, T., Mok, K., Shakespeare, T., Yeatman, T., Warrington, E. K., Schott, J. M., Fox, N. C., Rossor, M. N., Hardy, J., Collinge, J., Revesz, T., Mead, S., & Warren, J. D. (2012). Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: Clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain*, *135*(3), 736–750. <https://doi.org/10.1093/brain/awr361>
- Papma, J. M., Jiskoot, L. C., Panman, J. L., Dopper, E. G., Den Heijer, T., Donker Kaat, L., Pijnenburg, Y. A. L., Meeter, L. H., Van Minkelen, R., Rombouts, S. A. R. B., & Van Swieten, J. C. (2017). Cognition and gray and white matter characteristics of presymptomatic C9orf72 repeat expansion. *Neurology*, *89*(12), 1256–1264. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004393>
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: Diagnosis, clinical staging, and management. *The Lancet Neurology*, *10*(2), 162–172. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70299-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70299-4)
- Poletti, M., Enrici, I., & Adenzato, M. (2012). Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels.

Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 36(9), 2147–2164.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.004>

- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Premi, E., Cauda, F., Gasparotti, R., Diano, M., Archetti, S., Padovani, A., & Borroni, B. (2014). Multimodal fMRI Resting-State Functional Connectivity in Granulin Mutations: The Case of Fronto-Parietal Dementia. *PLoS ONE*, 9(9), e106500. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0106500>
- 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), 2945–2956. <https://doi.org/10.1093/brain/awl254>
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G. P., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M.-L., Rosen, H., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain : A Journal of Neurology*, 134(Pt 9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Rohrer, J. D., Nicholas, J. M., Cash, D. M., van Swieten, J., Dopper, E., Jiskoot, L., van Minkelen, R., Rombouts, S. A., Cardoso, M. J., Clegg, S., Espak, M., Mead, S., Thomas, D. L., De Vita, E., Masellis, M., Black, S. E., Freedman, M., Keren, R., MacIntosh, B. J., ... Binetti, G. (2015). Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *The Lancet. Neurology*, 14(3), 253–262. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70324-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70324-2)
- Rohrer, J. D., Ridgway, G. R., Modat, M., Ourselin, S., Mead, S., Fox, N. C., Rossor, M. N., & Warren, J. D. (2010). Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *NeuroImage*, 53(3), 1070–1076. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.12.088>
- Ross, L. A., & Olson, I. R. (2010). Social cognition and the anterior temporal lobes. *NeuroImage*, 49(4), 3452–3462. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.012>
- Russell, L. L., Greaves, C. V., Bocchetta, M., Nicholas, J., Convery, R. S., Moore, K., Cash, D. M., van Swieten, J., Jiskoot, L., Moreno, F., Sanchez-Valle, R., Borroni, B., Laforce, R., Masellis, M., Tartaglia, M. C., Graff, C., Rotondo, E., Galimberti, D., Rowe, J. B., ... Genetic FTD Initiative (GENFI). (2020). Social cognition impairment in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort. *Cortex*, 133, 384–398. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2020.08.023>
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 42, 9–34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.009>
- Serrani, D. (2011). Frontotemporal dementia Déficit em Teoria da Mente avaliada com Teste de Happé. *Revista Neurociências*, 19(3), 413–422. <https://doi.org/10.34024/RNC.2011.V19.8346>
- Silani, G., Lamm, C., Ruff, C. C., & Singer, T. (2013). Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. *Journal of Neuroscience*, 33(39), 15466–15476. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1488-13.2013>
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology. General*, 117(1), 34–50. <https://doi.org/10.1037//0096-3445.117.1.34>

- Snowden, J. S., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z. C., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *70*(3), 323–332. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.3.323>
- Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., Foster, J., Happé, F. G. E., & Neary, D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *41*(6), 688–701. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00221-x](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00221-x)
- Soares, S. M. P., Ong, G., Abutaleb, J., Del Maschio, N., Sewell, D., & Weekes, B. (2019). A diffusion model approach to analyzing performance on the Flanker task: The role of the DLPFC. *Bilingualism: Language and Cognition*, *22*(5), 1194–1208. <https://doi.org/10.1017/S1366728918000974>
- Stanislaw, H., & Todorov, N. (1999). Calculation of signal detection theory measures. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers : A Journal of the Psychonomic Society, Inc*, *31*(1), 137–149. <https://doi.org/10.3758/BF03207704>
- Steinbeis, N., Bernhardt, B. C., & Singer, T. (2015). Age-related differences in function and structure of rSMG and reduced functional connectivity with DLPFC explains heightened emotional egocentricity bias in childhood. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(2), 302–310. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu057>
- Steinbeis, N., & Singer, T. (2014). Projecting my envy onto you: Neurocognitive mechanisms of an offline emotional egocentricity bias. *NeuroImage*, *102 Pt 2*, 370–380. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.08.007>
- 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. <https://doi.org/10.2147/NDT.S158996>
- Synn, A., Mothakunnel, A., Kumfor, F., Chen, Y., Piguet, O., Hodges, J. R., & Irish, M. (2017). Mental States in Moving Shapes: Distinct Cortical and Subcortical Contributions to Theory of Mind Impairments in Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *61*(2), 521–535. <https://doi.org/10.3233/JAD-170809>
- Tsvetanov, K. A., Gazzina, S., Jones, P. S., van Swieten, J., Borroni, B., Sanchez-Valle, R., Moreno, F., Laforce, R., Graff, C., Synofzik, M., Galimberti, D., Masellis, M., Tartaglia, M. C., Finger, E., Vandenberghe, R., de Mendonça, A., Tagliavini, F., Santana, I., Ducharme, S., ... Genetic FTD Initiative (GENFI). (2021). Brain functional network integrity sustains cognitive function despite atrophy in presymptomatic genetic frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *17*(3), 500–514. <https://doi.org/10.1002/ALZ.12209>
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *30*(3), 829–858. <https://doi.org/10.1002/hbm.20547>
- Van Overwalle, F., Manto, M., Cattaneo, Z., Clausi, S., Ferrari, C., Gabrieli, J. D. E., Guell, X., Heleven, E., Lupo, M., Ma, Q., Michelutti, M., Olivito, G., Pu, M., Rice, L. C., Schmahmann, J. D., Siciliano, L., Sokolov, A. A., Stoodley, C. J., van Dun, K., ... Leggio, M. (2020). Consensus Paper: Cerebellum and Social Cognition. *Cerebellum (London, England)*, *19*(6), 833–868. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01155-1>
- Walhout, R., Schmidt, R., Westeneng, H. J., Verstraete, E., Seelen, M., Van Rheenen, W., De Reus, M. A., Van Es, M. A., Hendrikse, J., Veldink, J. H., Van Den Heuvel, M. P., & Van Den Berg, L. H. (2015). Brain morphologic changes in asymptomatic C9orf72 repeat expansion carriers. *Neurology*, *85*(20), 1780–1788. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002135>

- Wen, J., Zhang, H., Alexander, D. C., Durrleman, S., Routier, A., Rinaldi, D., Houot, M., Couratier, P., Hannequin, D., Pasquier, F., Zhang, J., Colliot, O., Le Ber, I., & Bertrand, A. (2019). Neurite density is reduced in the presymptomatic phase of C9orf72 disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *90*(4), 387–394. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2018-318994>
- Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Boeve, B. F., Senjem, M. L., Gunter, J. L., DeJesus-Hernandez, M., Rutherford, N. J., Baker, M., Knopman, D. S., Wszolek, Z. K., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Petersen, R. C., Rademakers, R., Jack, C. R., & Josephs, K. A. (2012). Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain : A Journal of Neurology*, *135*(Pt 3), 794–806. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWS001>
- Wilke, M., & Baldeweg, T. (2019). A multidimensional artefact-reduction approach to increase robustness of first-level fMRI analyses: Censoring vs. interpolating. *Journal of Neuroscience Methods*, *318*, 56–68. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2019.02.008>
- Wilson, N. A., Ahmed, R. M., Hodges, J. R., Piguet, O., & Irish, M. (2020). Constructing the social world: Impaired capacity for social simulation in dementia. *Cognition*, *202*, 104321. <https://doi.org/10.1016/J.COGNITION.2020.104321>

Funding

This study was funded by grant ANR/DGOS PRTS 2015-2019 PREV-DEMALS from the Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (Dr Le Ber).

Acknowledgments

Within the PrevDemAls group, Sabrina Sayah carried out the neuropsychological test battery of the protocol for each participant and Daisy Rinaldi played an important role in the organisation of the PrevDemAls study. Rémi Laillier collected data on the shortened Pierre et Marie task that had been developed as part of Alexandre Bejanin's thesis work.

Supplementary table

Supplementary Table 1: Differences in activation between inference of emotional and neutral states

MNI coordinates			Anatomical label	% Cluster	Nb of voxels	Z
x	y	z				
C9-						
-3	56	-7	Frontal Medial Orbital	26.84	272	4.57
			Cingulate Anterior	21.69		
			Rectus	20.22		
			Frontal Superior Medial	8.46		
			Rectus	7.72		
			Frontal Medial Orbital	7.72		
			Cingulate Anterior	3.31		
			Frontal Superior Medial	0.74		
			Frontal Superior Medial	0.74		
-30	2	-19	Left temporal Pole Superior	38.24	68	4.36
			Left amygdala	32.35		
			Left hippocampus	26.47		
21	-7	-16	Right paraHippocampal	81.25	16	3.51
			Right amygdala	6.25		
			Right hippocampus	6.25		
C9+						
0	41	-16	Frontal Medial Orbital	32.98	191	4.95
			Rectus	24.61		
			Cingulate Anterior	17.80		

			Rectus	12.04		
			Cingulate Anterior	8.38		
			Frontal Superior Medial	2.62		
			Frontal Medial Orbital	0.52		
			Frontal Superior Medial	0.52		
-27	2	-19	Left amygdala	50.00	130	4.55
			Left temporal Pole Superior	28.46		
			Left hippocampus	20.00		
21	-7	-19	Right paraHippocampal	61.62	99	4.29
			Right amygdala	13.13		
			Right hippocampus	5.05		
-6	-52	29	Cingulate posterior	33.07	127	3.84
			Precuneus	22.83		
			Cuneus	14.17		
			Cingulate Middle	5.51		
			Precuneus	0.79		
			Cingulate Posterior	0.79		
3	-28	44	Cingulate Middle	21.43	42	3.41
			Cingulate Middle	2.38		
-63	-16	-7	Left temporal Middle	8.33	12	3.40
			Left temporal Superior	8.33		

C9- > C9+

No suprathreshold cluster

C9+ > C9-

45	-31	50	Right parietal Inferior	90.91	33	3.62
			Right postcentral	3.03		

Note: Results showed in this table are peak coordinates of clusters, with $p < 0.001$ uncorrected and extant cluster $k = 10$

Supplementary Table 2: Functional connectivity of the right aSMG during inference of emotional compared to neutral states

MNI coordinates			Anatomical label	% Cluster Nb of voxels Z		
x	y	z		Cluster	Nb of voxels	Z
C9-						
No suprathreshold cluster						
C9+						
-9	17	38	Left cingulate Middle	35.71	14	3.80
			Left frontal Superior Medial	14.29		
51	-28	44	Right parietal Inferior	55.56	18	3.73
			Right supramarginal	27.78		
			Right postcentral	5.56		
-39	-22	56	Left parietal Inferior	53.52	71	3.72
			Left postcentral	33.80		
			Left precentral	1.41		
-6	-88	11	Calcarine	43.82	340	3.69
			Cuneus	15.88		
			Cuneus	15.29		
			Lingual	12.65		
			Lingual	9.71		
			Precuneus	2.06		
			Calcarine	0.29		
39	23	47	Right frontal Middle 2	8.33	36	3.67
			Right frontal Superior 2	2.78		
6	41	23	Cingulate Anterior	26.32	19	3.45
			Cingulate Anterior	10.53		
			Frontal Superior Medial	5.26		
C9- > C9+						
No suprathreshold cluster						
C9+ > C9-						
36	26	50	Right frontal Middle	15.38	13	3.57
			Right frontal Superior	7.69		

Note: Results showed in this table are peak coordinates of clusters, with $p < 0.001$ uncorrected and extant cluster $k = 10$.

Chapitre 5 : Discussion

1 Résumé

La TDE nécessite la mise en place d'un ensemble de mécanismes qui permettent d'attribuer des états mentaux à soi ou à autrui, de la perception d'indices de l'environnement à l'utilisation de connaissances sur les concepts sociaux. Cette habileté implique des régions cérébrales organisées en réseaux qui sont aujourd'hui bien caractérisées. Le mPFC est au cœur du réseau de la mentalisation. Ce réseau englobe un ensemble de régions qui sous-tendrait les inférences d'états mentaux fondées sur le raisonnement basé sur les concepts sociaux. Il a également été suggéré que le réseau des neurones miroirs, composé principalement de régions sensorimotrices, serait impliqué dans la simulation d'états mentaux d'autrui en lien avec le fonctionnement de son propre esprit. Les mécanismes sous-jacents auxquels contribuent ces deux réseaux cérébraux, avec au cœur le mPFC, ainsi que les interactions fonctionnelles entre les régions qui les composent sont encore en partie méconnus.

Les situations sociales de la vie quotidienne sont englobées dans un contexte social qui est intrinsèque à l'attribution d'états mentaux et permet de faire émerger la signification de comportements sociaux. L'utilisation de tâches présentant des situations sociales de la vie quotidienne entraîne une implication des participants dans la tâche, dont certaines études commencent à souligner l'importance. La gestion de ses propres ressentis émotionnels et l'inhibition de sa propre perspective cognitive peuvent interférer avec l'attribution d'états mentaux à autrui, et ce de façon d'autant plus importante que le participant s'investi dans l'interaction sociale à laquelle il participe ou dont il est observateur. Par ailleurs, la TDE dans des situations sociales de la vie quotidienne repose sur l'inférence d'états mentaux qui ne sont pas visibles, à partir d'éléments de l'environnement social, par un individu possédant ses propres connaissances et motivations. Dans ces situations, les informations nécessaires pour attribuer des états mentaux de façon certaines ne sont pas toujours disponibles dans l'environnement. L'incertitude est donc omniprésente dans les situations sociales. Le mPFC ainsi que les interactions fonctionnelles du réseau cérébral associé à cette région pourraient être des éléments clés dans la gestion de ces mécanismes. Néanmoins, très peu d'études évaluant le fonctionnement cérébral lors de l'évaluation de la TDE ancrée dans des situations sociales de la vie quotidienne ont été réalisées.

L'objectif général de ce travail de thèse était de mieux comprendre les liens entre les mécanismes cognitifs sous-tendant l'attribution d'états mentaux à autrui dans des situations sociales de la vie quotidienne, et le fonctionnement des régions cérébrales associées à la TDE ainsi que leurs interactions en réseaux, avec en son centre le mPFC.

Dans un premier temps, dans le but d'étudier le réseau cérébral de la TDE centré autour du mPFC, et ainsi de souligner les mécanismes cognitifs sous-jacents, nous avons cherché à déterminer la connectivité fonctionnelle des parties ventrale et dorsale du cortex préfrontal, en lien avec les habiletés de TDE en situations sociales chez des volontaires sains. Cette première étude a permis de mettre en évidence des liens entre les habiletés de TDE et la connectivité du mPFC avec des régions impliquées dans la régulation de la saillance de ses propres contenus mentaux. Nous avons mis en évidence une distinction fonctionnelle au sein du mPFC. La partie ventrale du mPFC était connectée à des régions impliquées dans la gestion de ses propres émotions, tandis que la partie dorsale du mPFC était connectée à des régions impliquées dans l'inhibition de sa propre perspective cognitive. Les résultats ont également mis en évidence deux réseaux anti-corrélés, le réseau de la mentalisation incluant le mPFC, et le système des neurones miroirs, impliqués dans la simulation des états mentaux. Ces résultats suggèrent un rôle du mPFC dans la distinction entre ses propres états mentaux et ceux d'autrui et dans l'équilibre entre les processus de raisonnement et de simulation.

Dans une deuxième étude, les mécanismes cognitifs sous tendus par les régions du réseau de la mentalisation ont été investigués. Le but était de déterminer comment l'incertitude liée à l'inférence d'états mentaux face à l'observation de situations sociales était encodée dans le réseau de la mentalisation, et de caractériser les modifications associées au vieillissement. Nous avons montré que l'incertitude associée aux inférences sociales est spécifiquement représentée dans le mPFC, mais que l'influence de l'incertitude dans cette région diminue avec l'âge. Nous avons aussi confirmé que l'encodage neuronal de l'incertitude repose sur la représentation des probabilités liées aux potentielles émotions concurrentes lors d'inférences sociales. Cette étude a étendu au domaine social le rôle, déjà connu dans d'autres domaines, du mPFC dans l'encodage de l'incertitude. Un nouveau mécanisme en lien avec les modifications des habiletés sociales observées au cours du vieillissement est proposé.

La dernière étude de cette thèse avait pour objectif de mieux caractériser le rôle des régions constituant le réseau de la TDE grâce à l'analyse des modifications cérébrales en lien avec les habiletés de TDE, dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale. Cela permettait aussi de caractériser les changements inauguraux qui opèrent dans le comportement social des individus en phase présymptomatique de la démence frontotemporale. Des modifications très subtiles consistant en une distinction moins marquée entre les situations sociales émotionnelles et neutres ont été observées dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale. Ces modifications étaient sous-tendues par une moindre activation du gyrus supramarginal antérieur (aSMG) droit durant les situations sociales neutres. Une plus forte connectivité de cette région avec le dlPFC était aussi mise en évidence durant l'attribution d'états mentaux affectifs. Les résultats de cette étude suggèrent que les changements inauguraux lors du traitement des situations sociales consistent en une tendance plus marquée à attribuer ses propres états mentaux à autrui lorsque les situations ne s'y prêtent pas, en lien avec l'activité de l'aSMG et du dlPFC.

A la lumière des connaissances acquises dans l'ensemble des travaux de cette thèse et des données de la littérature, nous proposons un modèle neurocognitif des régions cérébrales impliquées dans la TDE en situations sociales, avec un focus sur le mPFC (Figure 18). Les parties suivantes s'attacheront à discuter les différents éléments représentés dans ce modèle. Dans un premier temps, nous proposerons un rôle du mPFC dans l'intégration de prédictions liées aux situations sociales. Nous parlerons ensuite du rôle central du mPFC dans un réseau cérébral impliqué dans la gestion de ses propres états mentaux lors de l'attribution d'états mentaux à autrui, avec une distinction de la connectivité du mPFC selon la nature de l'état mental traité (i.e., affectif ou cognitif). Puis nous discuterons de la position du mPFC à l'interface entre le réseau de la mentalisation et le système des neurones miroirs.

2 Au sein du réseau de la mentalisation, le cortex préfrontal médian intègre les représentations permettant de prédire les événements sociaux à venir

Les études 1 et 2 ont apporté de nouveaux éléments sur l'implication du mPFC dans la TDE. Des auteurs ont proposé que le mPFC simulerait des séquences d'événements encodées sous forme de scripts sociaux, qui

correspondent à un enchaînement d'événements prédictifs (Krueger et al., 2009). De façon cohérente avec cette proposition nous avons montré que le mPFC, dans ses parties ventrale et dorsale, joue un rôle général d'intégration des différentes représentations permettant de prédire des événements sociaux à venir, ainsi que leurs probabilités (étude 2). Dans notre étude, ces prédictions concernaient les émotions concurrentes lors de l'inférence d'états mentaux affectifs. Il est probable que ces prédictions soient représentées via la simulation des différentes possibilités liées à une situation sociale (Benoit et al., 2014). Ce rôle de région intégratrice permettrait d'expliquer que la plupart des études sur la TDE mettent en évidence le mPFC. Aussi, son rôle supposé dans l'intégration de représentations est cohérent avec sa place privilégiée dans le réseau de la mentalisation qui est connu pour sous-tendre des mécanismes de raisonnement de haut niveau (Schurz et al., 2014; Van Overwalle, 2009).

En lien avec son implication dans la plupart des tâches évaluant les habiletés de TDE, diverses hypothèses ont été formulées quant au rôle du mPFC. Il a été proposé que cette région soit impliquée dans la distinction entre les états mentaux attribués aux autres et ceux attribués à soi (Isoda & Noritake, 2013; Mitchell, Banaji, et al., 2005), ou dans le découplage entre différentes perspectives (U. Frith & Frith, 2001; Isoda & Noritake, 2013; Molenberghs et al., 2016). L'idée que le vmPFC interviendrait, via un accès aux connaissances sur soi, dans la simulation des états mentaux d'autrui a aussi été proposée (Mitchell, Banaji, et al., 2005; Van Overwalle, 2009). Par ailleurs, le mPFC interviendrait dans des processus plus complexes comme l'attribution d'états mentaux abstraits lorsqu'ils sont découplés de la réalité (Döhnell et al., 2012; Gallagher & Frith, 2003), ou l'attribution de traits durables (Behrens et al., 2008; Schurz et al., 2014; Van Overwalle, 2009) via son rôle dans le stockage et le rappel de schémas sociaux (Krueger et al., 2009; Van Overwalle, 2009; Wagner et al., 2012). Ces propositions ne sont pas incompatibles avec un rôle général du mPFC dans l'intégration des prédictions sur des événements sociaux, qui pourrait sous-tendre son implication dans les différents mécanismes proposés dans la littérature. Les résultats de notre 2^{ème} étude sur le rôle du mPFC dans la représentation des différentes hypothèses liées à un événement social à venir, que nous avons mis directement en lien avec l'incertitude concernant l'inférence sociale, sont en effet cohérents avec les théories formulées par certains chercheurs. Selon ces théories, le facteur pouvant relier les différents rôles prêtés au

mPFC serait la construction d'inférences, la prédiction sur des événements imprécis par nature, car non observables, via le rappel d'événements passés stockés en mémoire (Mitchell, 2009; Wagner et al., 2012).

Par ailleurs, on pourrait s'attendre à ce que le mPFC intervienne de façon tardive durant le traitement de scènes sociales, aidé d'informations provenant de traitements réalisés dans d'autres régions cérébrales, permettant de faire converger l'ensemble des informations de l'environnement social externe et du monde interne. Les résultats de l'étude 2 sont cohérents avec cette suggestion. Au sein du réseau de la mentalisation, le précuneus semblait aussi encoder l'incertitude associée aux probabilités des émotions concurrentes lors de l'inférence d'états mentaux affectifs (étude 2). Cependant, à la différence du mPFC, l'encodage neuronal de l'incertitude dans cette région ne correspondait pas à l'intégration des probabilités associées aux différentes émotions concurrentes. Il semblerait donc que l'activité du précuneus soit associée au niveau d'incertitude concernant les inférences sociales mais qu'elle n'encode pas spécifiquement cette information. En lien avec la TDE, il a été proposé que le précuneus soit impliqué dans des processus d'imagerie mentale et de rappel d'événements passés en mémoire épisodique (Cavanna & Trimble, 2006). L'intégration de ces événements passés avec la situation sociale actuelle permettrait l'interprétation des stimuli sociaux complexes (Lyu et al., 2021; Van Overwalle & Baetens, 2009). Les inférences sociales incertaines requièrent de mettre en place des processus de raisonnement, comme ceux mis en jeu dans le précuneus. L'activité de cette région en lien avec l'incertitude pourrait donc être un corrélat lié à son rôle dans le réseau de la mentalisation et notamment la mémoire épisodique. Au sein du réseau de la mentalisation, le précuneus pourrait donc jouer un rôle de support auprès du mPFC permettant de lier la mémoire des événements vécus par le passé avec la situation sociale actuelle. Cela aiderait l'estimation, dans le mPFC, des différentes hypothèses prédisant les événements à venir.

3 La distinction entre ses propres états mentaux et ceux d'autrui

Les différents rôles attribués au mPFC pourraient reposer sur un mécanisme général permettant l'intégration de diverses prédictions sur les événements sociaux à venir ainsi que leurs probabilités. Un rôle dans la distinction entre les états mentaux de soi et ceux d'autrui est très fréquemment alloué à cette région (Isoda

& Noritake, 2013; Mitchell, Banaji, et al., 2005). Notre proposition n'est pas en désaccord avec ce rôle du mPFC dans le découplage entre les perspectives de soi et d'autrui. En effet, nous avons montré que l'intégration des prédictions réalisées dans le mPFC concerne les états mentaux d'autrui (étude 2) mais pour réaliser ces prédictions il est nécessaire d'intégrer aussi des informations sur ses propres états mentaux et de les distinguer de ceux d'autrui. Aussi, nos résultats suggèrent que la distinction entre soi et autrui n'implique pas seulement le mPFC. La distinction entre ses propres états mentaux et ceux d'autrui lors de la TDE en situation sociale semble, en effet, engager un réseau plus étendu que celui mis en évidence grâce à des tâches classiques de TDE, avec le mPFC au cœur de ce réseau (études 1 et 3). Le mPFC lui-même permettrait de réaliser des prédictions sur les états mentaux et de leur attribuer une probabilité, et un ensemble de régions en interaction avec le mPFC permettrait un équilibre dans la gestion de ses propres états mentaux et de ceux d'autrui lors de la TDE en situation sociale. Les études 1 et 3 ont suggéré que la gestion de ses propres états mentaux en regard de ceux d'autrui était sous-tendue par des régions cérébrales différentes selon la nature de l'état mental traité (i.e., affectif ou cognitif).

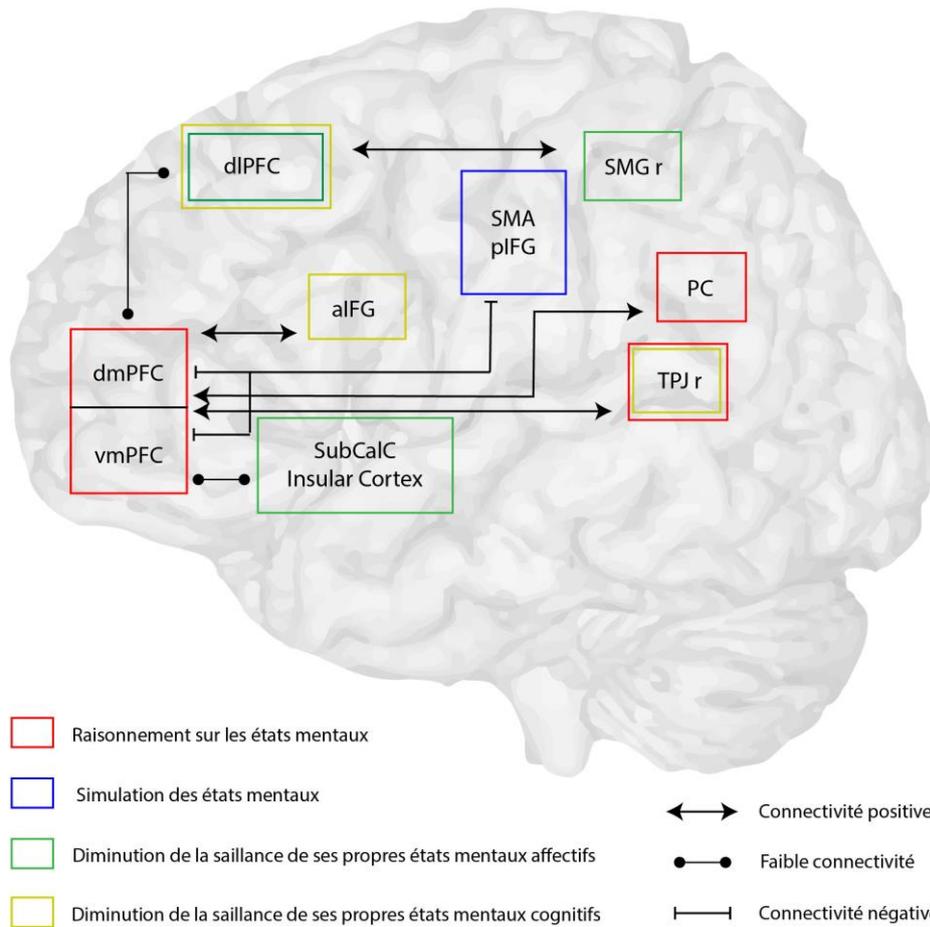


FIGURE 18 : MODELE NEUROCOGNITIF DE L'ATTRIBUTION D'ETATS MENTAUX EN SITUATIONS SOCIALES DE LA VIE QUOTIDIENNE.

aIFG : gyrus frontal inférieur antérieur, dmPFC : cortex préfrontal dorsomédian, dIPFC : cortex préfrontal dorsolatéral, PC : précuneus, pIFG : gyrus frontal inférieur postérieur, SMA : aire motrice supplémentaire, SMG r : gyrus supramarginal droit, SubCalC : cortex subcalleux, TPJ r : jonction temporo-pariétale droite, vmPFC : cortex préfrontal ventromédian.

3.1 Les états mentaux affectifs

En lien avec la TDE, nous avons souligné une connectivité du vmPFC avec des régions cérébrales impliquées dans la gestion de ses propres états mentaux affectifs (étude 1). Parmi ces régions, le cortex subcalleux est une région ventrale du lobe frontal connue comme étant impliquée dans la génération et la régulation automatique des émotions, notamment négatives (Drevets et al., 2008; George et al., 1995; Palomero-Gallagher et al., 2015). Il a d'ailleurs été suggéré que la connectivité du cortex subcalleux avec le vmPFC interviendrait dans la régulation de ses propres émotions (Hiser & Koenigs, 2018). Nos résultats (étude 1)

montraient aussi une connectivité du vmPFC avec l'insula, région pour laquelle un rôle dans la représentation de ses propres états affectifs, notamment des émotions sociales, a été rapporté (Lamm & Singer, 2010). Cette région serait aussi impliquée dans des mécanismes de résonance affective permettant la simulation de réactions émotionnelles comportementales et physiologiques (Shamay-Tsoory, 2011; Stietz et al., 2019). Les analyses soulignaient que les individus qui montraient une faible connectivité entre le vmPFC et ces régions émotionnelles étaient ceux qui avaient les meilleures performances de TDE (étude 1). La diminution de la connectivité du vmPFC avec le cortex subcallosal et l'insula pourrait permettre de diminuer la saillance de ses propres états mentaux affectifs lors de l'attribution d'états mentaux à autrui dans des situations sociales.

De plus, plusieurs études ont démontré l'existence d'un biais égocentrique émotionnel lors de l'attribution d'états mentaux à autrui. Ce biais se caractérise par l'attribution erronée de son propre état mental affectif à autrui (Silani et al., 2013; Steinbeis & Singer, 2014). L'existence de ce biais avait été démontrée dans le cadre d'expériences d'inductions émotionnelles suivies de jugements sociaux sur autrui. Une région spécifique, le gyrus supramarginal droit, ainsi que sa connectivité avec le dlPFC seraient d'autant plus impliqués que le besoin de surmonter cette tendance à attribuer ses propres états mentaux à autrui est important (Silani et al., 2013; Steinbeis et al., 2015). Le gyrus supramarginal droit, bien que spatialement proche, serait bien distinct de la TPJ, dont le rôle dans la TDE n'est dorénavant plus discuté. Aussi, renforçant l'hypothèse de deux régions ayant des rôles distincts, les profils de connectivité fonctionnelle du gyrus supramarginal et de la TPJ soulignaient des interactions avec des régions bien différentes, suggérant un rôle unique du gyrus supramarginal droit pour distinguer entre soi et autrui dans le domaine affectif (Steinbeis et al., 2015). Dans notre travail, nous avons montré que le gyrus supramarginal droit, en interaction avec le dlPFC étaient bien mis en jeu lors de l'inférence d'états mentaux affectifs à autrui, sans une quelconque induction émotionnelle au préalable (étude 3). Ce biais égocentrique semble donc naturellement exister lors de l'inférence d'états mentaux à autrui dans des situations sociales. Nous avons aussi montré que l'activité du gyrus supramarginal droit était bien liée à une tendance à attribuer des états mentaux erronés à autrui (étude 3). Dans notre étude, l'activité de cette région n'était pas spécifique des situations sociales provoquant des états mentaux affectifs car elle était aussi activée durant les situations neutres (étude 3). De

façon cohérente, dans une autre étude, l'activation de cette région a été observée durant les conditions attribution d'émotion mais aussi durant les conditions où il n'était pas demandé d'attribuer d'émotions (Steinbeis et al., 2015). Les auteurs ont proposé que cette région soit impliquée dans la résolution de l'incongruence socio-affective (Steinbeis et al., 2015). Par ailleurs, le gyrus supramarginal et le dIPFC sont deux régions dont l'implication dans les processus d'attention sélective a été démontrée (Behrmann et al., 2004; Gbadeyan et al., 2016). Nous suggérons que ce mécanisme de gestion de la saillance de ses propres états mentaux affectifs, qui semble peu spécifique des situations provoquant des états mentaux affectifs chez autrui, soit lié à la mise en place de mécanismes attentionnels, sous-tendus par le gyrus supramarginal et le dIPFC.

Deux ensembles de régions semblent donc jouer un rôle dans la distinction entre ses propres états mentaux affectifs et les états mentaux d'autrui lors de la TDE. Le cortex subcalleux et l'insula via leur connectivité réduite avec le vmPFC permettraient de diminuer la saillance de ses propres états mentaux affectifs lors de l'attribution d'états mentaux affectifs ou cognitifs à autrui. Le gyrus supramarginal, grâce à sa connectivité avec le dIPFC, permettrait de surmonter un biais égocentrique émotionnel, consistant en l'attribution de son propre ressenti affectif à autrui, via des mécanismes attentionnels. Ces deux mécanismes, bien qu'ayant une finalité commune (i.e., la distinction entre ses propres états mentaux affectifs et ceux d'autrui), semblent reposer sur des processus différents. Néanmoins, les interactions entre les régions émotionnelles et attentionnelles impliquées dans nos études sont encore inconnues. De façon intéressante, Steinbeis & Singer (2014) avaient souligné une implication de l'insula antérieure dans le biais égocentrique émotionnel, suggérant que les processus sous tendus par ces deux ensembles de régions ne seraient pas si distincts.

3.2 Les états mentaux cognitifs

Dans le cadre de la TDE, il est nécessaire de comprendre que sa propre perspective n'est pas la même que celle d'autrui (Happé et al., 2017; D. Samson, 2009). L'importance des processus d'inhibition de sa propre perspective lors de l'inférence de la perspective cognitive d'autrui a été soulignée dans plusieurs études (D. Samson, 2009; D. Samson et al., 2007). Une région particulière, l'IFG antérieur, a été spécifiquement

impliquée dans l'inhibition de sa propre perspective (i.e. de ses propres états mentaux cognitifs) lors de l'attribution d'états mentaux à autrui, via des études lésionnelles (D. Samson, 2009; D. Samson et al., 2005) et chez des volontaires sains (Hartwright et al., 2015; Van der Meer et al., 2011). D'autres études ont proposé que cette région ne soit pas spécifiquement impliquée dans les réponses d'inhibition mais que cela soit un cas particulier en lien avec son rôle plus général dans la détection d'indices saillants en lien avec la tâche en cours (Hampshire et al., 2010). Les résultats de notre 2^{ème} étude vont dans le sens de cette proposition. En effet, nous avons montré que l'IFG antérieur encodait les probabilités liées à l'émotion dominante plutôt que celles liées aux émotions concurrentes. Ces résultats suggèrent que le rôle de l'IFG antérieur dans la TDE ne serait pas spécifique de mécanismes d'inhibition, mais que plus globalement, cette région permettrait de détecter les stimuli saillants.

Dans l'étude 1, nous avons souligné la connectivité de l'IFG antérieur avec le dmPFC, en lien avec les performances de TDE. Les individus montrant une forte connectivité entre ces deux régions étaient ceux qui avaient les meilleures performances de TDE. La connectivité réduite entre le dmPFC et le dlPFC était aussi associée aux performances de TDE. Le dlPFC serait impliqué dans des processus de résolution de conflit entre les perspectives visuelles de soi et d'autrui (Qureshi et al., 2020). Selon ces auteurs, en lien avec les rôles de ces deux régions, l'IFG antérieur et le dlPFC permettraient ensemble la sélection d'une perspective parmi des perspectives concurrentes. Nous proposons que l'interaction du dmPFC avec l'IFG, et sa diminution de connectivité avec le dlPFC, permettent de diminuer la saillance de ses propres états mentaux cognitifs à la faveur de la perspective d'autrui durant la TDE.

Dans l'étude 1, la connectivité entre le mPFC et la TPJ a aussi été mise en évidence. Ce résultat n'est pas surprenant étant donné que ces deux régions font partie du réseau de la mentalisation (Molenberghs et al., 2016; Schurz et al., 2014). Bien que le rôle de la TPJ est encore questionné, un certain nombre d'études ont proposé que cette région soit impliquée dans des processus de prise de perspective (Özdem et al., 2019; Schuwerk et al., 2014), ou plus spécifiquement le changement entre sa propre perspective et celle d'autrui (Corbetta et al., 2008). Par ailleurs, un rôle de la TPJ dans la distinction entre sa propre perspective cognitive et celle d'autrui a été proposé (Steinbeis, 2016). Cet auteur présentait ce mécanisme comme l'équivalent,

dans le versant cognitif, du mécanisme sous-tendu par le gyrus supramarginal droit dans la distinction entre sa propre perspective émotionnelle et celle d'autrui. À la lumière de ces connaissances, nous suggérons que la TPJ soit aussi impliquée dans la distinction entre les états mentaux cognitifs de soi et ceux d'autrui via ses interactions avec le mPFC. Ce mécanisme serait sous-tendu par des processus attentionnels.

L'IFG antérieur, le dlPFC et la TPJ sont trois régions impliquées dans la distinction entre sa propre perspective cognitive et celle d'autrui. Elles seraient mises en jeu lors de l'attribution d'états mentaux à autrui en situation sociale, en lien étroit avec le mPFC, à l'instar des mécanismes mis en jeu dans le versant affectif. Ces régions permettraient de diminuer la saillance de ses propres états mentaux cognitifs durant la TDE.

3.3 Distinction selon l'axe ventrodorsal du cortex préfrontal médian

Ensemble, ces régions permettent la distinction entre sa propre perspective et celle d'autrui. Cela est sous-tendu par deux ensembles de régions selon la nature affective ou cognitive de l'état mental considéré, en lien étroit avec le mPFC. Une distinction selon l'axe ventrodorsal du mPFC a été soulignée (étude 1). En effet, la partie ventrale du mPFC est connectée avec des régions impliquées dans la gestion de la saillance de ses propres états mentaux affectifs, tandis que la partie dorsale du mPFC est connectée avec les régions impliquées dans la gestion de la saillance de ses propres états mentaux cognitifs. Cette distinction fonctionnelle est cohérente avec la littérature (Bzdok, Langner, Schilbach, Engemann, et al., 2013). En effet, le vmPFC serait lié aux processus émotionnels qui permettent d'attribuer une valence à une action ou à la conséquence d'une action afin de réaliser un choix futur (Amodio & Frith, 2006; Van Overwalle, 2009). À l'inverse le dmPFC serait associé aux processus plus exécutifs sous-tendant la TDE. Parmi ces processus, le dmPFC interviendrait dans le contrôle inhibiteur en relation avec l'IFG (Isoda & Noritake, 2013).

Nous avons proposé que le mPFC ait un rôle d'intégration de multiples représentations afin de prédire des événements sociaux à venir. En lien avec ce rôle, et grâce à sa connectivité avec deux sous-systèmes de régions étendues aux lobes frontal et pariétal, il est impliqué dans la distinction entre les perspectives de soi et d'autrui. L'activité de l'ensemble de ces régions et leur connectivité permettraient de maintenir un équilibre entre la saillance de ses propres contenus mentaux et les prédictions des états mentaux d'autrui.

4 Simulation et raisonnement

Cet équilibre est d'autant plus important à maintenir que, lorsque les situations s'y prêtent, les individus utilisent leurs propres expériences, afin d'attribuer à autrui un état mental, notamment sous la forme de mécanismes de simulation. En effet, la théorie de la simulation postule que les états mentaux d'autrui peuvent être déterminés en utilisant notre propre esprit pour simuler les états mentaux ressentis à la place d'une personne (Gallese & Goldman, 1998). Cette habileté requière de pouvoir projeter sa propre perspective, cognitive ou affective dans une situation, afin de pouvoir attribuer un état mental. Toutefois, des auteurs ont attiré l'attention sur l'importance de pouvoir distinguer sa perspective de celle d'autrui lors de la mise en jeu de tels mécanismes (Steinbeis, 2016).

L'étude 1 a souligné que l'activité du mPFC était anti-corrélée avec l'activité de régions appartenant au système des neurones miroirs sous-tendant ces mécanismes de simulation. Ainsi, le mPFC se présente comme une région à l'interface entre le système des neurones miroirs et le réseau de la mentalisation. Cela est cohérent avec des modèles hybrides de la TDE qui proposent l'existence en parallèle de deux systèmes, l'un basé sur le système des neurones miroir sous-tendant les processus de simulation et l'autre basé sur le réseau de la mentalisation permettant le raisonnement sur les états mentaux (Keysers & Gazzola, 2007; D. Samson, 2009; Shamay-Tsoory et al., 2009; Van Overwalle & Baetens, 2009). L'observation d'une interaction en anti-synchronie entre le mPFC et le système des neurones miroirs renforce la proposition de l'existence d'une balance entre la mise en jeu de processus de simulation ou de raisonnement dans le modèle théorique de Samson (2009).

Ces deux réseaux semblent donc être coordonnés en anti-synchronie durant l'attribution d'états mentaux à autrui (étude 1). En lien avec les éléments discutés précédemment, il est possible que le mPFC joue un rôle d'intégration et de relai, à l'interface entre le réseau cérébral impliqué dans la distinction entre la perspective de soi et d'autrui, et le système des neurones miroirs. Cela permettrait ainsi de maintenir un équilibre et de réguler la mise en jeu de processus de simulation selon le contexte social. Il a en effet été proposé que lorsque la mise en jeu de mécanismes de simulation n'est pas pertinente, comme dans le cas où son propre état

mental n'est pas congruent avec celui d'autrui, les régions impliquées dans la distinction entre soi et autrui joueraient un rôle de régulation pour se désengager de la simulation (Silani et al., 2013).

5 Ce que ces études nous apprennent sur le vieillissement et la démence frontotemporale

Une large partie de ce travail de thèse nous a permis de proposer un modèle du fonctionnement cérébral en lien avec les mécanismes cognitifs sous-jacents. Les études menées dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale ou chez des personnes âgées ont contribué à caractériser les modifications chez des personnes n'ayant pas d'atteintes majeures de la TDE ou des structures cérébrales. Dans ces populations, il est possible d'examiner l'évolution des habiletés de TDE ainsi que d'observer le fonctionnement en réseau des différentes régions cérébrales impliquées. De plus, la réalisation de tâches cognitives complexes est possible dans ces groupes, à la différence de patients montrant des troubles cognitifs marqués. Cela permet d'avancer dans la compréhension des liens entre les mécanismes de TDE et leurs substrats cérébraux. Mais ces études ont un intérêt double car elles permettent aussi de mieux caractériser la nature des modifications de TDE observées dans ces populations.

5.1 Le vieillissement est caractérisé par une diminution de l'encodage de l'incertitude sociale dans le cortex préfrontal médian

Des modifications de la TDE sans déficit frappant sont observées chez des sujets âgés sains (Duval, Piolino, Bejanin, Eustache, et al., 2011; Laillier et al., 2019; Moran, 2013). Cependant, la nature des modifications mises en évidence dans le vieillissement est encore questionnée. Certains auteurs ont avancé que ces modifications de TDE seraient la conséquence de l'atteinte des fonctions exécutives ou de la mémoire (Kemp et al., 2012; Maylor et al., 2002; Mckinnon & Moscovitch, 2007). Allant dans ce sens, l'utilisation de la tâche du MASC, reflétant des interactions de la vie quotidienne entre des personnages réels, a permis de mettre en évidence un effet de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives sur les performances de TDE au cours de la vie (Laillier et al., 2019). Dans l'étude 2 de ce travail de thèse, nous avons montré que l'encodage de l'incertitude relative aux inférences sociales dans le mPFC était perturbé au cours du vieillissement et ce

dès un âge intermédiaire. Le niveau d'incertitude corrélait avec les performances à la tâche de jugement de congruence reflétant les habiletés sociales. Aussi, cette diminution de l'encodage de l'incertitude était associée à une diminution de la représentation des émotions concurrentes et de leurs probabilités. Nous proposons une nouvelle explication de la nature des modifications de TDE dans le vieillissement. Ces modifications de TDE seraient liées au moins en partie à une sous-estimation de l'incertitude liée aux inférences sociales, en lien avec la diminution de son encodage dans le mPFC. Cette proposition est cohérente avec les précédentes études ayant montré un lien entre l'activité du mPFC et les performances amoindries chez les individus âgés (Moran et al., 2012).

Cette proposition rejoint aussi les résultats de la seule étude, à notre connaissance, ayant exploré l'incertitude sociale dans le vieillissement. Dans ce travail, les sujets âgés, se jugeaient plus certains par rapport à leur réponse que les sujets jeunes lors de l'attribution d'états mentaux et changeaient moins souvent d'avis (Reiter et al., 2021). Bien que la notion d'incertitude évaluée dans cette étude corresponde à une incertitude subjective, quantifiée par le sujet lui-même, ces résultats démontrent une modification de la gestion de l'incertitude par les sujets âgés dans le sens d'inférences sociales qui semblent moins nuancées et moins influencées par l'incertitude. Une hypothèse qui pourrait expliquer cette moindre prise en compte de l'incertitude serait le niveau d'expérience plus important des sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, qui auraient acquis plus de connaissances au cours de la vie et auraient par conséquent moins besoin de considérer de multiples possibilités afin d'inférer un état mental à autrui (Sproten et al., 2010). Une autre possibilité, n'excluant pas la première, est que les sujets âgés seraient moins tolérants à l'incertitude et par conséquent montreraient moins d'intérêt envers ce paramètre social. Cette proposition est soutenue par des études montrant que le vieillissement est associé à une plus grande propension à utiliser les connaissances déjà acquises plutôt qu'à aller chercher des informations nouvelles et incertaines lors d'une prise de décision, à l'inverse des sujets jeunes (Spreng & Turner, 2021).

Certains auteurs ont proposé, plutôt qu'une diminution de l'activité du réseau associé à la TDE chez les sujets âgés, une modification de la mise en jeu de ce réseau. Cette suggestion se basait sur l'observation d'une activité plus importante chez les sujets âgés que les sujets jeunes, dans certaines régions cérébrales, dont

des régions du système des neurones miroirs (Castelli et al., 2010). Les auteurs ont proposé que cela reflétait une modification de l'implication du réseau de la mentalisation et des neurones miroirs avec l'âge (Castelli et al., 2010). Notre étude a montré, de façon cohérente avec les précédentes études, une perturbation dans des régions du réseau de la mentalisation (étude 2). S'intéresser au fonctionnement des régions du système des neurones miroirs chez des sujets âgés pourrait permettre de caractériser encore mieux les modifications de la TDE liées au vieillissement. Par ailleurs, plus directement en lien avec la notion d'incertitude, dans notre étude, la mesure permettant de quantifier les performances de TDE était une mesure indirecte. Afin de mieux comprendre les mécanismes en jeu derrière l'encodage de l'incertitude sociale chez les sujets âgés, il serait pertinent d'étudier les liens entre le comportement social, caractérisé par un style de réponse à une tâche de TDE, et l'incertitude, en relation avec l'activité du mPFC.

5.2 L'activité anormale du gyrus supramarginal antérieur droit est associée aux habiletés d'attribution d'émotions dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale

Nous avons aussi étudié les modifications des habiletés de TDE et les modifications cérébrales associées au cours de la phase présymptomatique de la démence frontotemporale (étude 3). Cette étude a contribué à la modélisation neurocognitive de la TDE proposée précédemment. Ce travail a également permis de mieux caractériser les modifications cognitives et cérébrales présentes précocement dans la démence frontotemporale. En effet, les modifications inaugurales touchant les habiletés d'inférence d'état mentaux semblent aller dans le sens d'une diminution de la discrimination entre les situations sociales provoquant une émotion chez un individu et celles n'en provoquant pas. Nous avons aussi mis en lumière le substrat cérébral sous-tendant ces modifications subtiles. L'activité de l'aSMG droit était en effet modifiée chez les individus avec une mutation. Le profil d'activité de cette région suggérait des modifications en lien avec le traitement des situations neutres. Notamment, cette activité serait associée à une plus forte propension à inférer de façon erronée des états émotionnels lorsque les individus font face à des situations neutres. La littérature concernant la TDE a montré un rôle de l'aSMG droit dans la capacité à surmonter un biais égocentrique consistant à inférer à autrui son propre état mental affectif (Silani et al., 2013; Steinbeis, 2016;

Steinbeis & Singer, 2014). Les résultats de notre étude suggèrent donc que les difficultés inaugurales de TDE, des individus dans la phase présymptomatique de la démence frontotemporale, pourraient être associées à une plus grande tendance à attribuer leurs propres états mentaux à autrui que des volontaires sains. Pour aller plus loin, il pourrait être pertinent de caractériser de façon plus qualitative les types d'inférences réalisées par ces individus. Notamment, cela permettrait de déterminer si les sujets en phase présymptomatique de la démence frontotemporale ont plus tendance que des volontaires sains, à se baser sur leur propre ressenti pour attribuer des états mentaux à autrui. De plus, il serait intéressant d'étudier les modifications cérébrales mises en jeu chez ces individus, en lien avec le versant cognitif de la TDE.

6 Implication dans la tâche

Dans la vie quotidienne, les comportements sociaux sont indissociables des contextes dans lesquels ils sont produits. D'une part, un comportement prend son sens dans un contexte social particulier et, d'autre part, le sens d'un contexte social émerge en fonction des comportements sociaux des protagonistes. Il a été proposé que le mPFC soit une des régions clés d'un réseau cérébral permettant la prise en compte du contexte dans les processus sociaux (Ibanez & Manes, 2012). L'ensemble de nos études valident cette suggestion en montrant que le mPFC est une région située au cœur du réseau cérébral mis en jeu lors de l'attribution d'états mentaux en situation sociale. Mais le mPFC n'est pas une région cérébrale agissant de façon isolée. Ce travail démontre aussi le rôle très important du fonctionnement en réseau d'un ensemble de régions cérébrales impliquées dans divers processus.

L'utilisation de tâches plaçant l'attribution d'états mentaux dans des contextes proches de ceux rencontrés dans la vie quotidienne a permis de mettre en évidence un réseau cérébral plus large que celui traditionnellement mis en évidence dans les études de TDE. Les caractéristiques des tâches utilisées dans ce travail, la tâche du MASC ainsi que la tâche originale de Pierre et Marie, semblent donc impacter la mise en jeu des régions cérébrales et de leurs interactions en lien avec la TDE. Parmi ces caractéristiques, la présentation des stimuli sous la forme de vidéos dynamiques, la présence d'un contexte social (i.e. les connaissances sur les personnages, le lieu, etc...), la mise en jeu de personnes réelles ou encore le fait de

pouvoir baser ses attributions sur divers indices des scènes sociales sont des facteurs importants (Achim et al., 2013; A. Henry et al., 2021; Redcay & Schilbach, 2019). Ces facteurs modulent l'implication des participants dans les situations sociales mais aussi l'incertitude associée et par conséquent les régions cérébrales impliquées dans l'attribution d'états mentaux. L'utilisation de ces tâches particulières a permis d'étudier les mécanismes associés à la TDE en allant au-delà de la question de la nature de l'état mental. Notamment, ces tâches ont participé à mettre en évidence l'implication de nouvelles régions cérébrales jouant un rôle dans la distinction entre ses propres états mentaux et ceux d'autrui (études 1 et 3), de caractériser le type d'interactions existant entre le réseau de la mentalisation et le système des neurones miroirs (étude 1), et de montrer que l'incertitude liée aux inférences sociales est un paramètre qui influence la TDE (étude 2).

Les résultats de nos études soulignent donc l'intérêt de l'utilisation de telles tâches. De façon cohérente avec cela, plusieurs travaux ont souligné l'importance de l'implication des participants dans les tâches évaluant la TDE, en montrant notamment que le sentiment d'engagement dans les interactions sociales modulait les interactions entre le réseau de la mentalisation et le système des neurones miroirs (Ciaramidaro et al., 2014). Par ailleurs, les études plaçant les participants en tant qu'acteurs dans les interactions sociales ont montré des activations cérébrales similaires à celles observées dans des tâches classiques de TDE, mais aussi un réseau plus distribué (A. Henry et al., 2021). Aussi, l'activité de certaines régions du réseau de la mentalisation, dont le vmPFC, le dmPFC et la TPJ, serait sensible à l'engagement perçu des participants dans les interactions avec un partenaire social, indépendamment des demandes de la tâche (Redcay & Schilbach, 2019). Ce constat est cohérent avec les propositions des rôles du mPFC et de la TPJ dans la distinction entre la perspective de soi et d'autrui. Néanmoins, ces auteurs vont plus loin en proposant que l'observation et l'interaction avec un partenaire social mettent en jeu des traitements différents au niveau comportemental et cérébral (A. Henry et al., 2021). Une différence fondamentale entre les interactions sociales et l'observation résiderait dans le degré d'implication des individus dans la situation sociale, qui se sentiraient émotionnellement engagés dans l'interaction (Schilbach, 2015). Afin de créer un sentiment d'engagement, plusieurs moyens ont été mis en place dans le cadre de protocoles expérimentaux, dont l'utilisation de la

direction du regard, dirigé directement vers le participant, ou le fait d'indiquer au participant qu'il va être engagé directement avec un partenaire social en temps réel (Redcay & Schilbach, 2019). Pour aller plus loin dans la compréhension des mécanismes cérébraux et comportementaux mis en jeu durant l'attribution d'états mentaux en situation sociale, il serait pertinent de proposer des paradigmes plaçant le participant dans un rôle d'acteur dans les situations sociales.

7 Conclusion et perspectives

Pour conclure, l'ensemble de ce travail nous a permis de proposer un modèle neurocognitif de la TDE en situations sociales. L'attribution d'états mentaux en situations sociales mobilise un réseau cérébral plus large que celui classiquement mis en évidence, avec le mPFC en son centre. Nous proposons un rôle du mPFC dans l'intégration des différentes représentations permettant de réaliser des prédictions sur les événements sociaux à venir, ainsi que d'estimer les probabilités associées à ces prédictions. Le mPFC est aussi connecté à un certain nombre de régions cérébrales. Le cortex subcallosal et l'insula connectés avec le vmPFC, ainsi que le gyrus supramarginal connecté avec le dlPFC sont impliqués dans la gestion de la saillance de ses propres états mentaux affectifs lors de l'attribution d'états mentaux à autrui. La connectivité de l'IFG antérieur et du dlPFC avec le dmPFC, ainsi que la TPJ permettraient de diminuer la saillance de ses propres états mentaux cognitifs durant la TDE. Enfin, l'IFG postérieur et l'aire motrice supplémentaire, des régions du système des neurones miroirs, en anti-synchronie avec l'activité du mPFC, permettraient de moduler la mise en jeu des mécanismes de raisonnement ou de simulation, selon la situation sociale. L'activité de l'ensemble de ces régions et leur connectivité permettraient ensemble, de correctement réaliser des attributions d'états mentaux à autrui.

Un parti pris de ce travail était de concentrer les recherches sur certaines régions cérébrales, et notamment sur le mPFC. Par conséquent, le modèle proposé ne rend pas compte de toutes les interactions en jeu, entre les régions de ce modèle. Notamment, l'importance de la TPJ dans les processus de TDE est fréquemment mise en avant mais son rôle reste encore flou. Cette région est localisée entre le lobule pariétal inférieur et le sillon temporal supérieur postérieur qui font tous deux partie du système des neurones miroirs (Jeon &

Lee, 2018). Ses interactions avec le système des neurones miroirs, et la façon dont ces interactions sont en lien avec son rôle dans la distinction entre différentes perspectives, peuvent donc être questionnés. Il serait pertinent dans le futur de continuer à caractériser les interactions fonctionnelles et les rôles des diverses régions mises en évidence dans ce travail. Cela permettrait d'interroger le rôle central du mPFC dans ce réseau et d'étudier comment les régions interagissent entre elles autrement que par le relai du mPFC. Notamment, cela permettrait de mieux comprendre le rôle de la TPJ dans le réseau de la mentalisation. Ce travail, associé à l'utilisation de tâches proposant des stimuli se rapprochant de situations sociales de la vie quotidienne et rendant les participants plus acteurs des interactions sociales qu'ils observent, offrirait la possibilité de se rapprocher du fonctionnement cérébral lors de réelles interactions sociales.

Références

Note : cette liste bibliographique référence les articles scientifiques cités dans les chapitres constituant l'introduction théorique (chapitres 1 à 3) et la discussion de la thèse (chapitre 5). Les articles cités dans le chapitre 4 sont référencés au sein de chaque étude.

- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971–2984. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>
- 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*(1), 117–126. <https://doi.org/10.1037/a0029137>
- Adenzato, M., Cavallo, M., & Enrici, I. (2010). Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: An analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia*, *48*(1), 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.08.001>
- Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*(1), 42–61. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x>
- 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. *Journal of Neuroscience*, *20*(7), 2683–2690. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-07-02683.2000>
- Agosta, F., Scola, E., Canu, E., Marcone, A., Magnani, G., Sarro, L., Copetti, M., Caso, F., Cerami, C., Comi, G., Cappa, S. F., Falini, A., & Filippi, M. (2012). White matter damage in frontotemporal lobar degeneration spectrum. *Cerebral Cortex*, *22*(12), 2705–2714. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHR288>
- Alexander, W. H., & Brown, J. W. (2011). Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nature Neuroscience*, *14*(10), 1338–1344. <https://doi.org/10.1038/nn.2921>
- Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: Role of the STS region. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(7), 267–278. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01501-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01501-1)
- Amodio, D. M. (2019). Social Cognition 2.0: An Interactive Memory Systems Account. *Trends in Cognitive Sciences*, *23*(1), 21–33. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2018.10.002>
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(4), 268–277. <https://doi.org/10.1038/nnr1884>
- Anderson, E. C., Carleton, R. N., Diefenbach, M., & Han, P. K. J. (2019). The Relationship Between Uncertainty and Affect. *Frontiers in Psychology*, *10*, 2504. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02504>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, *56*(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Apperly, I. A. (2010). Mindreaders: The Cognitive Basis of “Theory of Mind.” In *Mindreaders: The Cognitive Basis of “Theory of Mind.”* Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9780203833926>
- Apperly, I. A., & Butterfill, S. A. (2009). Do Humans Have Two Systems to Track Beliefs and Belief-Like States? *Psychological Review*, *116*(4), 953–970. <https://doi.org/10.1037/a0016923>
- Apperly, I. A., Samson, D., Chiavarino, C., Bickerton, W. L., & Humphreys, G. W. (2007). Testing the domain-specificity of a theory of mind deficit in brain-injured patients: Evidence for consistent performance on non-verbal, “reality-unknown” false belief and false photograph tasks. *Cognition*, *103*(2), 300–321. <https://doi.org/10.1016/J.COGNITION.2006.04.012>

- 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*(10), 1773–1784. <https://doi.org/10.1162/0898929042947928>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(4), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Arora, A., Schurz, M., & Perner, J. (2017). Systematic Comparison of Brain Imaging Meta-Analyses of ToM with vPT. *BioMed Research International*, *2017*, 6875850. <https://doi.org/10.1155/2017/6875850>
- Aviezer, H., Hassin, R. R., Ryan, J., Grady, C., Susskind, J., Anderson, A., Moscovitch, M., & Bentin, S. (2008). Angry, disgusted, or afraid? Studies on the malleability of emotion perception. *Psychological Science*, *19*(7), 724–732. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02148.x>
- Aviezer, H., Trope, Y., & Todorov, A. (2012). Body cues, not facial expressions, discriminate between intense positive and negative emotions. *Science*, *338*(6111), 1225–1229. <https://doi.org/10.1126/science.1224313>
- Bach, D. R., & Dolan, R. J. (2012). Knowing how much you don't know: A neural organization of uncertainty estimates. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(8), 572–586. <https://doi.org/10.1038/nrn3289>
- Baez, S., Kanske, P., Matallana, D., Montañes, P., Reyes, P., Slachevsky, A., Matus, C., Vigliecca, N. S., Torralva, T., Manes, F., & Ibanez, A. (2016). Integration of Intention and Outcome for Moral Judgment in Frontotemporal Dementia: Brain Structural Signatures. *Neurodegenerative Diseases*, *16*(3–4), 206–217. <https://doi.org/10.1159/000441918>
- Baez, S., Manes, F., Huepe, D., Torralva, T., Fiorentino, N., Richter, F., Huepe-Artigas, D., Ferrari, J., Montañes, P., Reyes, P., Matallana, D., Vigliecca, N. S., Decety, J., & Ibanez, A. (2014). Primary empathy deficits in frontotemporal dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 262. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00262>
- Baez, S., Morales, J. P., Slachevsky, A., Torralva, T., Matus, C., Manes, F., & Ibanez, A. (2016). Orbitofrontal and limbic signatures of empathic concern and intentional harm in the behavioral variant frontotemporal dementia. *Cortex*, *75*, 20–32. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.11.007>
- Bailey, P. E., & Henry, J. D. (2008). Growing less empathic with age: Disinhibition of the self-perspective. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, *63*(4), P219–P226. <https://doi.org/10.1093/geronb/63.4.P219>
- Baker, M., Mackenzie, I. R., Pickering-Brown, S. M., Gass, J., Rademakers, R., Lindholm, C., Snowden, J. S., Adamson, J., Sadovnick, A. D., Rollinson, S., Cannon, A., Dwosh, E., Neary, D., Melquist, S., Richardson, A., Dickson, D., Berger, Z., Eriksen, J., Robinson, T., ... Hutton, M. (2006). Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, *442*(7105), 916–919. <https://doi.org/10.1038/NATURE05016>
- Bateman, A., & Fonagy, P. (2012). Handbook of Mentalizing in Mental Health Practice. In A. P. Publishing (Ed.), *British Journal of Psychiatry* (Vol. 201, Issue 2). Royal College of Psychiatrists. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.107292>
- Bechara, A., & Damasio, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, *52*(2), 336–372. <https://doi.org/10.1016/J.GEB.2004.06.010>
- Beer, J. S., & Ochsner, K. N. (2006). Social cognition: A multi level analysis. *Brain Research*, *1079*(1), 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.002>
- Behrens, T. E. J., Hunt, L. T., Woolrich, M. W., & Rushworth, M. F. S. (2008). Associative learning of social value. *Nature*, *456*, 245–249. <https://doi.org/10.1038/nature07538>
- Behrmann, M., Geng, J. J., & Shomstein, S. (2004). Parietal cortex and attention. *Current Opinion in*

Neurobiology, 14(2), 212–217. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.012>

- Benoit, R. G., Szpunar, K. K., & Schacter, D. L. (2014). Ventromedial prefrontal cortex supports affective future simulation by integrating distributed knowledge. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(46), 16550–16555. <https://doi.org/10.1073/pnas.1419274111>
- Benussi, A., Premi, E., Gazzina, S., Brattini, C., Bonomi, E., Alberici, A., Jiskoot, L., Van Swieten, J. C., Sanchez-Valle, R., Moreno, F., Laforce, R., Graff, C., Synofzik, M., Galimberti, D., Masellis, M., Tartaglia, C., Rowe, J. B., Finger, E., Vandenberghe, R., ... Genetic FTD Initiative (GENFI). (2021). Progression of Behavioral Disturbances and Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Genetic Frontotemporal Dementia. *JAMA Network Open*, 4(1), e2030194. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.30194>
- Berrios, R., Totterdell, P., & Kellett, S. (2015). Eliciting mixed emotions: A meta-analysis comparing models, types and measures. *Frontiers in Psychology*, 6, 428. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2015.00428/BIBTEX>
- Bertoux, M., Volle, E., Funkiewiez, A., de Souza, L. C., Leclercq, D., & Dubois, B. (2012). Social Cognition and Emotional Assessment (SEA) is a Marker of Medial and Orbital Frontal Functions: A Voxel-Based Morphometry Study in Behavioral Variant of Frontotemporal Degeneration. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(6), 972–985. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001300>
- Bertrand, A., Wen, J., Rinaldi, D., Houot, M., Sayah, S., Camuzat, A., Fournier, C., Fontanella, S., Routier, A., Couratier, P., Pasquier, F., Habert, M. O., Hannequin, D., Martinaud, O., Caroppo, P., Levy, R., Dubois, B., Brice, A., Durrleman, S., ... Le Ber, I. (2018). Early Cognitive, Structural, and Microstructural Changes in Presymptomatic C9orf72 Carriers Younger Than 40 Years. *JAMA Neurology*, 75(2), 236–245. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2017.4266>
- Birch, S. A. J., & Bloom, P. (2004). Understanding children's and adults' limitations in mental state reasoning. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(6), 255–260. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2004.04.011>
- Bird, C. M., Castelli, F., Malik, O., Frith, U., & Husain, M. (2004). The impact of extensive medial frontal lobe damage on “Theory of Mind” and cognition. *Brain*, 127(4), 914–928. <https://doi.org/10.1093/brain/awh108>
- Blakemore, S. J., & Frith, C. D. (2003). Self-awareness and action. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(2), 219–224. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(03\)00043-6](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00043-6)
- Borroni, B., Alberici, A., Premi, E., Archetti, S., Garibotto, V., Agosti, C., Gasparotti, R., Di Luca, M., Perani, D., & Padovani, A. (2008). Brain magnetic resonance imaging structural changes in a pedigree of asymptomatic progranulin mutation carriers. *Rejuvenation Research*, 11(3), 585–595. <https://doi.org/10.1089/REJ.2007.0623>
- Borroni, B., Brambati, S. M., Agosti, C., Gipponi, S., Bellelli, G., Gasparotti, R., Garibotto, V., Di Luca, M., Scifo, P., Perani, D., & Padovani, A. (2007). Evidence of white matter changes on diffusion tensor imaging in frontotemporal dementia. *Archives of Neurology*, 64(2), 246–251. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.64.2.246>
- Borroni, B., Grassi, M., Agosti, C., Paghera, B., Alberici, A., Di Luca, M., Perani, D., & Padovani, A. (2007). Latent profile analysis in frontotemporal lobar degeneration and related disorders: clinical presentation and SPECT functional correlates. *BMC Neurology*, 7, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-7-9>
- Bottiroli, S., Cavallini, E., Ceccato, I., Vecchi, T., & Lecce, S. (2016). Theory of Mind in aging: Comparing cognitive and affective components in the faux pas test. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 62, 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.09.009>
- Bzdok, D., Langner, R., Schilbach, L., Engemann, D. A., Laird, A. R., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2013). Segregation of the human medial prefrontal cortex in social cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 232. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00232>

- Bzdok, D., Langner, R., Schilbach, L., Jakobs, O., Roski, C., Caspers, S., Laird, A. R., Fox, P. T., Zilles, K., & Eickhoff, S. B. (2013). Characterization of the temporo-parietal junction by combining data-driven parcellation, complementary connectivity analyses, and functional decoding. *NeuroImage*, *81*, 381–392. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.046>
- Cabinio, M., Rossetto, F., Blasi, V., Savazzi, F., Castelli, I., Massaro, D., Valle, A., Nemni, R., Clerici, M., Marchetti, A., & Baglio, F. (2015). Mind-Reading Ability and Structural Connectivity Changes in Aging. *Frontiers in Psychology*, *6*, 1808. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2015.01808>
- Caillaud, M., Bejanin, A., Laisney, M., Gagnepain, P., Gaubert, M., Viard, A., Clochon, P., de La Sayette, V., Allain, P., Eustache, F., & Desgranges, B. (2020). Influence of emotional complexity on the neural substrates of affective theory of mind. *Human Brain Mapping*, *41*(1), 139–149. <https://doi.org/10.1002/hbm.24794>
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeaut, M. C., Mazziotta, J. C., & Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(9), 5497–5502. <https://doi.org/10.1073/pnas.0935845100>
- Carruthers, P., & Smith, P. (1996). *Theories of Theories of Mind*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511597985>
- Carter, R. M. K., & Huettel, S. A. (2013). A nexus model of the temporal-parietal junction. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(7), 328–336. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.05.007>
- 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., Nemni, R., & Marchetti, A. (2010). Effects of aging on mindreading ability through the eyes: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *48*(9), 2586–2594. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2010.05.005>
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, *129*(3), 564–583. <https://doi.org/10.1093/brain/awl004>
- Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Crespi, C., Marcone, A., Cortese, F., Chierchia, G., Scola, E., Falini, A., & Cappa, S. F. (2014). Neural correlates of empathic impairment in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(6), 827–834. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.005>
- Chan, Y. C., & Lavalley, J. P. (2015). Temporo-parietal and fronto-parietal lobe contributions to theory of mind and executive control: an fMRI study of verbal jokes. *Frontiers in Psychology*, *6*, 1285. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2015.01285/BIBTEX>
- Chiavarino, C., Apperly, I. A., & Humphreys, G. W. (2012). Understanding Intentions: Distinct Processes for Mirroring, Representing, and Conceptualizing. *Current Directions in Psychological Science*, *21*(5), 284–289. <https://doi.org/10.1177/0963721412452727>
- Ciaramidaro, A., Becchio, C., Colle, L., Bara, B. G., & Walter, H. (2014). Do you mean me? Communicative intentions recruit the mirror and the mentalizing system. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *9*(7), 909–916. <https://doi.org/10.1093/scan/nst062>
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>
- Coricelli, G. (2005). Two-levels of mental states attribution: From automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia*, *43*(2), 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.015>
- Corradi-Dell'Acqua, C., Ronchi, R., Thomasson, M., Bernati, T., Saj, A., & Vuilleumier, P. (2020). Deficits in

cognitive and affective theory of mind relate to dissociated lesion patterns in prefrontal and insular cortex. *Cortex*, 128, 218–233. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.03.019>

- Cotelli, M., Adenzato, M., Cantoni, V., Manenti, R., Alberici, A., Enrici, I., Benussi, A., Dell’Era, V., Bonetta, E., Padovani, A., & Borroni, B. (2018). Enhancing theory of mind in behavioural variant frontotemporal dementia with transcranial direct current stimulation. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 18(6), 1065–1075. <https://doi.org/10.3758/S13415-018-0622-4>
- Couto, B., Manes, F., Montañés, P., Matallana, D., Reyes, P., Velasquez, M., Yoris, A., Baez, S., & Ibáñez, A. (2013). Structural neuroimaging of social cognition in progressive non-fluent aphasia and behavioral variant of frontotemporal dementia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 467. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2013.00467>
- D’Argembeau, A., Ruby, P., Collette, F., Degueldre, C., Baeteau, E., Luxen, A., Maquet, P., & Salmon, E. (2007). Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6), 935–944. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.6.935>
- Damasio, H., Tranel, D., Grabowski, T., Adolphs, R., & Damasio, A. (2004). Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition*, 92(1–2), 179–229. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2002.07.001>
- De Martino, B., Bobadilla-Suarez, S., Nouguchi, T., Sharot, T., & Love, B. C. (2017). Social Information Is Integrated into Value and Confidence Judgments According to Its Reliability. *Journal of Neuroscience*, 37(25), 6066–6074. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3880-16.2017>
- de Vignemont, F., & Singer, T. (2006). The empathic brain: How, when and why? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(10), 435–441. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.08.008>
- Decety, J., & Grèzes, J. (2006). The power of simulation: Imagining one’s own and other’s behavior. *Brain Research*, 1079(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.115>
- DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., Nicholson, A. M., Finch, N. C. A., Flynn, H., Adamson, J., Kouri, N., Wojtas, A., Sengdy, P., Hsiung, G. Y. R., Karydas, A., Seeley, W. W., Josephs, K. A., Coppola, G., Geschwind, D. H., ... Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 245–256. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2011.09.011>
- Dermoddy, 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: JAD*, 53(3), 801–816. <https://doi.org/10.3233/JAD-160175>
- Diaconescu, A. O., Mathys, C., Weber, L. A. E., Kasper, L., Mauer, J., & Stephan, K. E. (2017). Hierarchical prediction errors in midbrain and septum during social learning. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(4), 618–634. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw171>
- Diaz, B. A., Van Der Sluis, S., Moens, S., Benjamins, J. S., Migliorati, F., Stoffers, D., Den Braber, A., Poil, S.-S., Hardstone, R., Van’t Ent, D., Boomsma, D. I., De Geus, E., Mansvelter, H. D., Van Someren, E. J. W., & Linkenkaer-Hansen, K. (2013). The Amsterdam Resting-State Questionnaire reveals multiple phenotypes of resting-state cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 446. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00446>
- Dodich, A., Cerami, C., Crespi, C., Canessa, N., Lettieri, G., Iannaccone, S., Marcone, A., Cappa, S. F., & 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), 1011–1022. <https://doi.org/10.3233/JAD-150605>
- Döhnel, K., Schuwerk, T., Meinhardt, J., Sodian, B., Hajak, G., & Sommer, M. (2012). Functional activity of the

right temporo-parietal junction and of the medial prefrontal cortex associated with true and false belief reasoning. *NeuroImage*, 60(3), 1652–1661. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.073>

- Dopper, E. G. P., Rombouts, S. A. R. B., Jiskoot, L. C., Heijer, T. Den, De Graaf, J. R. A., De Koning, I., Hammerschlag, A. R., Seelaar, H., Seeley, W. W., Veer, I. M., Van Buchem, M. A., Rizzu, P., & Van Swieten, J. C. (2014). Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia. *Neurology*, 83(2), e19-26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000583>
- Doya, K., Ishii, S., Pouget, A., & Rao, R. P. N. (2006). *Bayesian Brain: Probabilistic Approaches to Neural Coding*. The MIT Press. <https://doi.org/10.7551/MITPRESS/9780262042383.001.0001>
- Drevets, W. C., Savitz, J., & Trimble, M. (2008). The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectrums*, 13(8), 663–681. <https://doi.org/10.1017/S1092852900013754>
- Duclos, H., Desgranges, B., Eustache, F., & Laisney, M. (2018). Impairment of social cognition in neurological diseases. *Revue Neurologique*, 174(4), 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.003>
- Dungan, J. A., Stepanovic, M., & Young, L. (2016). Theory of mind for processing unexpected events across contexts. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(8), 1183–1192. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw032>
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). Age effects on different components of theory of mind. *Consciousness and Cognition*, 20(3), 627–642. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.10.025>
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Laisney, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). La théorie de l'esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Revue de neuropsychologie*, 3(1), 41–51. <https://doi.org/10.3917/rne.031.0041>
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Kessler, J., Woike, J. K., Wolf, O. T., & Convit, A. (2006). Introducing MASC: A movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 623–636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0>
- Eichele, T., Debener, S., Calhoun, V. D., Specht, K., Engel, A. K., Hugdahl, K., Von Cramon, D. Y., & Ullsperger, M. (2008). Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(16), 6173–6178. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0708965105>
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1976). Measuring facial movement. *Environmental Psychology and Nonverbal Behavior*, 1(1), 56–75. <https://doi.org/10.1007/BF01115465>
- Ekman, P., Friesen, W. V., & Ellsworth, P. (1972). *Emotion in the human face: guide-lines for research and an integration of findings*. Pergamon Press.
- Epley, N., Keysar, B., Van Boven, L., & Gilovich, T. (2004). Perspective taking as egocentric anchoring and adjustment. *Journal of Personality and Social Psychology*, 87(3), 327–339. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.87.3.327>
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85–93. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2010.11.004>
- Euston, D. R., Gruber, A. J., & McNaughton, B. L. (2012). The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making. *Neuron*, 76(6), 1057–1070. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2012.12.002>
- FeldmanHall, O., & Shenhav, A. (2019). Resolving uncertainty in a social world. *Nature Human Behaviour*, 3(5), 426–435. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0590-x>
- Floeter, M. K., Bageac, D., Danielian, L. E., Braun, L. E., Traynor, B. J., & Kwan, J. Y. (2016). Longitudinal imaging in C9orf72 mutation carriers: Relationship to phenotype. *NeuroImage. Clinical*, 12, 1035–1043. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2016.10.014>

- Fong, S. S., Paholpak, P., Daianu, M., Deutsch, M. B., Riedel, B. C., Carr, A. R., Jimenez, E. E., Mather, M. M., Thompson, P. M., & Mendez, M. F. (2017). The attribution of animacy and agency in frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Cortex*, *92*, 81–94. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.03.019>
- Foster, P. H., Russell, L. L., Peakman, G., Convery, R. S., Bouzigues, A., Greaves, C. V., Bocchetta, M., Cash, D. M., van Swieten, J. C., Jiskoot, L. C., Moreno, F., Sanchez-Valle, R., Laforce, R., Graff, C., Masellis, M., Tartaglia, C., Rowe, J. B., Borroni, B., Finger, E., ... Genetic FTD Initiative (GENFI). (2022). Examining empathy deficits across familial forms of frontotemporal dementia within the GENFI cohort. *Cortex*, *150*, 12–28. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2022.01.012>
- Franklin, H. D., Russell, L. L., Peakman, G., Greaves, C. V., Bocchetta, M., Nicholas, J., Poos, J., Convery, R. S., Cash, D. M., van Swieten, J., Jiskoot, L., Moreno, F., Sanchez-Valle, R., Borroni, B., Laforce, R., Masellis, M., Tartaglia, M. C., Graff, C., Galimberti, D., ... Genetic FTD Initiative (GENFI). (2021). The Revised Self-Monitoring Scale detects early impairment of social cognition in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort. *Alzheimer's Research and Therapy*, *13*, 127. <https://doi.org/10.1186/S13195-021-00865-W/FIGURES/3>
- Freedman, M., Binns, M. A., Black, S. E., Murphy, C., & Stuss, D. T. (2013). Theory of Mind and Recognition of Facial Emotion in Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *27*(1), 56–61. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31824ea5db>
- Frith, C. D., & Frith, U. (2006a). How we predict what other people are going to do. *Brain Research*, *1079*(1), 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.126>
- Frith, C. D., & Frith, U. (2006b). The neural basis of mentalizing. *Neuron*, *50*(4), 531–534. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2006.05.001>
- Frith, U., & Frith, C. D. (2001). The biological basis of social interaction. *Current Directions in Psychological Science*, *10*(5), 151–155. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.00137>
- Frith, U., & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *358*(1431), 459–473. <https://doi.org/10.1098/RSTB.2002.1218>
- Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind.' *Trends in Cognitive Sciences*, *7*(2), 77–83. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)00025-6](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)00025-6)
- Gallese, V., & Goldman, A. (1998). Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends in Cognitive Sciences*, *2*(12), 493–501. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01262-5](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01262-5)
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(9), 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.002>
- Gazzola, V., Aziz-Zadeh, L., & Keysers, C. (2006). Empathy and the Somatotopic Auditory Mirror System in Humans. *Current Biology*, *16*(18), 1824–1829. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.07.072>
- Gbadeyan, O., McMahon, K., Steinhauser, M., & Meinzer, M. (2016). Stimulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Adaptive Cognitive Control: A High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Study. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *36*(50), 12530–12536. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2450-16.2016>
- Geng, J. J., & Vossel, S. (2013). Re-evaluating the role of TPJ in attentional control: Contextual updating? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10 Pt 2), 2608–2620. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2013.08.010>
- George, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Horwitz, B., Herscovitch, P., & Post, R. M. (1995). Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *American Journal of Psychiatry*, *152*(3), 341–351. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.3.341>
- Gilboa, A., & Marlatte, H. (2017). Neurobiology of Schemas and Schema-Mediated Memory. *Trends in*

Cognitive Sciences, 21(8), 618–631. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2017.04.013>

- Goldman, A. I. (1989). Interpretation Psychologized. *Mind & Language*, 4(3), 161–185. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0017.1989.tb00249.x>
- 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), 416–427. <https://doi.org/10.1037/a0039261>
- Gopnik, A., & Wellman, H. M. (1992). Why the Child's Theory of Mind Really Is a Theory. *Mind & Language*, 7(1–2), 145–171. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0017.1992.tb00202.x>
- Grainger, S. A., Rakunathan, V., Adams, A. G., Canty, A. L., & Henry, J. D. (2021). An assessment of age differences in theory of mind using the virtual assessment of mentalizing ability. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 28(1), 97–107. <https://doi.org/10.1080/13825585.2020.1713290>
- 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: A Journal of Neurology*, 125(Pt 4), 752–764. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912109>
- Grossmann, I., Huynh, A. C., & Ellsworth, P. C. (2016). Emotional complexity: Clarifying definitions and cultural correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, 111(6), 895–916. <https://doi.org/10.1037/PSPP0000084>
- Halberstadt, J., Ruffman, T., Murray, J., Taumoepeau, M., & Ryan, M. (2011). Emotion Perception Explains Age-Related Differences in the Perception of Social Gaffes. *Psychology and Aging*, 26(1), 133–136. <https://doi.org/10.1037/a0021366>
- Hampshire, A., Chamberlain, S. R., Monti, M. M., Duncan, J., & Owen, A. M. (2010). The role of the right inferior frontal gyrus: Inhibition and attentional control. *NeuroImage*, 50(3), 1313–1319. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.109>
- Happé, F. G. E., Cook, J. L., & Bird, G. (2017). The structure of social cognition: In(ter)dependence of sociocognitive processes. *Annual Review of Psychology*, 68(1), 243–267. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044046>
- Happé, F. G. E., Winner, E., & Brownell, H. (1998). The getting of wisdom: Theory of mind in old age. *Developmental Psychology*, 34(2), 358–362. <https://doi.org/10.1037//0012-1649.34.2.358>
- Harris, P. L. (1992). From Simulation to Folk Psychology: The Case for Development. *Mind & Language*, 7(1–2), 120–144. <https://doi.org/10.1111/J.1468-0017.1992.TB00201.X>
- Hartwright, C. E., Apperly, I. A., & Hansen, P. C. (2015). The special case of self-perspective inhibition in mental, but not non-mental, representation. *Neuropsychologia*, 67, 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.12.015>
- Hasson, U., Nusbaum, H. C., & Small, S. L. (2009). Task-dependent organization of brain regions active during rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(26), 10841–10846. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903253106>
- Henry, A., Raucher-Chéné, D., Obert, A., Gobin, P., Vucurovic, K., Barrière, S., Sacré, S., Portefaix, C., Gierski, F., Caillies, S., & Kaladjian, A. (2021). Investigation of the neural correlates of mentalizing through the Dynamic Inference Task, a new naturalistic task of social cognition. *NeuroImage*, 243, 118499. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118499>
- Henry, J. D., von Hippel, W., Molenberghs, P., Lee, T., & Sachdev, P. S. (2016). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 12(1), 28–39. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.229>

- Hervé, P. Y., Razafimandimby, A., Vigneau, M., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2012). Disentangling the brain networks supporting affective speech comprehension. *NeuroImage*, *61*(4), 1255–1267. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.073>
- Hill, C. A., 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*(8), 1142–1149. <https://doi.org/10.1038/nn.4602>
- Hiser, J., & Koenigs, M. (2018). The multifaceted role of the ventromedial prefrontal cortex in emotion, decision making, social cognition, and psychopathology. *Biological Psychiatry*, *83*(8), 638–647. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.030>
- Hogeveen, J., Obhi, S. S., Banissy, M. J., Santiesteban, I., Press, C., Catmur, C., & Bird, G. (2014). Task-dependent and distinct roles of the temporoparietal junction and inferior frontal cortex in the control of imitation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(7), 1003–1009. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu148>
- Hughes, C., Cassidy, B. S., Faskowitz, J., Avena-Koenigsberger, A., Sporns, O., & Krendl, A. C. (2019). Age differences in specific neural connections within the Default Mode Network underlie theory of mind. *NeuroImage*, *191*, 269–277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.024>
- Hutton, M., Lendon, C. L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H. H., Pickering-Brown, S., Chakraverty, S., Isaacs, A., Grover, A., Hackett, J., Adamson, J., Lincoln, S., Dickson, D., Davies, P., Petersen, R. C., Stevena, M., De Graaff, E., Wauters, E., ... Heutink, P. (1998). Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, *393*(6686), 702–704. <https://doi.org/10.1038/31508>
- Iacoboni, M., & Dapretto, M. (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(12), 942–951. <https://doi.org/10.1038/nrn2024>
- Iacoboni, M., Lieberman, M. D., Knowlton, B. J., Molnar-Szakacs, I., Moritz, M., Throop, C. J., & Fiske, A. P. (2004). Watching social interactions produces dorsomedial prefrontal and medial parietal BOLD fMRI signal increases compared to a resting baseline. *NeuroImage*, *21*(3), 1167–1173. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.013>
- Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (2005). Grasping the Intentions of Others with One's Own Mirror Neuron System. *PLoS Biology*, *3*(3), e79. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030079>
- Ibanez, A., & Manes, F. (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, *78*(17), 1354–1362. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182518375>
- Iglieri, G. C., & Damasceno, B. P. (2006). Theory of mind and the frontal lobes. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *64*(2A), 202–206. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000200006>
- Isoda, M., & Noritake, A. (2013). What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? *Frontiers in Neuroscience*, *7*, 232. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00232>
- Jabbi, M., Swart, M., & Keysers, C. (2007). Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex. *NeuroImage*, *34*(4), 1744–1753. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.032>
- Jackson, P. L., & Decety, J. (2004). Motor cognition: A new paradigm to study self-other interactions. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*(2), 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.01.020>
- Jeannerod, M. (2001). Neural simulation of action: A unifying mechanism for motor cognition. *NeuroImage*, *14*(1 Pt 2), S103–S109. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0832>
- Jenkins, A. C., & Mitchell, J. P. (2010). Mentalizing under Uncertainty: Dissociated Neural Responses to Ambiguous and Unambiguous Mental State Inferences. *Cerebral Cortex*, *20*(2), 404–410. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHP109>

- Jeon, H., & Lee, S. H. (2018). From neurons to social beings: Short review of the mirror neuron system research and its socio-psychological and psychiatric implications. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *16*(1), 18–31. <https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.1.18>
- Jiskoot, L. C., Dopper, E. G. P., Heijer, T. Den, Timman, R., Van Minkelen, R., Van Swieten, J. C., & Papma, J. M. (2016). Presymptomatic cognitive decline in familial frontotemporal dementia: A longitudinal study. *Neurology*, *87*(4), 384–391. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002895>
- Jiskoot, L. C., Panman, J. L., van Asseldonk, L., Franzen, S., Meeter, L. H. H., Donker Kaat, L., van der Ende, E. L., Dopper, E. G. P., Timman, R., van Minkelen, R., van Swieten, J. C., van den Berg, E., & Papma, J. M. (2018). Longitudinal cognitive biomarkers predicting symptom onset in presymptomatic frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, *265*(6), 1381–1392. <https://doi.org/10.1007/S00415-018-8850-7>
- Jiskoot, L. C., Poos, J. M., Vollebergh, M. E., Franzen, S., van Hemmen, J., Papma, J. M., van Swieten, J. C., Kessels, R. P. C., & van den Berg, E. (2021). Emotion recognition of morphed facial expressions in presymptomatic and symptomatic frontotemporal dementia, and Alzheimer’s dementia. *Journal of Neurology*, *268*(1), 102–113. <https://doi.org/10.1007/S00415-020-10096-Y>
- Jobson, D. D., Hase, Y., Clarkson, A. N., & Kalaria, R. N. (2021). The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia. *Brain Communications*, *3*(3), fcab125. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab125>
- Johnson, J. K., Diehl, J., Mendez, M. F., Neuhaus, J., Shapira, J. S., Forman, M., Chute, D. J., Roberson, E. D., Pace-Savitsky, C., Neumann, M., Chow, T. W., Rosen, H. J., Forstl, H., Kurz, A., & Miller, B. L. (2005). Frontotemporal lobar degeneration: Demographic characteristics of 353 patients. *Archives of Neurology*, *62*(6), 925–930. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.925>
- Kemp, J., Després, O., Sellal, F., & Dufour, A. (2012). Theory of Mind in normal ageing and neurodegenerative pathologies. *Ageing Research Reviews*, *11*(2), 199–219. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2011.12.001>
- Keysers, C., & Gazzola, V. (2007). Integrating simulation and theory of mind: From self to social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(5), 194–196. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.02.002>
- Keysers, C., & Gazzola, V. (2009). Expanding the mirror: vicarious activity for actions, emotions, and sensations. *Current Opinion in Neurobiology*, *19*(6), 666–671. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.10.006>
- Keysers, C., & Gazzola, V. (2010). Social Neuroscience: Mirror Neurons Recorded in Humans. *Current Biology*, *20*(8), R353-4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.03.013>
- Keysers, C., & Perrett, D. I. (2004). Demystifying social cognition: A Hebbian perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(11), 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.09.005>
- 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*(2), 335–346. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00156-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00156-4)
- Koster-Hale, J., & Saxe, R. (2013). Theory of mind: a neural prediction problem. *Neuron*, *79*(5), 836–848. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2013.08.020>
- Krall, S. C., Rottschy, C., Oberwelland, E., Bzdok, D., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., Fink, G. R., & Konrad, K. (2015). The role of the right temporoparietal junction in attention and social interaction as revealed by ALE meta-analysis. *Brain Structure and Function*, *220*(2), 587–604. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0803-z>
- Kriegeskorte, N., Mur, M., & Bandettini, P. (2008). Representational similarity analysis - connecting the branches of systems neuroscience. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *2*, 4. <https://doi.org/10.3389/NEURO.06.004.2008>

- Krueger, F., Barbey, A. K., & Grafman, J. (2009). The medial prefrontal cortex mediates social event knowledge. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(3), 103–109. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2008.12.005>
- Kynast, J., Quinque, E. M., Polyakova, M., Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Baron-Cohen, S., Hinz, A., Witte, A. V., Sacher, J., Villringer, A., & Schroeter, M. L. (2020). Mindreading From the Eyes Declines With Aging – Evidence From 1,603 Subjects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, 550416. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.550416>
- Laillier, R., Viard, A., Caillaud, M., Duclos, H., Bejanin, A., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., & Laisney, M. (2019). Neurocognitive determinants of theory of mind across the adult lifespan. *Brain and Cognition*, *136*, 103588. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2019.103588>
- Lam, B. Y. K., Halliday, G. M., Irish, M., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2014). Longitudinal white matter changes in frontotemporal dementia subtypes. *Human Brain Mapping*, *35*(7), 3547–3557. <https://doi.org/10.1002/HBM.22420>
- Lamm, C., & Singer, T. (2010). The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Structure and Function*, *214*(5–6), 579–591. <https://doi.org/10.1007/S00429-010-0251-3>
- Larsen, J. T., McGraw, A. P., & Cacioppo, J. T. (2001). Can people feel happy and sad at the same time? *Journal of Personality and Social Psychology*, *81*(4), 684–696. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.81.4.684>
- Lavoie, M. A., Vistoli, D., Sutliff, S., Jackson, P. L., & Achim, A. M. (2016). Social representations and contextual adjustments as two distinct components of the Theory of Mind brain network: Evidence from the REMICS task. *Cortex*, *81*, 176–191. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.017>
- Le Ber, I. (2013). Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. *Revue Neurologique*, *169*(10), 811–819. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROL.2013.07.014>
- Le Ber, I., Guedj, E., Gabelle, A., Verpillat, P., Volteau, M., Thomas-Anterion, C., Decousus, M., Hannequin, D., Véra, P., Lacomblez, L., Camuzat, A., Didic, M., Puel, M., Lotterie, J. A., Golfier, V., Bernard, A. M., Vercelletto, M., Magne, C., Sellal, F., ... Dubois, B. (2006). Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, *129*(11), 3051–3065. <https://doi.org/10.1093/brain/awl288>
- Le Bouc, R., Lenfant, P., Delbeuck, X., Ravasi, L., Lebert, F., Semah, F., & Pasquier, F. (2012). My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *Brain*, *135*(10), 3026–3038. <https://doi.org/10.1093/brain/aws237>
- Le Petit, M., Desgranges, B., Eustache, F., & Laisney, M. (2019). Cognition sociale dans la démence frontotemporale et la maladie d’Alzheimer : le rôle des fonctions exécutives. *Revue de Neuropsychologie*, *11*(2), 108–116. <https://doi.org/10.1684/nrp.2019.0509>
- Lecce, S., Ceccato, I., & Cavallini, E. (2019). Investigating ToM in aging with the MASC: from accuracy to error type. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *26*(4), 541–557. <https://doi.org/10.1080/13825585.2018.1500996>
- Lee, S. E., Sias, A. C., Mandelli, M. L., Brown, J. A., Brown, A. B., Khazenzon, A. M., Vidovszky, A. A., Zanto, T. P., Karydas, A. M., Pribadi, M., Dokuru, D., Coppola, G., Geschwind, D. H., Rademakers, R., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H. J., Miller, B. L., & Seeley, W. W. (2016). Network degeneration and dysfunction in presymptomatic C9ORF72 expansion carriers. *NeuroImage. Clinical*, *14*, 286–297. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2016.12.006>
- Lettieri, G., Handjaras, G., Ricciardi, E., Leo, A., Papale, P., Betta, M., Pietrini, P., & Cecchetti, L. (2019). Emotionotopy in the human right temporo-parietal cortex. *Nature Communications*, *10*(1), 5568. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13599-z>
- Li, W., Mai, X., & Liu, C. (2014). The default mode network and social understanding of others: What do brain connectivity studies tell us. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 74.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00074>

- Li, X., Wang, K., Wang, F., Tao, Q., Xie, Y., & Cheng, Q. (2013). Aging of theory of mind: The influence of educational level and cognitive processing. *International Journal of Psychology, 48*(4), 715–727. <https://doi.org/10.1080/00207594.2012.673724>
- Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., & Hodges, J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia, 44*(6), 950–958. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.08.009>
- Lyu, D., Pappas, I., Menon, D. K., & Stamatakis, E. A. (2021). A Precuneal Causal Loop Mediates External and Internal Information Integration in the Human Brain. *Journal of Neuroscience, 41*(48), 9944–9956. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0647-21.2021>
- MacKenzie, I. R. A., Neumann, M., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Alafuzoff, I., Kril, J., Kovacs, G. G., Ghetti, B., Halliday, G., Holm, I. E., Ince, P. G., Kamphorst, W., Revesz, T., Rozemuller, A. J. M., Kumar-Singh, S., Akiyama, H., Baborie, A., Spina, S., Dickson, D. W., ... Mann, D. M. A. (2010). Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: An update. *Acta Neuropathologica, 119*(1), 1–4. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0612-2>
- Mahoney, C. J., Beck, J., Rohrer, J. D., Lashley, T., Mok, K., Shakespeare, T., Yeatman, T., Warrington, E. K., Schott, J. M., Fox, N. C., Rossor, M. N., Hardy, J., Collinge, J., Revesz, T., Mead, S., & Warren, J. D. (2012). Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: Clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain, 135*(3), 736–750. <https://doi.org/10.1093/brain/awr361>
- Mars, R. B., Neubert, F.-X., Noonan, M. P., Sallet, J., Toni, I., & Rushworth, M. F. S. (2012). On the relationship between the “default mode network” and the “social brain.” *Frontiers in Human Neuroscience, 6*, 189. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00189>
- 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), 465–485. <https://doi.org/10.1348/000712602761381358>
- McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J., & Kinch, J. (2003). TASIT: A new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation, 18*(3), 219–238. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802165>
- Mckinnon, M. C., & Moscovitch, M. (2007). Domain-general contributions to social reasoning: Theory of mind and deontic reasoning re-explored. *Cognition, 102*, 179–218. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2005.12.011>
- Meltzoff, A. N. (1999). Origins of theory of mind, cognition and communication. *Journal of Communication Disorders, 32*(4), 251–269. [https://doi.org/10.1016/S0021-9924\(99\)00009-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9924(99)00009-X)
- Mendez, M. F., Anderson, E., & Shapira, J. S. (2005). An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology, 18*(4), 193–197. <https://doi.org/10.1097/01.wnn.0000191292.17964.bb>
- Michel, C., Dricot, L., Lhommel, R., Grandin, C., Ivanoiu, A., Pillon, A., & Samson, D. (2013). Extensive left temporal pole damage does not impact on theory of mind abilities. *Journal of Cognitive Neuroscience, 25*(12), 2025–2046. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00488
- Miller, S. A. (2009). Children’s Understanding of Second-Order Mental States. *Psychological Bulletin, 135*(5), 749–773. <https://doi.org/10.1037/a0016854>
- Mitchell, J. P. (2006). Mentalizing and Marr: an information processing approach to the study of social cognition. *Brain Research, 1079*(1), 66–75. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2005.12.113>
- Mitchell, J. P. (2009). Social psychology as a natural kind. *Trends in Cognitive Sciences, 13*(6), 246–251.

<https://doi.org/10.1016/J.TICS.2009.03.008>

- Mitchell, J. P., Banaji, M. R., & Macrae, C. N. (2005). The link between social cognition and self-referential thought in the medial prefrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(8), 1306–1315. <https://doi.org/10.1162/0898929055002418>
- Mitchell, J. P., Currie, G., & Ziegler, F. (2009). Two routes to perspective: Simulation and rule-use as approaches to mentalizing. *British Journal of Developmental Psychology*, *27*(3), 513–543. <https://doi.org/10.1348/026151008X334737>
- Mitchell, J. P., Macrae, C. N., & Banaji, M. R. (2005). Forming impressions of people versus inanimate objects: social-cognitive processing in the medial prefrontal cortex. *NeuroImage*, *26*(1), 251–257. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.01.031>
- Mitchell, J. P., Macrae, C. N., & Banaji, M. R. (2006). Dissociable Medial Prefrontal Contributions to Judgments of Similar and Dissimilar Others. *Neuron*, *50*(4), 655–663. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.03.040>
- Molenberghs, P., Brander, C., Mattingley, J. B., & Cunnington, R. (2010). The role of the superior temporal sulcus and the mirror neuron system in imitation. *Human Brain Mapping*, *31*(9), 1316–1326. <https://doi.org/10.1002/hbm.20938>
- 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>
- Molenberghs, P., Johnson, H., Henry, J. D., & Mattingley, J. B. (2016). Understanding the minds of others: A neuroimaging meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *65*, 276–291. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.020>
- Molnar-Szakacs, I., & Uddin, L. Q. (2013). Self-processing and the default mode network: Interactions with the mirror neuron system. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 571. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00571>
- Montembeault, M., Sayah, S., Rinaldi, D., Le Toullec, B., Bertrand, A., Funkiewiez, A., Saracino, D., Camuzat, A., Couratier, P., Chouly, M., Hannequin, D., Aubier-Girard, C., Pasquier, F., Delbeuck, X., Colliot, O., Batrancourt, B., Azuar, C., Lévy, R., Dubois, B., ... Migliaccio, R. (2020). Cognitive inhibition impairments in presymptomatic C9orf72 carriers. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *91*(4), 366–372. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2019-322242>
- Moran, J. M. (2013). Lifespan development: The effects of typical ageing on theory of mind. *Behavioural Brain Research*, *237*, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.020>
- Moran, J. M., Jolly, E., & Mitchell, J. P. (2012). Social-cognitive deficits in normal aging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(16), 5553–5561. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5511-11.2012>
- Morriss, J., Bell, T., Biagi, N., Johnstone, T., & van Reekum, C. M. (2022). Intolerance of uncertainty is associated with heightened responding in the prefrontal cortex during cue-signalled uncertainty of threat. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *22*(1), 88–98. <https://doi.org/10.3758/S13415-021-00932-7/FIGURES/5>
- Mukamel, R., Ekstrom, A. D., Kaplan, J., Iacoboni, M., & Fried, I. (2010). Single-Neuron Responses in Humans during Execution and Observation of Actions. *Current Biology: CB*, *20*(8), 750–756. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.02.045>
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., & Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*(6), 1546–1554.

<https://doi.org/10.1212/WNL.51.6.1546>

- Northoff, G., Heinzel, A., de Greck, M., Bermpohl, F., Dobrowolny, H., & Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain-A meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage*, *31*(1), 440–457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.002>
- Ogawa, A., & Kameda, T. (2020). Dissociable roles of left and right temporoparietal junction in strategic competitive interaction. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *14*(10), 1037–1048. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz082>
- Olson, I. R., McCoy, D., Klobusicky, E., & Ross, L. A. (2013). Social cognition and the anterior temporal lobes: A review and theoretical framework. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(2), 123–133. <https://doi.org/10.1093/scan/nss119>
- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The enigmatic temporal pole: A review of findings on social and emotional processing. *Brain*, *130*(7), 1718–1731. <https://doi.org/10.1093/brain/awm052>
- Otti, A., Wohlschlaeger, A. M., & Noll-Hussong, M. (2015). Is the medial prefrontal cortex necessary for theory of mind? *PLoS ONE*, *10*(8), e0135912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135912>
- Özdem, C., Brass, M., Schippers, A., Van der Cruyssen, L., & Van Overwalle, F. (2019). The neural representation of mental beliefs held by two agents. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *19*(6), 1433–1443. <https://doi.org/10.3758/S13415-019-00714-2/FIGURES/3>
- Palomero-Gallagher, N., Eickhoff, S. B., Hoffstaedter, F., Schleicher, A., Mohlberg, H., Vogt, B. A., Amunts, K., & Zilles, K. (2015). Functional organization of human subgenual cortical areas: Relationship between architectonical segregation and connectional heterogeneity. *NeuroImage*, *115*, 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.053>
- Panman, J. L., Jiskoot, L. C., Bouts, M. J. R. J., Meeter, L. H. H., van der Ende, E. L., Poos, J. M., Feis, R. A., Kievit, A. J. A., van Minkelen, R., Dopper, E. G. P., Rombouts, S. A. R. B., van Swieten, J. C., & Papma, J. M. (2019). Gray and white matter changes in presymptomatic genetic frontotemporal dementia: a longitudinal MRI study. *Neurobiology of Aging*, *76*, 115–124. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2018.12.017>
- Papma, J. M., Jiskoot, L. C., Panman, J. L., Dopper, E. G., Den Heijer, T., Donker Kaat, L., Pijnenburg, Y. A. L., Meeter, L. H., Van Minkelen, R., Rombouts, S. A. R. B., & Van Swieten, J. C. (2017). Cognition and gray and white matter characteristics of presymptomatic C9orf72 repeat expansion. *Neurology*, *89*(12), 1256–1264. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004393>
- Park, B. K., Fareri, D., Delgado, M., & Young, L. (2021). The role of right temporoparietal junction in processing social prediction error across relationship contexts. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *16*(8), 772–781. <https://doi.org/10.1093/SCAN/NSAA072>
- Patel, G. H., Sestieri, C., & Corbetta, M. (2019). The evolution of the temporoparietal junction and posterior superior temporal sulcus. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *118*, 38–50. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEXX.2019.01.026>
- Pelphrey, K. A., & Morris, J. P. (2006). Brain Mechanisms for Interpreting the Actions of Others From Biological-Motion Cues. *Current Directions in Psychological Science*, *15*(3), 136–140. <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2006.00423.x>
- Pelphrey, K. A., Singerman, J. D., Allison, T., & McCarthy, G. (2003). Brain activation evoked by perception of gaze shifts: The influence of context. *Neuropsychologia*, *41*(2), 156–170. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00146-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00146-X)
- Perner, J., & Wimmer, H. (1985). “John thinks that Mary thinks that...” attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, *39*(3), 437–471. [https://doi.org/10.1016/0022-0965\(85\)90051-7](https://doi.org/10.1016/0022-0965(85)90051-7)

- Perrett, D. I., Harries, M. H., Bevan, R., Thomas, S., Benson, P. J., Mistlin, A. J., Chitty, A. J., Hietanen, J. K., & Ortega, J. E. (1989). Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. *Journal of Experimental Biology*, *146*, 87–113. <https://doi.org/10.1242/jeb.146.1.87>
- Petrini, K., Piwek, L., Crabbe, F., Pollick, F. E., & Garrod, S. (2014). Look at those two!: The precuneus role in unattended third-person perspective of social interactions. *Human Brain Mapping*, *35*(10), 5190–5203. <https://doi.org/10.1002/hbm.22543>
- Pfeifer, J. H., Iacoboni, M., Mazziotta, J. C., & Dapretto, M. (2008). Mirroring others' emotions relates to empathy and interpersonal competence in children. *NeuroImage*, *39*(4), 2076–2085. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.032>
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: Diagnosis, clinical staging, and management. *The Lancet Neurology*, *10*(2), 162–172. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70299-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70299-4)
- Pobric, G., Ralph, M. A. L., & Zahn, R. (2016). Hemispheric specialization within the superior anterior temporal cortex for social and nonsocial concepts. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *28*(3), 351–360. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00902
- Poletti, M., Enrici, I., & Adenzato, M. (2012). Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(9), 2147–2164. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.004>
- Poos, J. M., Moore, K. M., Nicholas, J., Russell, L. L., Peakman, G., Convery, R. S., Jiskoot, L. C., van der Ende, E., van den Berg, E., Papma, J. M., Seelaar, H., Pijnenburg, Y. A. L., Moreno, F., Sanchez-Valle, R., Borroni, B., Laforce, R., Masellis, M., Tartaglia, C., Graff, C., ... Genetic FTD Initiative (GENFI). (2022). Cognitive composites for genetic frontotemporal dementia: GENFI-Cog. *Alzheimer's Research and Therapy*, *14*(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00958-0>
- Poos, J. M., Russell, L. L., Peakman, G., Bocchetta, M., Greaves, C. V., Jiskoot, L. C., van der Ende, E. L., Seelaar, H., Papma, J. M., van den Berg, E., Pijnenburg, Y. A. L., Borroni, B., Sanchez-Valle, R., Moreno, F., Laforce, R., Graff, C., Synofzik, M., Galimberti, D., Rowe, J. B., ... Genetic FTD Initiative (GENFI). (2021). Impairment of episodic memory in genetic frontotemporal dementia: A GENFI study. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, *13*(1), e12185. <https://doi.org/10.1002/DAD2.12185>
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., Sheese, B. E., & Tang, Y. (2007). The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *7*(4), 391–395. <https://doi.org/10.3758/CABN.7.4.391>
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, *1*(4), 515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Premi, E., Cauda, F., Gasparotti, R., Diano, M., Archetti, S., Padovani, A., & Borroni, B. (2014). Multimodal fMRI Resting-State Functional Connectivity in Granulin Mutations: The Case of Fronto-Parietal Dementia. *PLoS ONE*, *9*(9), e106500. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0106500>
- Preuss, T. M., & Wise, S. P. (2021). Evolution of prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *47*(1), 3–19. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01076-5>
- Puce, A., & Perrett, D. (2003). Electrophysiology and brain imaging of biological motion. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *358*(1431), 435–445. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1221>
- Quesque, F., & Brass, M. (2019). The Role of the Temporoparietal Junction in Self-Other Distinction. *Brain Topography*, *32*(6), 943–955. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00737-5>
- Quoidbach, J., Gruber, J., Mikolajczak, M., Kogan, A., Kotsou, I., & Norton, M. I. (2014). Emodiversity and the

emotional ecosystem. *Journal of Experimental Psychology: General*, 143(6), 2057–2065. <https://doi.org/10.1037/A0038025>

- Qureshi, A. W., Bretherton, L., Marsh, B., & Monk, R. L. (2020). Stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex impacts conflict resolution in Level-1 visual perspective taking. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 20(3), 565–574. <https://doi.org/10.3758/s13415-020-00786-5>
- Rademakers, R., Neumann, M., & MacKenzie, I. R. (2012). Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nature Reviews Neurology*, 8(8), 423–434. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.117>
- Ramanan, S., de Souza, L. C., Moreau, N., Sarazin, M., Teixeira, A. L., Allen, Z., Guimarães, H. C., Caramelli, P., Dubois, B., Hornberger, M., & Bertoux, M. (2017). Determinants of theory of mind performance in Alzheimer's disease: A data-mining study. *Cortex*, 88, 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.11.014>
- Rankin, K. P., Baldwin, E., Pace-Savitsky, C., & Kramer, J. H. (2005). Self awareness and personality change in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 632–639. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.042879>
- 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), 2945–2956. <https://doi.org/10.1093/brain/awl254>
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G. P., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M.-L., Rosen, H., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Redcay, E., & Schilbach, L. (2019). Using second-person neuroscience to elucidate the mechanisms of social interaction. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(8), 495–505. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0179-4>
- Reiter, A. M. F., Diaconescu, A. O., Eppinger, B., & Li, S. C. (2021). Human aging alters social inference about others' changing intentions. *Neurobiology of Aging*, 103, 98–108. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2021.01.034>
- Reiter, A. M. F., Kanske, P., Eppinger, B., & Li, S. C. (2017). The Aging of the Social Mind-Differential Effects on Components of Social Understanding. *Scientific Reports*, 7(1), 11046. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10669-4>
- Renton, A. E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J. R., Schymick, J. C., Laaksovirta, H., van Swieten, J. C., Myllykangas, L., Kalimo, H., Paetau, A., Abramzon, Y., Remes, A. M., Kaganovich, A., Scholz, S. W., Duckworth, J., Ding, J., Harmer, D. W., ... Traynor, B. J. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72(2), 257–268. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2011.09.010>
- Rittman, T., Borchert, R., Jones, S., van Swieten, J., Borroni, B., Galimberti, D., Masellis, M., Tartaglia, M. C., Graff, C., Tagliavini, F., Frisoni, G. B., Laforce, R., Finger, E., Mendonça, A., Sorbi, S., Rohrer, J. D., Rowe, J. B., & Genetic FTD Initiative (GENFI). (2019). Functional network resilience to pathology in presymptomatic genetic frontotemporal dementia. *Neurobiology of Aging*, 77, 169–177. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2018.12.009>
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169–192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230>
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research*, 3(2), 131–141. [https://doi.org/10.1016/0926-6410\(95\)00038-0](https://doi.org/10.1016/0926-6410(95)00038-0)

- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2004). Cortical Mechanisms Subserving Object Grasping, Action Understanding, and Imitation. In *The cognitive neurosciences* (pp. 427–440). Boston Review.
- Rizzolatti, G., & Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron*, *31*(6), 889–901. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00423-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00423-8)
- Rohrer, J. D. (2012). Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1822*(3), 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.07.014>
- Rohrer, J. D., Nicholas, J. M., Cash, D. M., van Swieten, J., Dopper, E., Jiskoot, L., van Minkelen, R., Rombouts, S. A., Cardoso, M. J., Clegg, S., Espak, M., Mead, S., Thomas, D. L., De Vita, E., Masellis, M., Black, S. E., Freedman, M., Keren, R., MacIntosh, B. J., ... Binetti, G. (2015). Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *The Lancet. Neurology*, *14*(3), 253–262. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70324-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70324-2)
- Rohrer, J. D., Ridgway, G. R., Modat, M., Ourselin, S., Mead, S., Fox, N. C., Rossor, M. N., & Warren, J. D. (2010). Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *NeuroImage*, *53*(3), 1070–1076. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.12.088>
- Ross, L. A., & Olson, I. R. (2010). Social cognition and the anterior temporal lobes. *NeuroImage*, *49*(4), 3452–3462. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.012>
- Rusch, T., Steixner-Kumar, S., Doshi, P., Spezio, M., & Gläscher, J. (2020). Theory of mind and decision science: Towards a typology of tasks and computational models. *Neuropsychologia*, *146*, 107488. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107488>
- Rushworth, M. F. S., Noonan, M. A. P., Boorman, E. D., Walton, M. E., & Behrens, T. E. (2011). Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron*, *70*(6), 1054–1069. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2011.05.014>
- Russell, L. L., Greaves, C. V., Bocchetta, M., Nicholas, J., Convery, R. S., Moore, K., Cash, D. M., van Swieten, J., Jiskoot, L., Moreno, F., Sanchez-Valle, R., Borroni, B., Laforce, R., Masellis, M., Tartaglia, M. C., Graff, C., Rotondo, E., Galimberti, D., Rowe, J. B., ... Genetic FTD Initiative (GENFI). (2020). Social cognition impairment in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort. *Cortex*, *133*, 384–398. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2020.08.023>
- Salmon, E., Garraux, G., Delbeuck, X., Collette, F., Kalbe, E., Zuendorf, G., Perani, D., Fazio, F., & Herholz, K. (2003). Predominant ventromedial frontopolar metabolic impairment in frontotemporal dementia. *NeuroImage*, *20*(1), 435–440. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00346-X](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00346-X)
- Salmon, E., Kerrouche, N., Herholz, K., Perani, D., Holthoff, V., Beuthien-Baumann, B., Degueldre, C., Lemaire, C., Luxen, A., Baron, J. C., Collette, F., & Garraux, G. (2006). Decomposition of metabolic brain clusters in the frontal variant of frontotemporal dementia. *NeuroImage*, *30*(3), 871–878. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.10.016>
- Samson, A. C., Hempelmann, C. F., Huber, O., & Zysset, S. (2009). Neural substrates of incongruity-resolution and nonsense humor. *Neuropsychologia*, *47*(4), 1023–1033. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2008.10.028>
- Samson, D. (2009). Reading other people's mind: Insights from neuropsychology. *Journal of Neuropsychology*, *3*(1), 3–16. <https://doi.org/10.1348/174866408X377883>
- Samson, D., Apperly, I. A., Chiavarino, C., & Humphreys, G. W. (2004). Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nature Neuroscience*, *7*(5), 499–500. <https://doi.org/10.1038/nn1223>
- 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(11), 2561–2569. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.013>
- Samson, D., Apperly, I. A., Kathirgamanathan, U., & Humphreys, G. W. (2005). Seeing it my way: A case of a selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain*, 128(5), 1102–1111. <https://doi.org/10.1093/brain/awh464>
- Sandoz, M., Démonet, J. F., & Fossard, M. (2014). Theory of mind and cognitive processes in aging and Alzheimer type dementia: A systematic review. *Aging and Mental Health*, 18(7), 815–827. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.899974>
- Satpute, A. B., & Lieberman, M. D. (2006). Integrating automatic and controlled processes into neurocognitive models of social cognition. *Brain Research*, 1079(1), 86–97. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.005>
- Saxe, R., & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people: The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind.” *NeuroImage*, 19(4), 1835–1842. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00230-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00230-1)
- Saxe, R., & Powell, L. J. (2006). It’s the thought that counts: Specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychological Science*, 17(8), 692–699. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01768.x>
- Saxe, R., Schulz, L. E., & Jiang, Y. V. (2006). Reading minds versus following rules: dissociating theory of mind and executive control in the brain. *Social Neuroscience*, 1(3–4), 284–298. <https://doi.org/10.1080/17470910601000446>
- Saxe, R., & Wexler, A. (2005). Making sense of another mind: The role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia*, 43(10), 1391–1399. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.02.013>
- Schilbach, L. (2015). The Neural Correlates of Social Cognition and Social Interaction. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, 3, 159–164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00172-X>
- Schilbach, L., Eickhoff, S. B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G. R., & Vogeley, K. (2008). Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the “default system” of the brain. *Consciousness and Cognition*, 17(2), 457–467. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2008.03.013>
- Schroeter, M. L., Raczka, K., Neumann, J., & von Cramon, D. Y. (2008). Neural networks in frontotemporal dementia--a meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 29(3), 418–426. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2006.10.023>
- Schurz, M., Maliske, L., & Kanske, P. (2020). Cross-network interactions in social cognition: A review of findings on task related brain activation and connectivity. *Cortex*, 130, 142–157. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.05.006>
- Schurz, M., & Perner, J. (2015). An evaluation of neurocognitive models of theory of mind. *Frontiers in Psychology*, 6, 1610. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2015.01610/BIBTEX>
- 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>
- Schurz, M., Tholen, M. G., Perner, J., Mars, R. B., & Sallet, J. (2017). Specifying the brain anatomy underlying temporo-parietal junction activations for theory of mind: A review using probabilistic atlases from different imaging modalities. *Human Brain Mapping*, 38(9), 4788–4805. <https://doi.org/10.1002/hbm.23675>
- Schuwerk, T., Döhnell, K., Sodian, B., Keck, I. R., Rupprecht, R., & Sommer, M. (2014). Functional activity and effective connectivity of the posterior medial prefrontal cortex during processing of incongruent mental states. *Human Brain Mapping*, 35(7), 2950–2965. <https://doi.org/10.1002/HBM.22377>

- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Seeley, W. W., Zhou, J., & Kim, E. J. (2012). Frontotemporal dementia: what can the behavioral variant teach us about human brain organization? *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 18(4), 373–385. <https://doi.org/10.1177/1073858411410354>
- Serrani, D. (2011). Frontotemporal dementia Déficit em Teoria da Mente avaliada com Teste de Happé. *Revista Neurociências*, 19(3), 413–422. <https://doi.org/10.34024/RNC.2011.V19.8346>
- Shamay-Tsoory, S. G. (2011). The neural bases for empathy. *Neuroscientist*, 17(1), 18–24. <https://doi.org/10.1177/1073858410379268>
- Shamay-Tsoory, S. G., & Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia*, 45(13), 3054–3067. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.021>
- Shamay-Tsoory, S. G., 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(3), 617–627. <https://doi.org/10.1093/brain/awn279>
- Shi, Z., & Burr, D. (2016). Predictive coding of multisensory timing. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 8, 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.014>
- Silani, G., Lamm, C., Ruff, C. C., & Singer, T. (2013). Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. *Journal of Neuroscience*, 33(39), 15466–15476. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1488-13.2013>
- 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(5661), 1157–1162. <https://doi.org/10.1126/science.1093535>
- Slessor, G., Phillips, L. H., & Bull, R. (2007). Exploring the Specificity of Age-Related Differences in Theory of Mind Tasks. *Psychology and Aging*, 22(3), 639–643. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.3.639>
- Snowden, J. S., Adams, J., Harris, J., Thompson, J. C., Rollinson, S., Richardson, A., Jones, M., Neary, D., Mann, D. M., & Pickering-Brown, S. (2015). Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 16(7–8), 497–505. <https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1074700>
- Snowden, J. S., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z. C., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70(3), 323–332. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.3.323>
- Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., Foster, J., Happé, F. G. E., & Neary, D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington’s disease. *Neuropsychologia*, 41(6), 688–701. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00221-x](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00221-x)
- Sowden, S., & Catmur, C. (2015). The role of the right temporoparietal junction in the control of imitation. *Cerebral Cortex*, 25(4), 1107–1113. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht306>
- Sperduti, M., Guionnet, S., Fossati, P., & Nadel, J. (2014). Mirror neuron system and mentalizing system connect during online social interaction. *Cognitive Processing*, 15(3), 307–316. <https://doi.org/10.1007/s10339-014-0600-x>
- Spreng, R. N., & Turner, G. R. (2021). From exploration to exploitation: a shifting mental mode in late life development. *Trends in Cognitive Sciences*, 25(12), 1058–1071. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.09.001>

- Sproten, A., Diener, C., Fiebach, C., & Schwier, C. (2010). Aging and decision making: How aging affects decisions under uncertainty. *Discussion Paper Series, No. 508, University of Heidelberg, Department of Economics, Heidelberg*. <https://doi.org/10.11588/heidok.00011361>
- Spunt, R. P., & Lieberman, M. (2014). Automaticity, Control, and the Social Brain. In J. W. Sherman, B. Gawronski, & Y. Trope (Eds.), *Dual-process theories of the social mind* (pp. 279–296). The Guilford Press.
- Spunt, R. P., & Lieberman, M. D. (2012a). An integrative model of the neural systems supporting the comprehension of observed emotional behavior. *NeuroImage*, *59*(3), 3050–3059. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.005>
- Spunt, R. P., & Lieberman, M. D. (2012b). Dissociating modality-specific and supramodal neural systems for action understanding. *Journal of Neuroscience*, *32*(10), 3575–3583. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5715-11.2012>
- Spunt, R. P., & Lieberman, M. D. (2013). The Busy Social Brain: Evidence for Automaticity and Control in the Neural Systems Supporting Social Cognition and Action Understanding. *Psychological Science*, *24*(1), 80–86. <https://doi.org/10.1177/0956797612450884>
- Steinbeis, N. (2016). The role of self–other distinction in understanding others’ mental and emotional states: neurocognitive mechanisms in children and adults. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1686), 20150074. <https://doi.org/10.1098/RSTB.2015.0074>
- Steinbeis, N., Bernhardt, B. C., & Singer, T. (2015). Age-related differences in function and structure of rSMG and reduced functional connectivity with DLPFC explains heightened emotional egocentricity bias in childhood. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(2), 302–310. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu057>
- Steinbeis, N., & Singer, T. (2014). Projecting my envy onto you: Neurocognitive mechanisms of an offline emotional egocentricity bias. *NeuroImage*, *102 Pt 2*, 370–380. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.08.007>
- Stietz, J., Jauk, E., Krach, S., & Kanske, P. (2019). Dissociating empathy from perspective-taking: Evidence from intra- And inter-individual differences research. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 126. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00126>
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(5), 640–656. <https://doi.org/10.1162/089892998562942>
- Stone, V. E., & Gerrans, P. (2006a). Does the normal brain have a theory of mind? *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(1), 3–4. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2005.11.010>
- Stone, V. E., & Gerrans, P. (2006b). What’s domain-specific about theory of mind? *Social Neuroscience*, *1*(3–4), 309–319. <https://doi.org/10.1080/17470910601029221>
- 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. <https://doi.org/10.2147/NDT.S158996>
- Synn, A., Mothakunnel, A., Kumfor, F., Chen, Y., Piguet, O., Hodges, J. R., & Irish, M. (2017). Mental States in Moving Shapes: Distinct Cortical and Subcortical Contributions to Theory of Mind Impairments in Dementia. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *61*(2), 521–535. <https://doi.org/10.3233/JAD-170809>
- Tei, S., Fujino, J., Kawada, R., Jankowski, K. F., Kauppi, J.-P., van den Bos, W., Abe, N., Sugihara, G., Miyata, J., Murai, T., & Takahashi, H. (2017). Collaborative roles of Temporoparietal Junction and Dorsolateral Prefrontal Cortex in Different Types of Behavioural Flexibility. *Scientific Reports*, *7*(1), 6415. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06662-6>
- Thornton, M. A., & Tamir, D. I. (2017). Mental models accurately predict emotion transitions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(23), 5982–5987.

<https://doi.org/10.1073/PNAS.1616056114>

- Todorov, A., Harris, L. T., & Fiske, S. T. (2006). Toward socially inspired social neuroscience. *Brain Research*, *1079*(1), 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.114>
- 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*(2), 342–349. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.031>
- Trampe, D., Quoidbach, J., & Taquet, M. (2015). Emotions in everyday life. *PLoS ONE*, *10*(12), e0145450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145450>
- Trudel, N., Scholl, J., Klein-Flügge, M. C., Fouragnan, E., Tankelevitch, L., Wittmann, M. K., & Rushworth, M. F. S. (2021). Polarity of uncertainty representation during exploration and exploitation in ventromedial prefrontal cortex. *Nature Human Behaviour*, *5*(1), 83–98. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0929-3>
- Tsvetanov, K. A., Gazzina, S., Jones, P. S., van Swieten, J., Borroni, B., Sanchez-Valle, R., Moreno, F., Laforce, R., Graff, C., Synofzik, M., Galimberti, D., Masellis, M., Tartaglia, M. C., Finger, E., Vandenberghe, R., de Mendonça, A., Tagliavini, F., Santana, I., Ducharme, S., ... Genetic FTD Initiative (GENFI). (2021). Brain functional network integrity sustains cognitive function despite atrophy in presymptomatic genetic frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *17*(3), 500–514. <https://doi.org/10.1002/ALZ.12209>
- Uddin, L. Q., Iacoboni, M., Lange, C., & Keenan, J. P. (2007). The self and social cognition: The role of cortical midline structures and mirror neurons. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(4), 153–157. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.01.001>
- Uddin, L. Q., Molnar-Szakacs, I., Zaidel, E., & Iacoboni, M. (2006). rTMS to the right inferior parietal lobule disrupts self-other discrimination. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *1*(1), 65–71. <https://doi.org/10.1093/scan/nsl003>
- Van den Stock, J., & Kumfor, F. (2019). Behavioural variant frontotemporal dementia: At the interface of interoception, emotion and social cognition? *Cortex*, *115*, 335–340. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.08.013>
- Van der Meer, L., Groenewold, N. A., Nolen, W. A., Pijnenborg, M., & Aleman, A. (2011). Inhibit yourself and understand the other: Neural basis of distinct processes underlying theory of mind. *NeuroImage*, *56*(4), 2364–2374. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.053>
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *30*(3), 829–858. <https://doi.org/10.1002/hbm.20547>
- Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: A meta-analysis. *NeuroImage*, *48*(3), 564–584. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.009>
- van Veluw, S. J., & Chance, S. A. (2014). Differentiating between self and others: An ALE meta-analysis of fMRI studies of self-recognition and theory of mind. *Brain Imaging and Behavior*, *8*(1), 24–38. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9266-8>
- Vander Wyk, B. C., Hudac, C. M., Carter, E. J., Sobel, D. M., & Pelphrey, K. A. (2009). Action understanding in the superior temporal sulcus region. *Psychological Science*, *20*(6), 771–777. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02359.x>
- Vander Wyk, B. C., Voos, A., & Pelphrey, K. A. (2012). Action representation in the superior temporal sulcus in children and adults: An fMRI study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *2*(4), 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2012.04.004>
- Volz, K. G., Schubotz, R. I., & Von Cramon, D. Y. (2003). Predicting events of varying probability: uncertainty

- investigated by fMRI. *NeuroImage*, *19*(2), 271–280. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00122-8](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00122-8)
- Wagner, D. D., Haxby, J. V., & Heatherton, T. F. (2012). The Representation of Self and Person Knowledge in the Medial Prefrontal Cortex. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*, *3*(4), 451–470. <https://doi.org/10.1002/WCS.1183>
- Walhout, R., Schmidt, R., Westeneng, H. J., Verstraete, E., Seelen, M., Van Rheezen, W., De Reus, M. A., Van Es, M. A., Hendrikse, J., Veldink, J. H., Van Den Heuvel, M. P., & Van Den Berg, L. H. (2015). Brain morphologic changes in asymptomatic C9orf72 repeat expansion carriers. *Neurology*, *85*(20), 1780–1788. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002135>
- Wen, J., Zhang, H., Alexander, D. C., Durrleman, S., Routier, A., Rinaldi, D., Houot, M., Couratier, P., Hannequin, D., Pasquier, F., Zhang, J., Colliot, O., Le Ber, I., & Bertrand, A. (2019). Neurite density is reduced in the presymptomatic phase of C9orf72 disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *90*(4), 387–394. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2018-318994>
- Whitwell, J. L., Boeve, B. F., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Baker, M. C., DeJesus-Hernandez, M., Knopman, D. S., Wszolek, Z. K., Petersen, R. C., Rademakers, R., Jack, C. R., & Josephs, K. A. (2015). Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *European Journal of Neurology*, *22*(5), 745–752. <https://doi.org/10.1111/ENE.12675>
- Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Boeve, B. F., Senjem, M. L., Gunter, J. L., DeJesus-Hernandez, M., Rutherford, N. J., Baker, M., Knopman, D. S., Wszolek, Z. K., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Petersen, R. C., Rademakers, R., Jack, C. R., & Josephs, K. A. (2012). Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain: A Journal of Neurology*, *135*(Pt 3), 794–806. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWS001>
- Wilson, N. A., Ahmed, R. M., Hodges, J. R., Piguet, O., & Irish, M. (2020). Constructing the social world: Impaired capacity for social simulation in dementia. *Cognition*, *202*, 104321. <https://doi.org/10.1016/J.COGNITION.2020.104321>
- Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, *13*(1), 103–128. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(83\)90004-5](https://doi.org/10.1016/0010-0277(83)90004-5)
- Wu, Q., Chang, C. F., Xi, S., Huang, I. W., Liu, Z., Juan, C. H., Wu, Y., & Fan, J. (2015). A critical role of temporoparietal junction in the integration of top-down and bottom-up attentional control. *Human Brain Mapping*, *36*(11), 4317–4333. <https://doi.org/10.1002/hbm.22919>
- Yanagisawa, H., Kawamata, O., & Ueda, K. (2019). Modeling emotions associated with novelty at variable uncertainty levels: A bayesian approach. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *13*(2). <https://doi.org/10.3389/FNCOM.2019.00002/FULL>
- Yıldırım, 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. <https://doi.org/10.1080/13825585.2019.1602706>
- Yokoyama, J. S., & Rosen, H. J. (2012). Neuroimaging features of C9ORF72 expansion. *Alzheimer's Research & Therapy*, *4*(6), 45. <https://doi.org/10.1186/ALZRT148>
- Yoshida, W., & Ishii, S. (2006). Resolution of Uncertainty in Prefrontal Cortex. *Neuron*, *50*(5), 781–789. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.05.006>
- Yoshida, W., Seymour, B., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2010). Neural mechanisms of belief inference during cooperative games. *Journal of Neuroscience*, *30*(32), 10744–10751. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5895-09.2010>
- Zahn, R., Moll, J., Krueger, F., Huey, E. D., Garrido, G., & Grafman, J. (2007). Social concepts are represented in the superior anterior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*

States of America, 104(15), 6430–6435. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607061104>

- Zahn, R., Moll, J., Paiva, M., Garrido, G., Krueger, F., Huey, E. D., & Grafman, J. (2009). The neural basis of human social values: Evidence from functional MRI. *Cerebral Cortex*, 19(2), 276–283. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn080>
- Zeng, Y., Zhao, Y., Zhang, T., Zhao, D., Zhao, F., & Lu, E. (2020). A Brain-Inspired Model of Theory of Mind. *Frontiers in Neurorobotics*, 14, 60. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2020.00060>
- Zhang, L., & Gläscher, J. (2020). A brain network supporting social influences in human decision-making. *Science Advances*, 6(34), eabb4159. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb4159>
- Zucker, N. L., Green, S., Morris, J. P., Kragel, P., Pelphrey, K. A., Bulik, C. M., & Labar, K. S. (2011). Hemodynamic Signals Of Mixed Messages During A Social Exchange. *Neuroreport*, 22(9), 413–418. <https://doi.org/10.1097/WNR.0B013E3283455C23>

Annexes

1 Annexe 1 : Article publié en premier auteur

Le Petit, M., Desgranges, B., Eustache, F. & Laisney, M. (2019). Cognition sociale dans la démence frontotemporale et la maladie d'Alzheimer : le rôle des fonctions exécutives. *Revue de neuropsychologie*, 11, 108-116. <https://doi.org/10.1684/nrp.2019.0509>

Cognition sociale dans la démence frontotemporale et la maladie d'Alzheimer : le rôle des fonctions exécutives

Social cognition in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: the role of the executive functions

Marine Le Petit, Béatrice Desgranges, Francis Eustache, Mickaël Laisney

Normandie université, UniCaen, PSL université Paris, EPHE, Inserm, Unité 1077
Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine,
2, rue des Rochambelles,
14032 Caen cedex CS, France
<mickael.laisney@ephe.psl.eu>

Pour citer cet article : Le Petit M, Desgranges B, Eustache F, Laisney M. Cognition sociale dans la démence frontotemporale et la maladie d'Alzheimer : le rôle des fonctions exécutives. *Rev Neuropsychol* 2019 ; 11 (2) : 108-16 doi:10.1684/nrp.2019.0509

Résumé

La cognition sociale désigne l'ensemble des processus cognitifs permettant de comprendre les individus et leurs interactions, et d'adapter son comportement lors de relations sociales. Elle comprend une multitude d'habiletés, de la perception d'un stimulus à la prise de décision en contexte social, reposant sur des processus automatiques et non conscients ou contrôlés et volontaires. La démence frontotemporale (DFT) et la maladie d'Alzheimer (MA) sont deux pathologies neurodégénératives caractérisées par une atteinte de la cognition sociale, ainsi que par des troubles exécutifs. Dans ces pathologies, l'atrophie des aires cérébrales inclut des régions dont l'implication dans la cognition sociale et/ou les fonctions exécutives a été montrée. C'est pourquoi de nombreuses études se sont intéressées aux altérations de la cognition sociale dans ces pathologies. Cependant, le lien entre la cognition sociale et les autres fonctions cognitives, notamment les fonctions exécutives, mérite d'être clarifié dans la DFT et la MA. Cet article propose une revue de la littérature concernant les différents processus incriminés dans les habiletés de cognition sociale dans ces deux pathologies, en s'intéressant plus précisément aux interactions avec les fonctions exécutives.

Mots clés : cognition sociale • théorie de l'esprit • fonctions exécutives • maladie d'Alzheimer • démence frontotemporale

Abstract

Social cognition refers to all of the cognitive processes that allow us to understand others and their interactions and to adapt our own behavior in social relationships. It includes multiple abilities, from the perception of a stimulus to decision-making in a social context, relying on processes ranging from the unconscious and involuntary to the voluntary and intentional. Frontotemporal dementia (FTD) and Alzheimer's disease (AD) are two neurodegenerative diseases characterized by social cognition impairment and executive dysfunction. Moreover, atrophy of areas of the brain due to these diseases include regions involved in social cognition and/or executive functions. This is why several studies have investigated social cognition deficits in FTD and AD. However, the relationship between social cognition and other cognitive functions in these diseases, including executive functions, is still unclear. This paper offers a review of the literature concerning processes involved in social cognitive abilities within the scope of FTD and AD. More precisely, the relative involvement of executive functions in various social abilities will be addressed.

Correspondance :
M. Laisney

Key words: social cognition • theory of mind • executive functions • Alzheimer's disease • frontotemporal dementia

■ La cognition sociale : un ensemble de processus

Les relations sociales constituent un élément clé de l'équilibre de nos sociétés. Des relations sociales efficaces dans des situations variées requièrent des comportements complexes qui reposent sur le sens donné à nos actes et à ceux d'autrui. Le traitement des stimuli pertinents pour comprendre les individus et leurs interactions définit la cognition sociale [1]. Celle-ci comprend un ensemble d'habiletés employées de façon implicite ou explicite, permettant la perception, la représentation et l'interprétation de ces stimuli ainsi que des processus de régulation de ces habiletés [2]. La cognition sociale regroupe ainsi des processus de bas niveau, relativement automatiques, inconscients et indépendants de la charge cognitive mais peu flexibles et des traitements de plus haut niveau, contrôlés, conscients mais flexibles [3]. Même si ce constat est unanime, il existe peu de consensus entre les auteurs sur les processus qui peuvent être distingués et sur leurs relations [1].

Parmi les processus impliqués dans la cognition sociale, des processus attentionnels et perceptifs relatifs aux traitements d'indices sociaux tels que les positions et les mouvements du corps, le ton de la voix, les traits du visage ou encore la direction du regard permettent de percevoir et de se représenter les comportements sociaux. Comprendre les individus et leurs interactions nécessite de les considérer comme des agents sensibles porteurs de croyances, d'intentions, de désirs et d'émotions. Le fait d'imputer des états mentaux à soi et à autrui est appelé théorie de l'esprit (TDE). La TDE est une habileté complexe qui met en jeu des processus de décodage de bas niveau, comme la reconnaissance de la direction d'un regard et des expressions faciales, et des processus plus contrôlés de raisonnement impliquant la manipulation de représentations et l'inhibition de sa propre perspective. Selon la nature de l'état mental en jeu, deux composantes de la TDE sont distinguées, l'une cognitive relative aux pensées, croyances ou intentions et l'autre affective relative aux états mentaux affectifs. Cette capacité impose d'être en mesure d'inhiber sa propre perspective pour pouvoir prendre en compte la perspective d'autrui. S'agissant des états mentaux affectifs, la capacité à reconnaître et comprendre l'expérience émotionnelle d'autrui peut être associée à un sentiment de compréhension affective, voire de partage, qui conduit à ressentir une motivation dirigée vers le bien-être d'autrui. C'est ce qui définit l'empathie. Avoir une TDE permet de faire des prédictions sur le comportement d'autrui. Ces prédictions, tout comme l'interprétation des comportements sociaux, requièrent des connaissances sur les règles qui régissent les comportements humains. Pour établir des prédictions pertinentes, la prise en compte du contexte social est essentielle. Les comportements sociaux sont indissociables des contextes dans lesquels ils sont produits. D'une part, un comportement prend son sens dans un contexte

social particulier et, d'autre part, le sens d'un contexte social émerge en fonction des comportements sociaux des protagonistes. La compréhension et l'interprétation de ces contextes reposent sur des connaissances sur les relations interpersonnelles et les règles de vie en société. Ces connaissances sociales diffèrent selon les individus, les cultures et les groupes d'appartenance. Elles sont également essentielles pour effectuer des jugements sociaux sur les actes d'autrui ce qui requiert, en plus, de prendre en compte leur caractère délibéré ou au contraire non intentionnel. Enfin, choisir comment agir ou réagir impose aux individus de prendre des décisions en contexte social. En plus des processus exécutifs, la prise de décision peut être influencée par des aspects émotionnels liés à l'enjeu de ces décisions et ce en particulier dans le cadre d'interactions sociales.

■ Cognition sociale, démence frontotemporale et maladie d'Alzheimer

Du fait de leur diversité, les habiletés de cognition sociale sont sous-tendues par un vaste réseau de régions cérébrales impliquant les lobes frontaux et des structures plus postérieures allant des pôles temporaux à la jonction temporopariétale (pour revues, [4] sur la cognition sociale et [5] sur la TDE). Certaines de ces régions cérébrales sont également connues pour leur rôle dans le fonctionnement exécutif [6]. Compte tenu de l'étendue du réseau sous-tendant la cognition sociale et de la multitude de processus incriminés, la plupart des affections neurologiques et psychiatriques sont susceptibles d'altérer ces habiletés. Dans les maladies neurodégénératives, l'atteinte de la cognition sociale constitue un élément central du tableau clinique de la démence frontotemporale (DFT) [7]. À des stades légers de la maladie d'Alzheimer (MA), les troubles de la cognition sociale sont subtils et parfois difficiles à détecter. Certains patients présentant une MA attestée par des marqueurs biologiques présentent toutefois des troubles marqués de cognition sociale parfois suffisamment sévères pour rendre difficile le diagnostic différentiel avec la DFT [8]. Des troubles de certaines dimensions de la cognition sociale comme la TDE ont aussi été rapportés chez des patients présentant un profil cognitif de MA dominé par des troubles de la mémoire [9].

■ Implication des fonctions exécutives dans les déficits de cognition sociale

Des déficits des fonctions exécutives sont également présents dans le tableau clinique de la DFT. Bien que la MA se caractérise par une atteinte de la mémoire épisodique au premier plan, les patients présentent des troubles exécutifs dès les stades léger à modéré. Dans l'étude Grefex, 102 patients à un stade léger à modéré de la MA

ont bénéficié d'une évaluation approfondie du fonctionnement exécutif dont la cotation repose sur une méthodologie développée en utilisant les performances de 780 sujets témoins permettant une très bonne précision diagnostique. Les résultats montrent que 76 % des patients présentent un syndrome dysexécutif [10]. Des études épidémiologiques ont d'ailleurs montré que le déclin des fonctions exécutives avant même les premiers symptômes de la maladie était un bon prédicteur du développement la MA [11]. La présence d'une atteinte exécutive est par ailleurs considérée comme un élément pronostique d'un déclin cognitif et fonctionnel plus rapide [12] ; voir aussi l'article de Caillaud *et al.* dans ce dossier [13], page 100 de ce numéro.

La question de l'implication des fonctions exécutives dans les déficits de cognition sociale chez les patients souffrant de DFT et de MA a été très étudiée mais elle demeure encore aujourd'hui débattue. Pour certains, l'atteinte exécutive a un effet au moins partiel sur les troubles de cognition sociale et en particulier ceux de TDE [14]. Pour d'autres, les atteintes de ces deux dimensions ne seraient pas directement liées. C'est ce que rapporte une étude longitudinale dans la MA dans laquelle les auteurs n'ont montré aucun lien entre ces deux mesures au cours du suivi, suggérant que les troubles de la cognition sociale seraient le reflet d'un ensemble distinct de symptômes indépendants de l'ensemble du déclin cognitif [15]. Dans cet article, nous aborderons différents niveaux de la cognition sociale, des processus de bas niveau vers ceux de plus haut niveau cognitif en nous appuyant à chaque étape sur un test de cognition sociale spécifique et en essayant de comprendre les liens entre ces processus et les autres habiletés cognitives et en particulier les fonctions exécutives.

■ Entrer en interaction avec autrui

Entrer en interaction avec autrui implique de le considérer comme un être sensible et agissant. Nous attribuons spontanément ces traits à des individus et également à des stimuli qui miment un comportement humain. C'est le cas du court film de Heider et Simmel [16], dans lequel trois formes géométriques (carré et triangles) miment des interactions sociales. Classiquement, la consigne demande simplement de décrire ce que l'on a vu, ce qui requiert peu de ressources cognitives. Récemment, Fong *et al.* [17] ont analysé les productions de patients DFT et MA en utilisant un système de cotation permettant d'évaluer les références à l'animéité et à l'agentivité. Le score d'animéité utilisé représente l'utilisation de termes faisant référence au caractère vivant ou sensible des objets observés tandis que celui d'agentivité correspond à des termes associés à la capacité à agir sur le monde ou sur les choses. Les deux groupes de patients avaient un score d'agentivité inférieur à celui de sujets âgés sains et les patients DFT, de plus, un score d'animéité inférieur. Le score d'animéité de l'ensemble du groupe de patients était corrélé à l'épaisseur corticale du gyrus frontal inférieur droit alors que celui d'agentivité était corrélé avec l'épaisseur corticale des cortex pariétal infé-

rieur et supérieur. Ces déficits d'attribution d'animéité et d'agentivité, nécessaires à la mise en place de mécanismes de cognition sociale de plus haut niveau comme l'empathie ou la TDE, pourraient contribuer aux troubles de ces habiletés.

■ Détection et utilisation de la direction du regard

Dans nos interactions sociales, la direction du regard est un indice essentiel de l'objet de l'attention d'autrui. La tâche de jugement de préférence [18] repose sur l'utilisation de la direction du regard. Dans cette tâche, le participant doit indiquer l'objet préféré par un personnage souriant stylisé (smiley). À chaque essai, le smiley est encadré de quatre objets différents et son regard est dirigé vers l'un d'entre eux. Cette tâche engage peu la mémoire ou les fonctions exécutives et requiert peu de manipulation mentale ou d'intégration d'informations. Snowden *et al.* [19] ont montré que les patients atteints de DFT commettent de nombreuses erreurs à cette tâche. La plupart de leurs erreurs (71 %) correspondent à leur préférence personnelle pour l'un des objets plutôt qu'à l'objet regardé par le smiley. Ces résultats suggèrent des difficultés à se désengager de leur propre préférence pour envisager celle d'autrui. Les scores des patients DFT n'étaient pas corrélés avec leurs habiletés exécutives. Des difficultés à cette tâche ont également été rapportées chez des patients atteints de la MA à des stades léger à modéré [9, 20, 21], sans que cela puisse être attribué à un déficit de la perception de la direction du regard. S'agissant de l'effet de leur préférence personnelle, les résultats sont contradictoires avec ou non des erreurs prépondérantes correspondant à leur préférence. Les résultats concernant le rôle des fonctions exécutives sont aussi divergents. Fliss *et al.* [21] ont observé un lien entre les performances à la tâche de jugement de préférence et le fonctionnement exécutif global, et plus particulièrement la flexibilité mentale. Il convient toutefois de remarquer que ces auteurs ont utilisé une tâche de jugement de préférence modifiée plus complexe manipulant l'émotion exprimée par le personnage (souriant ou triste) et impliquant des connaissances sociales et sémantiques générales. Enfin, remarquons que dans la tâche de jugement de préférence, le regard du personnage est utilisé de façon explicite par le participant alors que, dans les situations quotidiennes, cette opération est souvent réalisée de façon implicite.

■ Identification de l'état affectif d'autrui

Le *Eyes Test* (ET) est le test le plus couramment utilisé pour évaluer la TDE affective [22]. Il consiste à reconnaître, parmi plusieurs propositions, l'état affectif d'une personne dont une photographie de la région des yeux est présentée. Une altération des performances est rapportée dans la DFT, sans lien avec les habiletés exécutives [23]. Gregory *et al.* [23] n'avaient, par contre, pas mis en évidence d'atteinte chez des patients MA au stade léger mais des études ultérieures chez des patients au stade modéré ont montré des performances altérées [20, 21] en lien avec

la sévérité de la maladie [9]. Le lien entre les performances à l'ET des patients MA et le fonctionnement exécutif n'est que rarement rapporté [21]. Dans la vie quotidienne, l'attribution d'états mentaux affectifs est sous-tendue à la fois par des processus de décodage à partir des expressions faciales et par des processus de raisonnement tenant compte des indices contextuels alors que, dans l'ET, la mise en œuvre des processus de raisonnement est empêchée par le manque d'informations. De plus, en l'absence de contexte, l'inhibition de sa propre perspective n'est pas nécessaire. Ces caractéristiques expliquent en partie l'absence de lien avec les fonctions exécutives. L'ET est par contre particulièrement sensible aux habiletés langagières et aux capacités perceptives de traitement des visages, et plus particulièrement des expressions faciales.

■ Traitement des expressions faciales émotionnelles

Les capacités de traitement des émotions impactent les habiletés de TDE affective. Les patients DFT ont des difficultés pour identifier précisément les émotions [24] même s'ils restent capables de repérer la présence d'une émotion sur un visage et d'identifier la valence des émotions. Leurs difficultés seraient plus particulièrement marquées pour les émotions négatives et augmenteraient avec l'avancée de la maladie. Les déficits de cognition générale seuls ne peuvent expliquer les troubles de reconnaissance des émotions dans la DFT. Lorsque la perception des visages est prise en compte, les déficits de reconnaissance des émotions subsistent chez les patients DFT. De plus, les performances de reconnaissance des émotions des patients DFT ne sont pas corrélées avec la vitesse de traitement, les habiletés visuo-spatiales, les connaissances sémantiques ou la mémoire épisodique. Les capacités de reconnaissance d'émotions sont par contre liées aux troubles de l'empathie, en particulier la diminution du souci de l'autre, rapportés par les aidants [25]. Les difficultés des patients MA concernant la reconnaissance d'émotions faciales sont moins marquées que dans la DFT [26] et le lien avec les autres fonctions cognitives est discuté. De même, aucun lien n'a été montré avec le niveau cognitif global, évalué par le MMSE [27]. En revanche, une corrélation élevée avec les performances visuospatiales est rapportée. En cohérence avec ces résultats, les patients MA auraient une stratégie d'exploration réduite des yeux [27] et l'exploration forcée du regard comparée à celle du visage en entier compenserait partiellement les déficits de reconnaissance de certaines émotions chez les patients MA [28].

■ Inférences d'états mentaux affectifs et cognitifs

Les états mentaux ne sont pas directement observables mais peuvent être inférés à partir de l'observation des comportements des protagonistes ou de personnages censés les représenter. Le film de Heider et Simmel n'avait pas été conçu pour évaluer la TDE et, dans les descriptions des participants, on trouve des références aux états mentaux mais surtout des descriptions d'actions dirigées vers

des buts. Frith et Happé (voir [29] pour une description de la tâche et une procédure de réponses à choix multiples) ont mis au point le même type d'animations représentant deux triangles dont les déplacements représentent la réaction de l'une des deux formes à l'état affectif de l'autre (condition TDE). L'interprétation des animations en temps réel au fur et à mesure qu'elles se déroulent, comme c'est le cas lors du traitement nécessairement rapide de nos interactions sociales, confère une validité écologique à cette tâche. Celle-ci comprend deux autres conditions, l'une dans laquelle les déplacements représentent une interaction physique (ex. danser, condition « action dirigée vers un but ») et l'autre dans laquelle les déplacements sont sans buts et sans interactions entre les deux formes (condition aléatoire). Dans cette épreuve, les patients DFT et les patients MA ont des difficultés comparables et des performances inférieures à celles des sujets témoins pour identifier les essais de la condition TDE. Les deux groupes de patients ont également des difficultés comparables pour reconnaître les sentiments attribuables à chacun des deux triangles dans les animations TDE [30]. Alors que les scores des trois groupes ne diffèrent pas pour l'identification des essais de la condition « action dirigée vers un but », seuls les patients MA sont en difficulté pour identifier les essais de la condition mouvements aléatoires. Dans les deux groupes de patients, les performances à cette tâche n'étaient pas corrélées aux mesures de flexibilité mentale et d'inhibition en cohérence avec la faible demande de la tâche en termes de ressources cognitives. Les performances des patients DFT étaient corrélées à leur faible degré d'empathie, et en particulier avec leur moindre propension à avoir du souci pour autrui, rapportée par leurs accompagnants. Les performances des patients MA étaient, quant à elles, corrélées à leur score de mémoire épisodique et également aux volumes hippocampiques. Dans leur ensemble, les résultats du groupe MA suggèrent l'origine multifactorielle des troubles de la TDE impliquant des difficultés pour interpréter des stimuli ambigus (conditions aléatoires et TDE) alors que des stimuli clairs sont bien compris.

■ Prédiction des actes d'autrui

Déterminer l'état mental d'une personne permet de prédire ses actes. Cette prédiction implique cependant la mise en œuvre de processus de raisonnement plus complexes que la simple attribution d'états mentaux. Dans la *Story-Based Empathy Task*, le participant doit prédire, en choisissant parmi plusieurs possibilités, le comportement d'un personnage placé dans un contexte, en se basant soit sur son état affectif (condition émotion), soit sur son état cognitif (condition intention). Cette tâche permet d'évaluer les deux composantes de la TDE avec une même procédure. Elle comprend également une condition contrôle dans laquelle la prédiction d'un événement impliquant un personnage est fondée sur des causes physiques permettant d'évaluer la compréhension de l'épreuve et les habiletés de raisonnement non social. Les patients DFT et MA présentent

des performances altérées dans les deux conditions : émotion et intention. Toutefois, chez les patients DFT, seules les performances de la condition émotion diffèrent de celles de la condition contrôle, suggérant le rôle d'une atteinte non limitée à la dimension sociale de la tâche pour la condition intention. Chez les patients MA, les performances sont déficitaires dans les deux conditions, intention et émotion [31]. Certains auteurs considèrent qu'il s'agit d'une mauvaise évaluation de la TDE dans la mesure où la réponse peut être donnée sans référence à l'état mental du protagoniste, simplement en utilisant des connaissances sur les liens entre des contextes et des comportements. Si, au contraire, le participant utilise un état mental pour choisir sa réponse, c'est en général celui qu'il aurait eu dans cette situation, et donc la tâche ne nécessite pas d'inhiber sa propre perspective, limitant l'implication des fonctions exécutives.

■ Prise de perspective du point de vue d'autrui

Le paradigme des fausses croyances, qui impose de prendre une perspective différente de sa propre perspective, est l'épreuve de référence pour évaluer la TDE cognitive. Il consiste à montrer au participant, à l'insu d'un personnage qui se trouve représenté dans la scène, un changement d'un élément de l'environnement qui n'est pas directement visible (ex. le déplacement d'un objet caché d'un lieu A à un lieu B). Le participant et le personnage représenté dans la scène ont alors deux croyances différentes sur la réalité : celle du participant est vraie et correspond à la réalité actuelle et celle du personnage est fautive et correspond à l'ancien état du monde puisqu'il n'a pas été informé du changement effectué (le déplacement de l'objet). Le participant est interrogé sur la croyance ou le comportement du personnage, compte tenu de sa croyance erronée. Les patients DFT présentent des difficultés pour des tâches de fausses croyances de premier ordre (attribuer et utiliser la croyance de X) mais aussi pour des tâches de fausses croyances de deuxième ordre (attribuer et utiliser la croyance de X concernant la croyance de Y [23]). La TDE de premier ordre requérant de moins grandes demandes cognitives (raisonnement, mémoire de travail et langage), les déficits suggèrent une atteinte spécifique de la TDE qui ne dépendrait pas du fonctionnement exécutif des patients DFT. Bien que plus subtiles, des altérations de performances aux tâches de fausses croyances ont aussi été rapportées chez les patients MA et, en particulier, pour la TDE de deuxième ordre [20, 23]. Ces difficultés ne seraient pas la simple conséquence de déficits de compréhension de la tâche ou de maintien à court terme des informations présentées, nécessaires pour répondre à la question posée [9]. Les déficits des patients MA pour les tâches de fausses croyances seraient principalement liés à des troubles des capacités de mise à jour et d'inhibition des patients [21, 32]. Plus largement, les habiletés d'inférence ou celles permettant de construire des représentations mentales pourraient également être impliquées chez ces patients, comme le

suggèrent leurs erreurs dans la tâche contrôle dite tâche des fausses images [33]. Dans cette tâche, construite sur le même principe que celle des fausses croyances, le participant doit indiquer comment était représentée la réalité sur une photographie prise avant que la scène soit modifiée (ex. photo d'un objet posé sur une chaise avant d'être déplacé sur un lit).

La tâche dite du voisin curieux [34] reprend le principe du paradigme des fausses croyances mais comporte aussi des items dans lesquels le participant et le personnage sont informés de la même façon sur la réalité. Cette tâche permet de calculer deux scores à partir des profils d'erreurs. Ces scores représentent respectivement les difficultés à inhiber sa propre perspective et celles à inférer des croyances à une personne, qu'elles soient fausses ou vraies. Le Bouc *et al.* [35] ont proposé cette tâche à des patients souffrant de DFT et de MA et ont montré que les difficultés de TDE dans ces deux groupes de patients reposent sur des mécanismes différents. Le profil d'erreurs des patients DFT indique des difficultés pour inhiber leur propre perspective alors que celui des patients MA suggère des déficits pour inférer des croyances. De manière intéressante, dans le groupe entier de patients, le score d'inhibition de sa propre perspective est corrélé au métabolisme du glucose du gyrus frontal moyen alors que le score d'inférence de croyances corrèle significativement avec le métabolisme de la jonction temporopariétale gauche. D'autres travaux, chez des sujets sains, ont souligné le rôle de l'interaction entre ces deux régions cérébrales pour la flexibilité comportementale [36]. Le Bouc *et al.* [35] n'ont pas observé de lien entre les déficits d'inférence des états mentaux d'autrui et les fonctions exécutives ; par contre, les déficits d'inhibition de sa propre perspective étaient corrélés à un score d'inhibition issu du test de Stroop.

Certaines tâches impliquent d'utiliser les états mentaux d'autrui sans avoir à inhiber sa propre perspective. C'est le cas de la condition *Transfer Inference* de la tâche de *Visual Perspective Taking*. Dans cette condition, à chaque essai, l'examineur dispose un objet sous un des gobelets opaques masqués au participant par un rideau. Une fois le rideau retiré, le participant doit déterminer sous quel gobelet se trouve l'objet en utilisant les indications apportées par deux assistants, l'un qui était placé du côté de l'examineur ayant caché l'objet et qui possède une information correcte et l'autre qui était placé du côté du participant et donc ignore où est l'objet. Dans cette condition, le participant n'a pas à inhiber sa propre croyance (son propre point de vue) pour utiliser celle des examinateurs puisque, contrairement au paradigme de fausses croyances, il n'a pas vu où a été placé l'objet. Freedman *et al.* [37] ont montré que les patients souffrant de DFT choisissent le bon informateur pratiquement sans faire d'erreurs, tandis que les patients MA sont en difficulté pour réaliser cette tâche. En cohérence avec l'étude de Le Bouc *et al.* [35], s'ils n'ont pas une perspective personnelle à devoir inhiber, les patients DFT semblent capables d'utiliser correctement les représentations mentales d'autrui.

■ Attribution d'états mentaux dans un contexte : rôle des connaissances sociales

Dans la vie quotidienne, l'attribution d'états mentaux cognitifs et affectifs se fait dans un contexte qui est interprété en fonction de connaissances sociales et des expériences antérieures du sujet. La tâche des faux-pas sociaux, dans laquelle le participant doit détecter dans de courtes histoires si l'un des protagonistes a commis une maladresse sociale non intentionnelle (ex. prendre une fillette pour un garçon) et l'expliquer, implique ces différents aspects de la cognition sociale. Elle permet d'évaluer les habiletés de TDE affective par le fait de devoir envisager le ressenti de la victime du faux-pas (ex. vexée) et les habiletés de TDE cognitive par le fait de devoir détecter la non-intentionnalité et inférer la croyance erronée de son auteur (ex. croire que c'est un garçon du fait des cheveux courts). Les patients DFT rejettent bien les situations sans faux-pas mais ont des difficultés pour détecter les faux-pas. Ils présentent des déficits pour la composante cognitive de la TDE et de façon encore plus marquée pour la composante affective [38]. Les performances des patients DFT pour détecter et rejeter les faux-pas sont inférieures à celles des patients MA qui ne diffèrent pas de celles des sujets témoins [23]. Contrairement aux patients DFT, dans cette étude, les patients MA ont des difficultés pour répondre aux questions évaluant la compréhension et le maintien en mémoire à court terme des informations pertinentes des histoires. Chez des patients MA à un stade moins sévère de la maladie ne présentant pas de difficulté pour les questions contrôles, Name *et al.* [39] ont rapporté une altération du score cognitif mais pas du score affectif de l'épreuve des faux-pas. Ramanan *et al.* [40] ont étudié les déterminants cognitifs des performances des patients DFT et MA. Leurs résultats montrent que près de 50 % des performances des MA sont prédites par les mesures exécutives. Au contraire, les déficits des patients DFT apparaissent indépendants des autres altérations cognitives. Cependant, les auteurs ont utilisé le score total des faux-pas, regroupant plusieurs habiletés de cognition sociale, diminuant ainsi la spécificité de ces résultats.

■ Attribution d'états mentaux dans un contexte : rôle de la congruence

Les réactions comportementales et affectives des personnes ne correspondent pas toujours à ce qu'elles devraient être compte tenu du contexte. Duclos *et al.* [41] ont proposé à des patients MA de visionner des vidéos en deux parties. La première montrait deux personnages impliqués dans une interaction sociale susceptible de provoquer une réaction émotionnelle chez l'un d'eux et la seconde présentait ce dernier exprimant une émotion en accord ou non avec celle associée à l'interaction. Les patients MA obtiennent des performances inférieures à celles de sujets âgés sains pour détecter la non-congruence et reconnaître l'émotion exprimée par le personnage dans la condition non congruente alors que ces difficultés disparaissent pour la condition congruente : leurs performances

sont normales lorsque l'émotion suscitée par l'interaction et l'émotion exprimée par le visage sont identiques. Les patients avaient également des performances inférieures à celles des sujets témoins pour attribuer une émotion à la fin des parties (interaction sociale ou expression faciale) présentées de façon isolée. Il est possible que les items de la condition non congruente provoquent des stimuli ambigus qui impliqueraient des mécanismes de contrôle plus importants alors que le traitement des situations congruentes impliquant des processus plus automatiques, mieux préservés, serait plus facilement réussi par les patients. L'effet d'un phénomène d'amorçage facilitateur dans le cas des items congruents permettant de compenser les difficultés d'inférence à partir de situations sociales et d'expressions faciales isolées et à l'inverse inhibiteur dans le cas des items non congruents pourrait être envisagé. Toutefois, les erreurs commises par les patients dans la condition de reconnaissance d'émotions dans la condition incongruente ne semblent pas déterminées par les interactions sociales présentées en première partie.

L'incongruence entre un contexte et une information se retrouve également dans le sarcasme et le mensonge dont la compréhension nécessite l'intégration complexe d'habiletés de cognition sociale dont la détection de l'intentionnalité, la TDE et l'utilisation des connaissances sociales. Dans le cas du sarcasme, l'orateur énonce sa pensée dans l'attente que son interlocuteur reconnaisse que son discours n'est pas sincère. Dans le cas du mensonge, l'intention est, au contraire, de tromper l'interlocuteur. Des paradigmes comportant des vidéos d'interactions sociales ont été utilisés, permettant d'intégrer la cognition sociale dans un cadre dynamique et intégré en évaluant la capacité à comprendre le langage figuratif. Ainsi, la partie inférence sociale du *Awareness of Social Inference Test* ou TASIT [42] est composée de discours trompeurs, sarcastiques ou sincères. Les capacités d'inférences sont testées tout d'abord dans un environnement minimal puis socialement enrichi, comprenant des informations visuelles ou verbales additionnelles dont le rôle est d'aider l'inférence des vraies croyances ou opinions de l'orateur. Les participants doivent répondre à des questions concernant l'intention de l'orateur, son état émotionnel, le but de son discours, et sa croyance. Les patients DFT et MA comprennent les remarques sincères. Les patients DFT ont des difficultés pour comprendre les mensonges et les sarcasmes [43]) et ces difficultés ne sont pas compensées par la présence d'indices verbaux supplémentaires. Dans leur ensemble, les patients MA n'ont pas de difficultés concernant les sarcasmes ou les mensonges lorsque les déficits cognitifs généraux sont pris en compte et les atteintes éventuelles sont proportionnelles aux altérations cognitives générales [43]. Il a également été rapporté que les patients DFT qui ne comprenaient pas le langage figuratif avaient des performances moindres de mémoire de travail, de fluence verbale et d'inhibition [43]. D'autres travaux n'ont pas permis de mettre en évidence de liens entre les performances de compréhension des sarcasmes dans la MA et la DFT

et les altérations exécutives dans la MA et la DFT [44]. Chez ces patients, l'atteinte de la TDE et des capacités de reconnaissance d'émotions, nécessaires pour comprendre le langage figuratif (y compris les sarcasmes et les men-songes), pourraient également contribuer à ces difficultés.

■ Interprétation et jugement des actes d'autrui

La capacité à détecter le caractère intentionnel ou non d'une action est essentielle à l'interprétation que l'on en fait et pour déterminer si son auteur est malveillant ou non. L'*Empathy for Pain Task* utilise des vidéos dans lesquelles un personnage dont on ne voit pas l'expression faciale est blessé par un autre intentionnellement (frapper dans le dos avec une batte de base-ball dans un escalier) ou non (laisser tomber une boule de bowling sur le pied lors d'une partie) et d'autres présentant des situations neutres. Face à ces vidéos, les patients DFT ont des difficultés à distinguer les différentes situations et en particulier, les situations de blessure accidentelle pour lesquelles ils attribuent une plus grande intention de blesser que les contrôles, suggérant des difficultés à interpréter des stimuli ambigus. À l'inverse, ils détectent et jugent l'intention de blesser des situations de blessure intentionnelle de la même façon que les sujets témoins [45]. Si le niveau d'habiletés exécutives est pris en compte dans l'analyse statistique, ces différences ne sont plus significatives, soulignant le rôle des fonctions exécutives pour comprendre ces situations moins claires ou moins explicites. Cette tâche comprend également une évaluation du souci empathique exprimé par le participant. Les patients DFT expriment un souci empathique moins marqué pour la victime des blessures intentionnelles que les sujets témoins et cette différence demeure significative avec la prise en compte du fonctionnement exécutif dans l'analyse. Cette diminution de l'empathie des patients à la fois concernant le souci empathique et la difficulté à prendre la perspective d'autrui a également été rapportée par les accompagnants des patients [46]. Concernant les malades d'Alzheimer, si une diminution des aspects de prise de perspective impliqués dans l'empathie est aussi rapportée, leur souci empathique est rapporté comme inchangé [46]. Dans une étude ultérieure, ces mêmes auteurs [47] ont montré que les difficultés des patients DFT à détecter l'intentionnalité dans les blessures accidentelles sont associées à une diminution du volume de substance grise des structures limbiques dont l'amygdale, et que les performances exécutives prédisent la détection de l'intentionnalité à 41 %, de façon cohérente avec l'étude précédente. Les déficits de souci empathique, qui ne sont pas corrélés aux performances exécutives, sont en revanche associés avec l'atrophie du cortex orbitofrontal gauche qui prédit 61 % de ces scores.

Intégrer les intentions des personnes et les conséquences de leurs actions permet d'établir des jugements moraux. Dans l'*Empathy for Pain Task*, les patients DFT jugent les situations neutres moins correctes et plus punissables que le font les sujets témoins. Ces résultats suggèrent que les

patients présentent des déficits pour inférer correctement l'intentionnalité d'une action et ont tendance à attribuer des intentions négatives même quand ce n'est pas le cas. De la même façon que pour l'attribution de l'intentionnalité, ces différences ne sont plus significatives quand le fonctionnement exécutif des patients est pris en compte dans l'analyse statistique. D'autres travaux ont confirmé le rôle de l'attribution d'intentions et des conséquences des actes dans l'établissement du jugement moral, mais n'ont pas mis en évidence de liens entre les capacités de jugement moral et le fonctionnement exécutif. Ainsi, quand ils doivent décider de la permissibilité de différents scénarios comprenant des intentions et des conséquences soit neutres soit négatives, les patients DFT jugent moins permisibles que les sujets témoins les situations de blessures accidentelles, et à l'inverse, plus acceptables que les contrôles des blessures intentionnelles [48]. Ces résultats suggèrent une altération chez ces patients de la nécessaire intégration entre intentions et conséquences pour porter un jugement, les conduisant à privilégier les conséquences au détriment des intentions. Des troubles du raisonnement moral ont également été rapportés dans la DFT avec des tâches de dilemme moral qui impliquent un choix entre deux actions conflictuelles (ex. choisir entre laisser mourir cinq personnes et en tuer une pour les sauver). Face à ce type de dilemme, de nombreux patients DFT se comportent à l'inverse des sujets témoins, déclarant préférer sacrifier eux-mêmes une personne pour sauver les cinq plutôt que ne pas agir et ils justifient leur choix par un calcul arithmétique froid [49]. Ce type de réponse ne semble pas lié au fonctionnement exécutif des patients et en particulier à leurs capacités d'inhibition mais plus à leurs habiletés de TDE affective. Il faut remarquer que la réponse à ce type de question dépend beaucoup de ce que l'on sait de la façon dont il convient de se comporter en société et de la volonté de se conformer à ces règles sociales.

Les connaissances sociales dont celles des règles sociales (mettre sa main devant sa bouche quand on éternue) mais aussi celles concernant des concepts sociaux (ex. justice) constituent une composante essentielle de la cognition sociale et sont impliquées dans le jugement des actes d'autrui. Ces connaissances peuvent être utilisées de façon implicite ou énoncées de façon explicite. Les troubles concernant les connaissances sociales peuvent être la conséquence, soit d'une perte de ces connaissances, soit de leur mauvaise utilisation. Différents travaux ont montré que les patients jugent les transgressions de règles sociales conventionnelles aussi graves que les transgressions de règles morales alors que les témoins jugent classiquement les transgressions morales plus graves [25]. Les difficultés de ces patients ne résulteraient pas d'une perte des connaissances des règles sociales mais d'un défaut de raisonnement qui pourrait être la conséquence de leurs troubles exécutifs. En accord avec cette hypothèse, les patients DFT présentent des difficultés pour prédire le comportement de personnages sur la base de connaissances sur les relations sociales et ces difficultés sont en lien avec

leurs habiletés de flexibilité mentale [50]. Face à un questionnaire dans lequel il est demandé de juger du caractère acceptable de situations qui respectent ou non les règles sociales classiquement admises, les patients DFT classent comme incorrectes un nombre de situations respectant les règles plus important que les patients MA et ce nombre est corrélé avec les mesures de leur fonctionnement exécutif. Les habiletés de jugement moral des patients MA ont été beaucoup moins étudiées. Ces patients présenteraient un niveau inférieur à celui de sujets âgés sains à l'interview des jugements moraux de Colby et Kohlberg [51] qui peut être prédit par leurs scores à des épreuves de raisonnement [52].

■ Conclusion et perspective

L'implication des fonctions exécutives dépend des habiletés de cognition sociale mises en jeu, mais aussi des caractéristiques des tâches proposées. De plus, les fonctions exécutives semblent particulièrement sollicitées quand les stimuli sociaux sont ambigus. Chez les patients atteints de MA ou de DFT, de nombreuses difficultés de cognition sociale tendent à disparaître lorsque les déficits exécutifs sont pris en compte. Des atteintes différentes seraient toutefois à l'origine des difficultés de cognition sociale dans ces deux maladies. Dans la DFT, les perturbations semblent être principalement liées à des difficultés pour prendre en compte la perspective d'autrui, et ce d'autant plus quand la demande d'inhibition de leur propre perspective est importante. De plus, les patients DFT présentent spécifiquement d'importantes difficultés avec la composante affective dont l'origine ne repose pas uniquement sur l'atteinte exécutive. Dans la MA, l'atteinte des capacités d'inférence de représentation des états mentaux et peut-être plus largement celle de construire des représentations mentales quel que soit leur objet semble être en cause.

La cognition sociale repose à la fois sur des routines sur-apprises dont les traitements automatisés sont rapides et efficaces dans les situations prototypiques mais non

flexibles, et également sur des traitements plus contrôlés complexes mais flexibles indispensables dans le cas de stimuli ambigus. La balance de l'implication de ces processus automatiques et contrôlés dépend aussi de la complexité de l'habileté sociale en jeu et des conditions dans lesquelles le sujet réalise cette activité. En vie quotidienne, les habiletés de cognition sociale sont mises en œuvre de façon volontaire et contrôlée, mais également en grande partie de façon implicite au travers de nombreux processus automatiques et dans le cadre de double tâches. À l'inverse, les épreuves de cognition sociale utilisées dans les examens cliniques et les protocoles de recherche sollicitent principalement une utilisation explicite et volontaire des habiletés sociales. Il est possible que les patients MA et DFT aient plus de difficultés pour réaliser des traitements de cognition sociale contrôlés, tandis que des processus automatisés pourraient être mieux préservés. Le biais vers l'utilisation de processus contrôlés, lié à l'évaluation de la cognition sociale en laboratoire, pourrait donc participer à accentuer les déficits observés, et ainsi sous-estimer les performances de ces patients. Cela pourrait expliquer les différences observées chez certains patients entre les évaluations cognitives et le comportement en vie quotidienne. D'autres facteurs peuvent entrer en compte, comme le fait que les situations d'examen portent sur des événements extérieurs aux personnes examinées qui ne sont pas directement impliquées dans l'interaction sociale cible. De plus, contrairement aux situations quotidiennes, la réalisation de la plupart des tests n'implique pas de contrainte temporelle et se fait *off-line*. D'un point de vue théorique, il serait intéressant d'étudier plus largement l'implication des processus automatiques, ce qui pourrait permettre d'augmenter la validité des épreuves en se rapprochant du fonctionnement de ces patients dans la vie de tous les jours.

Liens d'intérêt

les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article. ■

Références

- Happé F, Cook JL, Bird G. The structure of social cognition ; In(ter)dependence of sociocognitive processes. *Annu Rev Psychol* 2017 ; 68 : 243-67.
- Adolphs R. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann NY Acad Sci* 2010 ; 1191 : 42-61.
- Frith CD, Frith U. Implicit and explicit processes in social cognition. *Neuron* 2008 ; 60 : 503-10.
- Henry JD, von Hippel W, Molenberghs P, et al. Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2016 ; 12 : 28-39.
- Bejanin A, Laillier R, Caillaud M, et al. Les substrats cérébraux de la théorie de l'esprit. *Rev Neuropsychol* 2016 ; 8 : 6-15.
- Collette F, Salmon É. Fonctionnement exécutif et réseaux cérébraux. *Rev Neuropsychol* 2014 ; 6 : 256-66.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011 ; 134 : 2456-77.
- Duclos H, Sayette V de La, Eustache F, et al. La variante frontale de la maladie d'Alzheimer. *Rev Neuropsychol* 2017 ; 9 : 237-42.
- Laisney M, Bon L, Guiziou C, et al. Cognitive and affective Theory of mind in mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neuropsychol* 2013 ; 7 : 107-20.
- Godefroy O, Martinaud O, Vemy M, et al. The Dysexecutive syndrome of Alzheimer's disease ; The GREFEX Study. *J Alzheimer's Dis* 2014 ; 42 : 1203-8.
- Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al. Prodromal Alzheimer's disease ; Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 492-8.
- Mez J, Cosentino S, Brickman AM, et al. Faster cognitive and functional decline in dysexecutive versus amnesic Alzheimer's subgroups ; A longitudinal analysis of the National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) Database. *PLoS One* 2013 ; 8 : e65246.

13. Caillaud M, Maltezos S, Belleville S. Caractérisation des atteintes de la mémoire de travail associées aux fonctions exécutives dans le trouble cognitif léger. *Rev Neuropsychol* 2019; 11: 100-7.
14. Lardenois O, Besnard J, Allain P. Théorie de l'esprit et maladies neurodégénératives corticales ; Profils de déficits et conséquences fonctionnelles. *Rev Neuropsychol* 2017; 9: 163-77.
15. Cosentino S, Zahodne LB, Brandt J, et al. Social cognition in Alzheimer's disease ; A separate construct contributing to dependence. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 818-26.
16. Heider F, Simmel M. An experimental study of apparent behavior. *Am J Psychol* 1944; 57: 243.
17. Fong SS, Paholpak P, Daianu M, et al. The attribution of animacy and agency in frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Cortex* 2017; 92: 81-94.
18. Baron-Cohen S, Campbell R, Karmiloff-Smith A, et al. Are children with autism blind to the mentalistic significance of the eyes? *Br J Dev Psychol* 1995; 13: 379-98.
19. Snowden JS, Gibbons ZC, Blackshaw A, et al. Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41: 688-701.
20. Castelli I, Pini A, Alberoni M, et al. Mapping levels of theory of mind in Alzheimer's disease ; A preliminary study. *Aging Ment Health* 2011; 15: 157-68.
21. Fliss R, Le Gall D, Etcharry-Bouyx F, et al. Theory of mind and social reserve ; Alternative hypothesis of progressive theory of mind decay during different stages of Alzheimer's disease. *Soc Neurosci* 2016; 11: 409-23.
22. 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: 241-51.
23. 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: 752-64.
24. Kumfor F, Piguet O. Disturbance of emotion processing in frontotemporal dementia ; A synthesis of cognitive and neuroimaging findings. *Neuropsychol Rev* 2012; 22: 280-97.
25. Lough S, Kipps CM, Treise C, et al. Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2006; 44: 950-8.
26. Bertoux M, de Souza LC, Sarazin M, et al. How preserved is emotion recognition in Alzheimer disease compared with behavioral variant frontotemporal dementia? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 29: 1.
27. 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: 271-8.
28. Hot P, Klein-Koerkamp Y, Borg C, et al. Fear recognition impairment in early-stage Alzheimer's disease ; When focusing on the eyes region improves performance. *Brain Cogn* 2013; 82: 25-34.
29. White SJ, Coniston D, Rogers R, et al. Developing the Frith-Happé animations ; A quick and objective test of theory of mind for adults with autism. *Autism Res* 2011; 4: 149-54.
30. Synn A, Mothakunnel A, Kumfor F, et al. Mental States in Moving Shapes ; Distinct cortical and subcortical contributions to theory of mind impairments in dementia. *J Alzheimers Dis* 2017; 61: 521-35.
31. Dodich A, Cerami C, Crespi C, et al. 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. *J Alzheimers Dis* 2016; 50: 1011-22.
32. Sandoz M, Démonet J-F, Fossard M. Theory of mind and cognitive processes in aging and Alzheimer type dementia ; A systematic review. *Aging Ment Health* 2014; 18: 815-27.
33. Zaitchik D, Koff E, Brownell H, et al. Inference of beliefs and emotions in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2006; 20: 11-20.
34. Samson D, Apperly IA, Humphreys GW. Error analyses reveal contrasting deficits in "theory of mind" ; Neuropsychological evidence from a 3-option false belief task. *Neuropsychologia* 2007; 45: 2561-9.
35. Le Bouc R, Lenfant P, Delbeuck X, et al. My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2012; 135: 3026-38.
36. Tei S, Fujino J, Kawada R, et al. Collaborative roles of temporoparietal junction and dorsolateral prefrontal cortex in different types of behavioural flexibility. *Sci Rep* 2017; 7: 6415.
37. Freedman M, Binns MA, Black SE, et al. Theory of mind and recognition of facial emotion in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013; 27: 56-61.
38. 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: 342-9.
39. Narme P, Mouras H, Roussel M, et al. Assessment of socio-emotional processes facilitates the distinction between frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2013; 35: 728-44.
40. Ramanan S, de Souza LC, Moreau N, et al. Determinants of theory of mind performance in Alzheimer's disease ; A data-mining study. *Cortex* 2017; 88: 8-18.
41. Duclos H, Bejanin A, Eustache F, et al. Role of context in affective theory of mind in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2018; 119: 363-72.
42. McDonald S, Flanagan S, Rollins J, et al. TASIT ; A new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2003; 18: 219-38.
43. Shany-Ur T, Poorzand P, Grossman SN, et al. Comprehension of insincere communication in neurodegenerative disease ; Lies, sarcasm, and theory of mind. *Cortex* 2012; 48: 1329-41.
44. Rankin KP, Salazar A, Gorno-Tempini ML, et al. Detecting sarcasm from paralinguistic cues ; Anatomic and cognitive correlates in neurodegenerative disease. *Neuroimage* 2009; 47: 2005-15.
45. Baez S, Manes F, Huepe D, et al. Primary empathy deficits in frontotemporal dementia. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 262.
46. Dermody N, Wong S, Ahmed R, et al. Uncovering the neural bases of cognitive and affective empathy deficits in Alzheimer's disease and the behavioral-variant of frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis* 2016; 53: 801-16.
47. Baez S, Morales JP, Slachevsky A, et al. Orbitofrontal and limbic signatures of empathic concern and intentional harm in the behavioral variant frontotemporal dementia. *Cortex* 2016; 75: 20-32.
48. Baez S, Kanske P, Matallana D, et al. Integration of intention and outcome for moral judgment in frontotemporal dementia ; Brain structural signatures. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 206-17.
49. Gleichgerrcht E, Torralva T, Roca M, et al. The role of social cognition in moral judgment in frontotemporal dementia. *Soc Neurosci* 2011; 6: 113-22.
50. Eslinger PJ, Moore P, Troiani V, et al. Oops! Resolving social dilemmas in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 78: 457-60.
51. Colby A, Kohlberg L. *The measurement of moral judgment*. Vol. 1 ; Theoretical foundations and research validation ; Vol. 2 ; Standard issue scoring manual. New York, NY, US ; 1987.
52. Torralva T, Dorrego F, Sabe L, et al. Impairments of social cognition and decision making in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatrics* 2000; 12: 359-68.

2 Annexe 2 : Communications

2.1 Communication affichée à la Société de Neuropsychologie de Langue Française, 2020

Le Petit, M., Eustache, F., Duclos, H., de La Sayette, V., Merck, C., Belliard, S., Desgranges, B., Laisney, M (2020). L'attribution d'émotions basiques et self-conscius et l'égoцентризм des patients souffrant de démence sémantique. Journée de printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française (SNLF), 29 mai 2020, congrès virtuel (communication affichée, avec vidéo de présentation).

L'attribution d'émotions basiques et *self-conscious* et l'égoïsme des patients souffrant de démence sémantique

Marine Le Petit, Francis Eustache, Harmony Duclos, Vincent de La Sayette, Catherine Merck, Serge Belliard, Béatrice Desgranges, et Mickaël Laisney
Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Recherche, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000, Caen, France

1-Introduction

Des troubles de l'attribution d'émotions ont été rapportés dans la démence sémantique (DS). Parmi les émotions, on distingue les basiques (joie, colère...) des émotions complexes au sein desquelles les émotions *self-conscious* (embarras, fierté...) impliquent spécifiquement la conscience de soi (1). Les patients souffrant de DS sont aussi décrits comme égoïstes.

Objectifs : Evaluer les capacités d'attribution d'émotions basiques et *self-conscious* dans la DS et rechercher des liens avec les troubles du comportement social.

2-Méthode

Participants

Neufs patients souffrant de DS (critères d'APP sémantique de Gorno-Tempini et al. 2) et 25 volontaires sains appariés en âge et niveau d'éducation.

Patients	Groupe (m±sd)	Patients avec déficits
Age (années)	69 ± 7,05	-
Genre (F/M)	3/6	-
Education (années)	12,89 ± 2,26	-
MoCA score total (cut-off 26)	21,67 ± 3,67	9/9
Mémoire sémantique score total (cut-off 143)	133,56 ± 5,9	9/9
Test des portes score total	12,63 ± 4,84	3/8

Attribution d'émotions : Tâche clinique « Pierre et Marie »



- Attribution d'émotions réalisée à partir de deux formats :
- Expressions faciales ① (Reconnaissance d'émotions)
 - Interactions sociales ② (Inférence d'émotions)

Les items sont présentés dans des vidéos muettes
Chaque tâche examine 8 émotions basiques (surprise et colère), 8 émotions *self-conscious* (fierté et embarras) et 4 situations neutres.

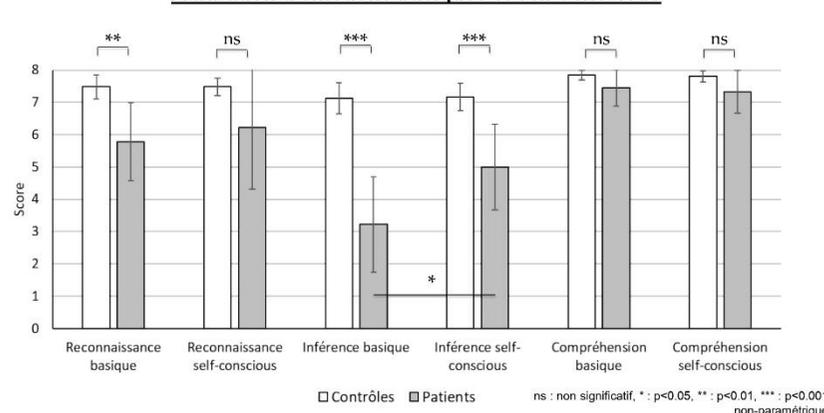
Question portant sur la compréhension de l'élément déterminant de l'histoire pour chaque item

Questionnaire de comportement social

Vingt-deux questions sur la fréquence de troubles du comportement social des patients évalués par un de leurs proches sur une échelle de type Likert.
Quatre facteurs : égoïsme, irritabilité, sociabilité excessive et assujettissement ont été isolés à partir d'une analyse de classification réalisée auprès des données de 35 patients atteints de dégénérescence lobaire fronto-temporale.

3-Résultats

Attribution d'émotions basiques et *self-conscious*



Répartitions des labels employés de façon erronée

	Patients	Contrôles
Colère	7%	30%
Surprise	41%	23%
Neutre	11%	11%
Embarras	23%	28%
Fierté	18%	8%

✓ Répartition des réponses utilisées diffère entre les deux groupes ($\chi^2 = 23,70 ; p < .001$)

Comportement social des patients et attribution d'émotions

	Scores	Coefficients de corrélation Rho de Spearman			
		Reconnaissance basiques	Reconnaissance <i>self-conscious</i>	Inférence basiques	Inférence <i>self-conscious</i>
Egoïsme (max. 24)	14 ± 5,5	0,27	0,73	0,20	-0,03
Irritabilité (max. 12)	5,55 ± 3,9	-0,23	-0,25	-0,32	0,18
Sociabilité exagérée (max. 12)	6,66 ± 2,6	-0,68	0,03	-0,15	-0,74
Assujettissement (max.16)	8,55 ± 3,0	-0,33	-0,21	-0,21	-0,18

4-Discussion

Nous avons observé une atteinte non seulement de la reconnaissance mais aussi de l'inférence d'émotions qui s'accorde avec les troubles de la théorie de l'Esprit (TDE) déjà rapportés dans la DS (3).

Les troubles de ces patients se caractérisent par des erreurs d'attribution plus que par une absence de TDE. L'emploi exagéré de la réponse surprise pourrait être la conséquence d'une attribution à autrui de leur propre surprise face à des interactions sociales qui perdent progressivement leurs significations. Ces attributions erronées d'émotions pourrait conduire à une altération des mécanismes de régulation sociale aboutissant à une sociabilité exagérée. Ce phénomène pourrait s'accroître avec la sous-attribution à autrui d'émotions antagonistes comme la colère.

L'atteinte est étonnamment plus marquée pour les émotions basiques que pour les émotions *self-conscious*. En cohérence avec le maintien des habiletés cognitives liées aux expériences personnelles (4), l'égoïsme pourrait permettre une préservation de l'attribution des émotions liées au soi. Des travaux distinguant les émotions complexes liées ou non au soi sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

5-Bibliographie

- (1) Tracy et al. 2007. Self-Conscious Emotion: Theory and research. New York: Guilford Pub.
- (2) Gorno-Tempini et al. 2011. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76:1006-1014
- (3) Duval et al. 2012. Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain*, 135:228-41.
- (4) Julien et al. 2010. Personal experience and arithmetic meaning in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 48:278-87.

6-Contact

marine.lepetit@unicaen.fr

2.2 Communication orale à la Société de Neuropsychologie de Langue Française, 2021

Le Petit, M., Eustache, F., Desgranges, B., Laisney, M. (2020). Connectivité fonctionnelle du cortex préfrontal médian en lien avec la Théorie de l'Esprit. Journée d'hiver de la Société de Neuropsychologie de Langue Française (SNLF), 4 décembre 2020, congrès virtuel (communication orale).

Titre : **Connectivité fonctionnelle du cortex préfrontal médian en lien avec la Théorie de l'Esprit**

Auteurs : Marine Le Petit (1), Francis Eustache (1), Béatrice Desgranges (1) et Mickaël Laisney (1)
(1) Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Recherche, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000, Caen, France

Introduction

La Théorie de l'Esprit (TDE) est sous-tendue par un ensemble de régions cérébrales (1) dont le cortex préfrontal médian (CPFm) serait le pivot. L'objectif de cette étude est de décrire les régions dont la connectivité avec le CPFm est impliquée dans la TDE afin de mieux en comprendre cette architecture fonctionnelle.

Matériel et méthode

Cinquante-six volontaires sains ont réalisé une évaluation standardisée de la TDE présentée sous format vidéo mettant en scène des interactions sociales et comprenant 36 questions concernant les intentions (TDE cognitive) et émotions (TDE affective) des personnages. Les participants ont aussi réalisé un examen d'IRM fonctionnel au repos. Des analyses de corrélation, avec l'âge en variable de nuisance, entre les performances de TDE (cognitive et affective) et la connectivité fonctionnelle au repos entre le CPFm et le reste des régions cérébrales, considérées en régions d'intérêt, ont été réalisées. Le sens de la connectivité entre le CPFm et chacune des régions résultant de ces analyses a ensuite été déterminé.

Résultats

Les performances de TDE cognitive étaient corrélées avec la connectivité entre le CPFm et 1) le gyrus frontal inférieur droit pars triangularis (F3d_tri.) positivement et 2) le gyrus subcallosus (SC) négativement. Les scores de TDE affective étaient corrélés avec la connectivité entre le CPFm et 1) le gyrus angulaire gauche (Ag) ainsi que le gyrus temporal moyen antérieur (aT2) bilatéral positivement et 2) l'aire motrice supplémentaire gauche (AMSG), le gyrus postcentral gauche (S1g) et le gyrus frontal inférieur gauche pars opercularis (F3g_oper.) négativement. La connectivité fonctionnelle était significativement positive entre le CPFm et les gyri F3d_tri, SC, Ag, aT2 et négative entre le CPFm et l'AMSG.

Discussion

En accord avec la littérature, nos résultats montrent que le CPFm participe à un réseau fonctionnel avec le F3d_tri, connu pour sous-tendre l'inhibition de sa propre perspective, l'aT2 et la jonction temporopariétale (Ag). Ce réseau, appelé réseau de la mentalisation (RM), impliquerait également le gyrus SC associé à la régulation de nos propres émotions. L'observation de situations sociales provoque en effet des émotions qui doivent être régulées lors de l'inférence d'états mentaux à autrui. Un réseau anti-corrélé au CPFm comprenant des régions du réseau des neurones miroirs (RNM : AMSG, S1g, F3g_oper.) est également impliqué dans la TDE. Le RNM permettrait la simulation des états mentaux d'autrui. Nos résultats montrent que deux réseaux distincts, le RM et le RNM, s'activent de façon anti-synchronisée lors de l'inférence d'états mentaux.

Références

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

2.3 Communication affichée au Virtual 2021 Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting

Le Petit, M., Eustache, F., Perrier, J., de La Sayette, V., Desgranges, B., Laisney, M (2021). Functional connectivity of the medial prefrontal cortex related to mindreading abilities. Virtual 2021 Organization for Human Brain Mapping (OHBM) Annual Meeting, 21-25 juin 2021, congrès virtuel (communication affichée).

Functional connectivity of the medial prefrontal cortex related to mindreading abilities

Marine Le Petit, Francis Eustache, Joy Perrier, Vincent de La Sayette, Béatrice Desgranges and Mickaël Laisney
Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Centre Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen, FRANCE



Contact: marine.lepetit@unicaen.fr

Introduction

Mental states attribution to others is a core aspect of social cognition referred to as **mindreading** (1). Mindreading involves many brain regions including the **medial prefrontal cortex** (mPFC). It is a key region of the **mentalizing system**, a set of brain regions thought to underlie mental states inferences based on reasoning on social knowledge (2). However, the brain **functional architecture** supporting mindreading including the mPFC is still unclear.

The aim of this study is to describe the resting state functional connectivity of the mPFC associated with mindreading abilities in healthy subjects.

Methods

Participants: 56 healthy volunteers from 20 to 75 years old (27 women, mean age = 42.6 ± 17.0 years)



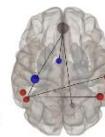
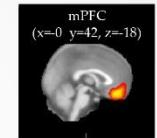
Movie for the Assessment of Social Cognition task (3)

Q: Why is Sandra asking this?
Correct answer: To integrate Cliff in the conversation

Videos of social interactions and 4-alternative forced choice questions
- 18 questions about intentions of the characters: **cognitive mindreading score**
- 18 questions about emotions of the characters: **affective mindreading score**

Resting-state functional MRI scanning

mPFC seed from FSL Harvard-Oxford Atlas



A) **Correlation** analysis between the **mindreading scores** and the **functional connectivity of the mPFC** with other regions of the atlas

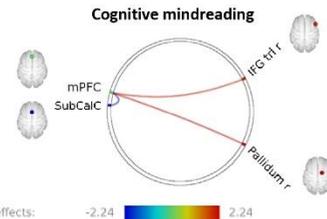
B) One-sample t-tests testing for **positive** and **negative functional connectivity** between the mPFC and each region highlighted in the **correlation analysis**

Results

A) Significant **correlations** between **mindreading scores** and the **functional connectivity of the mPFC** ($p < .05$ unc, age as nuisance covariate)

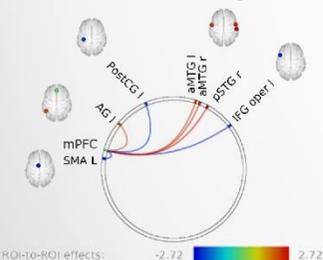
- **Cognitive mindreading** – correlated with the connectivity between the mPFC and :

- 1) The right inferior frontal gyrus pars triangularis (IFG tri) and the pallidum **positively**
- 2) The subcallosal cortex (SubCalC) **negatively**



ROI-to-ROI effects: -2.24 to 2.24

Affective mindreading



- **Affective mindreading** – correlated with the connectivity between the mPFC and :

- 1) The left angular gyrus (AG), the right posterior superior temporal gyrus (pSTG), and the anterior middle temporal gyri (aMTG) **positively**
- 2) left supplementary motor area (SMA), postcentral gyrus (PostCG) and inferior frontal gyrus pars opercularis (IFG oper) **negatively**

ROI-to-ROI effects: -2.72 to 2.72

B) Significant **functional connectivity** between the mPFC and regions highlighted in analysis A ($p < .05$ unc)

- **positive connectivity** between the mPFC and the right IFG tri, the SubCalC, the left AG and the aMTG
- **negative connectivity** between the mPFC and the left SMA

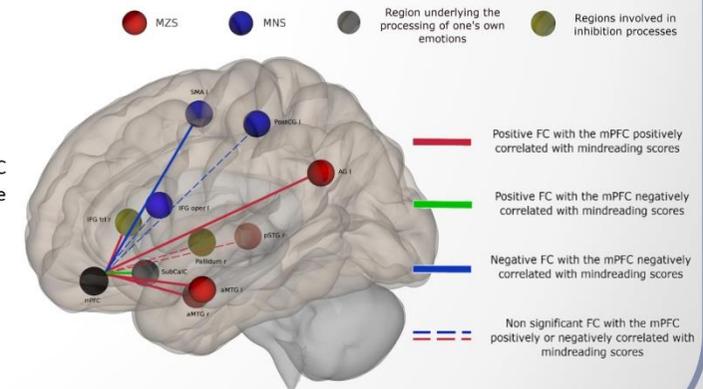
Discussion

Two interacting networks associated with the mPFC

- **mentalizing system (MZS)** : relationship between mindreading and **reasoning processes** subtended by this network.
 - **mirror neurons system (MNS)**: thought to be involved in the **simulation** of mental states contents
- Correlations and connectivity in opposite directions suggest a role of the mPFC in the **interaction in anti-synchrony between MZS and MNS**

Maintaining a neutral stance

- Positive relationship between the mPFC and the **IFG tri**, a region underlying the **inhibition of one's own perspective** (4)
 - Negative relationship between the mPFC and the **SubCalC**, a region involved in the **regulation of one's own emotions** (5)
- These connectivities could help to **maintain a cognitive and emotional neutral stance** while watching social situations that evoke thoughts and feelings



References

- (1) Apperly, 2010, *Mindreaders: The Cognitive Basis of "Theory of Mind"*, Psychology Press.
- (2) Overwalle & Baetens, 2009, *NeuroImage*, 48(3):564–84.
- (3) Dziobek et al., 2006, *J Autism Dev Disord*, 36(5):623-36
- (4) Meer et al., 2011, *NeuroImage*, 56(4):2364–74.
- (5) Drevets et al., 2008, *CNS Spect* 13(8):663–81.

2.4 Communication affichée au 2022 Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting

Le Petit, M., Gagnepain, P., Eustache, F., de La Sayette, V., Desgranges, B., Laisney, M (2022). Neural mapping of uncertainty and accuracy during mindreading in the aging social brain. 2022 Organization for Human Brain Mapping (OHBM) Annual Meeting, 19-23 juin 2022, Glasgow, Ecosse (communication affichée).

Neural mapping of uncertainty and accuracy during mindreading in the aging social brain

Marine Le Petit, Pierre Gagnepain, Francis Eustache, Vincent de la Sayette, Béatrice Desgranges †, Mickaël Laisney
 Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Centre Cyceron,
 Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000, Caen, France

Funding: COSIMAGE PHRC ID-RCB: 2011-A00681-40 and Thesis grant (Marine Le Petit) : Région Normandie

Contact: marine.lepetit@unicaen.fr



Poster n°:
2851

Introduction

Mindreading consists in making predictions about the mental states of others based on their behaviors. The attributed mental states can be more or less certain and accurate depending on the **ambiguity** of the social situation in which individuals are involved. Although the neural substrates of mindreading are well characterized (1), little is known about how the **uncertainty** and **accuracy** inherent to social inference is implemented within this network. To investigate this, tasks using social context reflecting ambiguity of everyday life interactions are necessary. Moreover, the characterization of these computations provides a novel framework to account for the disruption of mindreading performances observed in **aging** (2).

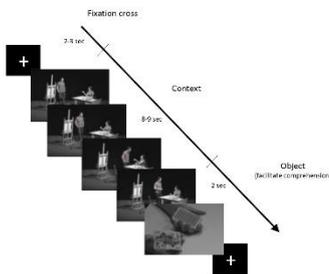
Aim: investigate neural correlates of uncertainty and accuracy inherent to social inference in the mindreading network and the changes related to aging

Methods

Task-based functional MRI

① Pierre and Marie original task (3)

Videos of social situations of everyday life



Situations → provoke **emotion** in one of the protagonist which is the target of the **inference of affective mental states**

Two protagonists:
Pierre and Marie

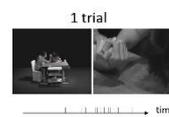


Inference of mental state:

Surprise
Anger
Pride
Embarrassment
Neutral

Participants 56 participants : 20 young (age 20-30), 17 middle-aged (age 30-47) and 19 elderly (age 51-75)

② Computation of indices



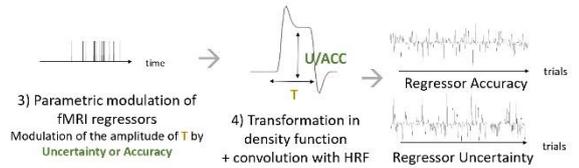
1) **T = temporal distribution**
Pre-experimental study 1: 36 control participants rated the precise time-course of the inference

2) **Uncertainty and accuracy indices**
Pre-experimental study 2: 86 control participants rated the emotional intensity of each video according to 5 distinct affective states

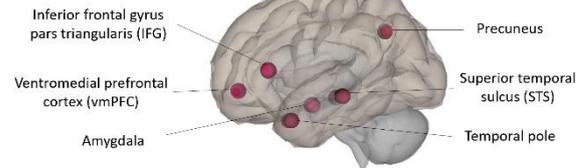
Accuracy = Intensity of dominant emotion averaged among subjects

Uncertainty = Mean intensity of 3 secondary emotions averaged among subjects

③ Imaging analyses



④ Regions of interest



- Bilateral ROIs
- Brainnetome Atlas

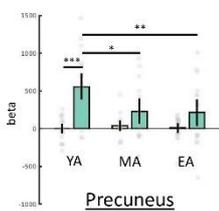
⑤ Statistics

Repeated measures ANOVAs : assessment of group and indices main effects and interactions

Results

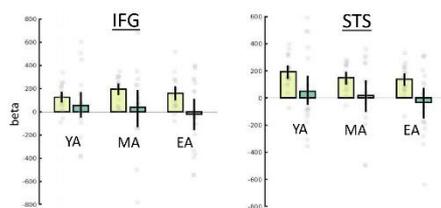
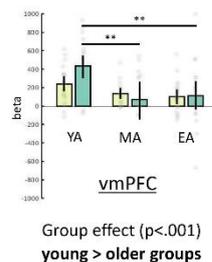
BOLD signals in regions of interest related with uncertainty and accuracy

Group * indices interaction (p=.007): **effect of uncertainty** (p<.001) **greater for young than older adults**

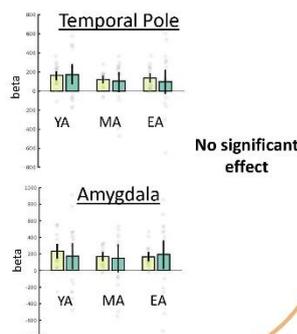


*: p<.05
**: p<.01
***: p<.001

YA: young adults
MA: middle - aged adults
EA: elderly adults



Main effect of indices **accuracy > uncertainty**
(IFG: p=.002 and STS: p<.001)



Discussion

Uncertain inferences may require greater **mental imagery** and **third-person perspective** involving the **precuneus** (4,5). Our results revealed that these computations are **disrupted in aging**.

The **IFG** preferentially encoded accuracy over uncertainty, suggesting that this region was involved in the **selection of the dominant response** (7). Results also suggest that the mechanism selecting the inferred emotion is **preserved in aging**. The **STS**, showed the same patterns of results, suggesting that predictions of the **dominant** emotions could rely on the **perception of social movements** during mindreading, in which this region is involved (8).

The **vmPFC** was also more activated in young adult when inferred mental states are composed of **multiple potential emotions**; which is consistent with its role in the **integration of multiple representations** and past events to predict an outcome (6).

To conclude, our results revealed a **differential encoding** of uncertainty and accuracy in the mindreading network, with specific **aging effects** on the encoding of **uncertainty** in the **precuneus**.

References

- (1) Abu Akel & Shamay Tsoory (2011)
- (2) Laillier et al., (2019)
- (3) Caillaud et al., (2020)
- (4) Cavanna & Trimble (2006)
- (5) Petrini et al., (2014)
- (6) Benoit et al., (2014)
- (7) Goghari & MacDonald (2009)
- (8) Gallagher & Frith (2003)

2.5 Communication affichée au Biennial Congress of the International Society of Frontotemporal Dementia 2022

Le Petit, M., Gagnepain, P., Rinaldi, D., Sayah, S., Eustache, F., Desgranges, B., Le Ber, I.* , Laisney, M.* (contribution égales). Behavioral and brain changes related to mindreading in presymptomatic C9ORF72 carriers. Biennial congress of the International Society of Frontotemporal Dementia (ISFTD) 2022, 2-5 November 2022, Paris et Lille.

Behavioral and brain changes related to mindreading in presymptomatic C9ORF72 carriers

Marine Le Petit¹, Pierre Gagnepain¹, Daisy Rinaldi^{2,3}, Sabrina Sayah², Francis Eustache¹, Béatrice Desgranges¹ †, Isabelle Le Ber^{2,3} *, Mickaël Laisney¹ * & PrevDemALS study group

* Equal contributions

¹Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Centre Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000, Caen, France ²Sorbonne Université, Paris Brain Institute Institut du Cerveau ICM, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, AP-HP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ³IM2A, Reference Centre for Rare or Early-Onset Dementias, Département de Neurologie, AP-HP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Poster p - 204



Introduction

The mutation of the C9ORF72 gene is a frequent cause of frontotemporal dementia (1). Behavioral and brain explorations of presymptomatic C9ORF72 mutation carriers allowed to highlight the early markers of this disease (2). Although frontotemporal dementia is characterized by predominant alterations in social cognition, associated with brain abnormalities (3), very few studies have examined social abilities in presymptomatic carriers of C9ORF72. The aim of this study is to investigate the early changes associated with mental state inference abilities in the presymptomatic phase of frontotemporal dementia.

Method

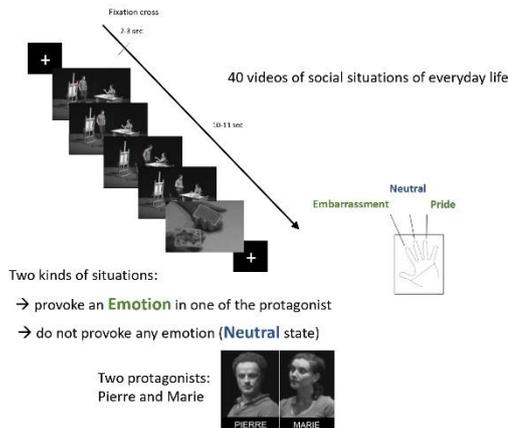
Participants

The PREV-DEMALS protocol included relatives of patients carrying the C9ORF72 mutation. In this study : 18 non carriers (C9-) and 16 carriers (C9+) of the mutation in the presymptomatic phase

	N	Age (m ± sd)	Education (m ± sd)
C9-	18	45.06 ± 12.86	14.17 ± 2.65
C9+	16	37.81 ± 10.30	14.5 ± 2.03
T-test	-	p = 0.09 (ns)	p = 0.70 (ns)

Age and education in years

Affective mental state inference task (4)



Task: inference of the mental state felt by the protagonist among **pride, embarrassment** or the **neutral state**

Discussion

Our results highlighted significant but subtle changes in the processes involved in the inference of affective mental states in presymptomatic C9ORF72 mutation carriers.

Subtle changes of affective mental state inference in the presymptomatic C9ORF72 mutation carriers were associated with a **decrease of activation of the right aSMG** during the processing of **neutral situations**.

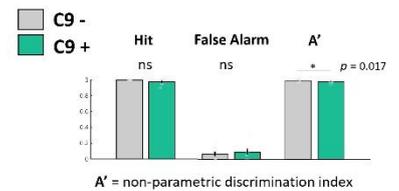
The **right aSMG** was **connected** with the **TPJ** during neutral inferences. Activations of both the **right SMG** and **TPJ** have been associated with the **decrease of egocentric attributions** of one's own affective and cognitive mental states to others (6).

Presymptomatic carriers of the C9ORF72 mutation could have difficulties to **overcome an emotional egocentric bias** when faced with **neutral situations**. This could result in early **subtle changes** in the **processing of social situations** characterized by attributing erroneous affective mental states while the situations do not suggest them.

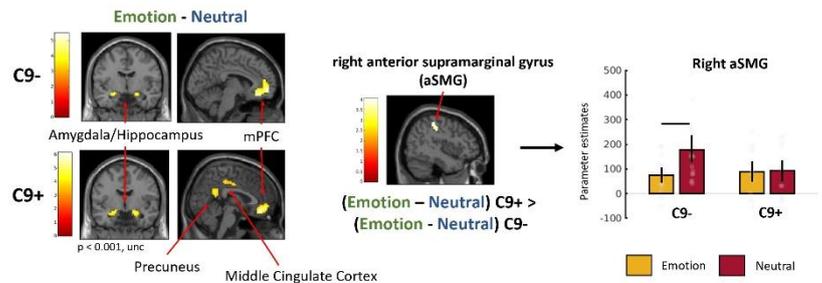
Results

Behavioral performances

Both groups performed well during mental states inferences. Yet, **subtle changes** were observed: C9+ significantly distinguished less clearly between emotional and neutral mental states than C9-



Brain activity during inference of Emotional vs Neutral states



The inference of **emotion** engaged a **network** known to be involved in the inference of **mental states** in both groups

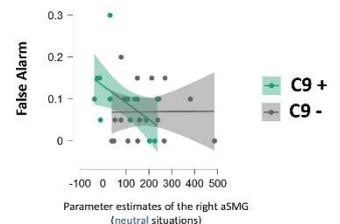
Right aSMG was more activated during **neutral** than emotional state inferences in C9+; an effect not found in C9-

Brain - behavior correlations

How the difference in the activity of the right aSMG is related to behavior ?

C9-
 Activity in the right aSMG in neutral situations does not correlate with behavioral performances (false alarm : $p = 0.140$, $p = 0.581$; A' : $p = -0.140$, $p = 0.581$)

C9+
 Activity in the right aSMG in neutral situations **correlates with false alarm rate** ($p = -0.598$, $p = 0.014$) and A' ($p = 0.511$, $p = 0.043$) but not with hit rate ($p = 0.184$, $p = 0.494$)

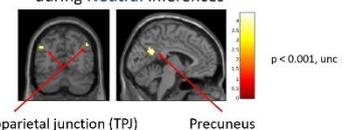


Functional connectivity of the right aSMG

What is the role of the right aSMG ?

Method: PsychoPhysiological Interaction (PPI) Functional connectivity of the aSMG during **Neutral inferences**

- Source ROI: right aSMG
- Condition: neutral situations
- C9- and C9+ combined
- One sample t-test



During **neutral inferences**, the right aSMG is involved in a brain network composed of regions previously shown to be associated with **perspective-taking** (5,6)

Contact: marine.lepetit@unicaen.fr

References

- (1) Le Ber et al., (2013)
- (2) Bertrand et al., (2018)
- (3) Adenzato et al., (2010)
- (4) Caillaud et al., (2020)
- (5) Cavanna & Trimble (2006)
- (6) Steinbeis et al., (2016)

Funding: ANR PRTS and DGOS, thesis grant (Marine Le Petit) : Région Normandie

Titre : Analyses cognitives et bases cérébrales de la théorie de l'Esprit : rôles et interactions fonctionnelles du cortex préfrontal médian

Résumé : La théorie de l'Esprit est une habileté sociale qui consiste en l'attribution d'états mentaux à soi ou à autrui. Les régions cérébrales sous-tendant cette habileté sont aujourd'hui bien identifiées, avec au cœur de ce réseau, le cortex préfrontal médian. Son rôle et les interactions fonctionnelles qu'il entretient avec les autres régions de la théorie de l'Esprit sont, cependant, encore discutés. De récents travaux mettent en avant l'importance d'évaluer les habiletés de théorie de l'Esprit dans le cadre de situations sociales se rapprochant de la vie quotidienne. L'objectif de ce travail de thèse est de mieux comprendre le fonctionnement des réseaux et des régions cérébrales associées, avec en son centre le cortex préfrontal médian et les mécanismes cognitifs sous-tendant la théorie de l'Esprit dans des situations sociales de la vie quotidienne. Dans ce travail, nous proposons un modèle neurocognitif de la théorie de l'Esprit en situations sociales. Nos résultats mettent en avant le rôle du cortex préfrontal médian dans l'intégration de diverses représentations et leurs probabilités afin de prédire des événements sociaux. Cette région est connectée à un réseau cérébral plus large que celui classiquement décrit. Les connectivités observées joueraient un rôle dans la distinction entre ses propres états mentaux et ceux d'autrui, ainsi que dans la mise en jeu de mécanismes de raisonnement ou de simulation sur les états mentaux, selon les situations sociales. Ce travail permet de mieux comprendre comment l'implication des individus dans les interactions sociales influence les substrats cérébraux mis en jeu lors de la théorie de l'Esprit.

Mots clés : théorie de l'Esprit ; cortex préfrontal médian ; imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ; vieillissement ; démence frontotemporale

Title: Cognitive analyses and brain bases of theory of Mind: roles and functional interactions of the medial prefrontal cortex

Abstract: Theory of Mind is a social ability that involves the attribution of mental states to oneself or to others. The brain regions underlying this ability are now well identified, with the medial prefrontal cortex at the core of this network. Its role and the functional interactions it maintains with the other regions of the theory of Mind are, however, still debated. Recent work has highlighted the importance of assessing theory of Mind in social situations that are close to everyday life. The aim of this thesis is to better understand the functioning of the networks and associated brain regions, with the medial prefrontal cortex at its center, and the cognitive mechanisms underlying theory of Mind in everyday social situations. In this work, we propose a neurocognitive model of theory of Mind in social situations. Our results highlight the role of the medial prefrontal cortex in the integration of various representations and their probabilities to predict social events. This region is connected to a larger brain network than the one classically described. The observed connectivities would play a role in distinguishing between one's own mental states and those of others, as well as in the implementation of reasoning or simulation mechanisms on mental states, depending on social situations. This work provides a better understanding of how the involvement of individuals in social interactions influences the brain substrates involved in theory of mind.

Keywords: theory of Mind; medial prefrontal cortex; functional magnetic resonance imaging; aging; frontotemporal dementia