

Académie d'Orléans–Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

Thèse
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat

Par
Jérémie Belin
Né le 06/02/1986 à Tours

Présentée et soutenue publiquement le 01 octobre 2015

Reconnaissance et expression émotionnelle dans la maladie de Parkinson : rôle des lésions non-dopaminergiques

Président de Jury : Monsieur le Professeur Bertrand de Toffol

Membres du jury : Monsieur le Professeur Philippe Corcia
Madame le Professeur Caroline Hommet
Monsieur le Professeur Jean-Luc Houeto
Monsieur le Docteur Karl Mondon

RESUME :

Introduction : Les données de la littérature plaident en faveur d'un déficit de traitement émotionnel dans la maladie de Parkinson (MP), mais le rôle de la dopamine, la contribution des lésions non-dopaminergiques, l'impact des troubles cognitifs et de la durée d'évolution sur le traitement émotionnel dans la MP restent mal connus. D'où l'intérêt de cette étude qui explore systématiquement les processus émotionnels chez les patients parkinsoniens de novo et traités, comparativement aux contrôles.

Méthodes : L'impact des lésions dopaminergiques et non-dopaminergiques a été investigué chez 62 sujets (15 patients MP de novo naïfs de traitement, 28 patients MP évolués sous traitement dopaminergique et 19 sujets sains) qui ont bénéficié d'une évaluation émotionnelle (reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages, prosodie émotionnelle et mémorisation de mots émotionnels), neuropsychologique et psychiatrique.

Résultats : Comparés aux témoins, les parkinsoniens traités (et non les de novo) présentaient une altération de la reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages ; les parkinsoniens de novo et traités montraient une altération de la prosodie émotionnelle tant sur le versant productif que réceptif. Ces anomalies étaient corrélées à l'altération des fonctions exécutives, au score axial, à la durée d'évolution chez les sujets traités et non aux scores d'anxiété ou de dépression.

Conclusion : L'altération du traitement émotionnel observée dans la MP est corrélée à la sévérité de la dysfonction exécutive et du score axial, ce qui suggère l'implication des lésions non-dopaminergiques.

Mots-clés : Maladie de Parkinson ; noyaux gris centraux ; émotions ; expression émotionnelle faciale ; prosodie émotionnelle ; mémoire émotionnelle

ABSTRACT :

TITLE : Recognition and expression of emotions in Parkinson's disease: contribution of non-dopaminergic lesions

Background: Previous studies suggest deficit in emotional treatment in Parkinson's disease (PD), but dopamine's role, contribution of non-dopaminergic lesions, impact of cognitive impairment and disease duration on emotional treatment in PD remain unclear. The aim of this study was to systematically investigate emotional processing in de novo and treated parkinsonian subjects, compared to controls.

Methods: The impact of dopaminergic and non-dopaminergic lesions was investigated in 62 subjects (15 de novo PD patients, 28 advanced PD patients on dopaminergic treatment and 19 healthy controls) who benefited from emotional (recognition of facial emotional expression, emotional prosody and memorisation of emotional words), neuropsychological and psychiatric evaluation.

Results: Compared to controls, treated parkinsonian subjects (and not de novo) showed alteration of emotional facial expression recognition ; de novo and treated parkinsonian patients presented alteration of emotional prosody on both productive and receptive sides. These anomalies were correlated to executive dysfunction, axial score, disease duration in treated patients but not with anxiety nor depression scores.

Conclusion: Alteration of emotional treatment observed in PD is correlated with executive dysfunction and axial score's severity, which suggests potential contribution of non-dopaminergic lesions.

Keywords: Parkinson's disease ; basal ganglia ; emotions ; emotional facial expression ; emotional prosody ; emotional memory

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - Ch. BERGER –
J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER –
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD -
G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - J.P. MUH -
J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE
– J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian.....	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian.....	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles.....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre.....	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck.....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
	CALAIS Gilles.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry.....	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne.....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel.....	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain.....	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier.....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie

	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire

	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis.....	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie.....	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le professeur Bertrand de Toffol, qui me faites l'honneur de présider ce jury.
Je vous remercie pour votre enseignement scientifique et humain tout au long de ces années d'internat, pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre soutien constant, et pour m'avoir donné envie de travailler dans votre service. Je vous dois mon avenir.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le professeur Philippe Corcia, qui me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre encadrement scientifique et pour avoir fait naître en moi la vocation de neurologue.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le professeur Jean-Luc Houeto, qui me faites l'honneur d'avoir accepté de diriger ce travail.

Je vous remercie pour la transmission de votre expérience dans le domaine des mouvements anormaux, pour votre encadrement scientifique, pour votre soutien constant et sans failles, et pour la direction de cette thèse. Je vous dois mon avenir.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le professeur Caroline Hommet, qui me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre encadrement scientifique.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le docteur Karl Mondon, qui me fais l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Je te remercie pour ton encadrement scientifique, pour tes conseils toujours avisés, pour ta bienveillance, et pour ta si complexe simplicité.

Reçoit l'expression de mes sincères remerciements, de mon profond respect et de mon amitié.

A Monsieur le docteur Julien Praline.

Je te remercie pour ton encadrement scientifique, ta grande disponibilité, et la bienveillance que tu m'as apportée pendant mon internat. Ma progression n'aurait pas été la même sans toi.

A Madame le docteur Isabelle Bénatru.

Je vous remercie pour votre enseignement à la pratique de la toxine botulique, et pour votre grande disponibilité.

A mes co-internes qui m'ont précédé et qui m'ont tant appris : Emilie, Natalia, Marie, Hayet, Vincent, Julien, Mariam, Capucine.

A mes co-internes qui m'ont accompagné : Hélène-Marie, Stéphane, Marie, Mathilde, Capucine, Aude, Audrey-Anne, Coline, Emilie, Astrid, Nathalie, Elisabeth, Anne-Sophie.

A tous les praticiens du service qui m'ont encadré, pour leurs enseignements précieux.

Aux membres du CMRR de Poitiers qui ont travaillé sur ce protocole, notamment Monsieur le professeur Roger Gil, Mesdames Anne Fradet, Claudette Pluchon, Marie-Noëlle Fargeau, Béatrice Lacour.

A l'équipe du Centre d'Investigation Clinique de Poitiers : merci à mes co-internes poitevins Solène et Olivier pour leur accueil, à Emilie pour sa gentillesse et sa disponibilité, à Stéphanie Ragot pour son aide statistique, et aux autres membres de l'équipe pour m'avoir si bien accueilli pendant un an.

Aux concepteurs de Zotero. Quelle belle invention.

A tous les patients que j'ai été amené à prendre en charge et à leur entourage, qui m'ont accordé leur confiance, m'ont invité à partager brièvement leur vie et m'ont offert l'opportunité de vivre des moments d'une intensité émotionnelle rare, heureux ou tristes. Toutes ces expériences de vie, marquantes par leur authenticité, renforcent ma conviction que la médecine est une discipline profondément humaine d'abord et technique ensuite, et que ses praticiens ont un privilège considérable de pouvoir l'exercer.

Reconnaissant humblement la pauvreté de mes qualités d'écriture, je citerai pour illustrer mon propos un médecin ayant embrassé une carrière d'écrivain, pour qui « la grandeur du médecin est [...] de pouvoir tutoyer les dieux, discuter avec quiconque des grands sujets de la vie, traiter en égal les princes ou les artistes, mais aussi s'abaisser jusqu'aux tâches les plus humbles, relever le vieillard qui tombe, mettre sa main sur les plaies, contempler ces immenses faiblesses que sont les souffrances et les convulsions de la mort » (J-C.Rufin).

A mon ami de toujours, Jonathan : que d'années passées ensemble, émaillées de joie, de réussite, et d'amitié. Je te dois ce que tu me dois. Je te souhaite le meilleur.

A mes amis fidèles : Shrek, Tarek, Guigui, Xander et son jumeau maléfique, Stéph la copine de Guigui, Stéph la copine de Xander, Julie la daronne. Que de photos mentales...

A mes parents : vous m'avez apporté tout ce dont j'avais besoin pour devenir ce que je suis : affection, confiance, sécurité. Deux phrases me reviennent souvent à l'esprit : « allez, respire ! » et « tout se fera ». Grâce à vous, je n'ai manqué de rien, et j'ai surtout compris que je n'avais pas besoin de beaucoup de choses pour être heureux. En tant que fils, je vous exprime ici un seul sentiment : une profonde reconnaissance.

A ma sœur Marion et à mon frère Thomas : tant de bons moments ensemble, passés et à venir. Je vous souhaite le meilleur, vous le méritez tant.

A Elisabeth et Philippe, pour la bienveillance, la générosité et l'affection que vous m'avez toujours témoignées. Vous faites partie de notre famille.

A Martine et José, pour la générosité, l'affection, et la confiance que vous m'avez toujours témoignées. Vous faites partie de ma famille.

A Fanny : alors que des dizaines de mots se bousculent pour exprimer les sentiments que j'ai à ton égard, je ne les écrirai pas ici, par pudeur mais aussi parce que les mots manquent toujours aux émotions et ne peuvent pas les décrire avec fidélité.

J'exprimerai simplement que sans toi, je ne serais pas devenu la personne accomplie que je suis aujourd'hui. Ma reconnaissance envers toi est sans limites.

Continuons notre bout de route ensemble, paisibles, heureux, et sûrs de nous, tu veux bien ?

A Jules, qui enrichit mon existence depuis son arrivée. Tu m'as appris à être père, mon fils.

ABREVIATIONS

ATV : aire tegmentale ventrale
BAS : brief anxiety scale
CCA : cortex cingulaire antérieur
COF : cortex orbitofrontal
DQEL : dose quotidienne en équivalent-levodopa
DS : déviation standard
FAB : Florida affect battery
IRM : imagerie par résonance magnétique
MADRS : Montgomery Asberg depression rating scale
MDRS : Mattis dementia rating scale
MMSE : mini mental state examination
MP : maladie de Parkinson
NGC : noyaux gris centraux
SNpc : substantia nigra pars compacta
UPDRS : unified Parkinson's disease rating scale
WCST : Wisconsin card sorting test

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	14
A. LES EMOTIONS	14
1) <i>Les émotions au fil des siècles</i>	14
2) <i>Les théories historiques des émotions</i>	15
a. La théorie évolutionniste de Darwin (1872)	15
b. La théorie périphéraliste de James et Lange (1890).....	16
c. La théorie centraliste de Cannon et Bard (1928).....	17
d. La théorie bidirectionnelle de Schachter et Singer (1962).....	17
3) <i>Une tentative de définition des émotions</i>	18
4) <i>Les caractéristiques des émotions</i>	19
a) Emotions primaires versus émotions secondaires.....	19
b) La valence	19
c) L'intensité.....	20
5) <i>Les fonctions des émotions</i>	20
6) <i>Les bases neurales des émotions</i>	21
a) Le complexe amygdalien.....	22
b) L'hypothalamus.....	25
c) Le cortex pré-frontal orbitofrontal et cingulaire antérieur	26
d) Les noyaux gris centraux.....	28
e) Les voies de projections dopaminergiques	30
f) Les autres structures cérébrales impliquées dans les émotions	32
7) <i>La naissance d'une émotion, un processus dynamique</i>	33
a) Modèle théorique.....	33
b) Exemple de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles	35
B. LES EMOTIONS DANS LA MALADIE DE PARKINSON	38
1) <i>Généralités sur la maladie de Parkinson</i>	38
2) <i>La maladie de Parkinson, un modèle d'étude des émotions</i>	39
C. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	42

II. METHODES	43
A. PATIENTS	43
B. SCHEMA EXPERIMENTAL	44
C. INSTRUMENTS ET CRITERES D'EVALUATION	45
1) <i>Evaluation motrice</i>	45
2) <i>Evaluation émotionnelle</i>	45
3) <i>Evaluation cognitive</i>	48
4) <i>Evaluation psychiatrique</i>	51
D. ANALYSES STATISTIQUES	51
III. RESULTATS	52
A. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES	52
B. EVALUATION MOTRICE DES PATIENTS PARKINSONIENS	52
C. EVALUATION EMOTIONNELLE	54
1) <i>Reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages</i>	54
2) <i>Prosodie émotionnelle</i>	55
3) <i>Mémorisation de mots émotionnels</i>	55
D. EVALUATION COGNITIVE.....	56
E. EVALUATION PSYCHIATRIQUE	58
F. ANALYSES CORRELATIONNELLES	58
a) <i>Reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages</i>	58
b) <i>Prosodie émotionnelle</i>	59
IV. DISCUSSION.....	61
V. CONCLUSION.....	70
VI. BIBLIOGRAPHIE	71
VII. ANNEXES.....	81
1. L'ECHELLE UPDRS	81
2. LA FLORIDA AFFECT BATTERY	88

I. Introduction

A. Les émotions

La langue commune regorge de termes décrivant notre état affectif : émotions, passions, sentiments, humeurs... Ce répertoire nous permet de communiquer avec nos semblables sur cette expérience psychique si singulière qu'est notre vie affective, et fournit aux personnes d'une même culture une certaine connaissance empirique du fonctionnement psychique. Cette connaissance empirique constitue la psychologie populaire, largement utilisée dans les arts littéraires, qui s'accompagne d'un flou des définitions : un même terme peut renvoyer à des états psychiques différents (la peur d'être en retard versus la peur d'être en présence d'un animal dangereux), comme plusieurs termes recouvrent des états psychiques identiques (colère, rage, contrariété, agacement, révolte...). Si ce flou des définitions témoigne de la richesse du langage humain pour évoquer notre vie affective, il en complexifie cependant son approche scientifique, à commencer par la définition des émotions, qui a évolué au cours de l'Histoire.

1) Les émotions au fil des siècles

Le terme d'émotion apparaît dans la littérature philosophique au XVII^{ème} siècle avec René Descartes (1596-1650, cf. figure 1) qui évoque « les émotions ou passions de l'âme » (Descartes, 1644). Si ces deux termes sont rapprochés, leur étymologie est cependant différente : passion vient du grec *pathos* signifiant subir, être contraint et possède donc un caractère passif, tandis qu'émotion dérive du latin *motio*, mouvement, et *emovere*, mettre en

mouvement, et comporte un caractère actif. Le sens premier d'émotion, au XV^{ème} siècle, est celui de trouble, d'agitation (sens persistant dans émouvoir), puis va progressivement remplacer le terme de passion.

Les émotions ont donc initialement un caractère négatif, qu'elles vont progressivement perdre avec notamment David Hume (1711-1776) pour qui les passions ou émotions gouvernent la raison et sont la base des motivations de l'activité humaine, puis avec les auteurs romantiques du XVIII^{ème} comme François-René de Chateaubriand (1768-1848) ou Jean-Jacques Rousseau (1712-1778) proclamant le culte du moi et l'expression des sentiments par opposition au classicisme et au réalisme proclamant la suprématie de la raison.

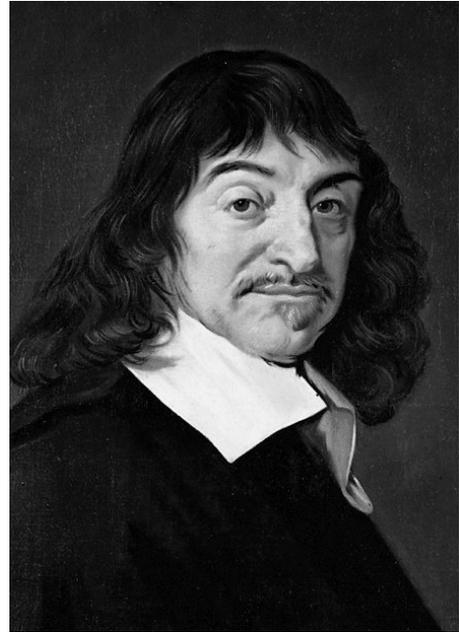


Figure 1. Portrait de René Descartes

2) Les théories historiques des émotions

a. La théorie évolutionniste de Darwin (1872)

Ce sont les travaux du naturaliste Charles Darwin (1809-1882, cf. figure 2) exposés dans son ouvrage « L'expression des émotions chez l'homme et l'animal » (Darwin, 1872) qui vont reconnaître le caractère positif et adaptatif pour la survie des émotions, caractère actuellement reconnu dans la conception actuelle des émotions. Darwin utilise le terme d'émotions au sens large pour décrire un large panel d'états affectifs, à l'aide de plusieurs observations d'expressions faciales ou corporelles, visant à démontrer la communauté des émotions chez l'homme et chez l'animal ainsi que l'universalité des émotions humaines quels que soient la

culture et l'âge, avec pour objectif principal d'illustrer sa thèse évolutionniste. Il attribue aux émotions un caractère héréditaire, inné et indépendant de l'environnement social et de la volonté de l'individu.

La vision darwinienne des émotions sera reprise par des psycho-évolutionnistes tels que Robert Plutchik (1927-2006), Carroll Ellis Izard (né en 1924) et Paul Ekman (né en 1934), dont le postulat est qu'un stimulus-événement déclenche un programme inné qu'est une émotion primaire (*basic emotion*), génère des patterns d'expressions faciales, d'expressions comportementales et des modifications neurophysiologiques.

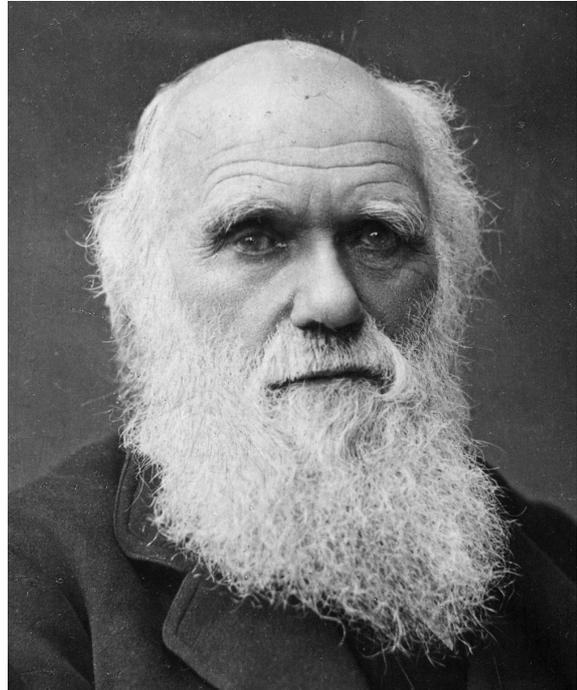


Figure 2. Portrait de Charles Darwin

b. La théorie périphéraliste de James et Lange (1890)

Dans son livre « Principes de psychologie », le philosophe et psychologue William James (1842-1910), collaborant avec le physiologiste Carl Lange (1834-1900), postule que lors d'une expérience émotionnelle spécifique, les manifestations neurovégétatives et corporelles (accélération du rythme cardiaque et de la fréquence respiratoire, tension musculaire...) sont le fait premier, et que la naissance de l'émotion survient quand le cerveau prend conscience de ces modifications neurovégétatives (James, 1890). Par exemple, ce n'est pas la tristesse qui déclencherait les pleurs, mais les pleurs qui déclencheraient la tristesse.

c. La théorie centraliste de Cannon et Bard (1928)

Le physiologiste Walter Cannon (1871-1945) va contester la thèse de James et Lange dès 1915, en montrant que les réactions émotionnelles d'un animal ne sont pas modifiées en cas de désafférentation neurovégétative du cerveau : les émotions naîtraient donc du cerveau. En 1928, son élève Philip Bard (1898-1977) renforce cette théorie en provoquant des réactions émotionnelles stéréotypées (*sham rage*) chez un chat par stimulation cérébrale directe (Bard, 1928). Pour Bard, la perception du stimulus produirait un signal acheminé au thalamus, qui enverrait des projections vers l'amygdale (comportements émotionnels), vers le cortex (vécu subjectif de l'émotion) et vers l'hypothalamus qui projetterait vers le système nerveux végétatif (réactions neurovégétatives émotionnelles). Ainsi, l'expérience subjective, les changements comportementaux et neurovégétatifs surviendraient simultanément.

d. La théorie bidirectionnelle de Schachter et Singer (1962)

Les psychologues américains Stanley Schachter (1922-1997) et Jerome Singer (1934-2010) postulent que dans une émotion, c'est la cognition qui lie les réactions neurovégétatives et somatiques relativement aspécifiques à telle ou telle émotion en particulier (Schachter and Singer, 1962). Selon la situation contextuelle, des processus cognitifs bien précis donneraient une nature émotionnelle (de peur, de joie, de colère...) aux variations somato-viscérales. Ainsi, l'identification d'un état émotionnel particulier ne pourrait s'effectuer qu'à l'aide de facteurs cognitifs et contextuels, l'activation somato-viscérale étant trop indifférenciée.

Cette thèse postule qu'une émotion ne pourrait survenir qu'à l'aide de processus cognitifs amenés à la conscience du sujet. Cependant, de nombreux travaux actuels démontrent l'existence de perceptions émotionnelles échappant à la conscience, en cas notamment de

stimulus « subliminal » perçu inconsciemment par le sujet et qui va engendrer une réaction émotionnelle que le sujet ne pourra expliquer. Les différents modèles de ces travaux comportent tous en résumé plusieurs niveaux de conscience émotionnelle, dont le dernier est la perception pleinement consciente d'un vécu émotionnel spécifique.

3) *Une tentative de définition des émotions*

La définition suivante peut être proposée : les émotions sont des constructions hypothétiques reposant sur trois composantes : une composante subjective (le vécu de l'émotion, l'expérience émotionnelle), une composante comportementale (gestuelle et mimiques associées) et une composante neurophysiologique (modifications corporelles objectives mesurables liées à l'activation du système nerveux végétatif : accélération du pouls, de la fréquence respiratoire, sueurs, nausées...) (Derouesné, 2011). Elles possèdent les caractéristiques suivantes : 1) elles sont déclenchées par un stimulus-événement mettant en jeu les besoins, les objectifs, le bien-être ou les valeurs du sujet ; 2) elles préparent l'organisme à agir face à cet événement sur le plan psychique et somato-moteur ; 3) elles prennent le pas sur les autres activités en cours ; 4) elles ont un caractère aigu, avec un début caractérisé et une durée généralement brève (Scherer, 2009). Les émotions se distinguent alors des humeurs (*moods*, sans lien avec un stimulus-événement), des sentiments (*feelings*, affects prolongés visant à établir une relation avec un sujet ou un objet) et des traits de personnalité (prédisposition durable à éprouver certaines émotions plutôt que d'autres).

4) Les caractéristiques des émotions

a) Emotions primaires versus émotions secondaires

Les émotions primaires (*basic emotions*) sont des émotions ayant un substrat biologique, indépendantes les unes des autres, retrouvées de façon universelle dans toutes les cultures humaines et chez la plupart des vertébrés supérieurs (Ekman, 1992), dont le nombre varie selon les auteurs. Izard décrit en 1977 onze émotions primaires : la joie, la surprise, la colère, la peur, la tristesse, le mépris, la détresse, l'intérêt, la culpabilité, la honte et l'amour (Izard, 1977) ; Plutchik en dénombre huit : l'acceptation, la colère, l'anticipation, le dégoût, la joie, la peur, la tristesse et la surprise (Plutchik, 1980) ; enfin, Ekman en décrit six (acceptées par la majorité des auteurs actuellement) : la colère, la peur, la joie, la tristesse, le dégoût et la surprise (Ekman, 1992).

Les émotions secondaires, quant à elles, ont un substrat culturel, ne sont pas universelles, et sont en plus grand nombre (par exemple : la jalousie, la nostalgie, le regret, la gêne, la fierté...). Pour Damasio, ces émotions secondaires se mettent en place au cours de l'enfance sur la base des émotions primaires présentes à la naissance et sur la base des expériences vécues (Damasio, 1994).

b) La valence

Les émotions sont décrites en termes de valence négative ou positive, en fonction de l'expérience émotionnelle qui est soit plaisante (la joie, l'amour) soit déplaisante (la colère, la peur, la tristesse...). Certaines émotions, selon leur expérience subjective, peuvent avoir une valence parfois négative parfois positive (par exemple : la surprise, l'acceptation...).

c) L'intensité

L'intensité de l'émotion est fonction du vécu subjectif de l'émotion et de l'intensité des réactions physiologiques.

5) Les fonctions des émotions

C'est depuis Darwin que le rôle adaptatif des émotions est largement reconnu : les émotions servent à adapter rapidement le comportement face à une situation environnementale (fuite en cas de rencontre d'un animal dangereux inspirant de la peur, augmentation soudaine de l'éveil face une situation surprenante...). Cependant, une émotion peut avoir des conséquences délétères pour l'individu (une peur pétrifiante, une colère à conséquences sociales négatives, une tristesse profonde engendrant une forte douleur psychique...).

Les émotions servent au développement cognitif et social du sujet : le rôle primordial des expériences émotionnelles et leur mémorisation, dès le plus jeune âge, sur le fonctionnement ultérieur cognitif et social (prises de décision, motivations...) fait actuellement consensus.

Les émotions médient la relation que le sujet tisse avec le monde environnant. Face à un stimulus-événement, l'émotion alerte le sujet sur la nécessité d'apprécier les conséquences que peut avoir cet stimulus-événement sur le bien-être et les objectifs du sujet, focalise l'attention pour élaborer une réponse adaptée et prépare l'organisme à une action motrice en mobilisant ses ressources (Levenson, 1999).

Enfin, les émotions prennent part dans les relations inter-individuelles : la communication entre deux individus repose sur l'identification réciproque des émotions (par un mécanisme d'identification-projection de ses propres émotions, sorte d'empathie émotionnelle) et des intentions de l'autre (*la théorie de l'esprit*, sorte d'empathie cognitive, définie par les

processus cognitifs permettant d'attribuer un état mental à autrui). A l'échelle d'un groupe social ou culturel, le partage de mêmes expériences émotionnelles est un facteur fédérateur rassemblant les individus, fixant les rôles de chacun et solidifiant le groupe par un mécanisme de résonance émotionnelle (Eisenberg and Fabes, 1992).

6) Les bases neurales des émotions

De nombreuses structures cérébrales sous-tendent les processus émotionnels, dont les connaissances ont considérablement augmenté ces dernières années avec l'avènement de techniques d'imagerie novatrices (IRM fonctionnelle, imagerie par tenseur de diffusion, IRM à hauts champs magnétiques...). Ces structures cérébrales sont partie intégrante d'un vaste réseau neuronal, interconnectées et avec de nombreux relais.

La première conceptualisation anatomo-fonctionnelle du cerveau émotionnel a été celle du « système limbique », terme introduit par Paul MacLean au milieu du siècle dernier (MacLean, 1949), qui a sans aucun doute été inspiré par les travaux de James Papez (Papez, 1937). Le concept de système limbique est toujours utilisé de nos jours et a été l'objet de nombreux travaux de recherche en neurosciences, bien qu'il existe encore des controverses sur ses composants principaux (Dalglish, 2004; Heimer and Van Hoesen, 2006). La plupart des auteurs y incluent les structures cérébrales suivantes : le « grand lobe limbique » tel que défini par Broca en 1878 (Broca, 1878) et plus particulièrement le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal, l'hypothalamus, l'insula et le complexe amygdalien (cf. figure 3), et le système méso-ventro-striato-pallidal. Chacune de ces structures cérébrales, qui sous-tendent les processus émotionnels, va être présentée individuellement d'un point de vue anatomique et fonctionnel.

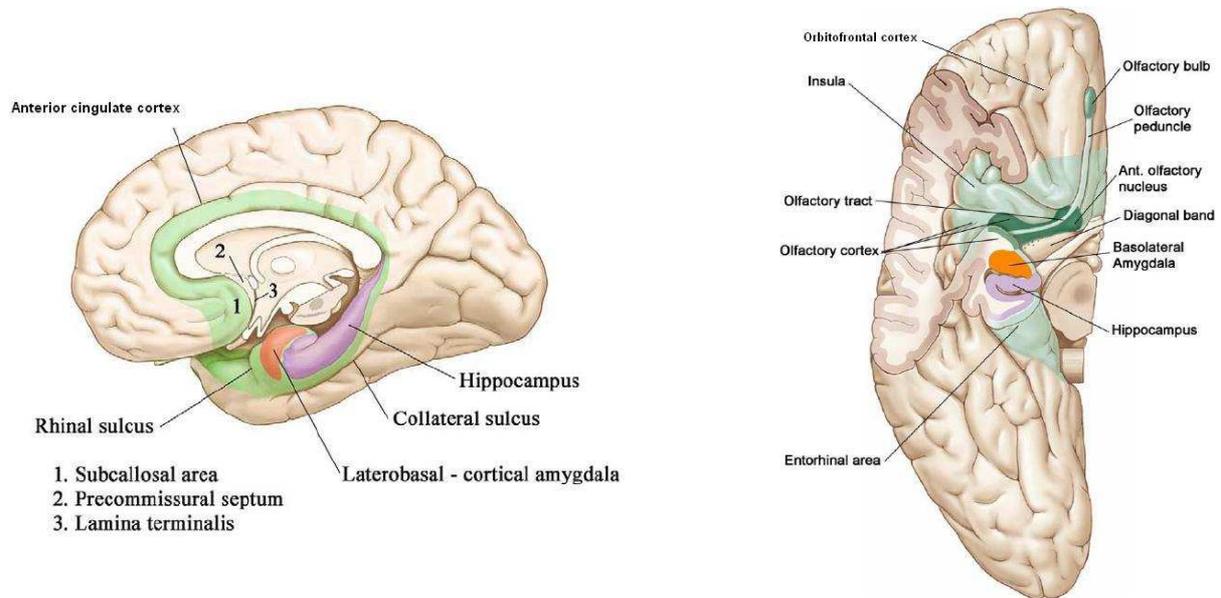


Figure 3. *A gauche* : représentation schématique de la face médiane d'un hémisphère mettant en évidence le lobe limbique en couleur. L'amygdale basolatérale et l'hippocampe se projettent à la surface du gyrus para-hippocampique. *A droite* : vue inférieure, après retrait de la partie antérieure du pôle temporal et de l'opercule qui recouvrent l'insula, mettant en évidence la continuité entre l'insula et la partie caudale du cortex orbitofrontal (d'après Heimer and Van Hoesen, 2006).

a) Le complexe amygdalien

Situé dans la région antéro-interne du lobe temporal, composé de plusieurs noyaux (cf. figure 4), le complexe amygdalien fait partie du système limbique. Le complexe amygdalien reçoit des afférences thalamo-corticales des systèmes sensoriels et hippocampiques (principalement au niveau du noyau basolatéral), et projette sur l'hypothalamus, le cortex pré-frontal, les cortex sensoriels, le striatum et l'hippocampe (Salzman and Fusi, 2010). Le grand intérêt scientifique qui lui est porté depuis de nombreuses années date de la découverte de son implication dans la peur conditionnée, une forme d'apprentissage émotionnel dans lequel un stimulus neutre vient à engendrer un comportement défensif et des réponses physiologiques après avoir été associé à un événement déplaisant (LeDoux, 2000). Aujourd'hui, de nombreux rôles sont attribués au complexe amygdalien (Phelps and LeDoux, 2005) :

. **L'apprentissage et la mémoire émotionnels**

implicites : rôle illustré par la peur conditionnée, où le complexe amygdalien est impliqué dans l'acquisition et le stockage de la mémoire de l'expérience conditionnée comme dans l'expression des réponses de peur (Fanselow and LeDoux, 1999; Maren et al., 2001). Bien que la littérature scientifique abonde de travaux centrés sur des expériences émotionnelles aversives, certains travaux chez l'animal (Holland and Gallagher, 1999; Rolls, 1999) et chez l'homme (Hamann et al., 1999) soulignent également le rôle du complexe amygdalien dans le traitement d'émotions positives.

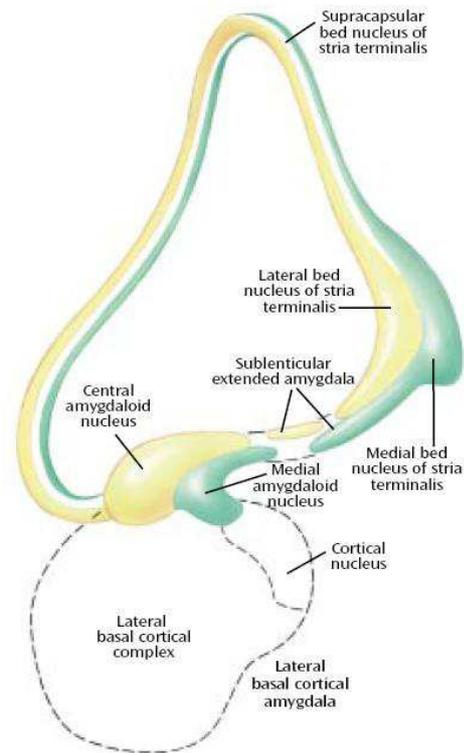


Figure 4. Schéma du complexe amygdalien (d'après Heimer, 2003)

. **La modulation émotionnelle de la mémoire** : de nombreux travaux chez le rat ont montré qu'en cas de situation émotionnelle, le complexe amygdalien renforce l'encodage comme le stockage de l'équivalent chez l'homme de la mémoire implicite et explicite (McGaugh, 2000), par augmentation de l'éveil (*arousal*). Chez l'homme, des travaux laissent penser que le complexe amygdalien renforcerait le stockage en mémoire explicite de stimuli prédisposés à engendrer une réaction émotionnelle par renforcement du couplage amygdalo-hippocampique (Cahill and Alkire, 2003; Cahill et al., 1994), comme dans la mémorisation de mots à valence émotionnelle forte.

. **Les influences émotionnelles sur la perception et l'attention** : les études portant sur la peur conditionnée chez le rat ont montré que le complexe amygdalien influençait la plasticité corticale sensorielle en remodelant le cortex auditif de telle sorte que l'organisme était

capable de détecter des changements auditifs subtils et ainsi se préparer à la menace (Weinberger, 1995). De plus, en situation de danger, le complexe amygdalien module transitoirement l'activité corticale pour augmenter l'attention et la vigilance, et ce avant même la perception consciente du danger (Anderson et al., 2003; Armony et al., 1997).

. Les comportements émotionnels et sociaux : surtout étudiées chez le primate, des lésions amygdaliennes précoces dans l'enfance occasionnent à l'âge adulte une réduction des comportements de peur, des habitudes alimentaires et sexuelles inhabituelles. Chez l'homme, les sujets rapportés ayant des lésions bi-amygdaliennes, tous adultes, présentaient un comportement social globalement normal ; ils présentaient cependant un déficit dans le jugement social par défaut d'interprétation des expressions émotionnelles faciales notamment celles exprimant la peur (Adolphs et al., 1998a, 1999), mais également par défaut de reconnaissance de prosodie émotionnelle (Scott et al., 1997). L'implication du complexe amygdalien dans le traitement d'expressions faciales émotionnelles a été confirmée par des études d'imagerie fonctionnelle, montrant chez des sujets sains une activation amygdalienne sélective en réponse à la présentation de visages exprimant la peur (Breiter et al., 1996; Morris et al., 1996).

. L'inhibition et la régulation émotionnelles : le complexe amygdalien peut enfin diminuer ou contrôler des réactions émotionnelles apprises et occasionnant une situation pathologique comme dans les troubles phobiques ou les états de stress post-traumatiques, par des phénomènes d'extinction (Myers and Davis, 2002), de blocage de reconsolidation (Debiec and Ledoux, 2004) et des stratégies de régulation émotionnelle face à un stimulus générant habituellement des réactions émotionnelles fortes (Amorapanth et al., 2000).

b) L'hypothalamus

Impliqué dans la régulation des rythmes circadiens, l'appétit, l'olfaction, l'équilibre hormonal, la thermorégulation et plus généralement dans le maintien de l'homéostasie, l'hypothalamus, qui est composé de plusieurs noyaux (cf. figure 5), intervient également dans la régulation et l'expression des processus émotionnels en commandant le système nerveux végétatif et endocrinien et est ainsi partie intégrante du système limbique. Interconnecté avec de très nombreuses structures, il reçoit des afférences principalement de l'ensemble des structures limbiques (striatum ventral, complexe amygdalien et hippocampe notamment) au niveau des noyaux préoptiques, antérieurs et ventromédians, des cortex sensoriels, de la moelle épinière, et du thalamus. L'hypothalamus projette sur le cortex pré-frontal, le thalamus, le système nerveux végétatif, l'hypophyse, la formation réticulaire et divers noyaux du tronc cérébral régulant les paramètres vitaux tels que la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la respiration (Settle, 2000). L'hypothalamus a donc un rôle central dans la modulation des émotions, en étant à l'interface des afférences sensorielles et des efférences viscéro-motrices.

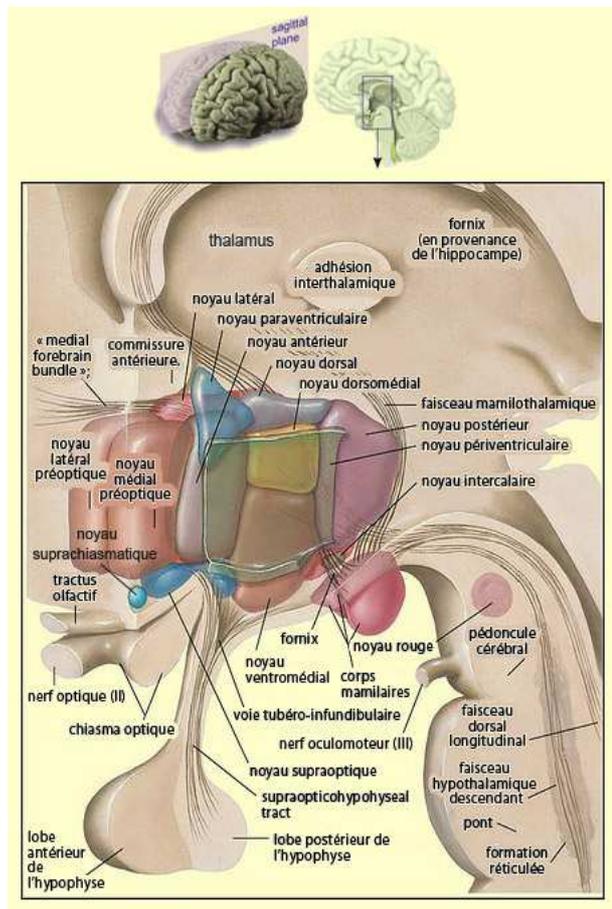


Figure 5. Représentation schématique de l'hypothalamus et de ses différents noyaux, figurés en couleur. D'après l'université MacGill : <http://lecerveau.mcgill.ca>.

c) Le cortex pré-frontal orbitofrontal et cingulaire antérieur

Le cortex pré-frontal, situé en avant des régions motrices et pré-motrices, sous-tend de nombreuses fonctions cognitives, comportementales et affectives. Alors que sa face dorso-latérale est impliquée dans les fonctions exécutives (planification, flexibilité mentale, mise à jour, raisonnement, mémoire de travail), deux de ses aires interviennent plus particulièrement dans les processus émotionnels :

. **Le cortex orbitofrontal.** Situé au-dessus des orbites dans la région antéro-ventrale du lobe frontal (aires 10, 11, 12, 13 et 14 de Brodmann, cf. figure 6), partie intégrante du système limbique, le cortex orbitofrontal (COF) reçoit de nombreuses afférences sensorielles plurimodales (olfactives, gustatives, visuelles, auditives et viscéromotrices), des afférences venant du thalamus médiodorsal et des structures limbiques avec lesquelles il est interconnecté (notamment le striatum ventral, l'aire tegmentale ventrale, le complexe amygdalien et l'hippocampe). En plus de ces interconnexions limbiques, le COF projette principalement sur des structures viscéro-motrices telles que l'hypothalamus et la substance grise péri-aqueducule (Kringelbach, 2005; Ongür and Price, 2000).

Le COF est impliqué dans la sensibilité au renforcement et dans la prise de décision influencée par les émotions (Bechara et al., 2000; Rolls, 2004). L'étude de patients avec lésions cérébrales orbitofrontales a montré que ces patients présentaient un trouble du jugement et des difficultés de prise de décision en vie réelle (difficultés à planifier leur journée de travail, à se choisir des activités, des amis, des partenaires...) du fait d'une incapacité à utiliser les indices sensoriels, sociaux ou émotionnels pour prendre une décision appropriée (Bechara et al., 1994).

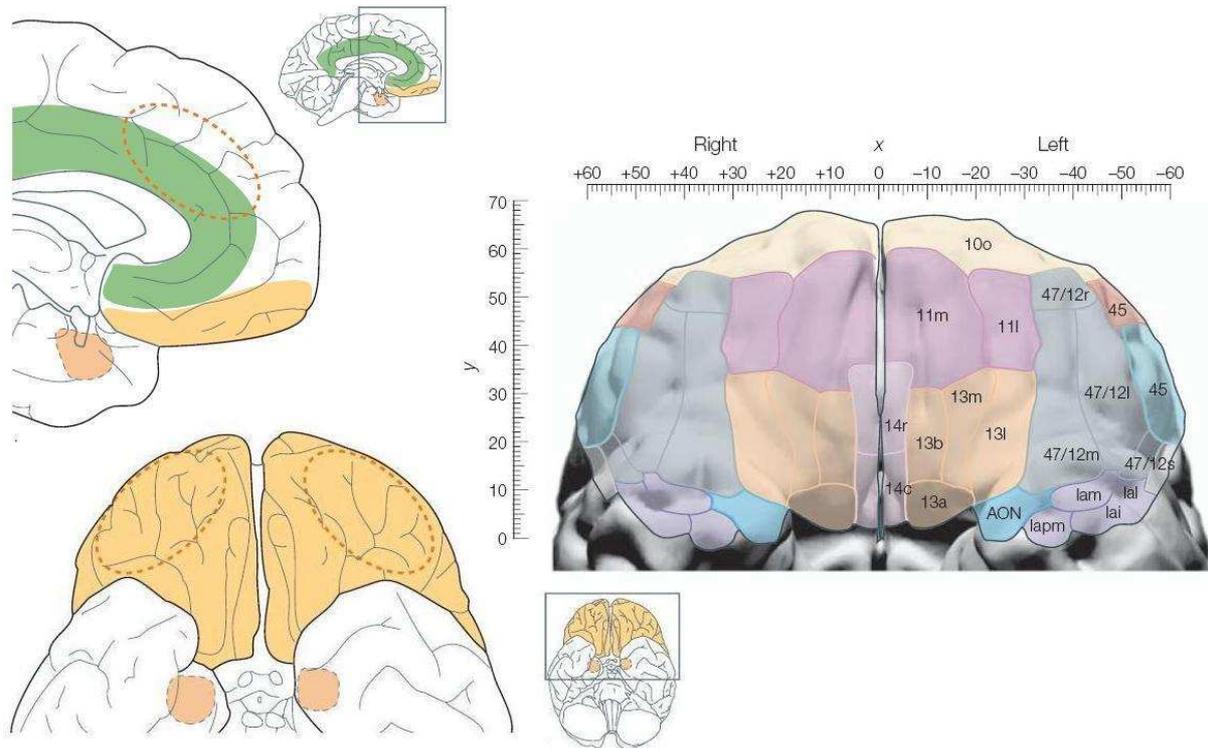


Figure 6. Représentation schématique du cortex orbitofrontal. *En haut à gauche* : coupe sagittale médiane où est figuré en jaune le COF et en vert le cortex cingulaire antérieur. *En bas à gauche* : vue inférieure où est figuré en jaune le COF. *A droite* : vue inférieure du mapping cytoarchitectonique du COF (d'après Kringelbach, 2005).

. **Le cortex cingulaire antérieur (CCA)** forme une large région entourant la moitié antérieure du corps calleux (aires 24, 25, 32 et 33 de Brodmann, cf. figure 7). Les premières théories attribuaient à l'ensemble du cortex cingulaire un rôle dans les émotions, mais il a finalement été montré que seule la partie antérieure intervenait dans le traitement émotionnel, la partie postérieure étant impliquée dans les fonctions mnésiques et visuo-spatiales (Devinsky et al., 1995). Le CCA projette sur le cortex moteur, la moelle épinière et les noyaux du tronc cérébral faisant partie du système nerveux autonome, établit des connexions réciproques avec le cortex pré-frontal dorso-latéral, le complexe amygdalien et le striatum ventral, et reçoit des efférences massives de l'aire tegmentale ventrale mésencéphalique et du thalamus médiodorsal. De ses connexions découlent ses fonctions : le CCA intervient dans le traitement émotionnel et motivationnel pour sa partie ventrale, dans le contrôle moteur et dans la cognition pour sa partie dorsale (Devinsky et al., 1995). Il semble constituer l'interface où les

émotions se transforment en intention puis en action motrice (Paus, 2001). Comme le COF, le CCA est une structure essentielle à la prise de décision et aux comportements dirigés vers un but, bien que le CCA se baserait plutôt sur les paramètres moteurs et spatiaux des stimuli tandis que le COF se baserait sur leurs paramètres visuels pour évaluer le contenu émotionnel et motivationnel des stimuli, puis générer un comportement adapté (Rushworth et al., 2007).

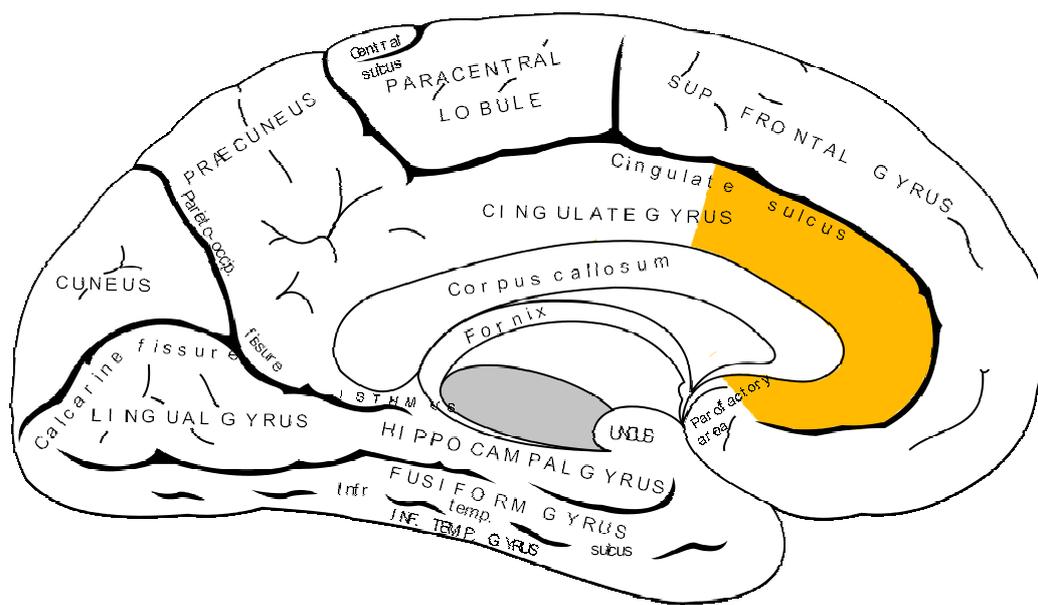


Figure 7. Représentation schématique du cortex cingulaire antérieur, figuré en jaune.

d) Les noyaux gris centraux

Composés du striatum (noyau caudé et putamen), des globus pallidus interne et externe, du noyau sous-thalamique, du thalamus, de la substantia nigra pars compacta et reticulata (cf. figure 8), les noyaux gris centraux (NGC) sont des structures cérébrales profondes interagissant avec les différentes aires corticales pour permettre l'exécution de programmes sensori-moteurs, cognitifs (associatifs), émotionnels et motivationnels (limbiques).

Les NGC ont une organisation anatomo-fonctionnelle intrinsèque complexe. Selon le modèle théorique communément accepté (Alexander et al., 1986), les NGC interagissent avec le

cortex cérébral par des boucles parallèles réciproques cortico-striato-pallido-thalamo-corticales, qui sont de trois types : sensori-motrice, associative et limbique. La boucle limbique, sous-tendant les processus émotionnels et motivationnels, fait intervenir les parties ventro-médiales des noyaux gris centraux (dont le striatum ventral), l'amygdale basolatérale, le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur. Chacun des noyaux gris centraux présente une compartimentation fonctionnelle tripartite, avec des compartiments sensori-moteur, associatif ou limbique, permettant ainsi une ségrégation de l'information (Yelnik, 2002).

Les NGC comportent également un rôle d'intégration. Premièrement, ils présentent une convergence de l'information illustrée sur le plan structural par une importante réduction de volume en allant du cortex vers les structures de sortie des NGC, et sur le plan anatomique par l'existence d'une superposition de projections venant de deux structures différentes (Romanelli et al., 2005) : les projections striatales et sous-thalamiques projettent par exemple sur le même neurone pallidal (Smith et al., 1998). Deuxièmement, il existe au sein des NGC de nombreuses zones de recoupement anatomique où les trois compartiments anatomo-fonctionnels se chevauchent, permettant des influences réciproques entre les informations sous-tendues par les trois boucles élémentaires (Haber, 2003). Enfin, les NGC et plus particulièrement le striatum sont partie intégrante du réseau striato-nigro-striatal (détaillé dans le chapitre suivant des voies de projections dopaminergiques), réseau permettant de faire cheminer l'information de façon unidirectionnelle depuis la boucle limbique vers la boucle sensori-motrice en passant par la boucle associative (Haber et al., 2000).

Du fait de leur organisation anatomo-fonctionnelle, les NGC sont donc des structures-relais mais également des structures intégratives nécessaires au traitement de l'information de façon parallèle et également convergente.

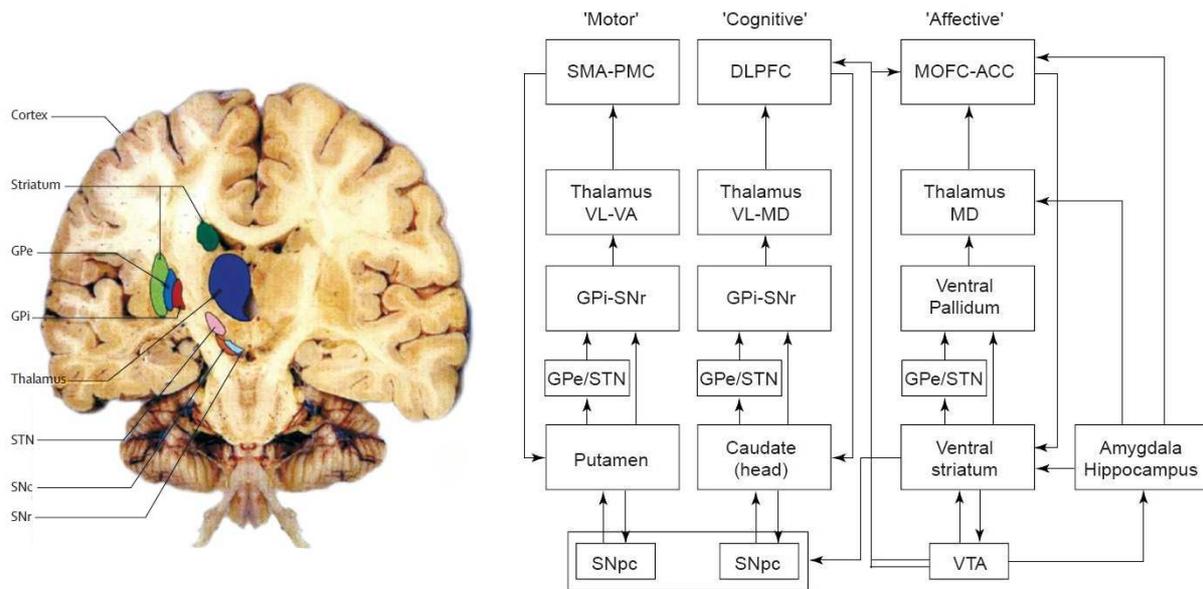


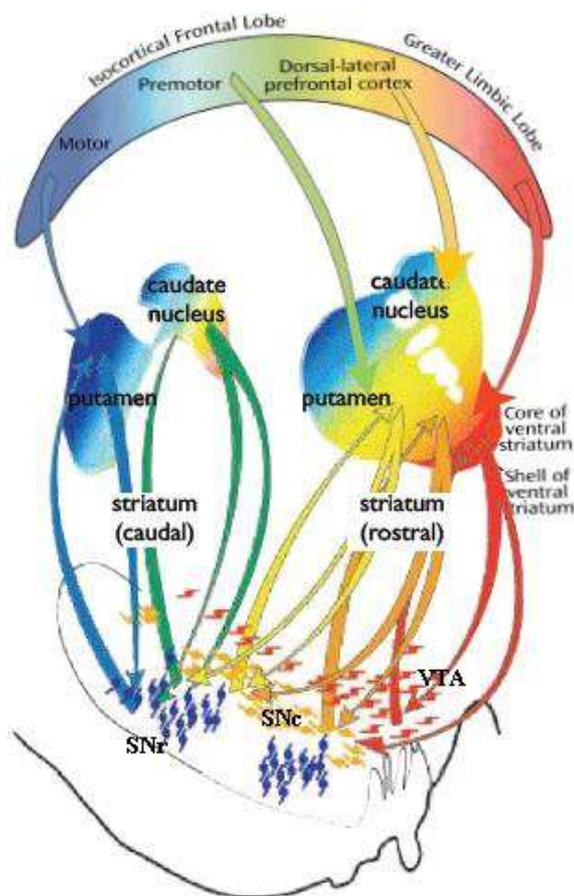
Figure 8. *A gauche* : Vue coronale d'un cerveau humain passant par les noyaux gris centraux (d'après Obeso et al., 2014). *A droite* : représentation schématique des boucles striato-thalamo-corticales (d'après Brown and Pluck, 2000). *DLPFC* : dorsolateral prefrontal cortex. *GPe* : globus pallidus externe. *GPi* : globus pallidus interne. *MD* : mediodorsal. *MOFC-ACC* : medial orbitofrontal cortex anterior cingulate cortex. *SMA-PMC* : supplementary motor area premotor cortex. *SNc* : substantia nigra pars compacta. *SNr* : substantia nigra pars reticulata. *STN* : subthalamic nucleus. *VA* : ventroanterior. *VL* : ventrolateral. *VTA* : ventral tegmental area.

e) Les voies de projections dopaminergiques

Les voies de projections dopaminergiques naissent de deux structures mésencéphaliques : la substantia nigra pars compacta (SNpc) et l'aire tegmentale ventrale (ATV). Alors que les parties centrale et latérale de la SNpc, projetant sur les compartiments associatif et sensorimoteur du striatum, sont impliquées dans les boucles sensorimotrice et associative, la partie médiale de la SNpc et l'ATV ont un rôle fondamental dans le traitement émotionnel et motivationnel, en projetant sur les structures limbiques suivantes : le striatum ventral, le complexe amygdalien, le CCA et le COF (Cho and Fudge, 2010; Haber et al., 2000).

Plusieurs expériences effectuées chez le primate à l'aide de traceurs ont permis de montrer que les connexions réciproques méso-striatales avaient la particularité anatomique d'effectuer

une spirale ascendante (cf. figure 9), ce qui permet de faire transiter des informations depuis le compartiment limbique striatal (partie ventrale) vers le compartiment moteur striatal (partie dorso-latérale) en passant par le compartiment cognitif striatal (partie centrale) : ainsi, le réseau limbique influence le réseau associatif qui influence in fine le réseau moteur (Haber et al., 2000). Cette organisation anatomique méso-striatale apporte une base architecturale pour l'interface limbique/cognitive/motrice via la partie ventrale du mésencéphale, structure qui en modulant les circuits striato-thalamo-corticaux, est essentielle au développement d'apprentissages liés à la récompense et aux comportements dirigés vers un but, à l'acquisition de comportements nouveaux, et à la plasticité cérébrale (Haber, 2003).



Le gradient coloré cortico-striatal illustre l'organisation fonctionnelle tripartite des connexions cortico-striatales, avec les circuits sensori-moteurs, les circuits associatifs et les circuits limbiques. Les projections mésencéphaliques depuis le shell (partie la plus médiale du striatum ventral) ciblent la VTA et la SNc ventromédiale (flèches rouges). Les projections mésencéphaliques depuis la VTA vers le shell forment une boucle réciproque méso-striatale (flèches rouges). Les projections depuis la partie médiale de la SNc atteignent le core (partie plus latérale du striatum ventral) formant la première partie de la spirale (flèches oranges). La spirale continue à travers les projections striato-méso-striatales (flèches jaunes et vertes) pour in fine projeter plus dorsalement (flèches bleues). Ainsi, les régions striatales ventrales limbiques influencent les régions striatales dorsales sensori-motrices en passant par les régions associatives centrales, via des projections striato-méso-striatales spiralées.

SNc : substantia nigra pars compacta. *SNr* : substantia nigra pars reticulata. *VTA* : ventral tegmental area.

Figure 9. Représentation schématique du circuit striato-méso-striatal (d'après Haber, 2003)

f) Les autres structures cérébrales impliquées dans les émotions

. **L'insula.** Initialement conceptualisée, à tort, comme le cortex gustatif primaire, l'insula est surtout connue aujourd'hui pour son rôle pivot dans la régulation des afférences sensorielles non-gustatives et intéroceptives. Des travaux récents démontrent cependant son implication dans certains domaines neuropsychologiques (notamment le langage) mais également dans les processus émotionnels (Gasquoine, 2014). Ayant des connexions réciproques avec le système nerveux autonome modulant divers paramètres impliqués dans l'expression des comportements émotionnels (comme la pression artérielle, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, la sudation), l'insula serait également pour certains auteurs la structure cérébrale où naîtrait la conscience subjective de l'émotion (Damasio, 2003; Gu et al., 2013).

. **L'hippocampe.** La fonction principale de l'hippocampe, qui est situé à la face interne du lobe temporal, est d'assurer la consolidation de la mémoire épisodique. Devant un stimulus prédisposé à engendrer une réaction émotionnelle, la consolidation hippocampique de ce stimulus sera majorée par renforcement du couplage amygdalo-hippocampique.

. **Le pôle temporal** est considéré aujourd'hui comme une structure para-limbique, et serait impliqué dans le couplage perception-émotion nécessaire à la reconnaissance faciale ou vocale d'un individu familier, et à la théorie de l'esprit (Olson et al., 2007).

. **Le cervelet.** Alors que cette structure a longtemps été considérée uniquement comme le pivot essentiel de la coordination motrice, son implication dans la régulation des comportements et des émotions est reconnue depuis l'introduction du concept de « dysmétrie de la pensée » ou « syndrome cognitivo-affectif cérébelleux » (Schmahmann, 1991). En effet, l'auteur avait observé sur une série de patients avec lésions cérébelleuses des troubles cognitifs (syndrome dysexécutif, trouble de l'apprentissage implicite), comportementaux (désinhibition, familiarité, agressivité, impulsivité) et émotionnels (émoussement affectif,

accès de colère) qui survenaient préférentiellement en cas d'atteinte des lobes postérieurs ou du vermis. S'appuyant sur des travaux montrant des connexions cérébelleuses bidirectionnelles avec le système réticulé, les aires associatives primaires, le cortex pré-frontal et les structures limbiques, Schmahmann émet l'hypothèse que le cervelet assurerait un rôle de coordination autant motrice que cognitive, comportementale et émotionnelle, en s'adaptant en temps réel à diverses afférences motrices, sensibles, sensorielles, sociales et émotionnelles (Schmahmann, 2010).

Au total, les émotions mettent en jeu des réseaux neuronaux principalement limbiques issus du cortex cérébral, situés à l'interface des afférences viscéro-motrices et des noyaux gris centraux dont l'organisation et les propriétés anatomo-fonctionnelles contribuent à la régulation des émotions, au moins pour les aspects automatisés. Si tel est le cas, quels sont les mécanismes ou les différentes étapes sous-tendant la genèse d'une émotion ?

7) La naissance d'une émotion, un processus dynamique

a) Modèle théorique

L'émotion suscitée chez un sujet par un stimulus qui lui est présenté, est la résultante d'un processus dynamique composé d'étapes successives (Dalglish, 2004; Damasio, 1998, cf. figure 10) et ce quelle que soit la modalité du stimulus (visuelle, auditive, olfactive...). La première étape repose sur le traitement perceptif du stimulus. Vient ensuite la phase complexe d'intégration du stimulus qui va doter le stimulus d'une « charge émotionnelle » et amorcer diverses réponses neuronales. Enfin, se produit la réponse émotionnelle ayant une composante subjective (le vécu expérientiel de l'émotion), une composante comportementale (gestuelle et

mimiques associées) et une composante neurophysiologique (modifications corporelles végétatives).

Le traitement perceptif du stimulus est assuré par les aires sensorielles primaires et secondaires (considérées comme les structures d'entrée) selon la modalité du stimulus. L'étape d'intégration émotionnelle repose sur la plupart des structures présentées ci-dessus, certaines ayant un rôle plus spécifique : l'insula pour intégrer les afférences intéroceptives, le complexe amygdalien pour générer l'*arousal* provoqué par le stimulus et activer la mémorisation émotionnelle, le COF et le CCA pour produire une réponse cognitive et comportementale adaptée aux caractéristiques émotionnelles et motivationnelles du stimulus, et enfin les NGC et les voies de projections dopaminergiques qui jouent un rôle pivot en relayant et intégrant les informations sensori-motrices, cognitives et affectives cheminant au sein de ces structures cérébrales.

Des méta-analyses semblent montrer que parmi les structures cérébrales impliquées dans l'intégration émotionnelle, certaines semblent plus dédiées à une émotion primaire en particulier, notamment le complexe amygdalien pour la peur et l'insula pour le dégoût (Murphy et al., 2003; Phan et al., 2002). Enfin, la réponse émotionnelle est sous-tendue pour sa composante comportementale par les aires frontales motrices, et pour sa composante viscéro-motrice par l'hypothalamus et le système nerveux végétatif (structures effectrices). Les bases neurales du vécu expérientiel de l'émotion, aux frontières des bases neurales de la conscience, sont actuellement objet de controverse : des travaux attribueraient ce rôle à l'insula (Gu et al., 2013), au complexe amygdalien (Phelps, 2006), ou au cortex cingulaire antérieur (Lane et al., 1998).

Cette vision est cependant schématique, chacune des structures cérébrales impliquées étant partie intégrante d'un vaste réseau neuronal, interconnectées, avec de nombreux relais.

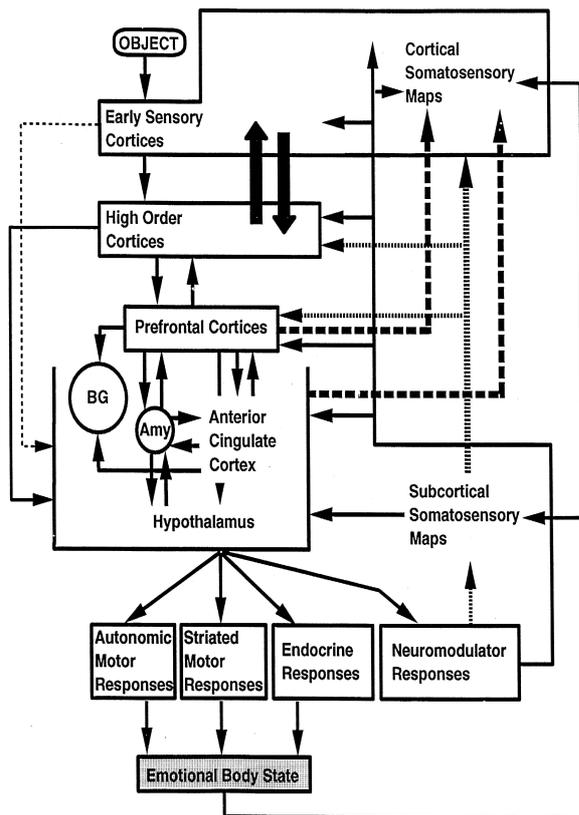


Figure 10. Représentation schématique du traitement émotionnel (d'après Damasio, 1998)

Les cortex sensoriels primaires et secondaires sont vus comme les structures d'entrée, assurant le traitement perceptif du stimulus-objet. L'intégration et le traitement émotionnels sont ensuite assurés spécifiquement par les réseaux neuronaux impliquant les noyaux gris centraux (BG), le complexe amygdalien (Amy), le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal, chacune de ces structures étant interconnectées. Intervient enfin l'hypothalamus, qui est considéré comme la principale structure effectrice de la réponse émotionnelle (viscéro-motrice, comportementale et endocrinienne), à l'origine des différents aspects de l'état émotionnel.

b) Exemple de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles

L'identification et la reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages, d'une importance majeure pour les interactions sociales, illustrent ce concept de processus dynamique. Bruce et Young ont proposé en 1986 un célèbre modèle de reconnaissance faciale encore utilisé aujourd'hui (Bruce and Young, 1986). Selon ces auteurs, la reconnaissance d'un visage familier se déroule en trois étapes : l'encodage structural, l'accès aux unités de reconnaissance faciale, et l'accès aux nœuds d'identification des personnes (cf. figure 11). *L'encodage structural* consiste en une succession de traitements perceptifs complexes visant à préciser la morphologie et la configuration spatiale des éléments invariants (morphométrie segmentaire et globale, âge, sexe) et variants du visage (expression faciale, mouvements labiaux, direction du regard...), aboutissant ainsi à une représentation faciale qui va être comparée à celles stockées en mémoire : *les unités de reconnaissance faciale*. Quand ces

représentations correspondent selon le système cognitif, le visage évoque une familiarité. Enfin, le système cognitif permet l'accès aux informations propres à la personne (*nœuds d'identification des personnes*), permettant de la nommer.

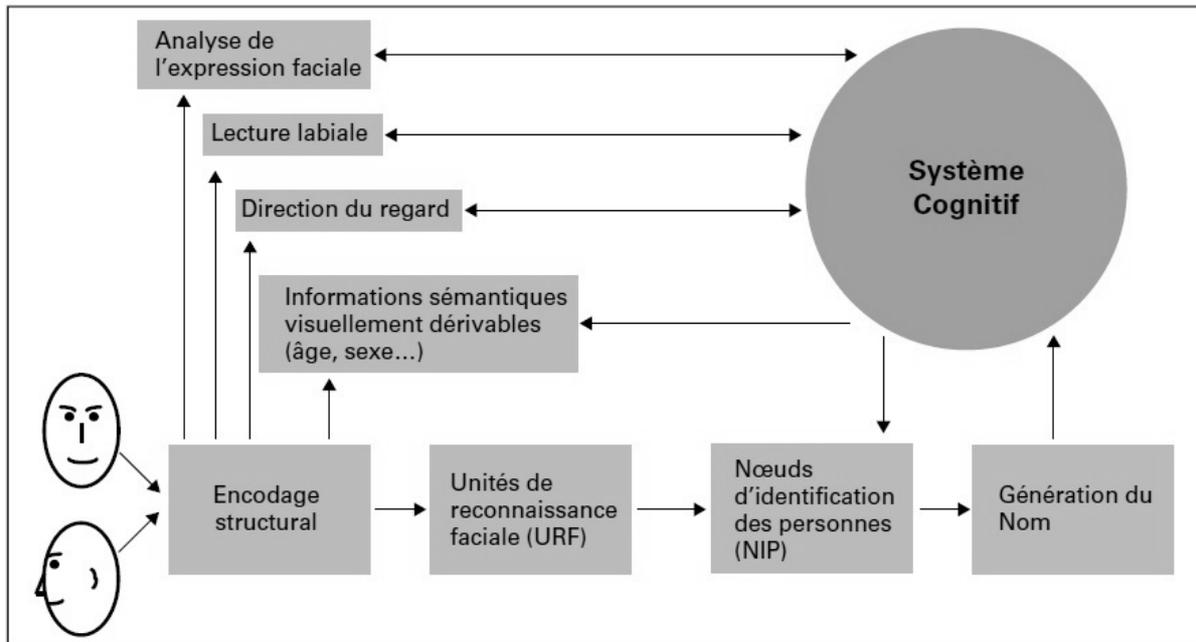


Figure 11. Modèle de la reconnaissance des visages (Chaby and Narme, 2009, modifié d'après Bruce and Young, 1986)

Plus récemment, Haxby et al (Haxby et al., 2000) ont adapté le modèle de Bruce et Young en se basant sur des travaux de neuro-imagerie fonctionnelle (cf. figure 12) : l'analyse visuelle d'un visage commence par la perception des traits faciaux sous-tendue par les gyri occipitaux inférieurs. Vient ensuite l'identification des aspects invariants du visage donnant une identité unique au visage effectuée dans le gyrus fusiforme (temporal) latéral concomitante à l'identification des aspects variants du visage traitée dans le sillon temporal supérieur. Enfin, l'accès aux informations propres à la personne est rendu possible grâce aux régions temporales antérieures, tandis que les informations émotionnelles sont traitées par le complexe amygdalien, l'insula et le système limbique (en particulier le cortex orbitofrontal).

Ce modèle théorique suppose que les voies intéressant l'identité faciale et les expressions émotionnelles faciales seraient parallèles et indépendantes, mais plusieurs travaux ont démontré des aires de convergence (Chaby and Narme, 2009).

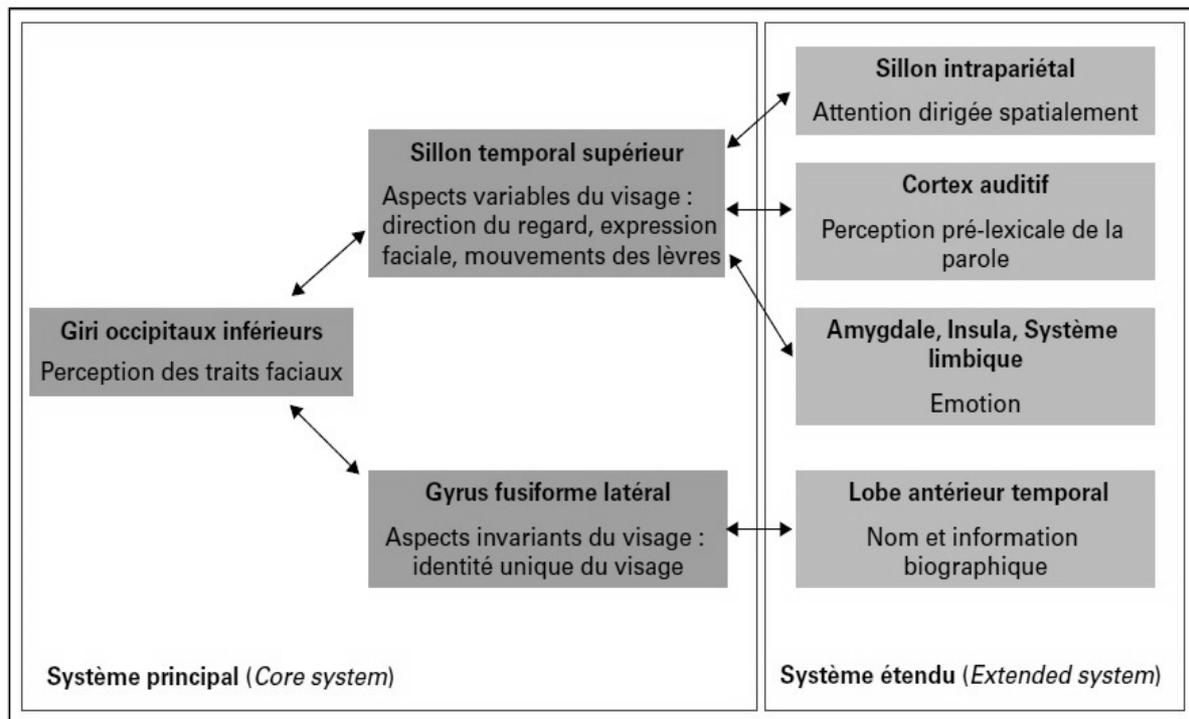


Figure 12. Modèle du système neuronal de la reconnaissance de l'identité et des expressions faciales émotionnelles (Chaby and Narme, 2009, modifié d'après Haxby et al, 2000)

Au total, la genèse d'une émotion à partir d'un stimulus est notamment conditionnée par un bon fonctionnement -entre autres- des systèmes limbique et cognitif qui sont partiellement sous-tendus par les noyaux gris centraux et les voies de projections dopaminergiques. Ces structures, situées à l'interface d'informations limbiques, associatives et sensori-motrices sous-tendues par des réseaux cortico-sous-corticaux, ont un rôle central dans l'intégration émotionnelle d'un stimulus pour in fine produire une réponse adaptée au stimulus émotionnel. Ces éléments justifient de s'intéresser au traitement émotionnel dans la maladie de Parkinson, modèle d'étude de la substantia nigra et des noyaux gris centraux.

B. Les émotions dans la maladie de Parkinson

1) Généralités sur la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une affection neurodégénérative définie par la perte progressive des neurones dopaminergiques de la substantia nigra, dont le diagnostic de certitude est neuropathologique (Kalia and Lang, 2015). Décrite pour la première fois par James Parkinson (Parkinson, 1817) sous le terme de paralysie agitante (*shaking palsy*), la MP a vu sa prise en charge thérapeutique révolutionnée dans les années 1960 avec la découverte de la levodopa, précurseur de la dopamine. La prévalence de la MP est estimée à 0,3% de la population générale et à 1% des sujets après 60 ans ; la prévalence est en augmentation constante et exponentielle au fil des âges, estimée à 0,3% à 60 ans versus 1,5-4% à 85 ans (de Lau and Breteler, 2006). Une légère prédominance masculine est montrée. Hormis l'âge, les autres facteurs de risque identifiés sont une exposition aux pesticides (Priyadarshi et al., 2000) et une prise ancienne de neuroleptiques (Foubert-Samier et al., 2012).

La MP comporte des signes moteurs (triade parkinsonienne avec akinésie / rigidité plastique / tremblement de repos, troubles de la marche, de la posture et de l'équilibre, dysarthrie, complications motrices liées à la dopathérapie) mais également de nombreux signes non-moteurs (parmi lesquels la dépression, l'anxiété, l'apathie, des troubles cognitifs pouvant aller jusqu'à la démence) qui sont parfois plus invalidants que les signes moteurs (Chaudhuri et al., 2006). Si la MP est définie par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substantia nigra, de nombreux travaux supportent l'idée d'une atteinte concomitante des autres systèmes de neurotransmetteurs notamment noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique (cf. figure 13), rendant compte de son hétérogénéité clinique et de l'existence

de symptômes résistant à la dopathérapie, comme les signes axiaux et de nombreux signes non-moteurs (Agid, 1991).

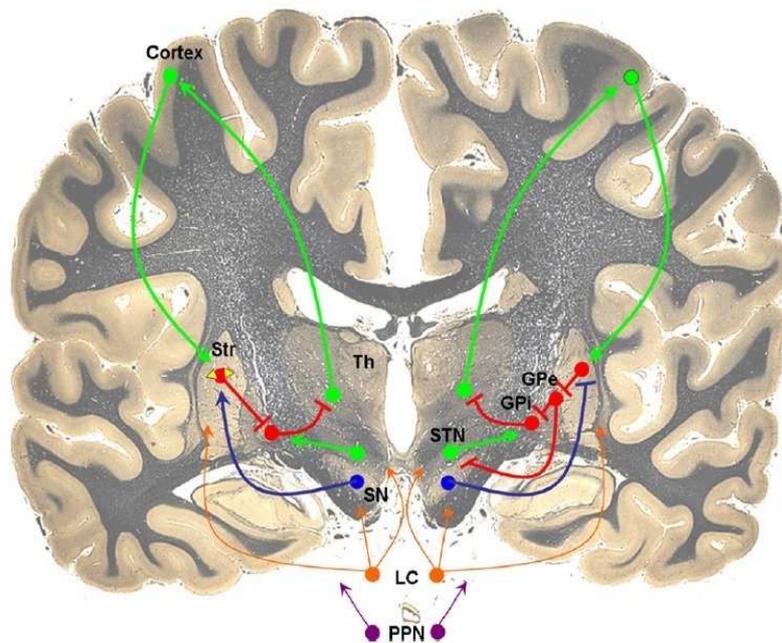


Figure 13. Voies non-dopaminergiques des noyaux gris centraux (d'après Hung and Schwarzschild, 2014)

Coupe coronale passant par les noyaux gris centraux. En plus des voies dopaminergiques (en bleu), la MP comporte une atteinte précoce des voies noradrénergique (orange), cholinergique (violet) et sérotoninergique (voie originaire du raphe nuclei, figurée par les récepteurs striataux 5-HT1a et 5-HT2c en jaune). En bleu : voie dopaminergiques. En vert : voies glutamatergiques. En rouge : voies GABAergiques. *GPe* : globus pallidus externe. *GPi* : globus pallidus interne. *LC* : locus coeruleus. *PPN* : pedunculopontine nucleus (noyau pédonculopontin). *SN* : substantia nigra. *STN* : subthalamic nucleus (noyau sous-thalamique). *Str* : striatum. *Th* : thalamus.

2) La maladie de Parkinson, un modèle d'étude des émotions

La MP fournit un modèle unique pour étudier les processus émotionnels sous-tendus par les substrats neuronaux décrits plus haut. En effet, les circuits striato-thalamo-corticaux, dont les fonctions sont modulées par les voies méso-cortico-limbiques et nigro-striées, constituent les bases neurales au traitement de l'information émotionnelle. Définie histopathologiquement par l'atteinte sélective et progressive des systèmes dopaminergiques nigro-striés et méso-cortico-limbiques, la MP présente également diverses lésions non-dopaminergiques précoces (Agid, 1991). Ainsi, une étude neuropathologique a montré que le complexe amygdalien était précocement atteint chez des sujets MP non-déments, avec une réduction de la densité

neuronale du noyau basolatéral et surtout du noyau corticomédial de l'ordre de 30% (Harding et al., 2002).

Plusieurs travaux suggèrent l'existence d'un déficit des capacités de communication sociale chez les patients parkinsoniens, sans qu'ils en soient pleinement conscients, altérant la qualité de vie des patients (McNamara and Durso, 2003). Cette altération de la communication sociale pourrait s'expliquer par un défaut de traitement émotionnel, impliquant un déficit de la reconnaissance de l'expression émotionnelle faciale et un déficit de la prosodie émotionnelle (Jacobs et al., 1995; Kan et al., 2002). La prosodie, qui désigne la mélodie du langage oral, permet non seulement de poser la structure linguistique et grammaticale du discours mais également de faire transparaître les émotions et les intentions d'un individu à destination de l'interlocuteur en apportant une coloration émotionnelle au contenu linguistique (Kreiner and Eviatar, 2014). Une récente méta-analyse démontre en effet une altération de la reconnaissance des émotions dans la MP, mais avec une inconsistance dans les travaux analysés (Gray and Tickle-Degnen, 2010) : plusieurs des études citées étaient non-significatives (parfois par manque de puissance), certaines études ne montraient une altération de la reconnaissance des émotions que dans une modalité (faciale ou vocale), une corrélation avec certaines fonctions cognitives (comme les fonctions exécutives et les capacités visuo-spatiales) ou avec l'état thymique était inconstamment démontrée (Dara et al., 2008; Dujardin et al., 2004; Pell and Leonard, 2005), et les données sur la contribution du traitement dopaminergique se contredisaient selon les études (Delaveau et al., 2009; Hälbig et al., 2011; Sprengelmeyer et al., 2003). Par ailleurs, quelques travaux semblent montrer l'existence d'un déficit de prosodie émotionnelle sur le versant expressif chez les sujets MP, qui serait indépendant de l'atteinte motrice akinéto-rigide des muscles laryngés et respiratoires (Benke et al., 1998; Möbes et al., 2008).

Enfin, l'évaluation de la mémorisation différentielle de mots selon leur valence émotionnelle chez des sujets MP n'a jamais été rapportée à notre connaissance dans la littérature. Plusieurs travaux démontrent la supériorité de la mémorisation de mots à valence émotionnelle positive (« amour », « anniversaire », « bonheur ») ou négative (« cadavre », « mort », « désespoir ») comparée à celle de mots à valence neutre (« bras », « accord », « fauteuil ») chez des sujets sains (Ferré et al., 2014). Ailleurs, une étude effectuée chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer a montré une altération de la mémorisation de mots à valence émotionnelle comparativement aux mots neutres (Paccalin et al., 2006), soulignant le rôle de la fonction amygdalo-hippocampique dans la mémorisation de mots à forte valence émotionnelle (Kilpatrick and Cahill, 2003). Si tel est le cas, l'existence d'une dégénérescence amygdalienne précoce dans la MP (Harding et al., 2002) justifie l'évaluation de la mémorisation différentielle de mots à valence émotionnelle chez ces patients MP.

Au total, s'il est largement admis que les lésions dopaminergiques et non-dopaminergiques, impliquant les circuits associatif et limbique cortico-striato-corticaux, pourraient bien rendre compte de certains déficits de communication, de perception et d'expression émotionnelle observés chez les patients MP, plusieurs données de la littérature restent toutefois objet de controverse en raison de résultats contradictoires, en ce qui concerne par exemple le rôle de la dopamine et des lésions non-dopaminergiques, l'impact des troubles cognitifs et de la durée d'évolution. D'où l'intérêt de notre travail qui vise à étudier de manière systématique la perception et l'expression des émotions, sous différentes modalités, chez des sujets MP de novo naïfs de traitement et des sujets MP traités à un stade avancé.

C. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude expérimentale est d'investiguer systématiquement le processus émotionnel chez une cohorte de MP, avec une mention particulière pour l'étude de la reconnaissance émotionnelle ainsi que de la prosodie émotionnelle. Pour ce faire, et afin d'explorer la contribution du traitement dopaminergique, nous avons utilisé une approche comparative et corrélationnelle chez trois groupes de sujets : des patients MP de novo naïfs de traitement, puis des patients MP traités, et enfin des sujets contrôles appariés pour l'âge et le niveau d'instruction. Notre hypothèse de travail est que les processus émotionnels sont atteints précocement chez les sujets parkinsoniens, et corrélés à un dysfonctionnement frontal. Les objectifs secondaires sont de rechercher d'éventuelles corrélations entre ces troubles émotionnels, s'ils existent, avec des troubles mnésiques, une dysfonction exécutive et/ou des troubles thymiques.

II. Méthodes

A. Patients

Soixante-deux sujets ont été inclus entre janvier 2008 et décembre 2010 dans cette étude observationnelle multicentrique (services de neurologie des CHU de Poitiers et Nantes), avec 15 patients atteints de MP de novo naïfs de traitement, 28 patients atteints de MP évoluée sous traitement dopaminergique et 19 sujets sains appariés sur l'âge et le niveau d'instruction, selon les critères d'inclusion et de non-inclusion ci-après (cf. tableau 1).

Tableau 1. Critères d'inclusion et de non-inclusion

	Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
MP de novo	<ul style="list-style-type: none"> . Age > 18 ans . MMSE \geq 27/30 . Maladie de Parkinson telle que définie par les critères de la conférence de consensus (mars 2000) . Sujets naïfs de traitement dopaminergique . Inscription des sujets dans le fichier national autorisant la participation à l'étude . Couverture des sujets par un régime de sécurité sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne . Ménopause avérée pour les femmes ou femme en activité génitale avec contraceptif . Signature du formulaire de consentement 	<ul style="list-style-type: none"> . Age < 18 ans . MMSE < 27/30 . Autre syndrome parkinsonien que la maladie de Parkinson, notamment présence d'un ou plusieurs signes suivants : dysautonomie, hallucinations, signes pyramidaux, instabilité posturale ou troubles cognitifs précoces . Sujets déjà inscrits sur le fichier national des études en cours . Sujets sans couverture sociale . Femme en activité génitale sans contraceptif, enceinte ou allaitante . Sujets privés de liberté par décision judiciaire ou administrative, majeurs sous protection légale, sujets en situation d'urgence
MP traités	<ul style="list-style-type: none"> . Idem que pour le groupe « MP de novo » hormis prise d'un traitement dopaminergique 	<ul style="list-style-type: none"> . Idem que pour le groupe « MP de novo »
Témoins	<ul style="list-style-type: none"> . Age > 18 ans . MMSE \geq 27/30 . Appariés autant que possible aux patients parkinsoniens sur l'âge et le niveau éducationnel, sans antécédents personnels ou familiaux au premier degré de maladie neurodégénérative . Inscription des sujets dans le fichier national autorisant la participation à l'étude . Couverture des sujets par un régime de sécurité sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne . Ménopause avérée pour les femmes ou femme en activité génitale avec contraceptif . Signature du formulaire de consentement 	<ul style="list-style-type: none"> . Age < 18 ans . MMSE < 27/30 . Antécédents personnels ou familiaux au premier degré de maladie neurodégénérative . Sujets déjà inscrits sur le fichier national des études en cours . Sujets sans couverture sociale . Femme en activité génitale sans contraceptif, enceinte ou allaitante . Sujets privés de liberté par décision judiciaire ou administrative, majeurs sous protection légale, sujets en situation d'urgence

B. Schéma expérimental

Tous les sujets de l'étude ont bénéficié lors de la visite d'inclusion d'une évaluation motrice, d'une évaluation émotionnelle, d'une évaluation cognitive et d'une évaluation psychiatrique (cf. tableau 2), les différentes échelles utilisées étant détaillées ci-après.

Les caractéristiques démographiques des sujets (âge, sexe, niveau éducationnel), le traitement médicamenteux, la durée de la maladie, la présence des différents signes parkinsoniens pour les patients MP et le traitement dopaminergique avec calcul de la dose quotidienne en équivalent-levodopa pour les patients MP traités (selon Tomlinson et al., 2010) ont également été recueillis.

Chaque sujet a reçu une information claire sur le protocole, a donné son consentement éclairé et signé un accord de participation.

Tableau 2. Schéma expérimental

	Visite d'inclusion
Information du patient ou du sujet contrôle	+
Consentement éclairé	+
Caractéristiques démographiques	+
Evaluation motrice	
Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)	+
Evaluation émotionnelle	
Florida affect battery (FAB)	+
Prosodie émotionnelle	+
Liste émotionnelle	+
Evaluation cognitive	
Mini mental state examination (MMSE)	+
Mattis dementia rating scale (MDRS)	+
RL-RI 16	+
Wisconsin card sorting test (WCST)	+
Stroop test	+
Evaluation psychiatrique	
Montgomery Asberg depression rating scale (MADRS)	+
Brief anxiety scale (BAS)	+

C. Instruments et critères d'évaluation

1) Evaluation motrice

. **L'échelle UPDRS** (unified Parkinson's disease rating scale) est une échelle d'évaluation du handicap parkinsonien comprenant une partie I évaluant la sphère comportementale, une partie II l'activité de la vie quotidienne, une partie III le handicap moteur et une partie IV les complications motrices (cf. annexe 1, page 81). Cette échelle validée est la plus utilisée en pratique courante et en recherche pour évaluer les patients parkinsoniens (Fahn et al., 1987).

La cotation de l'échelle UPDRS chez les sujets MP traités a été effectuée en *On* (sous traitement dopaminergique) dans cette étude. Le « score axial » est défini par la somme des items 18 (parole), 28 (posture), 29 (stabilité posturale) et 30 (démarche) de l'UPDRS III (Welter et al., 2002).

2) Evaluation émotionnelle

. **La Florida Affect Battery** (FAB) est une échelle validée permettant de tester la reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages (Bowers et al., 1991). Elle consiste à présenter des photographies en noir et blanc de visages de femmes, en expliquant au patient que ces visages expriment une des cinq expressions faciales suivantes : la joie, la tristesse, la colère, la peur, la neutralité. La FAB est divisée en cinq subtests, comprenant chacun vingt épreuves donnant ainsi cinq sous-scores sur 20 et un score total sur 100 (cf. annexe 2, page 88). Le subtest 1 est la discrimination d'identités faciales, où des paires de visages neutres sont montrées au sujet, qui doit dire s'il s'agit ou non de la même personne : cette tâche peut

être vue comme un contrôle perceptif des tâches de reconnaissance des expressions émotionnelles des visages. Le subtest 2 est la discrimination d'émotions faciales, où des paires de visages de personnes différentes sont montrées au sujet, qui doit déterminer s'il s'agit ou non de la même émotion. Le subtest 3 est l'identification d'émotions faciales, où des visages seuls sont présentés au sujet, qui doit nommer l'émotion exprimée. Le subtest 4 est la sélection d'émotions faciales, où des séries de cinq visages de personnes différentes sont présentées au sujet, qui doit à chaque fois pointer le visage exprimant l'émotion proposée par l'examineur (ex : montrez le visage triste). Enfin, Le subtest 5 est l'appariement d'émotions faciales, où des séries comprenant un visage à gauche et cinq visages à droite de personnes différentes sont présentées au sujet, qui doit appairer le visage de gauche au visage de droite exprimant la même émotion.

. **Le test de la prosodie émotionnelle** est un test utilisé au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Poitiers visant à évaluer les capacités d'expression, de répétition et de compréhension de la prosodie émotionnelle, avec support CD-rom, qui comprend trois subtests (Gil and Pluchon). Le subtest expression comporte quatre phrases-cibles devant être prononcées à haute voix par le sujet avec pour chacune une intonation émotionnelle différente (colère, joie, tristesse, neutre) en lien avec une situation contextuelle évoquant l'émotion ciblée : par exemple, pour la colère, l'examineur prononce d'abord la phrase suivante : *« l'attitude d'un employé est inacceptable, le patron lui dit : »* et en réponse le sujet doit prononcer avec une intonation de colère la phrase suivante s'affichant sur l'ordinateur : *« j'en ai marre et plus que marre, la prochaine fois c'est la porte ! »*. Chaque phrase est cotée de 0 à 3 (évaluation subjective par l'examineur de l'intonation du sujet) : 0 = intonation émotionnelle ne correspondant pas à l'émotion attendue ; 1 = émotion partiellement reconnaissable ; 2 = connotation émotionnelle correcte mais les variations prosodiques au

long de la phrase ne sont pas complètement celles attendues (par exemple, pour la joie l'accent tonique doit être mis en fin d'énoncé) ; 3 = bonne intonation émotionnelle sur l'ensemble de la phrase. Le score global maximal est de 12. Le subtest répétition comporte trois phrases pré-enregistrées au contenu sémantiquement neutre prononcées chacune avec quatre intonations émotionnelles différentes (colère, joie, tristesse, neutre), soit douze phrases-cibles au total. Le sujet, après avoir entendu la phrase pré-enregistrée, doit la répéter avec la même intonation. La notation est identique au subtest expression, avec chaque phrase notée de 0 à 3, pour un score global maximal de 36. Enfin, le subtest compréhension comporte comme le subtest répétition trois phrases pré-enregistrées au contenu sémantiquement neutre prononcées chacune avec quatre intonations émotionnelles différentes (colère, joie, tristesse, neutre), soit douze phrases-cibles au total. Le sujet, après avoir entendu la phrase pré-enregistrée, doit identifier l'intonation émotionnelle parmi colère, joie, tristesse, neutre. Un point est donné pour chaque réponse correcte, soit un score global maximal de 12.

. **La liste des mots émotionnels** est un test utilisé au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Poitiers visant à évaluer la mémorisation de mots émotionnels (Paccalin et al., 2006). Il consiste à écouter et mémoriser deux listes de seize mots lus avec une prosodie neutre, à la fréquence d'un mot par deux secondes ; chaque liste lue est suivie d'un rappel immédiat par le sujet, ceci répété successivement cinq fois donnant un score total sur 80 pour chaque liste. Ce test comporte une liste (liste 1) de seize mots à valence émotionnelle neutre (*organe, changement, soif, comble, adolescent, enfance, envie, relation, jambe, consentement, accord, beauté, forme, betterave, douceur, lieu*), et une autre liste (liste 2) de mots à valence émotionnelle négative (*cadavre, désespoir, deuil, effroi, enterrement, maladie, malheur, souffrance, larme, brutalité, crainte, douleur, guerre, guillotine, haine, peur*). L'objectif est de rechercher des différences de mémorisation selon la valence émotionnelle des mots.

Les seize mots de chaque liste ont été contrôlés au niveau de la fréquence d'utilisation linguistique et du nombre de syllabes. Il est mesuré la somme des rappels libres selon la valence émotionnelle des mots et le delta émotionnel, qui correspond à la différence entre la somme des rappels libres de la mémoire de mots émotionnels négatifs et la somme des rappels libres de la mémoire de mots neutres. Un sujet sain retient mieux les mots à valence émotionnelle négative, tandis que les sujets atteints de maladie d'Alzheimer perdent cette différenciation, par probable dysfonctionnement du couplage amygdalo-hippocampique (Paccalin et al., 2006).

3) Evaluation cognitive

. **Le MMSE** (mini mental state examination) est un outil d'évaluation rapide de l'efficacité cognitive globale, largement diffusé dans la pratique médicale courante (Folstein et al., 1975).

. **L'échelle MDRS** (Mattis dementia rating scale) est une méthode d'évaluation largement diffusée des fonctions exécutives et validée dans la MP (Mattis, 1988), qui comporte cinq subtests : mémoire, attention, conceptualisation, initiation gestuelle et verbale et praxies visuo-constructives. Le score total est de 144, avec un score < 130 considéré comme pathologique.

. **Le test du RL-RI 16** (Van der Linden et al., 2004) est issu de la procédure de Grober et Buschke, référence pour évaluer la mémoire épisodique en modalité verbale (Grober et al., 1988). Il étudie l'encodage, le stockage et la récupération des informations. Dans un premier temps, l'examineur présente au participant une fiche où sont figurés quatre mots. Le sujet reçoit la consigne de mémoriser ces quatre mots, et de lire à voix haute le mot correspondant à

l'indice catégoriel fourni, par exemple : « quelle est la fleur ? réponse : la jonquille », et ceci pour les quatre mots. La fiche est ensuite cachée et le sujet doit rappeler les quatre mots présentés, aidé par l'indice catégoriel. Cette procédure est effectuée quatre fois pour encoder les seize mots, on obtient alors un score de rappel immédiat, correspondant au nombre de mots rappelés immédiatement après l'apprentissage. Il n'y a pas de limite de temps pour cette épreuve de rappel immédiat et si certains mots ne sont pas récupérés malgré l'indigage, l'examineur représente la fiche correspondante et fait suivre à nouveau le même protocole, trois essais étant permis. Après la présentation et le rappel immédiat réussi de la quatrième fiche, le participant est soumis à une tâche distractive de 20 secondes comme par exemple un comptage à rebours. On procède alors au rappel libre (RL), où le sujet doit retrouver le maximum de mots parmi les seize mots appris en deux minutes, dans n'importe quel ordre. Si certains mots ne sont pas retrouvés, on procède au rappel indicé (RI) en donnant au sujet l'indice catégoriel des mots manquants, on obtient alors un score de rappel total (RT) correspondant au nombre de mots retrouvés, y compris avec indigage ($RT = RL + RI$). Cette procédure RL-RI est effectuée trois fois avec à chaque fois une tâche distractive inaugurale. On obtient alors la somme des rappels libres (reflet des capacités de récupération spontanée) et la somme des rappels totaux, chacune sur 48. Enfin, à distance de ces trois temps, on demande une dernière fois au sujet de retrouver les seize mots librement (score de rappel libre différé /16) et avec indigage pour les mots non retrouvés (score de rappel indicé différé /16 = score de rappel libre différé + nombre de mots retrouvés avec indigage).

. **Le Wisconsin card sorting test** évalue la flexibilité mentale qui fait partie des fonctions exécutives (Nelson, 1976). Il consiste en une suite de cartes portant un ou plusieurs dessins, cartes devant être classées selon un des critères possibles : forme (ronds, triangles, étoiles), couleur (rouge, bleu, jaune ou vert) ou nombre de dessins (1, 2, 3 ou 4). Quatre cartes (dites

« repères ») sont présentées devant le patient, puis d'autres cartes (dites « stimuli ») lui sont présentées successivement selon un ordre pré-établi et identique pour chaque patient, de telle sorte que chaque carte stimulus ne partage qu'un critère commun avec trois cartes repères et aucun critère avec la quatrième carte repère. Le patient doit trouver le critère de classement pour chacune des cartes stimuli qui sont dévoilées une à une, en plaçant chaque carte dévoilée en regard de la carte repère avec laquelle elle partage le critère recherché ; un sujet normal comprendra implicitement après quelques essais si la règle de classement à suivre concerne la couleur, la forme ou le nombre des dessins. Après six classements réussis il est considéré qu'une catégorie a été réalisée, la règle change et le sujet doit alors changer de stratégie. Six catégories au maximum peuvent être réalisées (36 cartes sont dévoilées en l'absence d'erreurs, et en cas d'erreurs le nombre maximum de cartes dévoilées est de 48). On recueille les éléments suivants : « nombre total d'erreurs », « erreurs de persévérations » et « nombre de catégories réalisées ».

. **Le Stroop test** évalue l'attention et la résistance à l'interférence qui fait partie des fonctions exécutives (Stroop, 1935). Ce test comporte trois temps durant chacun 45 secondes : le temps 1 consiste à lire le plus rapidement possible une suite de noms de couleurs dactylographiés en noir (on obtient alors le score Mots=M, nombre d'items lus plus une correction éventuelle selon l'âge) ; le temps 2 consiste à donner le plus rapidement possible la couleur d'une suite de rectangles (on obtient le score Couleurs=C, nombre d'items dénommés plus une correction éventuelle selon l'âge) ; le temps 3 dit temps d'interférence demande de donner le plus rapidement possible la couleur de l'encre avec laquelle un nom de couleurs est écrit, toujours établie de manière discordante (on obtient le score réel=SR, nombre d'items dénommés en situation d'interférence plus une correction éventuelle selon l'âge). Il est calculé pour chaque sujet le score prédictif=SP de la façon suivante : $SP=(C \times M)/(C+M)$, qui reflète le score

attendu au temps 3 en fonction des performances aux temps 1 et 2. En calculant SR-SP, on mesure ainsi la sensibilité à l'interférence (une valeur positive reflète une bonne performance par résistance à l'interférence, et une valeur négative une mauvaise performance par vulnérabilité à l'interférence).

4) *Evaluation psychiatrique*

. **La MADRS** (Montgomery Asberg depression rating scale) est une échelle explorant la symptomatologie dépressive (Montgomery and Asberg, 1979). Le score maximal est de 60, un haut score correspond à un état dépressif important.

. **La BAS** (brief anxiety scale) est une échelle explorant la symptomatologie anxieuse (Tyrer et al., 1984). Le score maximal est de 60, un haut score correspond à une anxiété importante.

D. Analyses statistiques

Les comparaisons des variables quantitatives entre les groupes ont été réalisées à l'aide d'un test de Mann Whitney, et pour les variables qualitatives à l'aide d'un test de Fisher. En cas de résultats significatifs, des analyses corrélationnelles à l'aide du test de Pearson ont été effectuées. Les patients avec données manquantes ont été pris en compte dans l'analyse.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel *Statview*© (*SAS Institute Inc.*).

III. Résultats

A. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques des trois groupes sont présentées dans le tableau 3. La proportion de femmes était significativement plus importante dans le groupe témoins comparé aux deux autres groupes.

Tableau 3. Caractéristiques démographiques

	De novo (n=15)	Traités (n=28)	Témoins (n=19)	p
Age (ans ± DS)	62,0 ± 9,5	60,8 ± 8,7	59,9 ± 10,3	0,95
Hommes/femmes	12 (80%) / 3 (20%)	20 (71%) / 8 (29%)	5 (26%) / 14 (74%)	0,002
Niveau d'études				0,21
faible (≤ Certificat d'études)	3 (20%)	10 (36%)	8 (42%)	
léger (BEPC)	1 (7%)	4 (14%)	0 (0%)	
modéré (BEP-CAP-Bac)	5 (33%)	10 (36%)	5 (26%)	
fort (≥ Bac)	6 (40%)	4 (14%)	5 (26%)	
non recueilli	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	

DS : déviation standard. NC : non calculable.

B. Evaluation motrice des patients parkinsoniens

Les caractéristiques relatives à la MP des deux groupes de patients sont présentées dans le tableau 4. Les patients de novo avaient une MP évoluant depuis 19,1 mois contre 132,2 mois pour les patients traités. Les sujets MP traités avaient de facto un âge de début de la maladie plus précoce que les sujets MP de novo (49,5 ans versus 60,5 ans) car les sujets avaient été

appariés sur l'âge à l'inclusion. Un tremblement de repos était retrouvé chez 73% des patients de novo et 67% des patients traités ($p=0,65$). Les atteintes akinétique et hypertonique prédominaient plus souvent à gauche pour les patients traités (p respectivement à 0,005 et 0,007). L'UPDRS III (partie motrice) était plus élevée dans le groupe de novo comparé au groupe traités (16,4 versus 6, $p<0,0001$), alors que l'UPDRS IV (partie des complications motrices) était plus élevée dans le groupe traités comparé au groupe de novo (8,3 versus 0,7, $p<0,0001$). Le score axial n'était pas différent dans les deux groupes ($p=0,42$).

Tableau 4. Caractéristiques relatives à la MP

	De novo (n=15)	Traités (n=28)	p
Durée de la maladie (mois ± DS)	19,1 ± 10,2	132,2 ± 66,1	<0,001
Age de début de la maladie (années ± DS)	60,5 ± 9,8	49,5 ± 9,9	<0,001
Akinésie	15 (100%)	29 (100%)	-
prédominance gauche	7 (46,7%)	25 (86,2%)	0,005
prédominance droite	8 (53,3%)	4 (13,8%)	
Hypertonie	15 (100%)	28 (96,6%)	0,47
prédominance gauche	7 (46,7%)	24 (85,7%)	0,007
prédominance droite	8 (53,3%)	4 (14,3%)	
Tremblement de repos	11 (73,3%)	18 (66,7%)	0,65
prédominance gauche	6 (54,5%)	15 (83,3%)	0,09
prédominance droite	5 (45,5%)	3 (16,7%)	
DQEL (mg/jour ± DS)	NA	1014 ± 318,1	NA
UPDRS partie I (± DS)	2,2 ± 1,7	2,5 ± 1,3	0,44
UPDRS partie II (± DS)	7,1 ± 3,9	5,6 ± 3,9	0,12
UPDRS partie III (± DS)	16,4 ± 9,6	6,0 ± 4,4	<0,0001
Score axial (± DS)	1,6 ± 1,5	2,2 ± 2	0,42
UPDRS partie IV (± DS)	0,7 ± 1,6	8,3 ± 3,1	<0,0001
UPDRS total (± DS)	26,4 ± 12,4	21,8 ± 8,5	0,19

DQEL : dose quotidienne en équivalent-levodopa. DS : déviation standard. NA : non applicable.

C. Evaluation émotionnelle

1) Reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages

Les résultats de la FAB sont présentés dans le tableau 5. L'appariement d'émotions faciales et le score total de la FAB étaient significativement altérés chez les sujets traités comparés aux témoins. Il n'y avait aucune différence significative en comparant les sujets de novo aux sujets traités ou aux témoins.

Tableau 5. Reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages

	De novo	Traités	Témoins	p de novo versus traités	p de novo versus témoins	p traités versus témoins
Subtest 1 FAB (/20) (discrimination d'identités)	19,3 ± 1,2	19,3 ± 1	19,8 ± 0,4	0,60	0,34	0,06
Subtest 2 FAB (/20) (discrimination d'émotions)	16,1 ± 1,5	16,1 ± 1,9	16,9 ± 1,9	0,98	0,20	0,21
Subtest 3 FAB (/20) (identification d'émotions)	16,7 ± 2,1	17,1 ± 2	17,6 ± 1,7	0,54	0,28	0,52
Subtest 4 FAB (/20) (sélection d'émotions)	17,9 ± 1,8	17,8 ± 2,6	18,9 ± 1,3	0,74	0,09	0,14
Subtest 5 FAB (/20) (appariement d'émotions)	15,5 ± 3,8	14,9 ± 3,6	16,9 ± 2,9	0,46	0,31	0,04
Score total FAB (/100)	85,5 ± 7,9	85,1 ± 8,3	90,1 ± 6,3	0,87	0,10	0,04

FAB : Florida affect battery. Tous les résultats sont présentés en moyenne ± déviation standard.

2) Prosodie émotionnelle

Les résultats figurent dans le tableau 6. Les sujets traités avaient une expression spontanée, une répétition, une reconnaissance d'intonations et un score total significativement diminués comparés aux sujets témoins. Quant aux sujets de novo, la répétition, la reconnaissance d'intonations et le score total étaient significativement diminués comparés aux témoins. Il n'y avait pas de différence significative entre sujets traités et sujets de novo.

Tableau 6. Prosodie émotionnelle

	De novo	Traités	Témoins	p de novo versus traités	p de novo versus témoins	p traités versus témoins
Expression (/12)	9,3 ± 3,2	9,5 ± 2,4	11,2 ± 1	0,88	0,09	0,03
Répétition (/36)	31,3 ± 4,6	31,3 ± 4,5	34,7 ± 2,1	0,99	0,01	0,004
Reconnaissance (/12)	11,3 ± 0,9	10,9 ± 1	11,7 ± 0,7	0,26	0,03	0,001
Score total (/60)	51,9 ± 7,7	51,7 ± 6,9	57,6 ± 3,2	0,84	0,008	0,001

Tous les résultats sont présentés en moyenne ± déviation standard.

3) Mémorisation de mots émotionnels

Les résultats figurent dans le tableau 7. Les mots émotionnels négatifs étaient significativement plus rappelés que les mots neutres chez les témoins et chez les sujets traités (p respectivement à 0,02 et $<0,001$) avec une tendance identique chez les sujets de novo ($p=0,07$). Les delta émotionnels ne différaient pas significativement entre les trois groupes.

Les rappels totaux des deux listes étaient significativement plus faibles chez les sujets de novo ou traités comparés aux témoins sauf pour la liste 1 entre les sujets de novo et les témoins.

Tableau 7. Mémorisation de mots émotionnels

	De novo	Traités	Témoins	p de novo versus traités	p de novo versus témoins	p traités versus témoins
Rappel total liste 1 (/80) (mots neutres)	38,8 ± 11,5	35,7 ± 11,7	47,1 ± 12,9	0,34	0,10	0,04
Rappel total liste 2 (/80) (mots émotionnels négatifs)	42,2 ± 12	41,2 ± 11,6	51,5 ± 11,5	0,76	0,03	0,01
Delta émotionnel	3,4 ± 6,5	5,5 ± 6,1	4,4 ± 6,7	0,15	0,39	0,60

Tous les résultats sont présentés en moyenne ± déviation standard.

Enfin, nous avons étudié l'impact éventuel de la latéralisation du syndrome parkinsonien sur les trois tâches émotionnelles de l'étude : en considérant l'ensemble des sujets parkinsoniens, les résultats obtenus dans les trois tâches émotionnelles n'étaient pas significativement différents selon la latéralisation. L'impact du sexe n'a pas été évalué du fait d'une nette prépondérance féminine chez les sujets témoins comparés aux sujets parkinsoniens.

D. Evaluation cognitive

Les données de l'évaluation cognitive figurent dans le tableau 8. L'évaluation des fonctions exécutives à l'aide de la MDRS montrait une baisse significative chez les sujets traités comparés aux témoins ($p=0,05$), avec une tendance identique chez les sujets de novo comparés aux témoins ($p=0,07$). La sensibilité à l'interférence mesurée par le Stroop test et la

flexibilité mentale évaluée par le WCST étaient similaires dans les trois groupes. Enfin, la somme des rappels libres au RL-RI 16 comme le rappel libre différé étaient significativement diminués chez les sujets de novo et les sujets traités comparés aux sujets témoins, sans différence significative sur la somme des rappels totaux et sur le rappel indicé différé, témoignant d'un trouble de récupération chez les sujets parkinsoniens.

Tableau 8. Evaluation cognitive

	De novo	Traités	Témoins	p de novo versus traités	p de novo versus témoins	p traités versus témoins
MMSE (/30)	29,6 ± 0,6	29 ± 1,1	29,5 ± 0,9	0,13	1	0,12
MDRS						
total /144	136 ± 7,3	138 ± 5,7	141 ± 3	0,6	0,07	0,05
mémoire /25	24 ± 1,2	23,6 ± 1,6	24,5 ± 0,9	0,47	0,19	0,03
attention /37	36,3 ± 0,9	35,8 ± 1,3	36,3 ± 1	0,24	0,79	0,11
conceptualisation /39	35,7 ± 3,5	37,3 ± 2	37,7 ± 1,9	0,24	0,11	0,38
initiation /37	34,1 ± 3,6	35,4 ± 2,8	36,5 ± 1,4	0,28	0,02	0,06
praxies /6	5,9 ± 0,3	5,8 ± 0,4	5,9 ± 0,2	0,72	0,44	0,22
RL-RI 16						
rappel immédiat /16	14,3 ± 1,5	15,3 ± 0,9	15,5 ± 0,9	0,01	0,004	0,45
rappel libre 1 /16	7,2 ± 2	7,6 ± 2	9,3 ± 1,8	0,42	0,008	0,006
rappel total 1 /16	14,5 ± 2	14,7 ± 1,4	15,3 ± 0,9	0,88	0,23	0,12
rappel libre 2 /16	9,5 ± 3,2	9,2 ± 2,4	10,9 ± 2	0,68	0,21	0,01
rappel total 2 /16	14,9 ± 1,8	15,3 ± 1,4	15,6 ± 0,7	0,71	0,41	0,52
rappel libre 3 /16	10,7 ± 2,4	10,4 ± 3,1	12,6 ± 1,9	0,88	0,02	0,01
rappel total 3 /16	15,3 ± 1,4	15,5 ± 1,2	15,7 ± 0,5	1	0,62	0,53
rappels libres /48	27,4 ± 6,5	27,3 ± 6,5	32,7 ± 4,9	0,83	0,02	0,001
rappels totaux /48	44,8 ± 5,1	45,5 ± 3,6	46,6 ± 1,6	0,97	0,37	0,29
rappel libre différé /16	10,2 ± 3,6	10,9 ± 2,5	12,9 ± 2,3	0,75	0,009	0,007
rappel indicé différé /16	15 ± 2,7	15,4 ± 1,3	15,8 ± 0,7	0,78	0,40	0,22
WCST						
total erreurs	9,3 ± 7,3	9,4 ± 8,1	10 ± 9,4	0,96	0,93	0,95
erreurs persévératives	2,3 ± 1,9	1,7 ± 2,5	2,3 ± 3,2	0,14	0,46	0,61
catégories	5,1 ± 1,6	4,8 ± 1,4	4,7 ± 1,7	0,45	0,43	0,88
Stroop test						
score réel (SR)	41,5 ± 10,3	40 ± 9,5	44,2 ± 8,9	0,67	0,72	0,27
score prédictif (SP)	36,6 ± 8,8	38,8 ± 6,9	43,5 ± 5	0,82	0,03	0,01
SR-SP	4,9 ± 9	1,3 ± 7,4	0,7 ± 7,9	0,22	0,23	0,92

MDRS : Mattis dementia rating scale. MMSE : mini mental state examination. WCST : Wisconsin card sorting test. Tous les résultats sont présentés en moyenne ± déviation standard.

E. Evaluation psychiatrique

Les données de l'évaluation psychiatrique figurent dans le tableau 9. Les patients de novo avaient des scores de dépression et d'anxiété significativement plus élevés comparés aux deux autres groupes. Les patients traités avaient une tendance à des scores de dépression et d'anxiété plus élevés comparés aux témoins sans atteindre la significativité.

Tableau 9. Evaluation psychiatrique

	De novo	Traités	Témoins	p de novo versus traités	p de novo versus témoins	p traités versus témoins
BAS (± DS)	15,3 ± 7,4	11,0 ± 7,1	7,4 ± 5,3	0,03	0,001	0,12
MADRS (± DS)	12,8 ± 8,4	7,8 ± 6,8	4,5 ± 3,3	0,02	0,001	0,09

DS : déviation standard.

F. Analyses corrélationnelles

a) Reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages

Le score total de la FAB étant significativement diminué chez les sujets traités comparés aux témoins, une analyse corrélacionnelle a été effectuée avec les autres variables significativement différentes entre sujets traités et témoins puis avec les variables pertinentes pour tous les sujets. Le score total de la FAB était significativement corrélé au score de la MADRS chez les sujets traités et témoins (coefficients de corrélation r^2 respectifs de 0.24, $p=0.008$, et 0.28, $p=0.02$) et non corrélé à la somme des rappels libres du RL-RI 16. Chez les

sujets traités, le score total de la FAB était inversement corrélé à la durée d'évolution (coefficient de corrélation r^2 de 0.36, $p < 0.001$), durée d'évolution également corrélée de façon inverse au score total de la MDRS (coefficient de corrélation r^2 de 0.34, $p = 0.001$),

Par ailleurs, le score total de la FAB était significativement corrélé de façon inverse au score axial chez les sujets traités (coefficient de corrélation r^2 0.19, $p = 0.02$) mais pas chez les sujets de novo ($p = 0.28$), et non corrélé à la dose quotidienne en équivalent-levodopa chez les sujets traités.

b) Prosodie émotionnelle

De la même manière, l'analyse corrélationnelle a montré que le score total du test de la prosodie émotionnelle, diminué chez les sujets de novo et traités comparés aux témoins, était corrélé au score de la MDRS (coefficients de corrélation r^2 0.39, $p < 0.0001$ chez tous les sujets, r^2 0.50, $p = 0.003$ chez les sujets de novo, r^2 0.26, $p = 0.006$ chez tous les sujets traités, et r^2 0.29, $p = 0.02$ chez les témoins) mais pas à la BAS, à la MADRS ou à la somme des rappels libres du RL-RI 16. Chez les sujets traités, la corrélation avec la durée d'évolution montrait une tendance inverse non-significative ($p = 0.08$).

Les analyses corrélationnelles entre le score total du test de la prosodie émotionnelle, le subtest expression, le subtest répétition et l'item 18 de l'UPDRS III (évaluant la dysarthrie) étaient non-significatives dans les groupes de novo (p respectivement à 0.49, 0.97 et 0.32) et traités (p respectivement à 0.73, 0.59 et 0.36).

Les analyses corrélationnelles entre le score total du test de la prosodie émotionnelle, le subtest expression, le subtest répétition, le subtest compréhension et le score axial ont montré que seul le subtest répétition était significativement corrélé de façon inverse au score axial chez les sujets de novo et les sujets traités (coefficients de corrélation r^2 respectifs de 0.36 et

0.15, p respectivement à 0.02 et 0.05), avec une tendance non-significative du score total du test de la prosodie émotionnelle avec le score axial chez les sujets traités ($p=0.07$). Aucune corrélation n'a été mise en évidence avec la DQEL chez les sujets traités.

IV. Discussion

Cette étude démontre une altération de la reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages chez les sujets parkinsoniens traités et une altération de la prosodie émotionnelle tant sur le versant productif que réceptif, chez les sujets parkinsoniens (de novo et traités) comparés aux sujets témoins. Ces anomalies sont corrélées à l'altération des fonctions exécutives, au score axial, à la durée d'évolution chez les sujets traités et non aux scores d'anxiété ou de dépression. Aucune différence n'a été observée entre les patients de novo et les traités.

Reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages

La reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages était significativement altérée chez les sujets MP traités comparés aux témoins, avec une tendance identique non-significative chez les sujets MP de novo qui peut s'expliquer par un faible nombre de sujets dans le groupe de novo. Ces données sont en accord avec les conclusions d'une méta-analyse récente, démontrant que les sujets MP présentaient un déficit de reconnaissance des expressions émotionnelles (Gray and Tickle-Degnen, 2010), bien que certains travaux inclus dans cette méta-analyse présentaient des résultats non-significatifs (Adolphs et al., 1998b; Pell and Leonard, 2005). L'outil de mesure utilisé dans notre travail (la Florida affect battery) n'est pas validé pour étudier spécifiquement la reconnaissance de chaque émotion primaire mais uniquement pour évaluer de façon globale la reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages (Bowers et al., 1991). Les travaux ayant étudié la reconnaissance spécifique de l'expression émotionnelle des visages dans la MP selon le type d'émotion primaire présentent des résultats inconsistants : Suzuki et al montrent une altération spécifique de la reconnaissance du dégoût (Suzuki et al., 2006), Kan et al une atteinte du dégoût et de la

peur (Kan et al., 2002), Lawrence et al une altération de la reconnaissance de la colère associée à des capacités augmentées de reconnaissance de la peur (Lawrence et al., 2007), Buxton et al une atteinte prédominant sur la reconnaissance de la joie (Buxton et al., 2013), quand d'autres démontrent une atteinte globale (Dujardin et al., 2004; Yip et al., 2003).

Ce déficit de reconnaissance des expressions faciales dans la MP s'associerait à une préservation de la perception des aspects invariants du visage comme la forme globale, l'âge ou le sexe (Lachenal-Chevallet et al., 2006). Les sujets MP ont ainsi plus de difficultés à identifier l'émotion portée par un visage, ce qui altère leur capacité à identifier l'état émotionnel du sujet et à adopter un comportement social adapté à cet état émotionnel : il en résulterait in fine un déficit de communication sociale, source potentielle d'altération de la qualité de vie (Clark et al., 2008).

Prosodie émotionnelle

La prosodie émotionnelle, sur les versant réceptif et expressif, était significativement altérée chez les sujets MP de novo et traités, avec une association statistique robuste, et ce indépendamment de la dysarthrie parkinsonienne pour le versant expressif. La plupart des études ayant investigué la reconnaissance et l'expression de la prosodie émotionnelle dans la MP montrent des résultats convergents, plaidant en faveur d'un déficit de la prosodie émotionnelle (Breitenstein et al., 2001; Kan et al., 2002; Schröder et al., 2010) malgré quelques études négatives (Benke et al., 1998; Clark et al., 2008).

Notre étude a montré l'absence de corrélation entre le score total comme les sous-scores de la prosodie émotionnelle et la dysarthrie (évaluée par l'item 18 de l'UPDRS III), laissant supposer que le trouble arthrique purement moteur se surajouterait à un déficit émotionnel sous-jacent. En accord avec cette hypothèse, Möbes et al ont conduit une étude où des paramètres phoniatriques tels que la hauteur et l'intensité de la voix étaient évalués chez des

sujets MP et témoins dans trois situations : 1) un discours non-émotionnel où la voyelle « a » était produite, 2) la production spontanée du prénom « Anna » selon trois intonations émotionnelles : neutre, joyeuse ou triste, et 3) l'imitation de la prononciation du prénom « Anna » à partir de l'enregistrement sonore d'un acteur (Möbes et al., 2008). Les résultats ont montré une réduction significative de la production émotionnelle spontanée chez les sujets MP comparés aux témoins, avec une absence de différence significative dans le discours non-émotionnel (production motrice), ce qui suggère une altération spécifique de la production spontanée émotionnelle au-delà du trouble moteur chez les sujets MP. Notons que dans l'étude de Möbes et al, les performances lors de l'imitation de l'intonation émotionnelle étaient similaires chez les sujets MP et témoins, alors que nos résultats montrent également une altération de la répétition de la prosodie émotionnelle chez les sujets MP.

Mémorisation de mots émotionnels

La supériorité de la mémorisation de mots à valence émotionnelle négative comparée à celle de mots neutres n'était pas émoussée chez les sujets MP comparés aux témoins, à l'inverse des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (Paccalin et al., 2006). Ce résultat suggère une préservation des connexions réciproques amygdalo-préfrontales et du couplage amygdalo-hippocampique. A notre connaissance, l'étude de la mémorisation de mots émotionnels dans la MP n'avait jamais été rapportée dans la littérature.

Paramètres corrélés au déficit émotionnel

La reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages et la prosodie émotionnelle étaient significativement corrélées aux fonctions exécutives chez les sujets MP traités et de novo, ainsi qu'à la durée d'évolution chez les sujets traités (durée d'évolution corrélée aux fonctions exécutives). Plusieurs travaux ont également démontré cette corrélation avec les

fonctions exécutives (Dondaine and Péron, 2012; Dujardin et al., 2004; Gray and Tickle-Degnen, 2010). Pour expliquer cette corrélation, deux hypothèses peuvent être évoquées : soit le déficit de reconnaissance émotionnelle s'explique, totalement ou en partie, par une dysfonction exécutive (l'exploration d'un visage nécessite en effet des processus cognitifs exécutifs tels que la mémoire de travail, la planification, la mise à jour) ; soit le déficit de reconnaissance émotionnelle et la dysfonction exécutive n'influent pas l'un sur l'autre mais reflètent la dysfonction en parallèle des circuits neuronaux qui les sous-tendent (soit les circuits cortico-striato-thalamo-corticaux limbiques et associatifs respectivement), dysfonction présente dès le début de la maladie. Par ailleurs, des études ont mis en évidence une corrélation du déficit de reconnaissance de la prosodie émotionnelle avec la mémoire de travail, faisant partie des fonctions exécutives (Breitenstein et al., 2001; Dara et al., 2008) : dans les tâches de prosodie émotionnelle, le sujet doit en effet maintenir le stimulus en mémoire de travail tout le long de son traitement émotionnel. Il convient de noter que la mémoire de travail intervenait tout particulièrement dans la tâche de répétition de la prosodie émotionnelle de l'étude.

Une corrélation inverse entre le score total de la FAB et le score axial chez les sujets traités et de novo a été mise en évidence. Ce résultat soulève l'hypothèse que les lésions non-dopaminergiques, contribuant à la présence de signes axiaux et de troubles dysexécutifs (Agid, 1991; Hung and Schwarzschild, 2014), expliqueraient au moins en partie le déficit de reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages. La méthodologie de ce travail empêche cependant d'étudier précisément les contributions respectives des lésions dopaminergiques et non-dopaminergiques : les sujets MP de novo naïfs de traitement présentaient des lésions non-dopaminergiques précoces et des lésions dopaminergiques non corrigées par le traitement, tandis que les sujets MP traités présentaient des lésions non-dopaminergiques avancées et des lésions dopaminergiques compensées pour certains patients

par le traitement dopaminergique (le paramètre de l'état *On/Off* pour les sujets traités lors de l'évaluation émotionnelle n'a pas été contrôlé dans ce travail).

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la latéralisation du syndrome parkinsonien et les performances aux trois tâches émotionnelles de l'étude. L'hypothèse que le traitement de l'information émotionnelle soit à la charge de l'hémisphère droit date de plusieurs dizaines d'années, et repose sur des séries de patients avec lésions cérébrales hémisphériques droites assez grossières (Mandal et al., 1996; Ross and Mesulam, 1979). Cette théorie est contredite par d'autres études présentant soit des résultats négatifs (Caltagirone et al., 1989; Mammucari et al., 1988), soit des différences hémisphériques ou régionales au profit du côté droit ou gauche selon le type de traitement émotionnel (Kucharska-Pietura et al., 2003; Wager et al., 2003).

Evaluation neuropsychologique et psychiatrique

Concernant les données de l'évaluation neuropsychologique, la présence de troubles dysexécutifs et d'un trouble de récupération en mémoire épisodique chez les sujets parkinsoniens est en accord avec les données de la littérature : le profil cognitif typique d'un sujet atteint de MP comporte en effet un syndrome dysexécutif, un déficit mnésique de récupération, des troubles visuo-constructifs, un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, avec un respect des fonctions instrumentales et du stockage de la mémoire épisodique (Emre et al., 2007). De plus, l'existence précoce de signes d'anxiété et de dépression chez les sujets parkinsoniens est également bien connue (Weintraub et al., 2015), mais ces anomalies n'ont pas eu d'impact sur les performances dans les tâches émotionnelles de l'étude.

Rôle du traitement dopaminergique

L'impact spécifique du traitement dopaminergique n'a pas été évalué dans cette étude : bien que les sujets de novo soient naïfs de traitement, ils différaient des sujets traités par leur durée d'évolution de maladie. De plus, l'état *On/Off* des sujets traités n'était pas contrôlé lors des évaluations émotionnelles. Peu d'études ont contrôlé ce paramètre de l'état *On/Off*, et la méta-analyse de ces travaux montre une tendance non-significative à une amélioration des performances émotionnelles en état *On* (Gray and Tickle-Degnen, 2010). Nous pouvons néanmoins supposer que l'absence de différence significative entre les groupes de novo et traités soit expliquée par une compensation liée au traitement dopaminergique, chez les sujets traités, d'un défaut émotionnel inhérent à l'évolution de la maladie.

Déficit émotionnel dans la MP : hypothèses physiopathologiques

Pour expliquer la présence d'une dysfonction émotionnelle dans la MP d'un point de vue anatomo-fonctionnel, deux hypothèses se dégagent : une dysfonction amygdalienne, et une dysfonction des circuits dopaminergiques ou non-dopaminergiques des noyaux gris centraux (Dondaine and Péron, 2012). Soutenant l'hypothèse d'une dysfonction amygdalienne dans la MP, l'étude en IRM fonctionnelle de Tessitore et al a montré que la réponse amygdalienne face à des stimuli effrayants était abolie chez les sujets MP en état hypodopaminergique, et qu'en état de réplétion dopaminergique la réponse amygdalienne, bien que présente, était significativement diminuée comparés à des sujets témoins (Tessitore et al., 2002). Par ailleurs, Yoshimura et al montrent également un silence amygdalien chez les sujets MP face à des expressions de visages effrayants, en utilisant un paradigme de potentiels évoqués (Yoshimura et al., 2005). Le complexe amygdalien est en effet une structure précocement atteinte dans la MP comme le montre l'étude neuropathologique de Harding et al réalisée chez des sujets MP non-déments, avec une réduction de la densité neuronale du noyau basolatéral

et surtout du noyau corticomédial de l'ordre de 30% (Harding et al., 2002). L'implication des circuits dopaminergiques dans le traitement émotionnel est suggérée par le postulat qu'une déplétion dopaminergique de la voie mésocorticolimbique entraînerait un dysfonctionnement de la boucle limbique reliant les noyaux gris centraux au cortex orbitofrontal (Alexander et al., 1986; Cummings, 1993). De nombreuses études en IRM fonctionnelle confirment l'implication spécifique des noyaux gris centraux selon le processus émotionnel : le thalamus, le putamen ou le noyau caudé dans des tâches de réception de prosodie émotionnelle (Bach et al., 2008; Grandjean et al., 2005; Kotz et al., 2003), le thalamus et le striatum devant des visages exprimant la colère (Strauss et al., 2005) ou le dégoût (Phillips et al., 1997). Enfin, une étude récente en IRM fonctionnelle a montré une activation du réseau amygdalo-orbitofrontal face à des stimuli effrayants et une activation du réseau reliant l'hippocampe postérieur au striatum ventral face à des stimuli non-effrayants (Satterthwaite et al., 2011).

Implications cliniques

L'existence d'une dysfonction émotionnelle, en modalité faciale ou prosodique, chez les patients parkinsoniens a des implications cliniques. Le déficit de prosodie émotionnelle sur les versants expressif et réceptif associé à une faiblesse de reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages altère la communication sociale des sujets parkinsoniens, ce qui est source de frustration, de stress social, d'isolement et d'altération de la qualité de vie (Clark et al., 2008). La prise de conscience de ces difficultés, par le patient lui-même et par son entourage, peut permettre d'en atténuer les conséquences sociales négatives et de maintenir un lien social et familial chez des sujets déjà invalidés par de nombreux signes moteurs et non-moteurs.

Limites de l'étude

La force de cette étude repose sur une évaluation multi-dimensionnelle des processus émotionnels couplée à une évaluation neuropsychologique et psychiatrique, effectuée chez des sujets atteints de MP à un stade de novo ou avancé, comparés à un groupe témoins. Elle comporte néanmoins plusieurs limites. Premièrement, la faiblesse des effectifs, notamment pour le groupe de novo, affaiblit la puissance de l'étude et peut expliquer l'obtention de résultats non-significatifs. Il est en effet difficile de recruter à l'hôpital des sujets parkinsoniens de novo et naïfs de traitement, ces patients étant plus souvent pris en charge initialement par des neurologues de ville. Deuxièmement, la différence du rapport hommes/femmes entre les sujets parkinsoniens et les sujets contrôles (plus de femmes dans le dernier groupe) empêche d'étudier spécifiquement l'impact du sexe. Les études sur une potentielle différence hommes/femmes dans la reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages montrent des résultats discordants : certaines soutiennent une supériorité modeste mais significative du sexe féminin (Hall and Matsumoto, 2004), d'autres démontrent une supériorité du sexe féminin uniquement dans la reconnaissance d'expressions émotionnelles subtiles (Hoffmann et al., 2010) ou en cas d'amorçage perceptif bref (Donges et al., 2012), quand d'autres études ne retrouvent aucune différence dans de grands échantillons (Rahman et al., 2004). Troisièmement, l'appariement sur l'âge des sujets a permis de s'affranchir de l'effet du vieillissement normal, mais a sélectionné de facto des sujets parkinsoniens traités avec un âge de début de la maladie plus précoce, caractéristique habituellement corrélée à une évolution motrice et cognitive plus lente en comparaison à un âge de début plus tardif (Kempster et al., 2010; Williams-Gray et al., 2007). Il est possible que l'absence de différence significative dans les tâches émotionnelles entre les sujets de novo et les sujets traités s'explique par un caractère plus indolent de la MP chez les sujets traités. Quatrièmement, les capacités visuo-spatiales des sujets n'ont pas été évaluées spécifiquement dans cette étude,

bien que ces fonctions cognitives soient impliquées dans l'exploration des visages et souvent altérées chez des sujets parkinsoniens à un stade avancé (Emre et al., 2007). Nous ne pouvons exclure que la différence entre les sujets traités et les témoins au subtest 1 de la FAB, étudiant la discrimination d'identités faciales, qui est à la limite de la significativité ($p=0,06$) soit le reflet d'une baisse des capacités visuo-spatiales qui aurait altéré les performances dans les quatre autres subtests, non par défaut de reconnaissance émotionnelle mais par simple défaut d'exploration des visages. Enfin, la pertinence des outils d'évaluation peut être discutée. Le test de la prosodie émotionnelle comme la liste de mots émotionnels sont des outils créés au sein du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche du CHU de Poitiers qui n'ont pas été validés, bien que la plupart des tests de prosodie émotionnelle utilisés dans les autres études soient souvent des créations originales établies par les auteurs eux-mêmes. Par ailleurs, la liste de mots émotionnels n'est pas un test évaluant stricto sensu la mémorisation émotionnelle (au sens du souvenir d'une expérience situationnelle générant une émotion) mais uniquement la mémorisation de mots chargés émotionnellement non contextualisés.

V. Conclusion

Si ce travail laisse en suspens les questions fondamentales de la contribution exacte des lésions dopaminergiques et du rôle fonctionnel spécifique et différentiel dévolu à chacune des structures anatomiques impliquées dans le traitement des émotions humaines, il a néanmoins l'avantage de démontrer un déficit multidimensionnel de la reconnaissance et de l'expression émotionnelle chez les sujets parkinsoniens, pouvant altérer la communication sociale et la qualité de vie des patients. Cette dysfonction émotionnelle est corrélée à l'altération des fonctions exécutives, au score axial, à la durée d'évolution chez les sujets traités et non aux scores d'anxiété ou de dépression, faisant suspecter l'implication des lésions non-dopaminergiques intéressant les circuits cortico-sous-corticaux limbiques et associatifs.

VI. Bibliographie

- Adolphs, R., Tranel, D., and Damasio, A.R. (1998a). The human amygdala in social judgment. *Nature* 393, 470–474.
- Adolphs, R., Schul, R., and Tranel, D. (1998b). Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 12, 253–258.
- Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A.W., Calder, A.J., Phelps, E.A., Anderson, A., Lee, G.P., and Damasio, A.R. (1999). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 37, 1111–1117.
- Agid, Y. (1991). Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet* 337, 1321–1324.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357–381.
- Amorapanth, P., LeDoux, J.E., and Nader, K. (2000). Different lateral amygdala outputs mediate reactions and actions elicited by a fear-arousing stimulus. *Nat. Neurosci.* 3, 74–79.
- Anderson, A.K., Christoff, K., Panitz, D., De Rosa, E., and Gabrieli, J.D.E. (2003). Neural correlates of the automatic processing of threat facial signals. *J. Neurosci.* 23, 5627–5633.
- Armony, J.L., Servan-Schreiber, D., Cohen, J.D., and Ledoux, J.E. (1997). Computational modeling of emotion: explorations through the anatomy and physiology of fear conditioning. *Trends Cogn. Sci.* 1, 28–34.
- Bach, D.R., Grandjean, D., Sander, D., Herdener, M., Strik, W.K., and Seifritz, E. (2008). The effect of appraisal level on processing of emotional prosody in meaningless speech. *Neuroimage* 42, 919–927.
- Bard, P. (1928). A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. *American Journal of Physiology* 84, 490–515.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., and Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7–15.
- Bechara, A., Damasio, H., and Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex* 10, 295–307.
- Benke, T., Bösch, S., and Andree, B. (1998). A study of emotional processing in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 38, 36–52.
- Bowers, D., Blonder, L., and Heilman, K. (1991). The Florida Affect Battery, Center for Neuropsychological Studies, University of Florida, Gainesville, FL.
- Breitenstein, C., Van Lancker, D., Daum, I., and Waters, C.H. (2001). Impaired perception of vocal emotions in Parkinson's disease: influence of speech time processing and executive functioning. *Brain Cogn* 45, 277–314.

- Breiter, H.C., Etcoff, N.L., Whalen, P.J., Kennedy, W.A., Rauch, S.L., Buckner, R.L., Strauss, M.M., Hyman, S.E., and Rosen, B.R. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17, 875–887.
- Broca, P. (1878). Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Revue d'anthropologie*, 385–498.
- Brown, R.G., and Pluck, G. (2000). Negative symptoms: the “pathology” of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci.* 23, 412–417.
- Bruce, V., and Young, A. (1986). Understanding face recognition. *Br J Psychol* 77 (Pt 3), 305–327.
- Buxton, S.L., MacDonald, L., and Tippett, L.J. (2013). Impaired recognition of prosody and subtle emotional facial expressions in Parkinson’s disease. *Behav. Neurosci.* 127, 193–203.
- Cahill, L., and Alkire, M.T. (2003). Epinephrine enhancement of human memory consolidation: interaction with arousal at encoding. *Neurobiol Learn Mem* 79, 194–198.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., and McGaugh, J.L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371, 702–704.
- Caltagirone, C., Ekman, P., Friesen, W., Gainotti, G., Mammucari, A., Pizzamiglio, L., and Zoccolotti, P. (1989). Posed emotional expression in unilateral brain damaged patients. *Cortex* 25, 653–663.
- Chaby, L., and Narme, P. (2009). Processing facial identity and emotional expression in normal aging and neurodegenerative diseases. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 7, 31–42.
- Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., Schapira, A.H.V., and National Institute for Clinical Excellence (2006). Non-motor symptoms of Parkinson’s disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5, 235–245.
- Cho, Y.T., and Fudge, J.L. (2010). Heterogeneous dopamine populations project to specific subregions of the primate amygdala. *Neuroscience* 165, 1501–1518.
- Clark, U.S., Nearing, S., and Cronin-Golomb, A. (2008). Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson’s disease. *Neuropsychologia* 46, 2300–2309.
- Cummings, J.L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch. Neurol.* 50, 873–880.
- Dalgleish, T. (2004). The emotional brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 583–589.
- Damasio, A. (1994). *Descartes’ error: emotion, reason, and the human brain* (Quill Ed.).
- Damasio, A. (2003). Feelings of emotion and the self. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1001, 253–261.
- Damasio, A.R. (1998). Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 26, 83–86.

- Dara, C., Monetta, L., and Pell, M.D. (2008). Vocal emotion processing in Parkinson's disease: reduced sensitivity to negative emotions. *Brain Res.* 1188, 100–111.
- Darwin, C. (1872). *The Expression of the Emotions in Man and Animals*.
- Debiec, J., and Ledoux, J.E. (2004). Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience* 129, 267–272.
- Delaveau, P., Salgado-Pineda, P., Witjas, T., Micallef-Roll, J., Fakra, E., Azulay, J.-P., and Blin, O. (2009). Dopaminergic modulation of amygdala activity during emotion recognition in patients with Parkinson disease. *J Clin Psychopharmacol* 29, 548–554.
- Derouesné, C. (2011). What is an emotion? An introduction to the study of emotions. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 9, 69–81.
- Descartes, R. (1644). *Les principes de la philosophie*.
- Devinsky, O., Morrell, M.J., and Vogt, B.A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118 (Pt 1), 279–306.
- Dondaine, T., and Péron, J. (2012). Emotion and basal ganglia (I): what can we learn from Parkinson's disease? *Rev. Neurol. (Paris)* 168, 634–641.
- Donges, U.-S., Kersting, A., and Suslow, T. (2012). Women's greater ability to perceive happy facial emotion automatically: gender differences in affective priming. *PLoS ONE* 7, e41745.
- Dujardin, K., Blairy, S., Defebvre, L., Duhem, S., Noël, Y., Hess, U., and Destée, A. (2004). Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 42, 239–250.
- Eisenberg, N., and Fabes, R.A. (1992). Emotion, regulation, and the development of social competence. In *Emotion and Social Behavior*, (Sage Publications Ed.), pp. 119–150.
- Ekman, P. (1992). Are there basic emotions? *Psychol Rev* 99, 550–553.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D.J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G.A., Cummings, J., Dickson, D.W., Gauthier, S., et al. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 22, 1689–1707.
- Fahn, S., Elton, R., and UPDRS Development Committee (1987). Unified Parkinson's disease rating scale, in: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M. *Recent development in Parkinson's disease*. pp. 153–163.
- Fanselow, M.S., and LeDoux, J.E. (1999). Why we think plasticity underlying Pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala. *Neuron* 23, 229–232.
- Ferré, P., Fraga, I., Comesaña, M., and Sánchez-Casas, R. (2014). Memory for emotional words: The role of semantic relatedness, encoding task and affective valence. *Cogn Emot* 1–10.

- Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198.
- Foubert-Samier, A., Helmer, C., Perez, F., Le Goff, M., Auriacombe, S., Elbaz, A., Dartigues, J.-F., and Tison, F. (2012). Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology* 79, 1615–1621.
- Gasquoine, P.G. (2014). Contributions of the insula to cognition and emotion. *Neuropsychol Rev* 24, 77–87.
- Gil, R., and Pluchon, C. La prosodie émotionnelle.
- Grandjean, D., Sander, D., Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M.L., Scherer, K.R., and Vuilleumier, P. (2005). The voices of wrath: brain responses to angry prosody in meaningless speech. *Nat. Neurosci.* 8, 145–146.
- Gray, H.M., and Tickle-Degnen, L. (2010). A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson’s disease. *Neuropsychology* 24, 176–191.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., and Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38, 900–903.
- Gu, X., Hof, P.R., Friston, K.J., and Fan, J. (2013). Anterior insular cortex and emotional awareness. *J. Comp. Neurol.* 521, 3371–3388.
- Haber, S.N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J. Chem. Neuroanat.* 26, 317–330.
- Haber, S.N., Fudge, J.L., and McFarland, N.R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J. Neurosci.* 20, 2369–2382.
- Hälbig, T.D., Assuras, S., Creighton, J., Borod, J.C., Tse, W., Frisina, P.G., Voustantiounk, A., Gracies, J.-M., and Olanow, C.W. (2011). Differential role of dopamine in emotional attention and memory: evidence from Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* 26, 1677–1683.
- Hall, J.A., and Matsumoto, D. (2004). Gender differences in judgments of multiple emotions from facial expressions. *Emotion* 4, 201–206.
- Hamann, S.B., Ely, T.D., Grafton, S.T., and Kilts, C.D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat. Neurosci.* 2, 289–293.
- Harding, A.J., Stimson, E., Henderson, J.M., and Halliday, G.M. (2002). Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson’s disease. *Brain* 125, 2431–2445.
- Haxby, null, Hoffman, null, and Gobbini, null (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 4, 223–233.
- Heimer, L. (2003). A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 160, 1726–1739.

- Heimer, L., and Van Hoesen, G.W. (2006). The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 30, 126–147.
- Hoffmann, H., Kessler, H., Eppel, T., Rukavina, S., and Traue, H.C. (2010). Expression intensity, gender and facial emotion recognition: Women recognize only subtle facial emotions better than men. *Acta Psychol (Amst)* 135, 278–283.
- Holland, P., and Gallagher, M. (1999). Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends Cogn. Sci.* 3, 65–73.
- Hung, A.Y., and Schwarzschild, M.A. (2014). Treatment of Parkinson's disease: what's in the non-dopaminergic pipeline? *Neurotherapeutics* 11, 34–46.
- Izard, C.E. (1977). *Human Emotions* (Springer Ed.).
- Jacobs, D.H., Shuren, J., Bowers, D., and Heilman, K.M. (1995). Emotional facial imagery, perception, and expression in Parkinson's disease. *Neurology* 45, 1696–1702.
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology*.
- Kalia, L.V., and Lang, A.E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*.
- Kan, Y., Kawamura, M., Hasegawa, Y., Mochizuki, S., and Nakamura, K. (2002). Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in Parkinson's disease. *Cortex* 38, 623–630.
- Kempster, P.A., O'Sullivan, S.S., Holton, J.L., Revesz, T., and Lees, A.J. (2010). Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 133, 1755–1762.
- Kilpatrick, L., and Cahill, L. (2003). Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. *Neuroimage* 20, 2091–2099.
- Kotz, S.A., Meyer, M., Alter, K., Besson, M., von Cramon, D.Y., and Friederici, A.D. (2003). On the lateralization of emotional prosody: an event-related functional MR investigation. *Brain Lang* 86, 366–376.
- Kreiner, H., and Eviatar, Z. (2014). The missing link in the embodiment of syntax: prosody. *Brain Lang* 137, 91–102.
- Kringelbach, M.L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 6, 691–702.
- Kucharska-Pietura, K., Phillips, M.L., Gernand, W., and David, A.S. (2003). Perception of emotions from faces and voices following unilateral brain damage. *Neuropsychologia* 41, 1082–1090.
- Lachenal-Chevallet, K., Bediou, B., Bouvard, M., Thobois, S., Broussolle, E., Vighetto, A., and Krolak-Salmon, P. (2006). Emotional facial expression recognition impairment in Parkinson disease. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 4, 61–67.

- Lane, R.D., Reiman, E.M., Axelrod, B., Yun, L.S., Holmes, A., and Schwartz, G.E. (1998). Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci* *10*, 525–535.
- De Lau, L.M.L., and Breteler, M.M.B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* *5*, 525–535.
- Lawrence, A.D., Goerendt, I.K., and Brooks, D.J. (2007). Impaired recognition of facial expressions of anger in Parkinson's disease patients acutely withdrawn from dopamine replacement therapy. *Neuropsychologia* *45*, 65–74.
- LeDoux, J.E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* *23*, 155–184.
- Levenson, R.W. (1999). The Intrapersonal Functions of Emotion. *Cognition and Emotion* *13*, 481–504.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., and Adam, S. (2004). L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In *L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*, (Solal Ed.).
- MacLean, P.D. (1949). Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med* *11*, 338–353.
- Mammucari, A., Caltagirone, C., Ekman, P., Friesen, W., Gainotti, G., Pizzamiglio, L., and Zoccolotti, P. (1988). Spontaneous facial expression of emotions in brain-damaged patients. *Cortex* *24*, 521–533.
- Mandal, M.K., Mohanty, A., Pandey, R., and Mohanty, S. (1996). Emotion-specific processing deficit in focal brain-damaged patients. *Int. J. Neurosci.* *84*, 87–95.
- Maren, S., Yap, S.A., and Goosens, K.A. (2001). The amygdala is essential for the development of neuronal plasticity in the medial geniculate nucleus during auditory fear conditioning in rats. *J. Neurosci.* *21*, RC135.
- Mattis, S. (1988). Dementia rating scale. In *Odessa, FL: Psychological Assessment Resources*.
- McGaugh, J.L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science* *287*, 248–251.
- McNamara, P., and Durso, R. (2003). Pragmatic communication skills in patients with Parkinson's disease. *Brain Lang* *84*, 414–423.
- Möbes, J., Joppich, G., Stiebritz, F., Dengler, R., and Schröder, C. (2008). Emotional speech in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *23*, 824–829.
- Montgomery, S.A., and Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* *134*, 382–389.
- Morris, J.S., Frith, C.D., Perrett, D.I., Rowland, D., Young, A.W., Calder, A.J., and Dolan, R.J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* *383*, 812–815.

- Murphy, F.C., Nimmo-Smith, I., and Lawrence, A.D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3, 207–233.
- Myers, K.M., and Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron* 36, 567–584.
- Nelson, H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12, 313–324.
- Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M.C., Stamelou, M., Bhatia, K.P., and Burn, D.J. (2014). The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *Lancet* 384, 523–531.
- Olson, I.R., Plotzker, A., and Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 130, 1718–1731.
- Ongür, D., and Price, J.L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb. Cortex* 10, 206–219.
- Paccalin, M., Al Khidir, F., Barc, S.P., Pluchon, C., Perrault-Pochat, M.-C., Gil, R., and Hugon, J. (2006). Peripheral p70S6k levels and emotional memory in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 410, 162–164.
- Papez (1937). A proposed mechanism of emotion. *Arch NeurPsych* 38, 725–743.
- Parkinson, J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy.*
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 417–424.
- Pell, M.D., and Leonard, C.L. (2005). Facial expression decoding in early Parkinson's disease. *Brain Res Cogn Brain Res* 23, 327–340.
- Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F., and Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16, 331–348.
- Phelps, E.A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol* 57, 27–53.
- Phelps, E.A., and LeDoux, J.E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 48, 175–187.
- Phillips, M.L., Young, A.W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A.J., Bullmore, E.T., Perrett, D.I., Rowland, D., Williams, S.C., et al. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389, 495–498.
- Plutchik, R. (1980). *Emotion: A Psychoevolutionary Synthesis* (Harper and Row Ed.).
- Priyadarshi, A., Khuder, S.A., Schaub, E.A., and Shrivastava, S. (2000). A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 21, 435–440.

- Rahman, Q., Wilson, G.D., and Abrahams, S. (2004). Sex, sexual orientation, and identification of positive and negative facial affect. *Brain Cogn* 54, 179–185.
- Rolls, E.T. (1999). *The Brain and Emotion* (Oxford University Press Ed.).
- Rolls, E.T. (2004). Convergence of sensory systems in the orbitofrontal cortex in primates and brain design for emotion. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 281, 1212–1225.
- Romanelli, P., Esposito, V., Schaal, D.W., and Heit, G. (2005). Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 48, 112–128.
- Ross, E.D., and Mesulam, M.M. (1979). Dominant language functions of the right hemisphere? Prosody and emotional gesturing. *Arch. Neurol.* 36, 144–148.
- Rushworth, M.F.S., Behrens, T.E.J., Rudebeck, P.H., and Walton, M.E. (2007). Contrasting roles for cingulate and orbitofrontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends Cogn. Sci.* 11, 168–176.
- Salzman, C.D., and Fusi, S. (2010). Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 33, 173–202.
- Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Pinkham, A.E., Ruparel, K., Elliott, M.A., Valdez, J.N., Overton, E., Seubert, J., Gur, R.E., Gur, R.C., et al. (2011). Opposing amygdala and ventral striatum connectivity during emotion identification. *Brain Cogn* 76, 353–363.
- Schachter, S., and Singer, J. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review* 69, 379–399.
- Scherer, K.R. (2009). Emotions are emergent processes: they require a dynamic computational architecture. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 364, 3459–3474.
- Schmahmann, J.D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch. Neurol.* 48, 1178–1187.
- Schmahmann, J.D. (2010). The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev* 20, 236–260.
- Schröder, C., Nikolova, Z.T., and Dengler, R. (2010). Changes of emotional prosody in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 289, 32–35.
- Scott, S.K., Young, A.W., Calder, A.J., Hellawell, D.J., Aggleton, J.P., and Johnson, M. (1997). Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature* 385, 254–257.
- Settle, M. (2000). The hypothalamus. *Neonatal Netw* 19, 9–14.
- Smith, Y., Bevan, M.D., Shink, E., and Bolam, J.P. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86, 353–387.

- Sprenghelmeyer, R., Young, A.W., Mahn, K., Schroeder, U., Woitalla, D., Büttner, T., Kuhn, W., and Przuntek, H. (2003). Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41, 1047–1057.
- Strauss, M.M., Makris, N., Aharon, I., Vangel, M.G., Goodman, J., Kennedy, D.N., Gasic, G.P., and Breiter, H.C. (2005). fMRI of sensitization to angry faces. *Neuroimage* 26, 389–413.
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18, 643–662.
- Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasu, K., and Kawamura, M. (2006). Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain* 129, 707–717.
- Tessitore, A., Hariri, A.R., Fera, F., Smith, W.G., Chase, T.N., Hyde, T.M., Weinberger, D.R., and Mattay, V.S. (2002). Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 22, 9099–9103.
- Tomlinson, C.L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., and Clarke, C.E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 25, 2649–2653.
- Tyrer, P., Owen, R.T., and Cicchetti, D.V. (1984). The brief scale for anxiety: a subdivision of the comprehensive psychopathological rating scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47, 970–975.
- Wager, T.D., Phan, K.L., Liberzon, I., and Taylor, S.F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage* 19, 513–531.
- Weinberger, N.M. (1995). Retuning the brain by fear conditioning. In *The Cognitive Neurosciences*, (The MIT Press Ed.), pp. 1071–1089.
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D., Chahine, L.M., et al. (2015). Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord.* 30, 919–927.
- Welter, M.L., Houeto, J.L., Tezenas du Montcel, S., Mesnage, V., Bonnet, A.M., Pillon, B., Arnulf, I., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., et al. (2002). Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 125, 575–583.
- Williams-Gray, C.H., Foltynie, T., Brayne, C.E.G., Robbins, T.W., and Barker, R.A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 130, 1787–1798.
- Yelnik, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov. Disord.* 17 *Suppl* 3, S15–21.
- Yip, J.T.H., Lee, T.M.C., Ho, S.-L., Tsang, K.-L., and Li, L.S.W. (2003). Emotion recognition in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 18, 1115–1122.

Yoshimura, N., Kawamura, M., Masaoka, Y., and Homma, I. (2005). The amygdala of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expressions. *Neuroscience* *131*, 523–534.

VII. Annexes

1. L'échelle UPDRS

UPDRS I : état mental, comportemental et thymique

Item 1. Affaiblissement intellectuel

0 = absent.

1 = léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements, sans autre difficulté.

2 = perte mnésique modérée, désorientation et difficultés modérées de faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable des capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage.

3 = déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes.

4 = perte mnésique sévère avec uniquement préservation de sa propre orientation. Incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être laissé seul.

Item 2. Troubles de la pensée (en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)

0 = aucun.

1 = rêves animés.

2 = hallucinations bénignes critiquées.

3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées, pouvant gêner les activités quotidiennes.

4 = hallucinations continues, idées délirantes ou psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi.

Item 3. Dépression

0 = absente.

1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines.

2 = dépression durable (une semaine ou plus).

3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt).

4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires.

Item 4. Motivation-initiative

0 = normale.

1 = moins franche que d'habitude, plus passif.

2 = perte d'initiative et désintérêt pour certaines activités non routinières.

3 = perte d'initiative et désintérêt dans les activités quotidiennes routinières.

4 = absence d'initiative, perte totale d'intérêt.

UPDRS II : activités dans la vie quotidienne

Item 5. Parole

0 = normale.

1 = légèrement perturbée, pas de difficultés à être compris.

2 = modérément perturbée. On doit lui demander occasionnellement de répéter.

3 = gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.

4 = incompréhensible la plupart du temps.

Item 6. Salivation

0 = normale.

1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver la nuit.

2 = hypersialorrhée modérée, peut baver un peu.

3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave.

4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.

Item 7. Déglutition

0 = normale.

1 = s'étrangle rarement.

2 = s'étrangle occasionnellement.

3 = nécessite une alimentation semi-liquide.

4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrectomie.

Item 8. Ecriture

0 = normale.

1 = légèrement ralentie ou micrographique.

2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles.

3 = gravement perturbée, tous les mots ne sont pas lisibles.

4 = la majorité des mots est illisible.

Item 9. S'alimenter et manipuler les couverts

0 = normal.

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.

2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments mais lent et maladroit.

3 = a besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement.

4 = on doit lui donner à manger.

Item 10. Habillage

0 = normal.

1 = un peu lent mais ne doit pas être aidé.

2 = aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche.

3 = a besoin d'être très aidé mais peut faire certaines choses seul.

4 = totalement dépendant.

Item 11. Hygiène

0 = normale.

1 = un peu lent mais n'a pas besoin d'aide.

2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain, très lent dans les soins hygiéniques.

3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner.

4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

Item 12. Se retourner dans le lit, arranger draps et couvertures

0 = normal.

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.

2 = peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté.

3 = peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul.

4 = dépendant.

Item 13. Chute non liée au piétinement

0 = aucune.

1 = chutes rares.

2 = chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour.

3 = en moyenne une chute par jour.

4 = chutes pluriquotidiennes.

Item 14. Piétinement lors de la marche

0 = aucun.

1 = rare, peut avoir une hésitation au départ.

2 = piétinement occasionnel lors de la marche.

3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes.

4 = chutes fréquentes dues au piétinement.

Item 15. Marche

0 = normale.

1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds.

2 = difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide.

3 = difficultés importantes nécessitant une aide.

4 = ne peut marcher du tout même avec aide.

Item 16. Tremblement

0 = absent.

1 = léger et rarement présent.

2 = modéré, gênant le patient.

3 = important, gênant certaines activités.

4 = marqué, gênant la plupart des activités.

Item 17. Troubles subjectifs sensitifs liés au parkinsonisme

0 = aucun.

1 = occasionnellement, engourdissement, picotements, douleurs légères.

2 = engourdissement, picotements, douleurs fréquentes, pas gênants.

3 = sensations douloureuses fréquentes.

4 = douleurs très vives.

UPDRS III : examen moteur

Item 18. Parole

0 = normale.

1 = légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal.

2 = voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée.

3 = altération marquée, difficile à comprendre.

4 = incompréhensible.

Item 19. Expression faciale

0 = Normale.

1 = Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible.

2 = Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale.

3 = Hypomimie modérée, lèvres souvent entrouvertes.

4 = Masque facial, faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale, lèvres entrouvertes (0.6 cm ou plus).

Item 20. Tremblement de repos

0 = Absent.

1 = Léger et rarement présent.

2 = Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée mais intermittent.

3 = Tremblement modéré en amplitude mais présent la plupart du temps.

4 = Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps.

Item 21. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

0 = Absent.

1 = Léger, présent lors de l'action.

2 = Modéré en amplitude, présent lors de l'action.

3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action.

4 = Amplitude marquée, gêne l'alimentation.

Item 22. Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations, avec un patient relâché en position assise, ne pas tenir compte de la roue dentée)

0 = Absente.

1 = Minimale ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation.

2 = Légère à modérée.

3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.

4 = Sévère, les mouvements sont effectués difficilement.

Item 23. Tapotement des doigts (le patient fait des mouvements rapides et de grande amplitude du pouce sur l'index)

0 = Normal.

1 = Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude.

2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement.

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au démarrage du mouvement.

4 = Peut à peine effectuer le mouvement.

Item 24. Mouvements des mains (le patient ouvre et ferme les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)

0 = Normal.

1 = Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude.

2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4 = Peut à peine effectuer la tâche.

Item 25. Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)

0 = Normal.

1 = Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude.

2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4 = Peut à peine effectuer la tâche.

Item 26. Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied, l'amplitude doit être d'environ 7.5 cm)

0 = Normal.

1 = Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude.

2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4 = Peut à peine effectuer la tâche.

Item 27. Se lever d'une chaise (le patient assis essaie de se lever d'une chaise à dos en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)

0 = Normal.

1 = Lentement ou a besoin de plus d'un essai.

2 = Se pousse sur les bras du siège.

3 = Tend à tomber en arrière, doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide.

4 = Incapable de se lever sans aide.

Item 28. Posture

0 = Normalement droite.

1 = Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie, cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée.

2 = Posture modérément fléchie, nettement anormale, peut être légèrement penchée d'un côté.

3 = Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penchée d'un côté.

4 = Flexion marquée avec posture très anormale.

Item 29. Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur soudain, produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout, les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu)

0 = Normale.

1 = Rétropulsion mais rétablit l'équilibre sans aide.

2 = Absence de réponse posturale, peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur.

3 = Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément.

4 = Incapable de se tenir debout sans aide.

Item 30. Démarche

0 = Normale.

1 = Marche lentement, traîne les pieds et fait de petits pas mais sans festination ni propulsion.

2 = Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide, peut avoir un peu de festination, des petits pas ou une propulsion.

3 = Perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide.

4 = Ne peut marcher du tout même avec aide.

Item 31. Bradykinésie corporelle ou hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)

0 = Aucune.

1 = Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes, possibilité d'une réduction d'amplitude.

2 = Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal, de plus certaine réduction d'amplitude.

3 = Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.

4 = Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.

UPDRS IV : complications du traitement (au cours de la dernière semaine)

A) Dyskinésies

Item 32. Durée : durant quelle proportion de la journée les dyskinésies sont-elles présentes ? (information obtenue par l'interrogatoire)

0 = Aucune.

1 = 1 à 25 % de la journée.

2 = 26 à 50 % de la journée.

3 = 51 à 75 % de la journée.

4 = 76 à 100 % de la journée.

Item 33. Incapacité : quelle incapacité entraîne les dyskinésies ?

0 = Aucune.

1 = Légère.

2 = Modérée.

3 = Sévère.

4 = Complète.

Item 34. Douleur : les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?

- 0 = Aucune.
- 1 = Légère.
- 2 = Modérée.
- 3 = Sévère.
- 4 = Complète.

Item 35. Présence d'une dystonie matinale précoce (information obtenue à l'interrogatoire)

- 0 = Oui.
- 1 = Non.

B) Fluctuations cliniques

Item 36. Y a-t-il des périodes off dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

- 0 = Oui.
- 1 = Non.

Item 37. Y a-t-il des périodes off dont on ne peut pas prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

- 0 = Oui.
- 1 = Non.

Item 38. Est-ce que certaines des périodes off viennent soudainement, c'est-à-dire en quelques secondes ?

- 0 = Oui.
- 1 = Non.

Item 39. Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en moyenne en situation off ?

- 0 = Aucune.
- 1 = 1 à 25 % de la journée.
- 2 = 26 à 50 % de la journée.
- 3 = 51 à 75 % de la journée.
- 4 = 76 à 100 % de la journée.

C) Autres complications

Item 40. Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?

- 0 = Oui.
- 1 = Non.

Item 41. Le patient a-t-il des troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie) ?

- 0 = Oui.
- 1 = Non.

Item 42. Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?

- 0 = Oui.
- 1 = Non.

2. La Florida Affect Battery

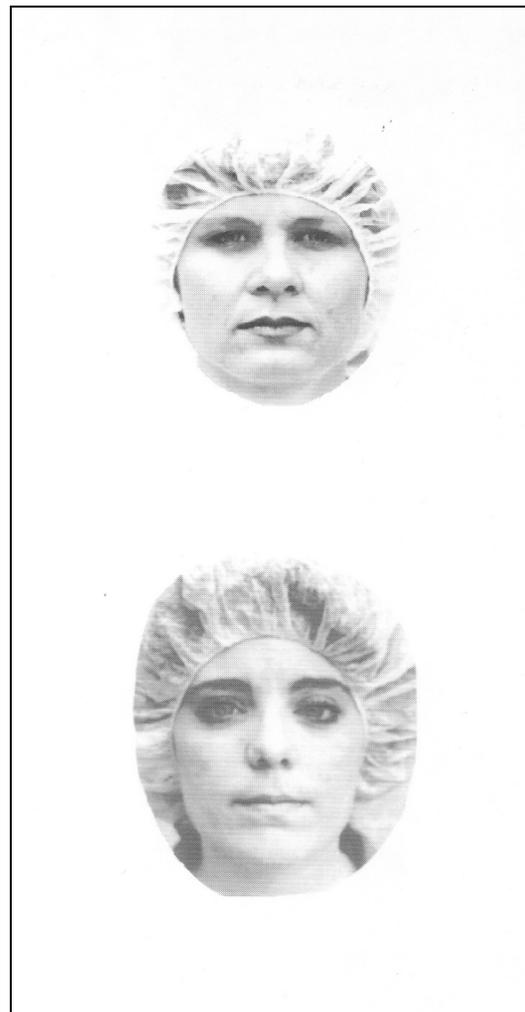
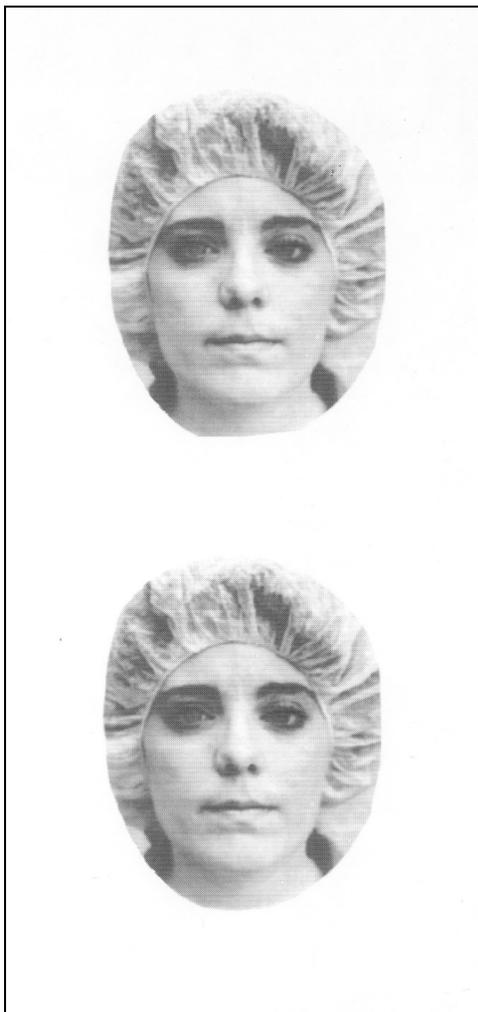
La FAB (Bowers et al, 1991) consiste à présenter des photographies en noir et blanc de visages de femmes, en expliquant au patient que ces visages expriment une des cinq expressions faciales suivantes : la joie, la tristesse, la colère, la peur, la neutralité.

La FAB comporte cinq subtests, comprenant chacun vingt épreuves : chaque subtest est coté sur 20 (un point par bonne réponse), avec un score total maximal sur 100.

Exemples d'épreuves pour chaque subtest :

Subtest 1 : discrimination d'identités faciales

- des paires de visages neutres sont montrées au sujet, qui doit dire s'il s'agit ou non de la même personne.
- « s'agit-il ou non de la même personne ? »
(ci-dessous, deux exemples illustratifs)

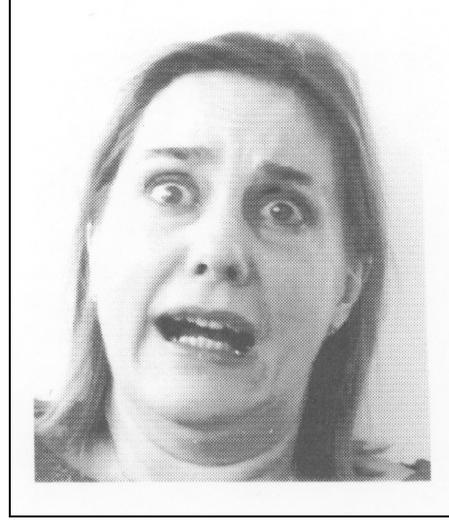
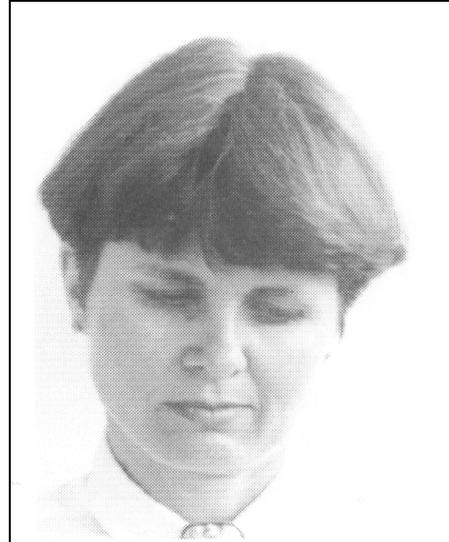


Subtest 2 : discrimination d'émotions faciales

- des paires de visages de personnes différentes sont montrées au sujet, qui doit déterminer s'il s'agit ou non de la même émotion.

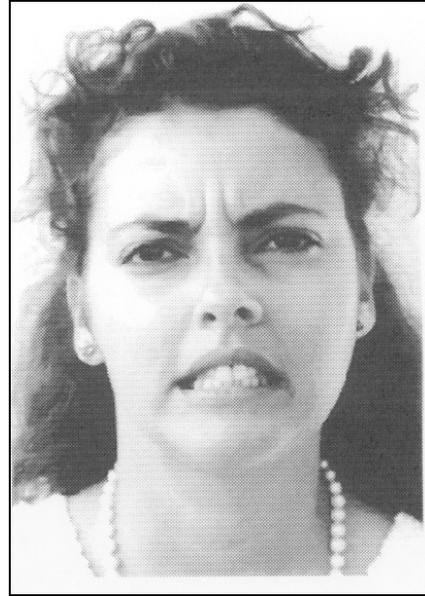
- « s'agit-il de la même émotion ? »

(ci-dessous, deux exemples illustratifs)



Subtest 3 : *identification d'émotions faciales*

- des visages seuls sont présentés au sujet, qui doit nommer l'émotion exprimée.
 - « quelle est l'émotion exprimée ? »
- (ci-dessous, deux exemples illustratifs)



Subtest 4 : sélection d'émotions faciales

- des séries de cinq visages de personnes différentes sont présentées au sujet, qui doit à chaque fois pointer le visage exprimant l'émotion proposée par l'examineur.

- « montrez-moi le visage triste », ou bien « montrez-moi le visage en colère », etc.
(ci-dessous, deux exemples illustratifs)



Subtest 5 : appariement d'émotions faciales

- des séries comprenant un visage à gauche et cinq visages à droite de personnes différentes sont présentées au sujet, qui doit appairer le visage de gauche au visage de droite exprimant la même émotion.

- « indiquez quel visage de droite exprime la même émotion que le visage de gauche »
(ci-dessous, deux exemples illustratifs)



Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

BELIN Jérémie

92 pages - 9 tableaux - 13 figures - 2 annexes - 144 références

TITRE : Reconnaissance et expression émotionnelle dans la maladie de Parkinson : rôle des lésions non-dopaminergiques

RESUME :

Introduction : Les données de la littérature plaident en faveur d'un déficit de traitement émotionnel dans la maladie de Parkinson (MP), mais le rôle de la dopamine, la contribution des lésions non-dopaminergiques, l'impact des troubles cognitifs et de la durée d'évolution sur le traitement émotionnel dans la MP restent mal connus. D'où l'intérêt de cette étude qui explore systématiquement les processus émotionnels chez les patients parkinsoniens de novo et traités, comparativement aux contrôles.

Méthodes : L'impact des lésions dopaminergiques et non-dopaminergiques a été investigué chez 62 sujets (15 patients MP de novo naïfs de traitement, 28 patients MP évolués sous traitement dopaminergique et 19 sujets sains) qui ont bénéficié d'une évaluation émotionnelle (reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages, prosodie émotionnelle et mémorisation de mots émotionnels), neuropsychologique et psychiatrique.

Résultats : Comparés aux témoins, les parkinsoniens traités (et non les de novo) présentaient une altération de la reconnaissance de l'expression émotionnelle des visages ; les parkinsoniens de novo et traités montraient une altération de la prosodie émotionnelle tant sur le versant productif que réceptif. Ces anomalies étaient corrélées à l'altération des fonctions exécutives, au score axial, à la durée d'évolution chez les sujets traités et non aux scores d'anxiété ou de dépression.

Conclusion : L'altération du traitement émotionnel observée dans la MP est corrélée à la sévérité de la dysfonction exécutive et du score axial, ce qui suggère l'implication des lésions non-dopaminergiques.

Mots-clés : Maladie de Parkinson ; noyaux gris centraux ; émotions ; expression émotionnelle faciale ; prosodie émotionnelle ; mémoire émotionnelle

Président de Jury : **Monsieur le Professeur Bertrand de Toffol**

Membres du jury : **Monsieur le Professeur Philippe Corcia**
Madame le Professeur Caroline Hommet
Monsieur le Professeur Jean-Luc Houeto
Monsieur le Docteur Karl Mondon

Date de la soutenance : **01 octobre 2015**