



Université Sidi Mohamed Ben Abdellah
Faculté des Sciences Dhar El Mahraz Fès
Centre d'Etude Doctorales
Sciences et Technologies



Formation Doctorale : Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologie

Spécialité : Neurosciences

**Laboratoire des Neurosciences cliniques, Faculté de médecine
et de Pharmacie de Fès**

&

**Laboratoire de Neuroendocrinologie et Environnement Nutritionnel
et Climatique, Faculté des sciences Dhar El Mahraz Fès**

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

BENZAGMOUT MOHAMMED

**Etude IRMf BOLD de l'organisation cérébrale et du traitement des émotions
chez le sujet parkinsonien**

Soutenu le 27/12/2018 devant le jury composé de :

Pr. Seloua El Ouezzani	Faculté des sciences Dhar El Mahraz- Fès	Président
Pr. Rabia Magoul	Faculté des sciences Dhar El Mahraz- Fès	Directeur
Pr. Saïd Boujraf	Faculté de médecine et de Pharmacie de Fès	Co-Directeur
Pr. Driss Boussaoud	Unité de Recherche INSERM, CNRS & Faculté de médecine de la Timone, France	Rapporteur
Pr. Mohamed Chikri	Faculté de médecine et de Pharmacie de Fès	Rapporteur
Pr. Rachid Aalouane	Faculté de médecine et de Pharmacie de Fès	Rapporteur
Pr. Abdelkader Dahchour	Faculté des sciences Dhar El Mahraz- Fès	Examinateur

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à mon maître, ami et frère **Professeur Saïd Boujraf**, directeur de thèse, d'avoir accepté de me confier ce travail de recherche et de m'avoir accompagné tout au long de sa réalisation. Nos échanges par rapport au sujet depuis l'idée de recherche jusqu'à la publication du manuscrit ont été toujours riches et fructueux. Mes remerciements et profond respect vont aussi à Madame **le Professeur Rabia Magoul**, co-directrice de thèse, pour sa simplicité, disponibilité, gentillesse et soutien qu'elle a su m'accorder tout au long de mes années doctorales.

Je remercie aussi mes amis et collègues qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce travail, notamment les médecins neurologues (Pr Belahsen Faouzi, Pr Chtaou Naima, Dr Faiz Fatima) qui ont eu l'amabilité de me confier certains malades parkinsoniens ayant été inclus dans cette étude, le Professeur Badreddine Alami et Mademoiselle Halima El Hamdaoui pour leur investissement dans le traitement des images d'IRMf. Je ne pourrais pas remercier à leur juste titre mes amis les docteurs Amine Bennani, Hassane Ali Amadou et Mounir Jaafari qui ont activement participé aux différentes séances d'exploration des malades inclus dans la présente étude.

Un grand MERCI pour mon ami et grand frère Driss Boussaoud qui nous a honorés par sa présence effective lors de l'exploration de certains malades de l'étude et par ses brillantes idées qui ont constitué les grandes lignes directrices lors de la conduite et achèvement de cette étude.

Enfin, je tiens aussi à remercier tous les rapporteurs et examinateurs de ma thèse d'avoir accepté d'évaluer ce travail : **Professeur Seloua EL Ouezzani** de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz de Fès, **Professeur Rachid Aalouane** de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, **Professeur Mohamed Chikri** de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, **Professeur Dahchour Abdelkader** de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz de Fès et **Professeur Driss Boussaoud**, directeur de Recherche au CNRS & INSERM, Marseille- France.

Je ne pourrais pas oublier de remercier du fond de mon cœur tous les malades parkinsoniens d'avoir spontanément accepté de faire partie de cette étude tout en espérant que les résultats de ce travail serviront à améliorer les connaissances et la prise en charge de leur maladie.

DEDICACES

- A la mémoire de mon père, que le bon Dieu ait son âme en sa sainte miséricorde.
- A ma chère MAMAN lhajja Zaina. Que Dieu te Bénisse.
- A ma petite famille : ma chère femme Bouchra et mes adorables filles : Wissal, Houda et Arwa. Je vous aime toutes.
- A mes sœurs (Nezha et Widad), mon frère Rachid et leurs enfants : Niama, Reda, Nizare et Hatim Hassan.
- A Toute la famille Benzagmout et Oudghiri.
- A tous les géants qui m'ont marqué à des périodes spéciales de ma vie.

Production Scientifique

I. Publications:

Benzagmout M, Boujraf S, Alami B, Amadou HA, El Hamdaoui H, Bennani A, Jaafari M, Rammouz I, Maaroufi M, Magoul R, Boussaoud D. Emotion processing in Parkinson's disease: a blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging study. *In press*, Neural Regeneration Research, Doi: 10.4103/ (Impact Factor: **2,234**).

Benzagmout M, Boujraf S, Alami B, Bennani A, Amadou HA, Magoul R, Boussaoud D. Brain functional organization of emotion in Parkinson's disease: BOLD fMRI study. Soumis à "Trends in Neuroscience".

II. Communications:

Mohammed Benzagmout, Saïd Boujraf, Amine Bennani, Mounir Jaafari, Abdelkhalek Housni, Rachida Belaïch, Rabia Magoul, Ismail Rammouz, Mustapha Maaroufi, Driss Boussaoud. Correlative study of cognitive and motor impairment in Parkinson's Disease: a BOLD-fMRI Study. The 6th Mediterranean Neuroscience Conference, 12th to the 15th June 2017, St Julian's, Malta.

Mohammed Benzagmout, Saïd Boujraf, Amine Bennani, Mounir Jaafari, Abdelkhalek Housni, Rachida Belaïch, Rabia Magoul, Ismail Rammouz, Mustapha Maaroufi, Driss Boussaoud. Cognitive and emotional alteration in Parkinson's disease: a BOLD-fMRI Study. The 6th Mediterranean Neuroscience Conference, 12th to the 15th June 2017, St Julian's, Malta.

Mohammed Benzagmout, Saïd Boujraf, Rabea Magoul, Ismail Rammouz, Driss Boussaoud. Towards a better understanding of the dual "learning strategies-reward" implication in the Parkinson disease: BOLD-fMRI study. First International Conference on Parkinson's disease and Related Disorders, Marrakech, Morocco, May 23-25, 2013. (Prix de la meilleure communication)

Amine Bennani, Saïd Boujraf, **Mohammed Benzagmout**, Ouafae Mesouak, Rabea Magoul, Ismail Rammouz, Driss Boussaoud. Towards understanding of the Trinity "Learning Strategies, Reward and Neurolinguistic Programming" Implication in the Parkinson Disorders: BOLD-fMRI Study. First International Conference on Parkinson's disease and Related Disorders, Marrakech, Morocco, May 23-25, 2013.

Sommaire

PRODUCTION SCIENTIFIQUE	3
I. PUBLICATIONS:.....	3
II. COMMUNICATIONS:	3
RESUMES	8
INTRODUCTION	10
GENERALITES SUR LA MALADIE DE PARKINSON	12
I. HISTORIQUE :.....	12
II. ETIOPATHOGENIE :.....	12
III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :	13
IV. PHYSIOPATHOLOGIE :	14
V. CLINIQUE :	17
VI. IMAGERIE :	18
VII. TRAITEMENT :	20
A. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX :	20
1. La L-dopa :	20
2. Agonistes dopaminergiques :	21
3. Inhibiteurs enzymatiques :	22
4. Anticholinergiques	22
5. Amantadine	22
6. Méthylphénidate :	23
B. TRAITEMENT CHIRURGICAL :	23
1. Les techniques lésionnelles	24
2. La stimulation cérébrale profonde :	24
ANATOMIE FONCTIONNELLE DE L'EMOTION	26
I. GENERALITES :.....	26
A. DEFINITION :	26
B. MODELES D'EMOTION :	27
1. Emotions de base :	27
2. Emotions secondaires :	28
3. Valence des émotions :	29

II. HISTORIQUE ET DEVELOPPEMENT DE CONCEPTS :	29
A. EMOTION DANS L'ANTIQUITE :	29
B. EMOTION ET NEUROSCIENCES :	30
1. Théorie « périphéraliste » vs théorie « centraliste »	30
2. La mise en circuit de l'émotion :	31
3. Théories récentes de l'émotion :	32
III. ANATOMIE FONCTIONNELLE DE L'EMOTION :	34
A. AMYGDALÉ :	34
B. THALAMUS :	37
C. NOYAUX GRIS CENTRAUX (NGC) :	42
D. HIPPOCAMPE :	44
E. CORTEX PREFRONTAL (ORBITO-FRONTAL ET VENTRO-MEDIAN) :	45
F. CORTEX CINGULAIRE :	47
G. CORTEX PARIÉTAL :	48
H. INSULA :	49
I. HYPOTHALAMUS :	50
IV. IMPLICATION FONCTIONNELLE DES CIRCUITS DOPAMINÉRIQUES DANS LES PROCESSUS EMOTIONNELS :	51
V. LATERALISATION DE L'EMOTION :	52
OBJECTIFS DE L'ETUDE	53
PATIENTS & METHODES	55
I. RECRUTEMENT DES MALADES ET EVALUATION CLINIQUE :	56
II. PARADIGME EMOTIONNEL UTILISE :	56
III. PROTOCOLE D'ACQUISITION D'IRM FONCTIONNELLE BOLD :	58
IV. TRAITEMENT DES DONNEES ET GENERATION D'IMAGES D'IRM FONCTIONNELLE :	61
A. PRETRAITEMENT DES IMAGES FONCTIONNELLES :	62
B. ANALYSES STATISTIQUES :	63
C. DEMARCHE PRATIQUE DE TRAITEMENT DES IMAGES :	64
1. Démarrage de SPM sous MATLAB :	64
2. Conversion des données SPM :	66
3. Analyse statistique des images :	74
V. EVALUATION DES ACTIVATIONS CEREBRALES :	81
VI. ANALYSE STATISTIQUE QUANTITATIVE :	82

RESULTATS	83
I. RESULTATS CLINIQUES :	84
II. RESULTATS D'IRMF :	86
III. RESULTATS DE L'ANALYSE STATISTIQUE :	89
DISCUSSION	92
I. MP ET TROUBLES EMOTIONNELS :	93
II. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MP ET DES EMOTIONS :	94
III. IMPLICATION FONCTIONNELLE DES NGC DANS LES PROCESSUS EMOTIONNELS :	97
IV. DYSFONCTIONNEMENT AMYGDALIEN DANS LA MP :	98
V. EMOTION ET MALADIE DE PARKINSON :	99
A. RECONNAISSANCE FACIALE :	99
1. Tests cliniques :	99
2. Etudes IRM cérébrale et IRMf :	101
B. PROSODIE EMOTIONNELLE :	102
C. EXPRESSION FACIALE MOTRICE EMOTIONNELLE :	105
D. SENTIMENT SUBJECTIF ET EXCITATION PHYSIOLOGIQUE :	108
VI. LIMITATIONS ET PERSPECTIVES :	109
CONCLUSION	111
BIBLIOGRAPHIE	113
ANNEXES	134

Liste des abréviations

ANOVA	: Analyse de variance
CA	: Corne d'Ammon
CCA	: Cortex cingulaire antérieur
CPF	: Cortex préfrontal
DAT	: Transporteurs de dopamine
EEG	: Electro-encéphalographie
GPe	: Globus pallidus externe
GPi	: Globus pallidus interne
Hz	: Hertz
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IRMf	: IRM fonctionnelle
MDP	: Le méthylphénidate
MP	: Maladie de parkinson
NGC	: Noyaux gris centraux
NPP	: Noyau pédonculo-pontin
NST	: Noyau sous thalamique
SNC	: Système nerveux central
SNr	: Substance noire pars reticulata
SNe	: Substance noire pars compacta
SPM	: Statistical Parametric Mapping
T	: Tesla
TEMP	: Tomoscintigraphie d'émission monophotonique
VL	: Ventro-latéral
UPDRS	: Unified Parkinson's Disease Rating Scale
DSCr	: Débit sanguin cérébral régional
MNI	: Montréal Neurological Institute
DICOM	: Digital Imaging and Communications in Medicine
BOLD	: Blood Oxygenation Level Dependent

Résumé

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative caractérisée par une perte sévère et irréversible de la fonction des cellules neuronales dopaminergiques au sein de la substance noire compacte. Elle se caractérise par l'association de signes moteurs, cognitifs et émotionnels qui ont un grand impact sur la qualité de vie de ces patients. L'objectif de cette étude est d'explorer l'organisation fonctionnelle cérébrale de l'émotion chez les patients parkinsoniens, de voir s'il y a une différence de cette organisation selon le type d'émotion étudiée et de chercher s'il y a une différence d'activation entre les différentes aires cérébrales impliquées dans le processus émotionnel.

Notre étude a porté sur 18 patients parkinsoniens (8 hommes et 10 femmes), sans aucun antécédent psychiatrique ou neurologique connu. Tous les patients avaient eu une IRM fonctionnelle BOLD suivant un paradigme émotionnel explorant des émotions positives, négative et neutres. Différentes structures cérébrales ont été activées durant le test émotionnel, notamment le cortex temporo-occipital, l'insula, l'hippocampe, le cortex orbitofrontal, le cingulum, les ganglions de la base, le thalamus et le cortex pariétal.

On avait noté différents niveaux d'activation selon le stimulus émotionnel. Ainsi, les émotions positives étaient le type d'émotion activant un volume important des différentes aires cérébrales impliquées dans les processus émotionnels chez tous les patients. Toutefois, l'importance de l'activation diminue significativement avec les émotions neutres et encore plus avec les émotions négatives. Enfin, le niveau d'activation produit par les trois types d'émotion (positive, neutre ou négative) a été significativement différent dans certaines régions anatomiques, à savoir l'insula, l'hippocampe, le cortex cingulaire et les ganglions de la base. Les résultats de notre étude démontrent que le traitement des émotions négatives serait le premier à être altéré dans la maladie de parkinson. Néanmoins, des études prospectives incluant un nombre important de malades parkinsoniens aux stades de début de la maladie sont nécessaires pour confirmer cette conclusion.

Mots Clés : Maladie de Parkinson, traitement de l'émotion, IRM fonctionnelle BOLD, cerveau, activation, dopamine.

Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease caused by progressive and irreversible degeneration of nigrostriatal dopaminergic pathways. It is characterized by motor, cognitive and emotional dysfunctions. All these symptoms have a great impact on the quality of life of parkinsonian patients. The objective of this study was to explore the functional organization of emotion in brain PD patients, to explore whether there are any differences between recognition of different types of emotions in PD, and to look if there are any differences in the degree/signal of activations between different brain areas specifically implicated in the emotional process.

We examined 18 PD patients (8 men, 10 women) with no history of neurological or psychiatric comorbidities. All patients underwent identical brain blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging for emotions. For the blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging results, different brain structures involved in processing the emotions were activated during the emotional control essentially the occipito-temporal cortices, insula, hippocampus, cingulate, orbitofrontal cortex, prefrontal cortex, basal ganglia, thalamus, and parietal cortex. The activation was variable depending on the type of emotion processed and the brain area of interest. Our results showed that the positive emotions activate larger volumes of the same anatomical entities compared to neutral and negative emotions. Additionally, the level of activation produced by different emotions (positive, neutral and negative) was significantly different in specific brain areas, mainly insula, hippocampus, cingulate, and basal ganglia. The results of our study demonstrated a specific impairment of negative emotional processing in PD patients. Nevertheless, we believe that prospective studies involving larger number of PD patients at the early stage of the disease would be the best way to confirm this conclusion.

Key Words: Parkinson's disease; emotion; processing; Blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging; brain; activation; dopamine.

Introduction

Touchant près d'un million de personnes chaque année dans le monde, la maladie de Parkinson (MP) a atteint le second rang des maladies dégénératives du sujet âgé. Elle atteint souvent les personnes âgées avec un âge moyen de début entre 58 et 62 ans. Néanmoins, elle peut dans certains cas survenir très précocement, avant 40 ans (la maladie de Parkinson à début précoce représente moins de 10 % des cas) (Kasten et al., 2007).

Les symptômes de la maladie, s'échelonnant entre des formes légères ou parfois beaucoup plus sévères, peuvent devenir extrêmement handicapants pour les patients qui en sont atteints.

Il est actuellement admis que la MP se manifeste par des symptômes moteurs et non moteurs, pouvant être cognitifs, affectifs et émotionnels. L'ensemble de ces manifestations affecte le cours évolutif de cette maladie et influence de façon considérable la qualité de vie des patients.

Les troubles émotionnels sont en effet aussi handicapants que les troubles moteurs dans la maladie de Parkinson. Ainsi, le clinicien doit être en mesure de les rechercher et de les évaluer au cours de cette affection pour bien les prendre en charge. La meilleure connaissance de ces troubles et de leur physiopathologie permettra des actions psychothérapeutiques ciblées.

Généralités sur la maladie de Parkinson

I. Historique :

La MP et ses manifestations cliniques sont connues depuis longtemps. Elle était déjà référée au système médical indien antique de l'Ayurveda sous le nom de **Kampavata** qui était traitée par une plante, la mucuna pruriens, connue aujourd'hui comme source de L-Dopa (Katzenschlager et al., 2004).

En ce qui concerne la littérature médicale occidentale, la MP fût décrite pour la première fois par le physicien Galen dans des écrits sur ce qu'il appela la «paralysie agitante» (shaking palsy) en l'an 175 après J.-C. Ce n'est qu'en 1817 que le médecin londonien James Parkinson publia un essai médical détaillé sur la « paralysie agitante »: "An Essay on the Shaking Palsy".Ce traité fût basé uniquement sur six cas qu'il observa au cours de sa pratique médicale et qu'il rencontra au cours de promenades dans son voisinage.

Ce n'est que soixante ans plus tard qu'un neurologue français, Jean Martin Charcot, reconnut l'importance des travaux de James Parkinson et nomma ainsi cette affection «Maladie de Parkinson».

II. Etiopathogénie :

La MP doit son apparition à de nombreux facteurs environnementaux, additionnés à une certaine vulnérabilité génétique due à la mutation de certains gènes.

Concernant les aspects génétiques de cette affection, de nombreux travaux ont été menés et plusieurs gènes ont été identifiés comme ayant un rôle dans le développement de la MP, notamment les gènes PARK1 (4q21 : codant pour la protéine α -synucléine), PARK2 (6q25.2-27 : codant pour la protéine Parkine), PARK6 (1p36 : codant pour la protéine PINK1 « PTEN-induced putative kinase 1 »), GBA (1q21) et SNCA.

D'autres hypothèses ont été avancées, telles qu'un choc émotif, un stress important ou un traumatisme pourraient favoriser l'apparition de la maladie, mais il n'existe encore aucune certitude à ce sujet.

Quelques années auparavant, des pistes infectieuses et immunologiques (atteinte auto-immune de la substance noire) avaient été évoquées, mais ces pistes ont par la suite rapidement été abandonnées. Enfin, de nombreuses études évoquent la possibilité d'une intoxication (MPTP, pesticides, herbicides, agents de l'environnement) comme cause potentielle.

L'étiologie de la maladie reste obscure malgré de grandes avancées dans la compréhension de sa physiopathologie. L'immense majorité des cas (95%) sont sporadiques alors que les 5% restants sont d'origine génétique et sont généralement familiaux.

III. Anatomie pathologique :

La MP se caractérise par une atteinte localisée au niveau de la substance noire (locus niger) pars compacta, dans le mésencéphale (**Figure 1**). Les neurones de cette région produisent de la dopamine et leur disparition entraîne une chute progressive des taux de dopamine dans le striatum.

La sévérité des symptômes moteurs dépend de l'importance de la perte des cellules nerveuses dans la substance noire, mais également dans le noyau dorsal du vague et le locus cœruleus qui produisent aussi des catécholamines type noradrénaline. Des données obtenues à partir du parkinsonisme expérimental indiquent en effet que la perte de noradrénaline dans la MP pourrait aggraver les dommages dopaminergiques nigrostriataux. Dans ce contexte, la recherche fondamentale a argumenté notamment l'importance du locus cœruleus dans le maintien d'un effet protecteur (Gesi et al., 2000).

Macroscopiquement, cette atteinte est mise en évidence par une dépigmentation progressive principalement du locus niger (substance noire) (**Figure 1**), mais aussi d'autres régions comme le locus cœruleus et le noyau dorsal du vague. En effet, les neurones producteurs de catécholamines dans ces régions contiennent un pigment, la neuromélanine, qui confère à celles-ci leur coloration sombre.

Microscopiquement, la quantité de neurones dopaminergiques nigrostriés est fortement diminuée, et de petits dépôts extracellulaires de neuromélanine sont relâchés par les neurones apoptotiques. Les neurones restants sont atrophiques et contiennent des inclusions cytoplasmiques circulaires appelées corps de Lewy (**Figure 1**). Un certain degré de gliose peut également être observé.

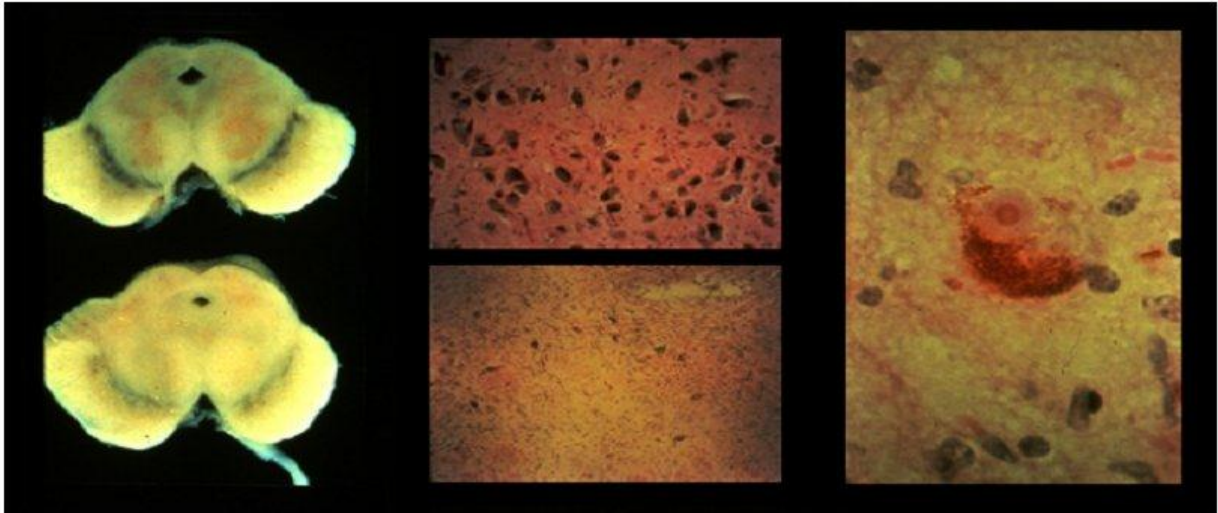


Figure 1 : Illustration des lésions de la substance noire dans la maladie de Parkinson. A gauche, coupes transversales du tronc cérébral montrant la pigmentation (noire) de la substance noire chez un sujet sain (haut) et chez un patient parkinsonien (bas). Au centre, observation au microscope des neurones de la substance noire chez un sujet sain (haut) et chez un patient parkinsonien (bas). A droite, observation au microscope des corps de Lewis dans les neurones d'un patient (Image tirée du site <http://acces.ens-lyon.fr>.)

IV. Physiopathologie :

Plusieurs structures cérébrales jouent un rôle capital dans l'élaboration des mouvements. Les noyaux gris centraux, ou ganglions de la base (**Figure 2**) y ont un rôle de contrôle central. Ils comprennent, de chaque côté : le striatum (noyau caudé et putamen), le pallidum (globus pallidus interne et externe), le noyau sous-thalamique et le locus niger (substance noire pars compacta et pars reticulata).

Avec une apparence macroscopique suggérant une forme d'entonnoir, le système des ganglions de la base semble organisé pour une convergence de l'information de son pôle d'entrée cortico-striatal vers son pôle de sortie pallido-nigral. Toutefois, l'anatomie fine et l'électrophysiologie ont démontré une organisation modulaire de cette convergence préservant au sein du système une ségrégation fonctionnelle précise et adaptative (Defebvre et Verin, 2015).

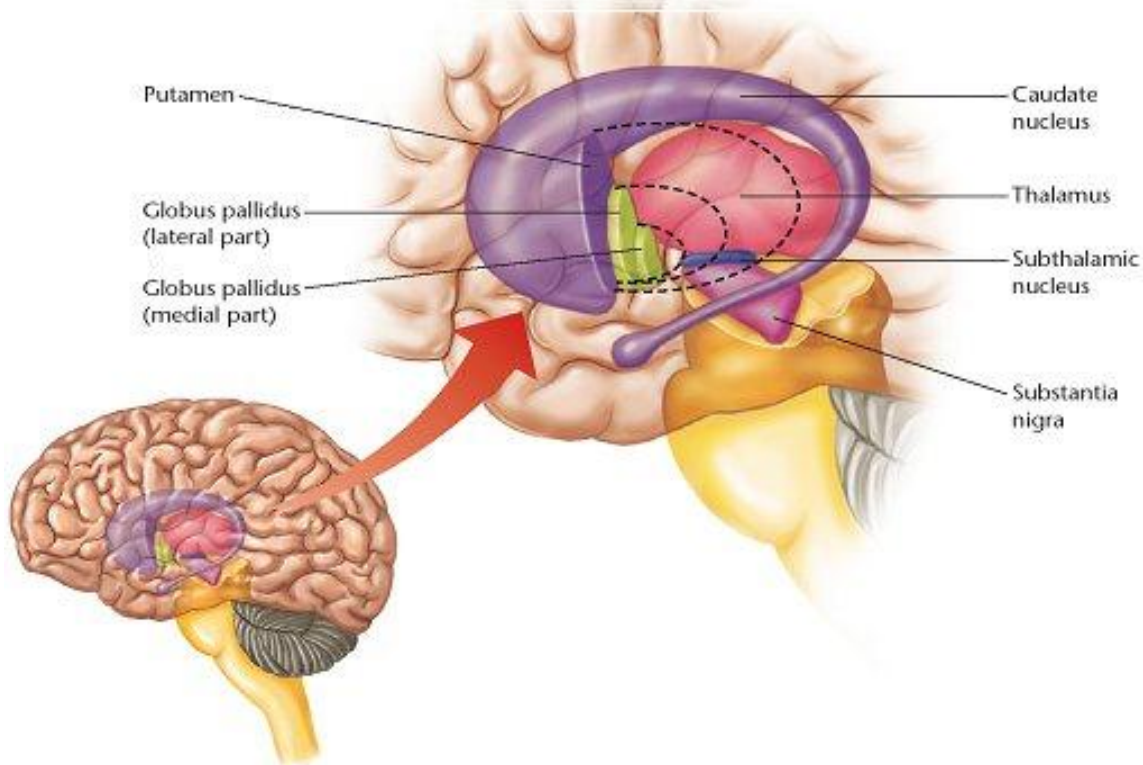


Figure 2 : Organisation anatomique des noyaux gris centraux.

Image tirée du site <https://www.mayfieldclinic.com/PE-PD.htm>

Les neurones du striatum reçoivent un grand nombre d'afférences en provenance de diverses régions corticales (cortex moteur, cortex somato-sensoriel, cortex visuel), du thalamus et du tronc cérébral. Ces neurones ont un rôle d'intégration de ces afférences, puis projettent sur les neurones du pallidum. Par l'intermédiaire de divers relais neuronaux, les neurones du pallidum contrôlent l'activation de deux noyaux thalamiques, le noyau ventral antérieur (VA) et ventral latéral (VL), impliqués dans l'élaboration des mouvements (**Figure 3**). Les neurones de ces noyaux projettent à leur tour directement sur les diverses aires motrices corticales, et permettent l'initiation d'un acte moteur.

Les neurones dopaminergiques du locus niger établissent des connexions avec le putamen par l'intermédiaire de projections rassemblées en un faisceau nigro-strié. Ces projections dopaminergiques font synapse, dans le striatum, sur deux types de récepteurs.

La régulation dopaminergique est conçue de façon beaucoup plus diffuse sur l'ensemble du système avec à la fois une fonction «tonique» de stabilisation et une fonction «phasique» plus événementielle et adaptative.

Le putamen contient des récepteurs à la dopamine de type D1 (**Figure 3**) ; ces récepteurs permettent une activation des neurones striataux, qui projettent alors vers le globus pallidus interne (GPi) afin d'y exercer une activité inhibitrice GABAergique. Ainsi inhibé, le GPi, qui exerce normalement une activité tonique inhibitrice sur le thalamus, libère les noyaux VA et VL du thalamus de leur état inactif. Les neurones thalamiques peuvent alors exercer leur activité stimulatrice sur les différentes aires motrices corticales et permettre ainsi l'initiation des mouvements. Cette voie est appelée **voie directe**.

Le putamen comporte aussi des récepteurs à la dopamine de type D2 (**Figure 3**) ; l'activation de ces récepteurs résulte en une forte inhibition des neurones striataux, qui diminuent alors leurs décharges inhibitrices sur le globus pallidus externe (GPe). Ainsi activé, le GPe permet une régulation négative de la voie directe grâce à une activité inhibitrice directe du GPe sur le GPi. En outre, le GPe exerce également une activité GABA inhibitrice sur le noyau sous-thalamique (corps de Luys), ce qui permet également une limitation de l'activité du GPi. Cette voie est appelée **voie indirecte**.

Dans la MP, la perte neuronale au niveau du locus niger provoque une diminution de la concentration de dopamine tant dans la substance noire que dans le striatum. On observe également une raréfaction des terminaisons dopaminergiques striatales ainsi qu'une dégénérescence de la voie nigro-striée. Ce déficit en dopamine provoque une perturbation générale des circuits des ganglions de la base et joue un rôle déterminant dans la pathogénèse de la maladie (**Figure 3**).

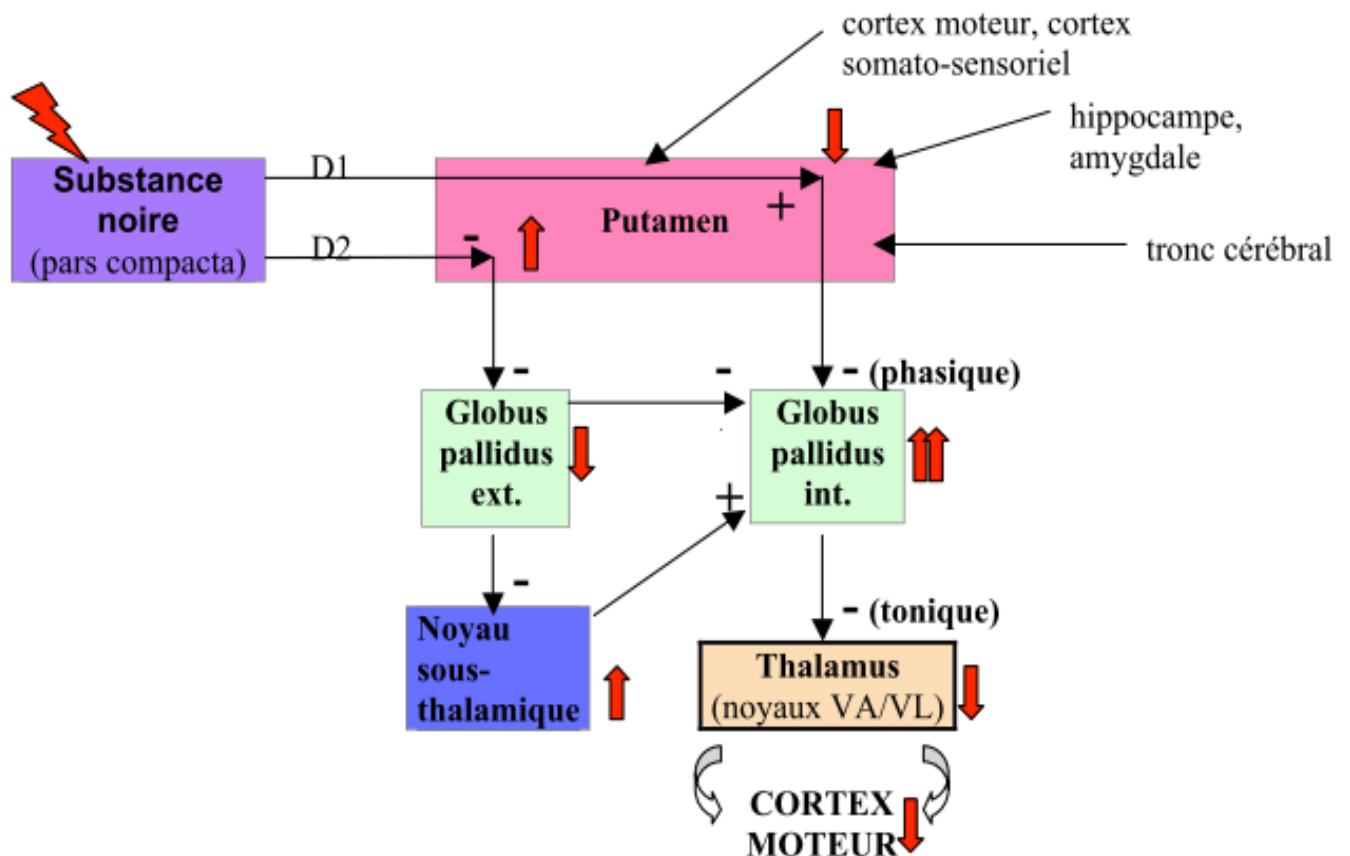


Figure 3 : Schéma général du fonctionnement des NGC : dans la MP, on a une perturbation générale du fonctionnement des ganglions de la base (flèches rouges), aboutissant à une sur-activation du GPi, une forte inhibition du cortex moteur et une rareté des mouvements (Deniau, 2003).

V. Clinique :

La MP est une affection à évolution lente et progressive. Les premiers signes restent le plus souvent peu évocateurs : fatigabilité, crampes, douleurs diverses. En outre, de nombreux travaux (Tolosa et al., 2009) ont démontré que dans les stades les plus précoces de la maladie, on assiste à une baisse de l'olfaction (hyposmie) chez les patients. Ce signe est un indicateur assez sensible de la survenue d'une MP, et des tests d'olfactométrie sont couramment utilisés lors de suspicion d'apparition de celle-ci.

La MP est caractérisée par quatre symptômes cardinaux : le tremblement de repos, la bradykinésie voire akinésie, la rigidité, ainsi que l'instabilité posturale.

Le tremblement parkinsonien est un tremblement de repos qui disparaît pendant le sommeil et lors de l'exécution de mouvements volontaires. Il s'agit d'un tremblement lent (4-8 cycles par seconde) et de faible amplitude. Survenant préférentiellement en conditions de relâchement musculaire, il est parfois facilité ou augmenté par les émotions, le stress, la fatigue, ou un effort de concentration intellectuelle.

Généralement unilatéral au début de la maladie, ce tremblement concerne surtout les membres supérieurs, plus particulièrement leurs extrémités distales et les mains, avec un classique mouvement d'émiettement. Plus rarement, le tremblement peut atteindre les membres inférieurs et les pieds, ou encore le contour de la bouche, mais ne touche jamais la tête (à la différence du tremblement essentiel).

La bradykinésie se définit comme un trouble de l'initiative motrice, associé à une lenteur et une rareté d'exécution des mouvements automatiques et volontaires, malgré une force musculaire normale. Chez le parkinsonien, ce phénomène est mis en évidence par une diminution de l'expression gestuelle, une difficulté à la marche avec diminution du balancement des bras, une amimie avec un visage peu expressif, une rareté du clignement des yeux, ou encore une absence de déplacement de la tête lors de l'exploration du champ visuel.

Il est aujourd'hui admis que les troubles émotionnels cognitifs participent pleinement au tableau clinique de la MP, s'inscrivent dans sa physiopathologie et influencent de façon considérable le degré d'handicap des patients et leur qualité de vie.

D'autres signes peuvent également être évocateurs, notamment la micrographie, la dysarthrie monotone, ou la difficulté à exécuter des mouvements rapides alternatifs (test des marionnettes, manœuvre de Froment).

VI. Imagerie :

Schématiquement, l'IRM conventionnelle à 1,5 Tesla (T) ne donne pas de renseignements utiles au diagnostic de la MP et est sans particularité dans ce contexte. De ce fait, cet examen n'est généralement pas demandé lorsque la présentation clinique de la maladie est typique. Néanmoins, l'IRM cérébrale doit être demandée devant tout syndrome parkinsonien de présentation atypique : début précoce, forme akinétique pure, présence de signes neurologiques associés notamment pyramidaux ou cérébelleux, évolution rapide,

chutes, dysarthrie ou dysphagie précoces, absence de réponse à la L-dopa. Ces différents signes orientent plus vers d'autres syndromes parkinsoniens, dégénératifs ou non.

Toutefois, l'utilisation de nouvelles séquences ou d'IRM à très haut champ (au-delà de 3T) permet de montrer des anomalies dans la MP. Ainsi, une étude récente en IRM à haut champ, en tenseur de diffusion, a montré une réduction du coefficient d'anisotropie dans la substance noire, qui apparaît comme un marqueur prometteur pour le diagnostic précoce de la MP (Vaillancourt et al., 2009). Aussi, l'utilisation d'IRM à très haut champ (7T) met directement en évidence des anomalies morphologiques de la substance noire (Cho et al., 2011). Par ailleurs, il existe dans la MP des dépôts anormaux de fer au niveau de la substance noire qui peuvent être visualisés grâce aux séquences en écho de gradient et pourraient représenter un bio-marqueur intéressant pour le suivi de la maladie (Martin et al., 2008 ; Ulla et al., 2013).

En marge des travaux en IRM, il convient de mentionner les études *in vivo* en échographie de la substance noire qui ont été développées ces dernières années, notamment en Allemagne. Celles-ci révèlent une hyper-échogénicité de la substance noire dans la MP. Toutefois, ces travaux restent du domaine de la recherche et ne connaissent pas encore de développement en routine, notamment parce que cette technique est très opérateur-dépendante (Becker et al., 1995). Cet outil pourrait par ailleurs s'avérer utile pour dépister à un stade pré-symptomatique les sujets à risque de développer une MP (Berg et al., 2011).

En imagerie fonctionnelle, La MP se caractérise par une diminution importante de la capture striatale de tous les traceurs dopaminergiques pré-synaptiques, notamment du DAT scan, reflet de la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Il s'agit d'une technique de TEMP (tomoscintigraphie d'émission monophotonique). Le DAT-scan utilise un traceur, le Ioflupane (I-123), qui est un analogue de la cocaïne marquée à l'iode 123, fixant spécifiquement les transporteurs présynaptiques de la dopamine (DAT) du striatum.

Cette réduction est asymétrique, prédomine dans le putamen, est corrélée à la sévérité des signes moteurs et à leur asymétrie et permet un suivi longitudinal de l'évolution de la dégénérescence (Bajaj et al., 2013). Ces résultats sont observés dans les formes sporadiques de la MP mais aussi dans les formes génétiques. Cet examen permet de confirmer la dégénérescence dopaminergique y compris à un stade pré-symptomatique (Berendse et Ponsen, 2009).

En pratique, la captation du traceur est diminuée en cas de dégénérescence nigrostriée (MP ou syndromes parkinsoniens « plus ») et normale en dehors (tremblement essentiel, post-neuroleptique ou psychogène), avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 % (Benamer et al., 2000 ; Marshall et Grosset, 2003).

Un hypermétabolisme a été décrit au niveau du putamen dans la MP en TEP au [18 F]-désoxy-glucose (FDG). De plus, les analyses de covariance révèlent chez des patients parkinsoniens non déments deux profils d'anomalie métabolique : un profil lié aux troubles moteurs (Parkinson's Disease Related Pattern) et associant augmentation du métabolisme au niveau du noyau subthalamique, du pallidum interne et du cortex moteur primaire et diminution au niveau préfrontal et pariétal, et un profil associé aux troubles dysexécutifs et caractérisé par un hypométabolisme fronto-pariétal et un hypermétabolisme cérébelleux (Tang et Eidelberg, 2010). A l'inverse, un hypométabolisme dans les régions associatives pariétales postérieures et temporales a été décrit chez les parkinsoniens déments, comme dans la maladie d'Alzheimer.

VII. Traitement :

A. Traitement médicamenteux :

La stratégie médicamenteuse antiparkinsonienne a notablement progressé ces dernières années du fait d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la MP.

Pour compenser le déficit dopaminergique, plusieurs options existent, ne s'excluant pas mutuellement : apporter de la lévodopa exogène, stimuler directement les récepteurs dopaminergiques (agonistes dopaminergiques), réduire le catabolisme de la dopamine (inhibiteurs enzymatiques), inhiber les interneurons cholinergiques striataux désinhibés par la diminution du tonus dopaminergique (anticholinergiques antimuscariniques), utiliser des voies alternatives d'augmentation du tonus dopaminergique : cas particuliers de l'amantadine et du méthyphénidate.

1- La L-dopa :

Le traitement médical de la MP consiste essentiellement en l'administration de L-dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique : benzéraside : Modopar® ou carbidopa : Sinemet®. C'est le médicament le plus utilisé car le plus actif (Defebvre et Verin,

2015). Il s'agit d'un précurseur de la dopamine absorbé essentiellement au niveau duodéno-jéjunal et capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Elle y est décarboxylée en dopamine et stockée à l'intérieur des neurones persistants du locus niger.

La dopamine stimule tous les récepteurs dopaminergiques (D1 et D2). Le pic plasmatique de la L-dopa est atteint en une à deux heures et sa demi-vie plasmatique est courte, de l'ordre de quatre-vingt-dix minutes. Ce sont les neurones dopaminergiques survivants qui assurent l'amortissement de cette cinétique, grâce à leur capacité de stockage et de sécrétion endogène de dopamine. Lorsque la perte neuronale devient critique, la seule dopathérapie ne permet plus d'assurer une stimulation dopaminergique stable. L'état moteur du patient tend alors à suivre précisément l'évolution de la concentration plasmatique en L-dopa, et les troubles moteurs réapparaissent avant chaque prise (fluctuations motrices).

Quelques 75% des malades bénéficient d'une réduction des symptômes d'environ 50% ou plus. Au bout de certaines années du traitement, l'efficacité de la L-dopa décline avec la perte progressive des neurones du locus niger, et elle est remplacée par des médicaments agonistes de la dopamine afin de stimuler les récepteurs striés post-synaptiques de la dopamine.

2- Agonistes dopaminergiques :

Les agonistes dopaminergiques sont des analogues structuraux de la dopamine. Une fois absorbés, ils ne subissent pas dans un premier temps de modification chimique, et stimulent directement les récepteurs dopaminergiques, tant centraux que périphériques. Ils partagent une capacité plus particulière à stimuler les récepteurs D2, une demi-vie plus longue que celle de la lévodopa, un risque moindre que la lévodopa d'induire des dyskinésies à long terme. Dans toutes les études comparatives, l'effet moteur bénéfique des agonistes apparaît moindre que celui de la lévodopa (Defebvre et Verin, 2015).

Il existe deux grandes familles d'agonistes dopaminergiques : les dérivés de l'ergot de seigle (Bromocriptine : Parlodel®) et les non-dérivés de l'ergot de seigle (Ropinirole : Requip®, Pramipexole : Sifrol®, Piribédil : Trivastal®, Rotigotine : Neupro®, Apomorphine : Apokinon®).

3- Inhibiteurs enzymatiques :

Ils prolongent l'effet thérapeutique de la L-dopa en inhibant les enzymes participant à sa dégradation. La MAO (Monoamine Oxydase) a été la première cible pharmacologique dans ce domaine, aboutissant à la commercialisation en Europe dans les années 1970 de la sélégiline (Déprenyl®), un inhibiteur non compétitif sélectif et irréversible de la MAO B.

L'administration d'I-COMT (Inhibiteurs de Catéchol-O-méthyltransférase), en adjonction à la lévodopa, répond au double objectif d'augmenter à la fois la biodisponibilité de la lévodopa et sa demi-vie. L'entacapone (Stalevo®, Comtan®) ne passe pas la BHE et n'agit donc qu'en augmentant la biodisponibilité de la lévodopa, avec laquelle il est administré. La tolcapone (Tasmar®) est un I-COMT à action à la fois périphérique et centrale, qui permet d'augmenter la biodisponibilité de la lévodopa de 30 %. L'augmentation du temps de déblocage sous tolcapone a été démontrée comme supérieure en comparaison avec l'entacapone (Defebvre et Verin, 2015).

4- Anticholinergiques :

Les médicaments anticholinergiques (Trihexiphénydile : Artane®, Parkinane®, Trihexy® ; Bipéridène : Akinéton® ; Tropatépine : Lepticur®) réduisent l'activité des interneurons cholinergiques dans le striatum.

Les anticholinergiques bloquent les récepteurs muscariniques périphériques et centraux. Ils s'opposent au niveau striatal à l'hyperactivité des interneurons cholinergiques induite par la baisse du tonus inhibiteur dopaminergique (Defebvre et Verin, 2015). Ils améliorent en particulier le tremblement, mais la posologie requise est susceptible de produire les effets autonomiques secondaires.

5- Amantadine :

L'amantadine (Mantadix®) était initialement utilisée comme antiviral ; son efficacité antiparkinsonienne a été découverte par hasard (Schwab et al. 1969). Son action est complexe : agoniste dopaminergique faible, libération de catécholamines (effet amphétamine-like), faible action anticholinergique et antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergique.

Son efficacité antiparkinsonienne est plus faible que celle de la lévodopa (Defebvre et Verin, 2015).

6- Méthylphénidate :

Le méthylphénidate (MDP : Ritaline®) est un stimulant psychomoteur amphétamine-like qui influence les deux systèmes, dopaminergique et noradrénergique. En effet, il inhibe les transporteurs de dopamine (DAT), particulièrement au niveau du striatum (Defebvre et Verin, 2015).

Via l'inhibition des DAT, le MDP bloque la recapture présynaptique de la dopamine, ce qui augmenterait de manière significative la dopamine extracellulaire dans le cerveau humain et notamment au niveau du striatum. Conjointement, le MPD influence également le système noradrénergique via l'inhibition des transporteurs présynaptiques de la noradrénaline et entraînerait une potentialisation de l'action de la L-dopa par la noradrénaline (Defebvre et Verin, 2015).

B. Traitement chirurgical :

Le traitement neurochirurgical de la MP est devenu, depuis le début des années 1990, un traitement symptomatique des formes sévères de la maladie et des complications des traitements dopaminergiques.

Ainsi le traitement neurochirurgical de la MP, indépendamment de la technique utilisée, ne s'appliquait jusqu'à récemment qu'à un nombre restreint de patients, 10 à 15 %, principalement ceux présentant une MP invalidante (score de Hoehn et Yahr ≥ 3 et échelle de Schwab et England ≤ 60 % en phase off) (Romito et Albanese, 2010). Ce caractère invalidant peut être lié soit à la persistance d'un grand tremblement non contrôlé par un traitement médicamenteux bien mené, soit à la présence de complications motrices de la dopathérapie, fluctuations et dyskinésies et ce, malgré un traitement optimal.

Au cours des dernières années, de nouvelles indications ont peu à peu émergé. Elles concernent les sujets jeunes, en activité, dont le handicap moteur est moindre, afin de limiter le risque de retentissement socio-professionnel péjoratif lorsque la maladie évolue, mais également des sujets développant des effets secondaires psycho-comportementaux des traitements dopaminergiques.

Les techniques chirurgicales les plus pratiquées sont les techniques lésionnelles et la stimulation cérébrale profonde.

1- Les techniques lésionnelles :

La pallidotomie a comme objectif de réduire l'inhibition excessive du noyau ventro-latéral (VL) du thalamus (Defebvre et Verin, 2015). Cette intervention est pratiquée du côté opposé à celui le plus atteint cliniquement, car les influx moteurs pathogènes passant par les faisceaux cortico et réticulo-spinaux sont principalement croisés. Il a été montré que les lésions ainsi créées à la partie antérieure du segment pallidal médial réduisent la rigidité, tandis que les lésions créées dans sa partie moyenne réduisent l'akinésie et l'instabilité posturale (une hémianopsie homonyme partielle est parfois observée, due à des lésions du tractus optique). Le tremblement peut être aboli par une lésion créée dans le noyau VL du thalamus, là où les neurones thalamo-corticaux déchargent de façon synchrone au tremblement.

En 1992, Laitinen (Laitinen et al., 1992) a réactualisé la technique de pallidotomie en réalisant des thermocoagulations de la portion ventro-postéro-latérale du pallidum interne. Une revue de la littérature, recensant 85 études portant sur les effets de la pallidotomie unilatérale au cours de la MP, incluant un total de 1735 patients, permet de confirmer son effet clinique bénéfique. Elle permet en effet d'obtenir une amélioration des symptômes moteurs controlatéraux en phase « off », incluant tremblement, rigidité et akinésie, chiffrée à 45 % en moyenne. L'amélioration motrice reste cependant insuffisante pour réduire le traitement à visée dopaminergique, et au long cours, ce dernier doit souvent être majoré de 5 à 50 % selon les études. Le principal bénéfice de la pallidotomie est observé dans la réduction considérable des dyskinésies liées à la lévodopa, qui peut atteindre 80 à 90 %. Quelques études au long cours confirment le maintien de ce bénéfice clinique durant deux à cinq ans.

Par ailleurs, la chirurgie lésionnelle est réalisée par radiochirurgie Gamma knife en utilisant un isocentre de 4 mm et une dose de 130 Gray, la lésion radiologique obtenue est limitée à un volume de 200 à 500 mm³. La survenue d'effets secondaires transitoires est fréquente en période postopératoire immédiate après la réalisation de lésions unilatérales, affectant près de 18 % des patients (Fraix, 2010). Une incidence élevée de complications au long cours est observée après chirurgie lésionnelle bilatérale (Fraix, 2010).

2- La stimulation cérébrale profonde :

Cette technique, développée dans sa forme moderne par Benabid et Pollak à la fin des années 1980 (Benabid et al., 1993), grâce aux progrès de la neuroimagerie et de la chirurgie stéréotaxique ainsi qu'à l'amélioration des connaissances sur le fonctionnement des ganglions de la base, a connu un essor considérable au cours des vingt dernières années.

Il s'agit d'une implantation d'électrode de stimulation chronique dont l'extrémité est constituée de quatre contacts de 1,5 mm séparés de 0,5 à 1,5 mm selon le modèle choisi (modèles 3389 ou 3387, Medtronic, Minneapolis, États-Unis). Une fois fixée au crâne, l'électrode est reliée par l'intermédiaire d'un câble de connexion sous-cutané à un neurostimulateur mono- ou bicanal (Activa SC ou Activa PC, Medtronic Inc., Minneapolis, USA), implanté généralement dans la région sous claviculaire ou dans la paroi abdominale. La mise en marche de la stimulation à haute fréquence se fait à l'aide d'une console de programmation (N'vision modèle 8840, Medtronic Inc.) permettant de choisir le type de stimulation, mono- ou bipolaire, le ou les contacts ayant la plus grande fenêtre thérapeutique et qui seront stimulés de façon chronique, l'intensité de la stimulation (0 à 10,5 volts), la largeur de l'impulsion électrique (60 à 450 μ s) et la fréquence de stimulation (2 ou 3 Hz à 185 ou 250 Hz selon le modèle).

Les paramètres électriques chroniques utilisés sont habituellement compris entre 2,5 et 3,5 volts pour l'intensité, 60 et 90 μ s pour la largeur d'impulsion et 130 et 185 Hz pour la fréquence de la stimulation.

La détermination d'une paralysie de neurones par une stimulation à haute fréquence par l'intermédiaire d'électrodes implantées constitue une alternative à la création chirurgicale de lésion. La paralysie est due à un bloc de dépolarisation, par lequel les neurones cibles sont rendus inactifs pendant le temps nécessaire à une repolarisation. Dans la MP, cette approche est utilisée au niveau du noyau sous-thalamique (NST) avec un effet spectaculaire chez les patients atteints d'un tremblement, d'une bradykinésie et d'une rigidité marquée. Ces trois troubles sont très améliorés dans la plupart des cas.

Anatomie Fonctionnelle de l'émotion

La compréhension des mécanismes neurophysiologiques et des structures neuroanatomiques mises en jeu lors de l'émotion a pris une place considérable dans le domaine des neurosciences lors du siècle dernier. En partant des travaux originaux de Darwin au XVII^{ème} siècle (Darwin, 1872 ; Hess et Thibault, 2009) jusqu'aux remarquables et brillantes observations de Hanna et Antonio Damasio durant les 30 dernières années (Damasio et al., 1994 ; Damasio, 2006 ; Lotstra, 2002), plusieurs auteurs ont proposé des travaux qui ont établi à petit pas nos connaissances actuels sur l'émotion.

L'approche multidisciplinaire, entreprise par les philosophes et les psychologues initialement, les neurobiologistes et les neuroanatomistes ensuite et enfin plus récemment par les neuroradiologues, a certes permis d'impliquer plusieurs structures et circuits anatomiques qui jusque-là nous étaient invisibles. Cependant, plusieurs zones d'ombre continuent à persister ; la preuve la plus évidente en est l'impossibilité actuelle d'accorder une définition universelle à l'émotion.

Dans ce chapitre, nous passerons en revue les différents concepts et circuits se rapportant à l'émotion proposés dans le temps avant de détailler les différentes structures anatomiques impliquées dans l'émotion.

I. Généralités :

A. Définition :

Etymologiquement, le mot « émotion » est issu du mot « émouvoir » lui-même prenant son origine du mot latin « ex movere ». « Ex » signifiant « en dehors » et « movere » voulant dire « s'émouvoir », « remuer », « bouger », « ébranler », « agiter ».

La plupart des théoriciens de l'émotion s'accordent à considérer les émotions comme des épisodes de changements synchronisés de plusieurs composantes de l'organisme (incluant l'activité neurophysiologique, l'expression motrice, le sentiment subjectif et, selon certains auteurs, les tendances à l'action et les processus cognitifs) en réponse à des événements environnementaux. Ces événements peuvent être d'origine interne (par exemple, des pensées,

des souvenirs, des sensations) ou bien externe (par exemple, le comportement d'autrui, un changement climatique, la rencontre d'un nouveau stimulus) (Scherer et al., 2001).

La limpidité de sa définition étymologique contraste avec la difficulté voire l'impossibilité à lui accorder une définition universellement acceptable. Ceci pourrait s'expliquer d'un côté par l'intérêt multidisciplinaire (donc diversifié) qu'elle suscite puis d'un autre côté par l'évolution permanente de sa compréhension.

Cependant, plusieurs points essentiels la caractérisant font l'unanimité chez la plupart des théoriciens de notre époque, à savoir :

- ✓ Son caractère multi-componentiel et transitoire.
- ✓ Le fait qu'elle soit déclenchée par un stimulus extrinsèque ou intrinsèque.
- ✓ La réaction expressive (sourire, intonation de la voix, changement de posture...) et physiologique (fréquence cardiaque, pression artérielle, sueurs...) qu'elle peut entraîner.
- ✓ L'évaluation cognitive individuelle que nous lui accordons.

B. Modèles d'émotion :

1- Emotions de base :

Également appelées « émotions primaires », elles sont universelles. Selon la conception fondamentale de Darwin elles sont au nombre de sept : **Joie, Tristesse, Colère, Dégout, Peur, Surprise, Mépris.**

Cette conception se base sur l'expression faciale des individus (Ekman, 2000 ; Hess et Thibault, 2009). En harmonie avec sa théorie de l'évolutivité, Darwin considère que ces émotions primaires possèdent deux caractères particuliers : elles sont universelles chez l'être humain comme chez les vertébrés supérieurs et elles jouent un rôle fondamental dans le mécanisme de survie des espèces (adaptatives).

Longtemps débattu, leur caractère universel fut conforté par Ekman depuis le milieu des années 1960 (Ekman, 2009). Ce dernier fit de nombreuses recherches qui l'amènèrent en Nouvelle-Guinée. Dans cette contrée lointaine, les gens étaient isolés et ne pouvaient donc pas

souffrir d'uniformisation de la société perpétuée par les médias. C'est donc ici que Paul Ekman a pu vérifier sa thèse et redéfinir les 7 émotions de base, universelles car identiques même dans des sociétés extrêmement divergentes culturellement.

2- Emotions secondaires :

Beaucoup plus nombreuses, elles sont aussi appelées « émotions complexes » et leur approche est plus controversée.

Contrairement aux émotions de base, elles ne sont ni universelles ni adaptatives. De manière simpliste, il est généralement admis qu'une émotion secondaire résulte de deux émotions de base. Ainsi, Plutchik proposa le concept de « la roue des émotions » (**Figure 4**) afin d'établir un lien entre émotions de bases et émotions complexes (Plutchik, 2000). Les émotions complexes sont donc dérivées d'un petit nombre d'émotions de base et apparaissent à la jonction de plans sociaux (Tomkins, 1962).



Figure 4 : Roue des émotions selon Plutchik (Plutchik, 2000).

3- Valence des émotions :

Les émotions peuvent se distinguer par leur caractère positif, neutre ou négatif.

Dans la continuité des travaux de Darwin faisant référence aux émotions de base, Tomkins (1962) distingue 9 émotions de base dont deux sont positives (la joie et l'intérêt), une neutre (la surprise) et enfin six émotions négatives (colère, dégoût, anxiété, peur, honte et mépris).

II. Historique et développement de concepts :

A. Emotion dans l'antiquité :

Depuis l'antiquité, l'étude des fonctions cérébrales intriguait les savants notamment Hippocrate (466 – 377 avant JC) traditionnellement considéré comme la plus grande figure de l'art de la médecine. Ce dernier affirmait : « *Les hommes doivent savoir que du cerveau et du cerveau seulement naissent nos plaisirs, nos joies, nos rires et plaisanteries aussi bien que nos peines, nos douleurs, nos chagrins et nos larmes* ».

Sans le savoir Hippocrate évoquait pour la première fois l'origine centrale des émotions. Aujourd'hui, il nous est évident que sans l'expertise de l'expérimentation neuroanatomique et neurophysiologique il était quasiment impossible à Hippocrate de prouver son intuition. Ainsi, cette approche restera dans l'ombre pendant près de deux millénaires. D'autres imminents savants de l'antiquité tels que Galien (2^{ème} siècle) défendait la théorie selon laquelle les humeurs (bile, sang...) étaient le système d'explication des émotions (Laks et Narcy, 2004).

Parallèlement, les grands philosophes de cette époque demeuraient aussi intrigués par l'émotion. Ainsi, Aristote au 3^{ème} siècle, affirme que l'émotion serait accompagnée soit par le plaisir ou par la douleur (Konstan, 2000). Cette opposition binaire est cruciale et essentielle car c'est cette dichotomie qui commande la taxonomie des émotions. Ainsi, il catégorise d'un côté les émotions positives et d'un autre les émotions négatives. Aristote disait : « *...les émotions sont toutes ces choses à cause desquelles les gens changent et évoluent dans leurs*

jugements et qu'accompagnent douleur et plaisir, par exemple la colère, la pitié, la terreur, et d'autres choses du même ordre ainsi que leurs contraires ...» (Konstan, 2000).

Ce qui est remarquable dans cette définition donnée par Aristote est que dans un premier plan il fait un lien entre « émotion » et « jugement ». Lui aussi sans le savoir, il ouvrait la porte à une spéculation sur le rôle que joue l'émotion dans nos facultés cognitives, plus particulièrement le comportement et la prise de décision. Aristote catégorisa ensuite les émotions positives d'un côté et les émotions négatives de l'autre. Il a cité la colère, la pitié, la terreur comme des types d'émotions, ce qui est parfaitement admis de nos jours dans la conception que nous faisons de l'émotion.

Malheureusement, bien que dans leur art respectif Hippocrate et Aristote possédèrent une influence sans égale qui défiait toute comparaison avec leurs contemporains, leurs conceptions respectives sur l'émotion n'eurent aucun écho considérable.

Il faudra ainsi attendre l'ère de la renaissance, période pendant laquelle les savants auront un esprit plus critique pour ouvrir la voie à la remise en question de certains dogmes parfois millénaires. Les dissections et les expérimentations prendront leurs essors et les neurosciences s'intéresseront mieux à l'étude de l'émotion.

B. Emotion et neurosciences :

Dès la fin du 19^{ème} siècle, plusieurs théories concernant la physiologie et la neuroanatomie de l'émotion vont voir le jour. Certaines seront controversées, d'autres seront complémentaires.

1- Théorie « périphéraliste » vs théorie « centraliste » : James –Lange vs Cannon- Bard

Vers la fin du 19^{ème} siècle, William James (James, 1884) et Lange (Lange, 1885) furent les premiers à proposer une théorie scientifique concernant le mécanisme de l'émotion. Cette théorie considérée comme « périphéraliste » ébranla la conception classique de l'émotion de l'époque. Selon James et Lange, le déclenchement d'une émotion spécifique dépend des modifications physiologiques intervenant dans le corps : *Proprement dit « on est joyeux parce qu'on rit »*. En résumé selon cette théorie, les émotions ne seraient rien d'autre que des sensations associées à des modifications de notre état physiologique. Elle suppose donc l'importance primordiale du traitement de l'information sensorielle.

Deux faits majeurs alimentèrent la critique contemporaine. D'une part, plusieurs auteurs soulignèrent l'absence de spécificité physiologique autonome (tachycardie, transpiration, tremblements ...) qui accompagne des émotions telles que la colère et la peur. D'autre part, il fut observé rapidement que la fonction médullaire garante de la sensibilité viscérale n'est en aucun cas corrélée à la sensation d'émotion. Ainsi, cette théorie fut critiquée et démontée de manière assez empirique. Parmi les controverses les plus pertinentes figurent celle de Cannon (Cannon, 1929) et Bard (Bard, 1929) qui y opposèrent une théorie dite « centraliste ». Ainsi, Cannon et Bard conclurent que l'expérience émotionnelle peut survenir indépendamment de l'expression émotionnelle. Certes même si ces deux théories furent explicitement assez limitées, elles eurent pour mérite d'accorder un intérêt neurophysiologique à l'émotion à travers le débat qu'elles ouvraient.

2- La mise en circuit de l'émotion : Papez et Mac Lean

En 1937, Papez se basant sur l'autopsie de patients présentant des troubles affectifs désigne un ensemble de structures neuroanatomiques assurant l'organisation des processus émotionnels (Papez, 1937). Ce circuit comprenant l'hypothalamus, le fornix, l'hippocampe, le thalamus dorsal et le gyrus cingulaire, ouvre la voie à la matérialisation d'un substratum neuroanatomique en lien avec les émotions même s'il sera démontré plus tard que ces structures sont en réalité plus impliquées dans les fonctions mnésiques.

On ne peut pas se permettre de ne pas citer Christfried Jakob, neurobiologiste germano- argentin, travaillant sur les maladies neurodégénératives qui, 30 années avant Papez, inclut les mêmes structures cérébrales dans un centre qu'il nomme « **cerveau viscéral** » impliqué dans l'expression des émotions (Triarhou, 2008). Les travaux de Jakob, véritables précurseurs, n'eurent malheureusement pas l'écho international qu'ils méritaient.

Le circuit de Papez servira ainsi de base aux travaux du neurobiologiste américain Mac Lean qui aboutiront principalement à la conception trinique du cerveau et à la notion de « système limbique » ou cerveau des émotions (Mac Lean, 1949).

3- Théories récentes de l'émotion :

➤ *L'approche cognitive :*

L'approche cognitive également appelée « la théorie de l'Appraisal » suggère que les émotions sont des états cognitifs qui coordonnent des processus quasi-autonomes au sein du système nerveux. Les émotions fournissent une solution biologique à certaines situations transitoires.

Cette approche légitime le caractère fonctionnel de l'émotion car selon elle, elle fournit une évaluation aussi bien intra-individuelle qu'interindividuelle de la situation en cours. L'émotion, ainsi dirigée par un but, guide alors le comportement de façon à l'adapter à la situation (Oatley, 1987 ; Niedenthal, 2013).

➤ *Théorie des marqueurs somatiques :*

Proposée et développée par Damasio (Damasio, 2006), il s'agit d'une vision révolutionnaire mettant en balance émotion et facteurs cognitifs. Proprement dit, la forte valence émotionnelle d'évènements antérieurs est associée à une réaction physiologique.

Véritable vision révolutionnaire, cette théorie fut largement inspirée par l'exhumation du cas Phineas Gage survenu un siècle et demi plus tôt aux Etats Unis. En effet, Gage en 1848, sérieux employé d'une compagnie de construction des chemins de fer, fut victime d'un accident de travail provoquant de sérieux dégâts cérébraux et y survit miraculeusement.

Cependant, le docteur Harlow qui le suivit constate que certes même si son état physique général semble ne pas être affecté, son état cognitif n'était plus le même. Phineas Gage était jusque-là considéré comme sérieux, attentionné, sociable, fiable et ayant un bon jugement, mais cette lésion cérébrale semble avoir eu des effets négatifs sur son comportement émotionnel, social et personnel, le laissant dans un état instable et asocial et causant un profond changement de personnalité. Auparavant minutieux, poli et courtois, Gage n'arrivait plus à planifier et exécuter une tâche et devint vulgaire et grotesque. Auparavant exerçant un emploi stable, Gage n'arrivait plus à garder un travail ; il quitta son Cavendish natal dans le New-England pour être aperçu comme conducteur de diligence à Santiago au Chili ! Ainsi, la célèbre phrase que ses proches exprimèrent à son égard fut rapportée par le docteur Harlow et restera célèbre : « **No longer Gage** ».

En corrélant le cas Gage avec d'autres cas de patients ayant des lésions du lobe frontal tel un patient nommé Elliot opéré d'un méningiome de l'étage antérieur de la base du crâne, Damasio remarque que ceux-ci, tout à fait capables d'analyser de manière rationnelle les faits de leur environnement, se trouvaient dans l'incapacité de prendre une décision rationnelle pour des aspects sociaux ou personnels (Damasio et Van Hoesen, 1983). Son postulat était donc que les réponses sociales inadaptées et les choix inconsidérés de ces patients provenaient d'une incapacité à faire appel aux états somatiques précédemment associés à des situations sociales similaires.

Selon Damasio, les marqueurs somatiques permettraient une prise de décision dans des situations où l'analyse logique des différents choix possibles est insuffisante (Damasio, 2006 ; Kolb et Whishaw, 2002 ; Lotstra, 2002). En effet, la prise de décision normale passe par deux voies complémentaires. Confrontée à une situation qui requiert une réponse, la voie A déclenche des images liées à la situation, aux options d'action et à l'anticipation des résultats futurs. Les stratégies de raisonnement peuvent opérer sur ces connaissances pour produire une décision. La voie B fonctionne en parallèle et déclenche l'activation d'expériences émotionnelles antérieures survenues dans des situations comparables. En retour, le rappel du matériau émotionnel lié, à couvert ou à découvert, influence le processus de prise de décision en attirant l'attention sur la représentation des conséquences futures ou en interférant avec les stratégies de raisonnement (**Figure 5**). Le taux d'utilisation de chaque voie seule ou ensemble dépend de développement individuel de la personne, de la nature de la situation et des circonstances.

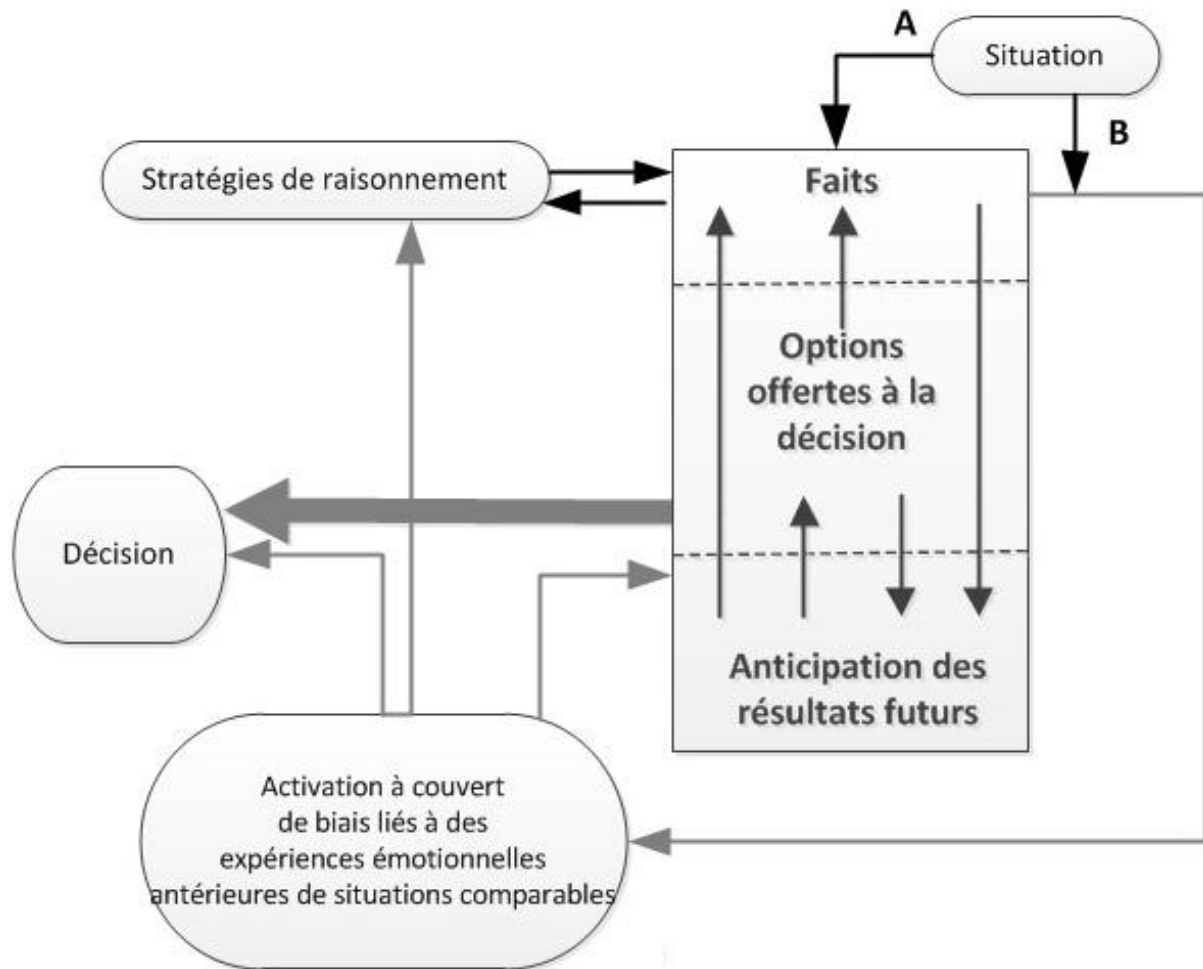


Figure 5 : Modélisation sur le raisonnement des émotions (Damasio, 2006).

III. Anatomie fonctionnelle de l'émotion :

Dans ce chapitre, on va détailler les différentes structures anatomiques cérébrales impliquées dans les circuits émotionnels sachant qu'il est très simpliste voire illusoire d'accorder un type d'émotion donné à une seule structure cérébrale.

A. Amygdale :

➤ Rôle et morphologie :

Le terme « amygdale » fut proposé pour la première fois au 19^{ème} siècle par l'anatomiste allemand Burdach pour désigner une structure correspondant actuellement au groupe nucléaire basolatéral de l'amygdale (Sahet al., 2003).

Les travaux de Klüver et Bucy (Klüver et Bucy, 1939) ont permis de souligner son rôle majeur lors de l'expression de la peur. Cependant, il est de nos jours admis qu'au-delà du cadre des émotions négatives, l'amygdale joue un rôle certain lors de l'expression des émotions positives (Bonnet et al., 2015 ; Kim et al., 2016 ; Wang et al., 2017). L'amygdale est en effet le véritable centre émotionnel du système nerveux central. Sur le plan anatomo-fonctionnel, la conception selon laquelle l'amygdale serait une structure anatomique unique et isolée a évolué grâce à de nombreux travaux. La conception actuelle reconnaît le complexe amygdalien comme un ensemble de noyaux et de sous noyaux possédant une configuration cyto-architectonique et histochimique spécifique connectée par un réseau de fibres extra et intranucléaires déterminant le substrat même de sa fonction (McDonald, 1998 ; Pitkänen et al., 1997 ; Schumann et al., 2016). Le complexe amygdalien représente ainsi une véritable passerelle sensorielle de l'émotion et constitue la pierre angulaire par laquelle convergent diverses afférences et efférences la reliant à d'autres structures cérébrales formant le système limbique (Aggleton et Mishkin, 1986 ; Cardinal et al., 2002 ; LeDoux, 2000).

Du point de vue anatomique, l'amygdale est située dans la partie dorso-médiale du lobe temporal en avant des formations hippocampiques.

Les études postmortem couplées aux investigations neuroradiologiques *in vivo* ont permis de confirmer la forte conformité de la structure amygdalienne entre les êtres humains et les modèles animaux. Ainsi, nous retenons chez l'être humain, trois groupes de noyaux (Amunts et al., 2005 ; Bzdok et al., 2013) :

- Groupe basolatéral ou profond composé du noyau latéral, du noyau basal et du noyau basal accessoire. Il est spécialisé dans la coordination d'un apport sensoriel de haut niveau.
- Groupe centro-médian, composé du noyau central et du noyau médian, lié à la médiation des réactions attentionnelles, végétatives et motrices.
- Groupe superficiel composé des noyaux corticaux et du noyau du tractus olfactif latéral, et considéré comme particulièrement sensible au traitement de l'information olfactive et probablement sociale.

La composition cellulaire du groupe nucléaire basolatéral est fortement similaire à celle du cortex cérébral tandis que celle du groupe nucléaire centro-médial est fortement similaire à celle du striatum.

➤ **Afférences :**

L'amygdale étant une passerelle de l'information sensorielle, elle est ainsi connectée à toutes les structures corticales et sous corticales impliquées dans le traitement et l'intégration de ces informations.

Des voies parallèles véhiculent ces informations et rendent compte par exemple dans le modèle pavlovien de la peur conditionnée et de la peur inconditionnée (Cardinal et al., 2002 ; LeDoux, 2000). L'amygdale ayant longtemps été assimilée à la peur, est incluse dans deux voies afférentes principales : la voie indirecte cortico-thalamo-amygdalienne et la voie directe cortico-amygdalienne (Duvarci et Pare, 2014 ; Linke et al., 2000 ; McDonald, 1998). Ces deux voies seront abordées en détail plus loin (**Figure 7**).

De manière assez schématique, les afférences sensorielles provenant des zones corticales associatives se projettent sur le noyau latéral (Duvarci et Pare, 2014 ; McDonald, 1998) tandis que les afférences thalamiques et préthalamiques ciblent les noyaux central et basal (Duvarci et Pare, 2014 ; Turner et Herkenham, 1991).

Ainsi, les informations olfactives proviennent du complexe « cortex piriforme - bulbe olfactif », les informations somato-sensitives, gustatives et viscérales proviennent du cortex pariétal et insulaire et les informations sensorielles visuelles et auditives proviennent respectivement du cortex occipital et temporal (Sato et al., 2013).

Enfin, l'amygdale étant le siège du traitement de la mémoire émotionnelle, elle reçoit des afférences du cortex temporal médian siège de la mémoire épisodique (Haskins et al., 2008).

➤ **Connexions intra et internucléaires :**

L'amygdale se distingue par la richesse de ses connexions internucléaires et intranucléaires.

Les expériences neurophysiologiques prouvent l'existence d'un nombre relativement élevé de synapses excitatrices entre les neurones du groupe nucléaire basolatéral. La

transmission entre les neurones de ce groupe est de type glutamatergique (Duvarci et Pare, 2014).

Au niveau du groupe nucléaire centro-médian, le sens de la transmission est essentiellement dans la direction des neurones du noyau latéral vers les neurones du noyau médian, les projections dans le sens inverse sont très faibles voire inexistantes (Jolkkonen et Pitkänen, 1998). La transmission entre les neurones de ce groupe est de type GABAergique (McDonald et Augustine, 1993).

Les connexions entre le groupe nucléaire basolatéral et le groupe centro-médian sont bilatérales. Cependant, elles prédominent dans le sens NBL----NCM.

➤ **Efférences :**

Les efférences amygdaliennes sont plus complexes et variées, elles prennent naissance principalement des groupes nucléaires basolatéral, centro-médian et du lit de la strie médullaire.

Le groupe nucléaire basolatéral émet des fibres en direction du cortex orbito-frontal, de l'hippocampe et du striatum dorsal et ventral.

Les groupes nucléaires centro-médian et de la strie médullaire émettent des fibres en direction des structures cérébrales qui rendent compte de l'interprétation physiologique de nos émotions. Ainsi, ces fibres sont destinées à l'hypothalamus, au noyau moteur dorsal du nerf vague, au noyau ambigu, au noyau parabrachial, l'aire tegmentale ventrale, au noyau tegmental latéro-dorsal, aux noyaux réticulaires protubérantiels, aux noyaux moteurs du nerf trijumeau et du nerf facial et aux noyaux paraventriculaires.

B. Thalamus :

Le thalamus est un organe pair situé de part et d'autre des parois latérales du 3^{ème} ventricule. Il est constitué d'un nombre important (12 à 18 environ) de noyaux interconnectés entre eux par des fibres d'association et connectés aux structures corticales et sous corticales par des fibres de projections (Mai et Forutan, 2012).

Le thalamus a longtemps été considéré uniquement comme un relais de l'information sensorielle provenant des différents organes de sens. Cependant, sa fonction d'intégration

n'en est pas moins importante (Jones,2007 ; Mai et Forutan, 2012 ; Sherman et Guillery, 2006). Sa place est donc primordiale dans les circuits anatomo-fonctionnels de l'émotion.

En fonction des données anatomiques, histologiques et cytoarchitecturales, plusieurs classifications ont été proposées (Jones,2007). Cependant, sur le plan anatomo-fonctionnel, le thalamus est classiquement subdivisé en 3 groupes de noyaux (Vertes et al., 2005) :

- ✓ Le groupe nucléaire principal ou de « relais ».
- ✓ Le groupe nucléaire d'association.
- ✓ Le groupe nucléaire comprenant les noyaux de la ligne médiane et les noyaux intralaminaires.

Vu le rôle incontournable que joue le système limbique dans les processus émotionnels, nous préférons nous référer au modèle de classification proposé par Vertes (Vertes et al., 2005). Cette classification nucléaire du thalamus a le mérite de représenter fidèlement un continuum entre les fonctions sensitivomotrices et limbiques du thalamus (Prasad et al., 2017 ; Vertes et al., 2005). Elle subdivise ainsi le thalamus en trois groupes de noyaux :

- Le groupe nucléaire sensitivomoteur.
- Le groupe nucléaire limbique.
- Le groupe nucléaire associant les deux derniers (sensorimotor/limbic 'bridgingnuclei').

Le groupe nucléaire limbique du thalamus ou « Thalamus limbique » comprend les noyaux antérieurs, les noyaux de la ligne médiane, la portion interne du noyau médiodorsal et le noyau centro-médian du complexe intralaminaire.

De manière plus spécifique, les noyaux antérieurs reçoivent des afférences des corps mamillaires, du gyrus cingulaire et de l'hypothalamus, et émettent des efférences au niveau du gyrus cingulaire et de l'hypothalamus. Les noyaux dorso-médians, quant à eux, sont interconnectés de manière bilatérale au cortex préfrontal, à l'hypothalamus et aux autres noyaux thalamiques. Ils reçoivent aussi des afférences du cortex entorhinal et de l'amygdale et font donc partie intégrante du circuit de Papez (**Figure 6**).

Schématiquement, deux principaux circuits émotionnels impliquent le thalamus : le circuit thalamo-amygdalien (Low road) et le circuit thalamo-cortico-amygdalien (High road). Ces deux circuits se terminent au niveau du noyau latéral de l'amygdale (LeDoux et al., 1990 ; Turner et Herkenham, 1991). En effet, Le thalamus est la porte d'entrée de nos stimuli émotionnels. A partir du thalamus, deux voies principales et parallèles s'opposent : la voie thalamo-amygdalienne (voie courte) et la voie thalamo-cortico-amygdalienne (voie longue) (**Figure 7**).

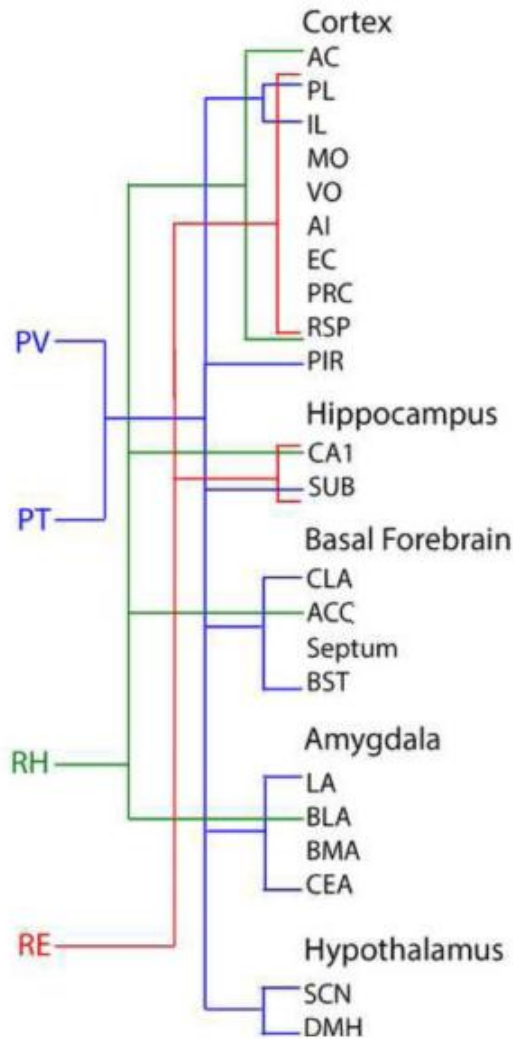


Figure 6 : Diagramme récapitulatif comparant les principaux sites de projection du groupe nucléaire thalamique de la ligne médiane : paraventriculaire (PV), paratenial (PT), reuniens (RE) et rhomboïde (RH). Les principales connexions se font avec l'amygdale, l'hypothalamus, et la partie basale du prosencéphale (Vertes et al. 2015).

AC: anterior cingulate cortex, **ACC:** nucleus accumbens, **AI:** agranular insular cortex, **BLA:** basolateral nucleus of amygdala, **BMA:** basomedial nucleus of amygdala, **BST:** bed nucleus of stria terminalis, **CA1:** field CA1 of Ammon's horn, **CEA:** central nucleus of the amygdala, **CLA:** claustrum, **DMH:** dorsomedial hypothalamic nucleus, **ECI:** entorhinal cortex, lateral division, **IL:** infralimbic cortex, **LA:** lateral nucleus of amygdala, **MO:** medial orbital cortex, **PL:** prelimbic cortex, **PRC:** perirhinal cortex, **RSP:** retrosplenial cortex, **SCN:** suprachiasmatic nucleus of hypothalamus, **SUBv:** ventral subiculum, **VO:** ventral orbital cortex

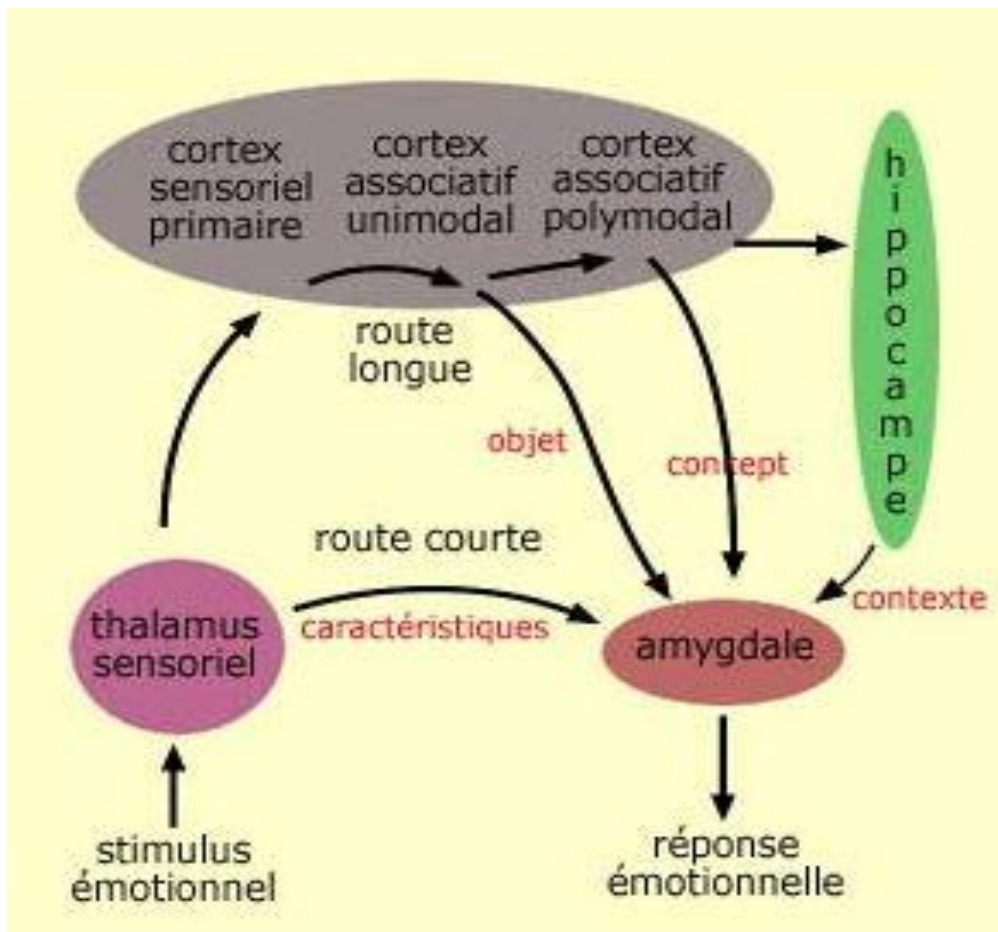


Figure 7 : Circuits thalamiques émotionnels (Dbiec et LeDoux, 2009).

L'information sensorielle atteint l'amygdale par deux entrées sensorielles indépendantes: par la voie thalamo-amygdalienne (route courte) ou par la voie thalamo-cortico-amygdalienne (route longue). La voie thalamo-amygdalienne fournit à l'amygdale un signal rapide mais imprécis, tandis que la voie thalamo-cortico-amygdalienne délivre une représentation plus complexe et détaillée du stimulus. Ce modèle à deux voies de la transmission du stimulus illustre la manière dont les réactions de peur peuvent être déclenchées (par la route courte) avant que l'on soit conscient du stimulus générant cette peur (Dbiec et LeDoux, 2009).

C. Noyaux gris centraux (NGC) :

Les NGC sont des structures anatomiques profondes sous-corticales reliées au cortex cérébral par de complexes circuits. Egalement nommés « ganglions de la base », ils comprennent le striatum dorsal (noyau caudé et putamen) et ventral (noyau accumbens) et les groupes cellulaires qui lui sont fonctionnellement associés (Deniau, 2003) : globus pallidus externe (GPe) et interne (GPi), noyau sous-thalamique, substance noire avec pars reticulata (SNr) et compacta (SNc) complétées par les aires tegmentale ventrale (ATV) et rétro rubrale (ARR), noyau pédonculopontin (NPP), et enfin le complexe central du thalamus incluant centromédian (CM) et noyau parafasciculaire (Pf).

Des circuits parallèles permettent d'intégrer et de traiter l'information somato-sensorielle provenant du cortex. Ils sont sous l'influence modulatrice de plusieurs neuromédiateurs dont la dopamine est le chef de file. Sur le plan fonctionnel, les NGC sont organisés en structures d'entrée d'une part et structures de sortie d'autre part.

➤ Structures d'entrée :

Le striatum est la principale structure d'entrée. Il s'agit d'un amas de substance grise et blanche siégeant latéralement et en avant du thalamus. Le striatum peut être subdivisé en deux parties :

- Le striatum ventro-médian comprenant le noyau caudé, le putamen et le claustrum. Le striatum ventral joue un rôle central dans l'apprentissage et le contrôle des émotions (Damasio et al., 2000 ; Hassani et al., 2001).
- Le striatum dorso-médian comprenant le noyau accumbens, l'aire parolfactive, la substance perforée antérieure et le noyau basal encéphalique.

La seconde structure d'entrée est le noyau sous thalamique (NST). Il est situé dans la région ventrale du thalamus, en dedans de la capsule interne, en dehors et en arrière de l'hypothalamus. Plusieurs études confirment son implication dans le processus émotionnel, cependant son rôle exact n'est pas très bien élucidé. Sa contribution aux circuits intervenant dans le traitement des messages émotionnels et ses connexions anatomiques étroites avec le striatum ventral, le cortex orbito-frontal, l'amygdale et le thalamus en suggèrent qu'il joue un rôle dans le traitement mixte des informations émotionnelles, à la fois sous-cortical, notamment pour les émotions négatives impliquant une réponse comportementale rapide, et

cortical notamment pour les émotions positives (Fraix, 2008 ; Lane et al., 1997 ; LeDoux, 2000).

Les afférences des ganglions de la base proviennent du cortex cérébral, du thalamus (noyaux intralaminaires), de la pars compacta de la substance noire (structure d'entrée dopaminergique) et des noyaux du raphé rostral (structure d'entrée sérotoninergique) (Felten et al., 2016).

Contrairement au striatum qui reçoit des projections de l'ensemble du cortex, les afférences corticales du NST proviennent uniquement du cortex frontal, et principalement du cortex moteur primaire (M1) et de l'aire motrice supplémentaire (AMS) (Fraix, 2008 ; Nambu et al., 1996).

➤ **Structures de sortie :**

Le Globus pallidus interne (GPi) et la substantia nigra pars reticulata (SNpr) représentent les deux structures de sortie. Les principales efférences se dirigent vers le thalamus, le cortex frontal (aire motrice supplémentaire pour le GPi et cortex préfrontal dorsolatéral pour le SNpr) (Fraix, 2008 ; Haber, 2003).

Longtemps assimilé au contrôle de la motricité volontaire, les NGC jouent également un rôle important dans le contrôle de la motricité émotionnelle. Ils participent aussi à la programmation motrice et au contrôle des mouvements.

En effet, les ganglions de la base jouent un rôle privilégié dans le contrôle des rythmes corticaux en direction des effecteurs périphériques grâce au contrôle dopaminergique exercé sur l'ensemble des aspects de l'action (motivation, contrôle attentionnel et intentionnalité ; **Figure 8**). Plus spécifiquement, il convient de souligner le rôle si particulier de la modulation dopaminergique qui permet, au cours du processus d'apprentissage, une réorganisation progressive des activités neuronales dans le but de construire une représentation de l'action favorable à son exécution automatique. Le système des ganglions de la base constitue alors un élément essentiel pour la sélection d'une stratégie comportementale et la dopamine exerce une action permissive favorable à la sélection de la stratégie la plus appropriée (Nieoullon, 2002). En cas de déficit dopaminergique, la défaillance progressive du contrôle « implicite » de l'exécution des plans moteurs appris peut se trouver compensée par un mode de contrôle « explicite » plus conscient (Redgrave et al., 2010).

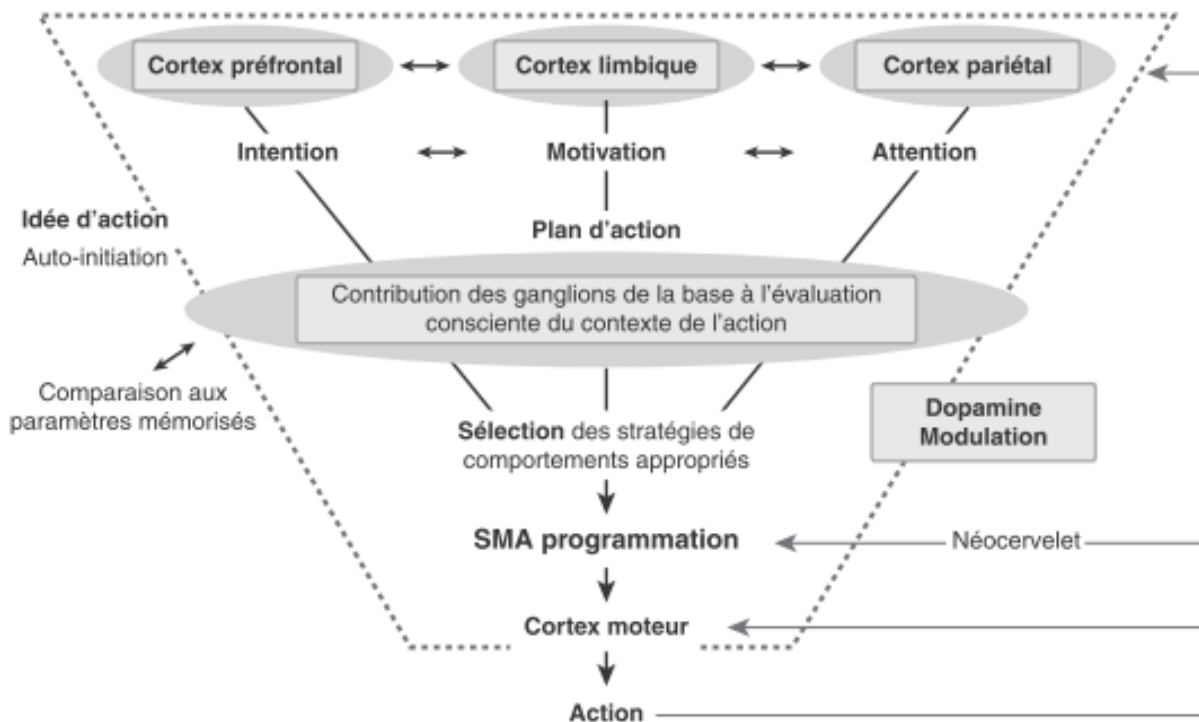


Figure 8 : De l'intention à l'action : modulation dopaminergique de la gestion de l'information corticale (motrice, cognitive et limbique) par le système des ganglions de la base (Nieoullon, 2002).

D. Hippocampe :

L'hippocampe est situé à la face interne du lobe temporal et à la face inférieure de la corne temporale du ventricule latéral. Il fait suite au gyrus parahippocampique dont il est séparé par le subiculum. La terminologie anatomique lui attribue 5 régions :

- La région hippocampale I (CA 1)
- La région hippocampale II (CA 2)
- La région hippocampale III (CA 3)
- La région hippocampale IV (CA 4)
- Le gyrus dentelé.

L'hippocampe reçoit des afférences de type cholinergique en provenance des noyaux septaux via le fornix. Un autre contingent massif d'afférences provient du cortex associatif

sensitif, du cortex préfrontal, du cortex insulaire, des noyaux amygdaliens et du bulbe olfactif à travers le cortex entorhinal (Felten et al., 2016).

Les neurones pyramidaux au niveau du subiculum et les régions CA1 et CA3 émettent des efférences à travers le fornix. Ainsi, le subiculum projette des axones vers les noyaux thalamiques et les noyaux hypothalamiques (particulièrement les noyaux mamillaires). Les régions CA2 et CA4 émettent quant à elles des efférences qui se projettent sur l'hypothalamus, les noyaux septaux, le noyau accumbens, le cortex cingulaire et les aires associatives du lobe frontal (Amunts et al., 2005 ; Duvernoy, 2005).

L'hippocampe joue un rôle déterminant dans le circuit de la mémoire notamment dans la consolidation des souvenirs (mémoire épisodique) et la mémoire émotionnelle (Duvernoy, 2005). Il fait partie du système limbique et joue un rôle essentiel dans les processus mentaux liés à la consolidation de la mémoire et à l'apprentissage, aux processus associés à la gestion et à la production des états émotionnels et à l'intervention dans le positionnement spatial (Duvernoy, 2005).

E. Cortex préfrontal (orbito-frontal et ventro-médian) :

Le cortex préfrontal est connu pour jouer un rôle crucial dans la régulation du comportement social et émotionnel humain (Wolfet al., 2014). Représentant la portion antéro-inférieure du lobe frontal, le cortex préfrontal n'est pas une structure limbique à proprement dit mais plutôt considérée comme une structure paralimbique.

Son rôle est souvent résumé à la garantie de l'intégrité cognitive et comportementale. Cependant, ses connexions bidirectionnelles denses et complexes avec l'amygdale, le thalamus et les autres structures sous corticales lui accordent entre autres une partition importante dans le traitement et le contrôle de l'information émotionnelle : il s'agit d'une réelle interface cognition/émotion au sein du système nerveux (Damasio et al., 2000 ; Davidson et Irwin, 1999).

➤ Afférences :

Le cortex préfrontal reçoit des afférences correspondant à tous les modes de stimuli sensoriels. Les stimuli sensoriels gustatifs, auditifs, visuels et somato-sensitifs proviennent directement ou indirectement du thalamus tandis que les stimuli olfactifs proviennent

directement du bulbe olfactif. Le cortex préfrontal reçoit également des afférences viscérales via le noyau thalamique postéromédian.

Les afférences provenant des autres structures corticales et sous corticales sont denses et se font le plus souvent également dans le sens inverse (efférences). Ces structures sont principalement l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur, l'hypothalamus postérieur, l'hippocampe et le subiculum.

➤ **Efférences :**

Comme mentionné plus haut, les efférences se projettent le plus souvent vers les mêmes structures d'où proviennent les afférences (l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur, l'hypothalamus postérieur, l'hippocampe et le subiculum). Ceci dit, le cortex préfrontal émet des projections principalement vers l'amygdale, le striatum ventral, le cortex entorhinal, l'hippocampe, le cortex temporal inférieur, le cortex cingulaire et l'hypothalamus.

Les différentes techniques de tractographie indiquent clairement que les efférences amygdaliennes sont nettement plus nombreuses que ses afférences, ce qui explique la grande activité de l'amygdale dans le traitement d'informations. La substance grise périaqueducale reçoit également un contingent dense de fibres de substance blanche en provenance du cortex préfrontal jouant un rôle important dans le processus émotionnel (Rempel-Clower et Barbas, 1998).

Les travaux scientifiques réalisés ces 25 dernières années concernant le cortex préfrontal lui attribuent un rôle central dans la théorie des marqueurs somatiques de Damasio citée plus haut (**Figure 8**).

En situation routinière, même complexe, nous n'avons pas besoin du CPF et nous fonctionnons selon le système mis en jeu. Par contre en situation nouvelle, le CPF intervient quand nous voulons réaliser une tâche sur une base volontaire. Cette nouvelle situation est adaptative car nous avons besoin de décoder les contingences de l'environnement puis les mettre en balance avec des objectifs fixés afin d'établir un comportement précis (**Figure 9**). Le CPF permet ainsi de planifier l'action en prenant en compte tous les facteurs affectifs et motivationnels qui vont guider le comportement (Damasio, 2006).

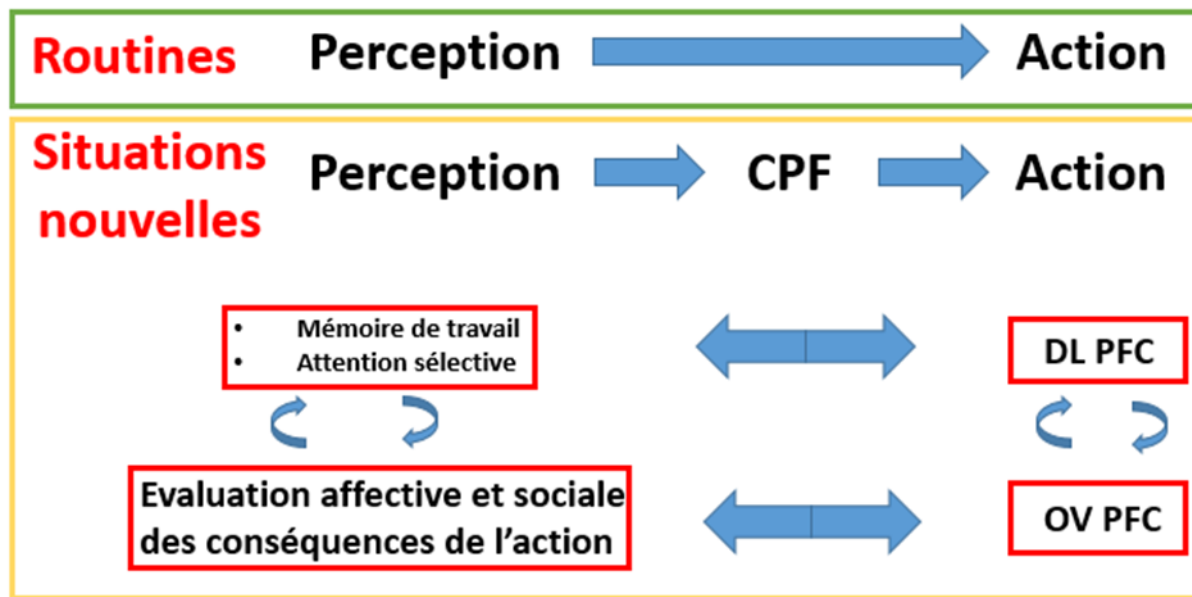


Figure 9 : Cortex préfrontal et adaptation (*Production personnelle*)

[**CPF** : Cortex préfrontal ; **DL PFC** : cortex préfrontal dorsolatéral ; **OV PFC** : cortex préfrontal orbito-ventral].

F. Cortex cingulaire :

Le cortex cingulaire est une région anatomique structurellement hétérogène. La division du cortex cingulaire en deux parties, l'antérieure et la postérieure, a été faite par Brodmann en 1909 sur la base d'une différence purement anatomique et en ignorant les fonctions de ces régions.

La partie antérieure du cortex cingulaire (ou CCA) peut être distinguée de la partie postérieure (CCP) sur la base de sa connectivité et de sa cytoarchitecture. On oppose alors la fonction exécutive du CCA à la fonction évaluative du CCP (Vogt et al., 1992).

Le cortex cingulaire antérieur (CCA) peut être anatomiquement subdivisé en une partie dorsale aux fonctions cognitives et une partie rostrale-ventrale aux fonctions émotionnelles (Bush et al., 2000). Il s'agit de la partie frontale du cortex cingulaire, qui ressemble à un « collier » s'enroulant autour du corps calleux.

La division dorsale cognitive du cortex cingulaire antérieur (CCAd) fait partie d'un réseau distribué attentionnel, maintenant des interconnexions fortes avec le cortex préfrontal latéral, le cortex pariétal, l'aire motrice supplémentaire et l'aire prémotrice, ce qui

en fait une station centrale de traitement pour des stimuli montants et descendants et d'affectation de contrôle vers d'autres zones du cerveau.

La division rostrale-ventrale affective du cortex cingulaire antérieur (CCAv) est connectée à l'amygdale, à la substance grise périaqueducale, au noyau accumbens, à l'hypothalamus, l'insula antérieure, l'hippocampe et au cortex orbito-frontal.

Le CCA est impliqué dans certains processus cognitifs comme la sélection de la réponse motrice et dans les comportements émotionnels :

- ✓ Le CCA_d cognitif joue un rôle dans la modulation de l'attention et des fonctions exécutives, dans le contrôle de la motivation, dans la détection d'erreurs, dans la mémoire de travail et dans l'affect de la douleur.
- ✓ Le CCA_v affectif est impliqué dans l'évaluation de la pertinence des informations émotionnelles et dans la régulation des réponses émotionnelles.

G. Cortex pariétal :

Limité en avant par le sillon central, le lobe pariétal est impliqué dans différentes fonctions complexes ; il s'agit d'un cortex associatif hétéro-modal, ce qui lui confère une participation active à plusieurs circuits neuronaux. Lors des processus émotionnels, il intègre les informations somato-sensorielles (vision, toucher, audition) tout en jouant un rôle majeur dans l'attention et la perception de l'espace.

Ainsi, le cortex pariétal fait partie de la voie cortico-thalamique qui véhicule les informations somato-sensorielles en direction de l'amygdale en fonction du contexte (voie longue et voie courte détaillées plus haut : **Figure 7**).

Par ailleurs, le cortex pariétal postérieur constitue quant à lui une partie intégrale de la voie dorsale des voies visuelles. Il reçoit des fibres directement du cortex occipital et joue un rôle essentiel pour la perception et l'interprétation spatiale des images (en trois dimensions), et l'apprentissage des tâches impliquant une coordination du corps dans l'espace (Adolphs et al., 2000 ; Bear et al., 2016).

Dans les processus émotionnels, le cortex pariétal permet d'une part l'intégration et le traitement des stimuli neurosensoriels (voie cortico-thalamique) et d'autre part l'identification et la catégorisation de l'environnement via la voie visuelle dorsale.

H. Insula :

L'insula, région anatomique située dans la fissure sylvienne, contient 5 à 7 gyri, divisés en antérieurs et postérieurs par le sillon insulaire central (Flynn, 1999 ; Mesulam et Mufson, 1985).

Les études cytoarchitecturales (Augustine, 1996) précisent que le cortex insulaire peut être subdivisé en trois régions majeures qui sont de l'avant vers l'arrière l'aire granulaire antérieure, l'aire transitionnelle moyenne et l'aire granulaire postérieure (Mesulam et Mufson, 1985).

Les études animales ont révélé des connexions denses entre l'aire granulaire postérieure de l'insula et les noyaux thalamiques, incluant le corps genouillé médial (Jones et Burton, 1976) et entre l'aire granulaire antérieure de l'insula et le cortex orbito-frontal (Allman et al., 2010). De plus, l'insula jouit d'abondantes connexions intra-insulaires (Augustine, 1996 ; Mesulam et Mufson, 1985) et d'interconnexions extensives avec l'amygdale (Aggleton et al., 1980 ; Höistad et Barbas, 2008 ; Mesulam et Mufson, 1985 ; Mufson et al., 1981) et le cortex auditif (Mesulam et Mufson, 1985 ; Pandya et Rosene, 1985).

Par ailleurs, les études IRMf et EEG chez l'homme et les primates ont démontré l'existence d'une subdivision fonctionnelle de l'insula. Ainsi, l'insula postérieure est essentiellement impliquée dans le traitement des informations auditives (Chen et al., 2014), visuelles (Augustine, 1996) et sensori-motrices (Ostrowsky et al., 2002) alors que l'insula antérieure est principalement impliquée dans les processus émotionnels (Barrett et Wager, 2006 ; Lamm et Singer, 2010 ; Zaki et al., 2012).

Aussi, les études concernant les bases neuronales de l'empathie ont montré que juste le fait de regarder l'état émotionnel des autres active un réseau fonctionnel cérébral impliquant l'insula antérieure (Wicker et al., 2003 ; Corradi-Dell'Acqua et al., 2011 ; Lamm et al., 2011). Zhang et collaborateurs ont ainsi démontré le rôle de l'insula dans l'extraction du contenu émotionnel à partir d'un stimulus auditif (Zhang et al., 2018).

Récemment, les études lésionnelles et en imagerie ont montré que l'insula antérieure est impliquée dans plusieurs fonctions incluant notamment les processus affectifs (Lamm et Singer, 2010; Zaki et al., 2012). Par ailleurs, la perception et le ressens des états émotionnels d'autrui active l'insula antérieure (Corradi-Dell'Acqua et al., 2011 ; Lamm et al., 2011 ; Wicker et al., 2003).

En effet, l'insula antérieure constitue un relais central permettant l'intégration multimodale des différentes informations émotionnelles externes et internes en vue d'aboutir à un état émotionnel global (Craig, 2009). Zhang et collaborateurs avaient démontré que, comparativement à l'insula postérieure, l'insula antérieure a un pouvoir de sélection des stimuli à contenu émotionnel (Zhang et al., 2018). Ils ont aussi révélé des connections structurelles et fonctionnelles denses entre l'insula antérieure, le cortex frontal, l'amygdale et le cortex cingulaire.

Il est donc de plus en plus admis que les informations sensorielles sont transmises à l'insula postérieure qui est structurellement et fonctionnellement connecté au cortex sensoriel. De là, ces informations seront véhiculées à l'insula antérieure, essentiellement connecté au système limbique, qui permet de les décoder en un état émotionnel et affectif.

I. Hypothalamus :

L'hypothalamus est une structure diencephalique occupant une place de choix dans le circuit limbique. Il est composé de nombreux noyaux généralement subdivisés en trois groupes majeurs : un groupe médian, un groupe latéral et un groupe périventriculaire.

Jouant le rôle de chef d'orchestre du système sympathique et parasympathique, il représente une réelle interface entre émotion et expression physiologique de l'émotion.

L'hypothalamus joue principalement le rôle de régulateur de l'homéostasie du milieu intérieur. Ainsi, en exerçant un contrôle strict sur le système hormonal, la fréquence cardiaque et respiratoire, la pression artérielle et l'état de veille, il se distingue comme étant le véritable régulateur de l'expression physiologique de nos émotions (Hendelman, 2016).

En ce qui concerne les circuits de l'émotion, les principales afférences de l'hypothalamus proviennent des noyaux centraux de l'amygdale (via la stria terminalis et la voie amygdalo-fugale ventrale) et de l'hippocampe (via le fornix). D'autres afférences

proviennent du striatum et du cortex orbito-frontal, et atteignent directement ou indirectement les parties latérales de l'hypothalamus.

Les efférences impliquées dans le processus émotionnel sont plus complexes, reflétant l'importance de la diversité de la réponse physiologique que peuvent entraîner les émotions.

De manière générale, l'hypothalamus projette des fibres vers l'hypophyse, le circuit limbique, la formation réticulée du tronc cérébral, le thalamus, les ganglions de la base, les colliculi supérieurs, la substance noire, le cervelet et le néocortex.

Deux groupes de projection en direction du système limbique se distinguent. Le premier groupe prend son origine dans la région hypothalamique latérale qu'il relie à la région septale avant de rejoindre le complexe amygdalo-piriforme. Le second groupe formé par la stria terminalis et ses noyaux adjacents prend son origine à la partie médiale de l'hypothalamus très proche du plancher du 3^{ème} ventricule et se projette vers l'amygdale (Felten, 2016).

IV. Implication fonctionnelle des circuits dopaminergiques dans les processus émotionnels :

De nombreuses études ont souligné l'implication de la dopamine dans les processus émotionnels (Salgado-Pineda et al., 2005).

Une étude conduite par Lawrence et al. a démontré que la reconnaissance de l'expression faciale émotionnelle de colère était diminuée par l'absorption d'un antagoniste dopaminergique (Lawrence et al., 2002). De même, une étude en IRMf a révélé une activité des régions connues pour être impliquées dans les processus émotionnels (amygdale, hippocampe, cortex cingulaire antérieur) durant la perception d'images déplaisantes chez des participants sains mis sous antagonistes dopaminergiques (Takahashi et al., 2005). En utilisant un agoniste dopaminergique, une autre étude en IRMf rapporte une augmentation de l'activité de l'amygdale durant la perception de visages exprimant la peur chez des participants sains (Hariri et al., 2002). Cependant, une étude récente utilisant l'IRMf a montré une réduction de l'activation bilatérale de l'amygdale pendant une tâche de reconnaissance faciale émotionnelle proposée à des participants sains recevant le précurseur de la dopamine (Lévodopa) (Delaveau et al., 2005).

D'un point de vue neuroanatomique, de nombreuses régions reçoivent la projection des neurones dopaminergiques, et plus spécifiquement des voies méso-cortico-limbiques qui joueraient un rôle clé dans les processus émotionnels. En effet, la déplétion dopaminergique de la voie méso-cortico-limbique rencontrée dans la MP, entraînerait un dysfonctionnement de la boucle limbique reliant les NGC au cortex orbito-frontal (Alexander et al., 1986 ; Cummings, 1993).

L'implication de la dopamine dans les processus émotionnels a également été mise en évidence dans l'étude de populations de patients présentant des troubles neuropsychiatriques impliquant une perturbation des voies dopaminergiques méso-cortico-limbique et nigro-striée. Ainsi, les patients souffrant de schizophrénie montrent une perturbation du traitement des informations émotionnelles en relation avec une perturbation du système dopaminergique (Edwards et al., 2002). De la même manière, des études montrent une perturbation du traitement de l'information émotionnelle dans les troubles de type autistique (Begeer et al., 2006 ; Rieffe et al., 2007), les troubles de déficit de l'attention/hyperactivité (Pelc et al., 2006) ou encore la maladie de Huntington (Johnson et al., 2007).

V. Latéralisation de l'émotion :

Pendant longtemps, il a été suggéré que les processus émotionnels sont essentiellement gouvernés par l'hémisphère cérébral droit (Harrington, 1995). De nos jours, les études en imagerie fonctionnelle indiquent une latéralisation droite ou gauche du processus émotionnel selon la valence du stimulus (émotions positives ou négatives) (Davidson et al., 1979; Hellige, 1993), le comportement de la personne face au stimulus (réagir ou se retirer) (Davidson et al., 1990) et son vécu antérieur (Peelen et al., 2010 ; Zaki et Ochsner, 2011).

Zhang et collaborateurs suggèrent que le langage et l'émotion pourraient être dominés chacun par un hémisphère cérébral (Zhang et al., 2018). Ceci va de pair avec la notion que la latéralisation fonctionnelle dérive de la différence des représentations stockées dans les deux hémisphères : informations lexicales pour l'hémisphère gauche et prosodiques affectives pour l'hémisphère droit (Hickok et Poeppel, 2007).

Objectifs de l'étude

Lors de ces dernières années, les troubles émotionnels ont été reconnus comme faisant partie des symptômes classiques de la MP. Néanmoins, la plupart des études ayant démontré ces troubles étaient d'ordre clinique. Peu de ces études avaient recours aux techniques d'imagerie, notamment l'IRMf, pour évaluer l'organisation cérébrale de l'émotion ainsi que le traitement des différentes émotions chez le sujet parkinsonien. Dans ce travail de recherche, on s'est fixé comme objectifs de :

- Mettre en évidence grâce à l'IRMf les différentes structures cérébrales impliquées dans les processus émotionnels en recherchant si le processus émotionnel fait intervenir une seule région cérébrale ou plusieurs structures organisées en réseau.
- Voir s'il y a une différence d'activation cérébrale chez les malades parkinsoniens selon le type d'émotion exploré (positive, neutre ou négative).
- Evaluer si les différentes aires cérébrales impliquées dans l'émotion le sont au même degré ou bien certaines régions cérébrales sont plus importantes que d'autres dans le traitement de l'information émotionnelle.

Patients et Méthodes

I. Recrutement des malades et évaluation clinique :

Dans notre étude prospective, nous avons recruté 18 malades parkinsoniens (16 d'entre eux avaient une MP typique alors que les deux autres avaient un héli-parkinson droit). Le diagnostic de MP a été confirmé par un neurologue confirmé et spécialisé dans les mouvements anormaux. Tous les malades inclus dans l'étude n'avaient aucune comorbidité neurologique ou psychiatrique connue et aucun d'entre eux n'avait bénéficié auparavant d'une stimulation cérébrale profonde.

Tous les malades inclus dans l'étude avaient un examen ophtalmologique normal. Chaque malade a bénéficié d'une consultation psychiatrique en utilisant l'échelle de dépression Beck Inventory II (Voir Annexe) pour éliminer une dépression associée qui pourrait interférer avec les processus affectifs. Tous les patients parkinsoniens ont bénéficié d'un examen neurologique le jour même de l'étude. L'évaluation clinique des troubles moteurs a permis de classer le niveau d'atteinte motrice chez les différents patients selon le score de Hoehn et Yahr (UPDRS) section V (cf Annexe).

Le traitement antiparkinsonien n'a pas été interrompu avant la réalisation de l'IRMf et du test émotionnel. Tous les patients prenaient du L-dopa. Néanmoins, certains d'entre eux prenaient en plus du trihexyphenidyle chlorhydrate (quatre patients), du piribedil (trois patients), ou une association de ces différents traitements (deux patients).

Un consentement verbal et écrit a été obtenu pour chaque malade parkinsonien participant à l'étude.

II. Paradigme émotionnel utilisé :

Le stimulus émotionnel choisi est extrait du système international d'images affectives (IAPS : International Affective Picture System) développé par le centre des études de l'attention et de l'émotion conçu par l'université de Florida, Gainesville, USA.

Dans notre étude, les images utilisées pour le test émotionnel étaient des images validées et adaptées au contexte marocain. Il s'agit d'une série de 27 images reflétant différentes émotions (positive, négative, neutre). Ces images ont été incluses sur un programme power point selon une chronologie bien étudiée, et projetées au patient dans les conditions d'imagerie, en utilisant un data show, sur un miroir placé juste devant le malade

pour lui permettre de voir les différents images alors qu'il est entrain d'avoir son IRM cérébrale. Les patients avaient comme consigne de juste regarder les images qui défilent devant eux suite à leur projection et de compter de 1 à 10 dans la condition de repos (**Figure 10**).



Figure 10 : Photo montrant la position du patient dans la machine IRM lors d'une acquisition IRMf : le miroir au-dessus permet au patient de voir le programme power point projeté.

Le paradigme de l'étude a été désigné en bloc. Chaque bloc comprend trois images reflétant soit une émotion positive (bébé content, famille heureuse), une émotion négative (attaque par un animal, traumatisme crânio-facial) ou une émotion neutre (immeubles, ciel, scènes naturelles) (**Figure 11**).

Chaque image est projetée pendant 6 secondes et la durée de chaque bloc est de 18 secondes (**Figure 12**). La durée de 6 secondes est choisie pour éviter le phénomène d'habituation qui commence à partir de la 9^{ème} seconde. Chaque bloc d'émotion (positive, négative, neutre) constituant la condition « ON » est alternée avec la condition « OFF » de repos durant laquelle apparaît une croix de fixation sur l'écran. Chaque bloc d'émotion est présenté de façon pseudo-randomisée à tous les patients.

La durée totale de l'expérimentation est de 342 secondes. Cette durée brève du test émotionnel a été choisie pour éviter les mouvements des patients parkinsoniens durant l'IRM fonctionnelle qui pourrait donner des artefacts d'images.



Figure 11 : Design du test émotionnel montrant des exemples d'images reflétant des émotions positives, négatives ou neutres. Chaque type d'émotion (positive, négative et neutre) a été testé trois fois avec un bloc d'images différentes (Chaque image a été projetée une seule fois).

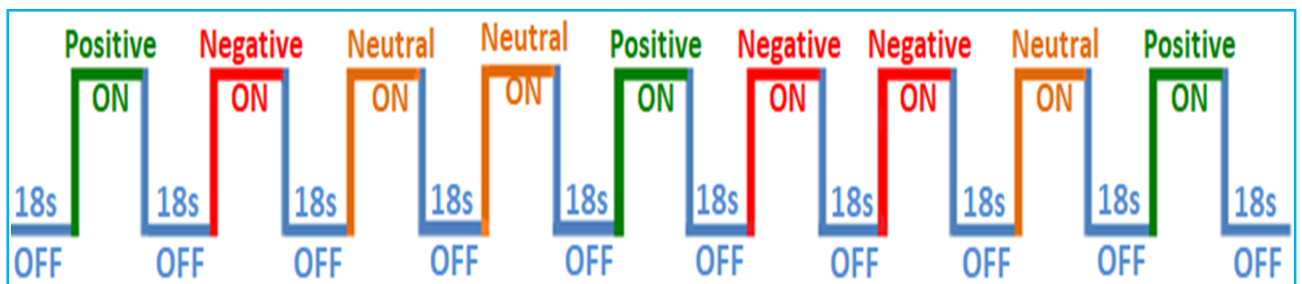


Figure 12 : Paradigme « en bloc » du test émotionnel montrant la composition et l'arrangement des différentes phases du test.

III. Protocole d'acquisition d'IRM fonctionnelle BOLD :

L'IRM est habituellement effectuée avec une polarisation des spins nucléaires sous un champ fort de plusieurs Tesla. La fréquence de précession du moment magnétique total est fonction de l'intensité du champ polarisant (pour l'atome d'hydrogène – proton). Les temps de relaxation et la source de contraste qui sont observables pour les composantes parallèle et perpendiculaire au champ polarisant, sont très différents à fort champ et à bas champ.

L'IRMf-BOLD est une méthode d'imagerie indirecte de l'activité cérébrale à haute résolution temporelle, sensible à de très faibles variations locales de la concentration sanguine en oxygène. En effet, l'IRMf-BOLD utilise comme agent de contraste une substance endogène, l'hémoglobine. Lorsque l'hémoglobine est soumise à un champ magnétique

statique, elle présente des propriétés magnétiques qui diffèrent suivant qu'elle est liée ou non à l'oxygène moléculaire. La déoxyhémoglobine perturbe localement le champ magnétique et crée des gradients de champ magnétique microscopiques intraglobulaires et intravasculaires qui vont s'étendre jusque dans le milieu périvasculaire (De Marco et al., 2008). L'activation neuronale est exprimée sous forme d'une augmentation relative en oxyhémoglobine par rapport à la déoxyhémoglobine dans les zones activées. Cette baisse relative de la concentration en déoxyhémoglobine, qui présente des propriétés paramagnétiques (électrons non appariés), peut être détectée en IRM sous la forme d'une faible hausse transitoire du signal en pondération T2* qui mesure la disparition de l'aimantation transversale. C'est le principe du contraste BOLD (Ogawa et al., 1993).

En fonction de la demande métabolique et de la localisation des régions cérébrales impliquées, le signal BOLD évoluera au cours du temps, tout en étant en relation avec les conditions d'oxygénation, de flux et de volumes sanguins cérébraux.

Dans notre étude, les acquisitions des images IRM fonctionnelles et anatomiques ont eu lieu sur un imageur supraconducteur avec une puissance magnétique de 1,5Tesla (signa, General Electric, Milwaukee, Etat Unis) à fort champ (**Figure 13**). Cette dernière permet d'obtenir un bon signal sur bruit et donc une bonne qualité d'image.

La machine d'IRM se compose de plusieurs éléments :

- La bobine principale supraconductrice qui génère le champ principal.
- Les bobines de gradient transverse et longitudinal
- Les bobines de corrections.
- Les antennes correspondant à des bobinages de cuivre, de formes variables, entourant le patient ou la partie du corps à explorer, et capables d'émettre et/ou recevoir des ondes radiofréquences.
- Le tunnel de l'aimant, dans lequel est introduit le patient, a des fonctions de confort (comme l'éclairage et la ventilation) et offre des moyens de communication entre le personnel soignant et le patient (microphone et haut-parleurs).

- L'aimant qui est le cœur de l'appareil IRM, et ayant comme rôle de produire le champ magnétique principal appelé B0 qui est constant et permanent.

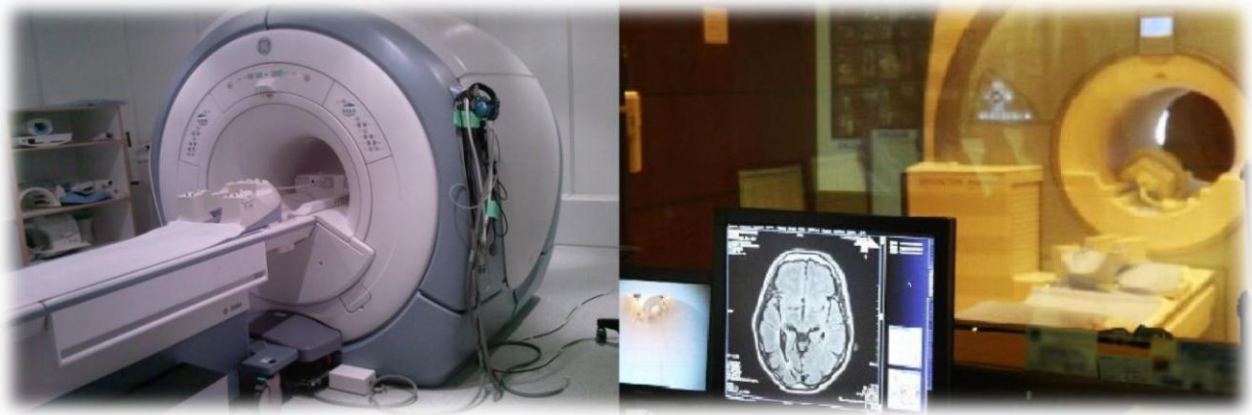


Figure 13 : Imageur supraconducteur avec une puissance magnétique de 1,5 Tesla et salle de contrôle.

Le paradigme d'activation constitue la séquence de stimuli et tâches adoptée pour la mise en évidence de l'activité cérébrale étudiée. Il est conçu à partir de l'alternance de deux phases, une dite de repos et l'autre d'activation. Le paradigme utilisé dans cette étude est le paradigme en bloc. Comme son nom l'indique, les activités sont organisées en blocs construits autour de la sommation pendant plusieurs secondes de la même tâche afin d'augmenter le rapport contraste sur bruit, et les réponses hémodynamiques se chevauchent et s'accumulent afin de former un plateau. Ce type de paradigme offre l'avantage d'être efficace et simple à réaliser, mais ne tient pas compte des variations de performance du sujet ou patient en question.

L'examen IRM commence par l'acquisition d'une séquence IRM dite morphologique ou anatomique qui permet l'exploration de l'ensemble du cerveau, et par la suite, l'acquisition des images fonctionnelles s'établit dans le même plan que les images anatomiques.

Pour répondre aux contraintes de la résolution temporelle et de la sensibilité T2*, les séquences d'IRMf sont généralement de type écho planar ultra-rapide « EG-EPI », avec des matrices de petite taille. Cette approche s'est avérée très sensible à l'effet T2* généré pendant l'effet BOLD reflétant ainsi l'activité fonctionnelle du tissu cortical. Les paramètres d'acquisition des images dans notre étude étaient les suivants : Epaisseur de coupes: 5mm, Orientation de coupe: Axiale, Nombre de coupes: 31, Temps d'acquisition d'un volume : 3 secondes, Nombre de volume: 60, Temps de Répétition [TR] : 3000 ms, Temps d'écho [TE] :

55ms, FOV “field of view” : 240. Ainsi, il était possible d’acquérir 60 volumes cérébraux en 3 minutes. Néanmoins, le contraste BOLD obtenu étant très faible, il était donc nécessaire de répéter les acquisitions dans le temps. La séquence des tâches et leur mode de répétition constituaient le paradigme d’activation. Dans notre cas, c’est le paradigme en bloc qui a été utilisé, et les images ont été réparties pour avoir 10 volumes d’images dans chaque phase du paradigme. Ce paradigme d’IRMf-BOLD consistait en une tâche émotionnelle où les patients étaient invités à regarder les images émotionnelles défilant devant leurs yeux en bloc pendant 18 secondes, en alternance avec 18 secondes de repos.

Le scanner IRM fournit une série d’images brutes très contrastées, de format **DICOM** (Digital Imaging and Communications in Medicine). Ces images seront ensuite transformées avant d’être traitées numériquement et statistiquement afin de localiser les zones d’activation cérébrale, et d’évaluer la corrélation avec le paradigme.

IV. Traitement des données et génération d’images d’IRM fonctionnelle :

Les images brutes d’IRMf doivent passer par plusieurs étapes de traitement avant de fournir l’information (indirecte) de l’activation cérébrale.

Le traitement des images fonctionnelles est effectué en utilisant un package connu dans le monde de l’IRMf sous le nom de **SPM12** : Statistical Parametric Mapping. Ce package opère sous **MATLAB (R2014a)**, Matlab (Matrix laboratory), Le logiciel SPM, développé depuis 1995 par le groupe de méthodologie du Wellcome Department of Cognitive Neurology à Londres sous la supervision de Karl Friston, est un système d’analyse d’images pouvant être utilisé pour des protocoles d’activation cérébrale en IRMf. Il intègre des outils permettant le recalage et la normalisation des images dans l’espace ainsi qu’une batterie de modèles statistiques permettant de réaliser des tests d’hypothèses concernant l’existence d’activations cérébrales. Ce logiciel peut être utilisé aussi bien pour des analyses de données individuelles que pour des analyses de groupes. Il a pour objet la comparaison, par analyse statistique, de deux groupes d’images afin de déterminer les zones qui diffèrent significativement entre ces deux groupes.

A. Prétraitement des images fonctionnelles :

Le but fondamental de toute étude d'activation est de déterminer une éventuelle augmentation du débit sanguin cérébral régional (**DSCr**) dans une ou plusieurs régions cérébrales, lors d'une condition expérimentale donnée et de préciser la topographie neuroanatomique de cette augmentation.

Pour cette raison, il est nécessaire de traiter les volumes d'images fonctionnelles obtenues au cours d'une condition standard pour identifier les aires activées. Le signal brut issu de l'IRMf nécessite des transformations ayant, dans la pratique, les objectifs principaux suivants :

- **Réalignement** : Dans une étude d'IRMf, un sujet est généralement scanné à plusieurs reprises. La perte des informations, liée aux mouvements du sujet, représente l'une des sources d'erreurs les plus importantes. Pour pallier ces mouvements entre les scans, les images seront généralement ajustées de sorte que chacun des voxels dans les images correspond approximativement à la même place dans le cerveau. Il s'agit donc de corriger les effets d'éventuels mouvements de la tête survenus entre les acquisitions, en réalignant les volumes sur la première image acquise. C'est ce qu'on appelle le réalignement ou la correction des mouvements d'origine volontaire ou involontaire. A l'issue de cette étape les images d'un sujet sont superposables entre elles.
- **Le recalage « Coregister »** : Il est utilisé quand le sujet a bougé entre l'acquisition anatomique et la ou les acquisition(s) fonctionnelle(s), ou s'il y a un décalage entre plusieurs séries fonctionnelles. Pour cela, on peut vérifier la superposition de l'acquisition anatomique avec la moyenne des fonctionnelles.
- **Segmentation** : La segmentation dans SPM est basée sur un modèle gaussien mixé et modifié (Ashburner et Friston, 2000). La règle bayésienne est utilisée pour attribuer la probabilité pour chaque voxel appartenant à une classe de tissu en combinant la probabilité d'appartenir à cette classe de tissu et la probabilité antérieure dérivée de cartes de probabilité issues d'un grand nombre de sujets.

- Normalisation spatiale : Comme il existe une grande variabilité de la taille et de la forme du cerveau humain, l'objectif est de plonger toutes les images anatomiques et fonctionnelles des sujets dans un espace stéréotaxique standard (Template) ou commun (repère du Montréal Neurological Institute ou MNI). Ceci permettra par la suite de déterminer les coordonnées des zones activées dans un repère commun, et donc de comparer des activations entre les différents sujets en contournant les problèmes posés par la variabilité anatomo-fonctionnelle interindividuelle. Après normalisation spatiale, les images doivent être dans l'orientation suivante :
 - X croissant de Gauche à Droite.
 - Y croissant de Postérieur vers Antérieur.
 - Z croissant de Bas en Haut.
- Lissage spatial (Smooth) : Il permet de lisser les variabilités anatomiques interindividuelles qui restent après l'étape de normalisation, d'augmenter le rapport signal sur bruit dans les données individuelles, et d'appliquer un filtre de type «gaussien», qui permet de conformer l'ensemble des données à la théorie des champs gaussiens.

B. Analyses statistiques :

L'utilisation des méthodes statistiques s'appliquant spécifiquement aux données d'imagerie fonctionnelle constitue une étape capitale dans la localisation cérébrale des activités hémodynamiques associées aux tâches réalisées. Elle s'inscrit dans l'approche paramétrique mise à disposition par le logiciel SPM, dans le cadre du modèle linéaire généralisé (MLG), qui permet une inférence statistique voxel par voxel.

La méthode d'analyse par cartographie statistique paramétrée (SPM) permet d'évaluer le risque que l'on prend en attribuant la modification du **DSCr** à la nature des conditions d'un protocole d'activation. Cette méthode fait l'hypothèse qu'une activation cérébrale donnée entraîne la même augmentation de débit sanguin local, quelque soit le niveau de débit global.

En pratique, une analyse statistique comprend typiquement les quatre étapes suivantes:

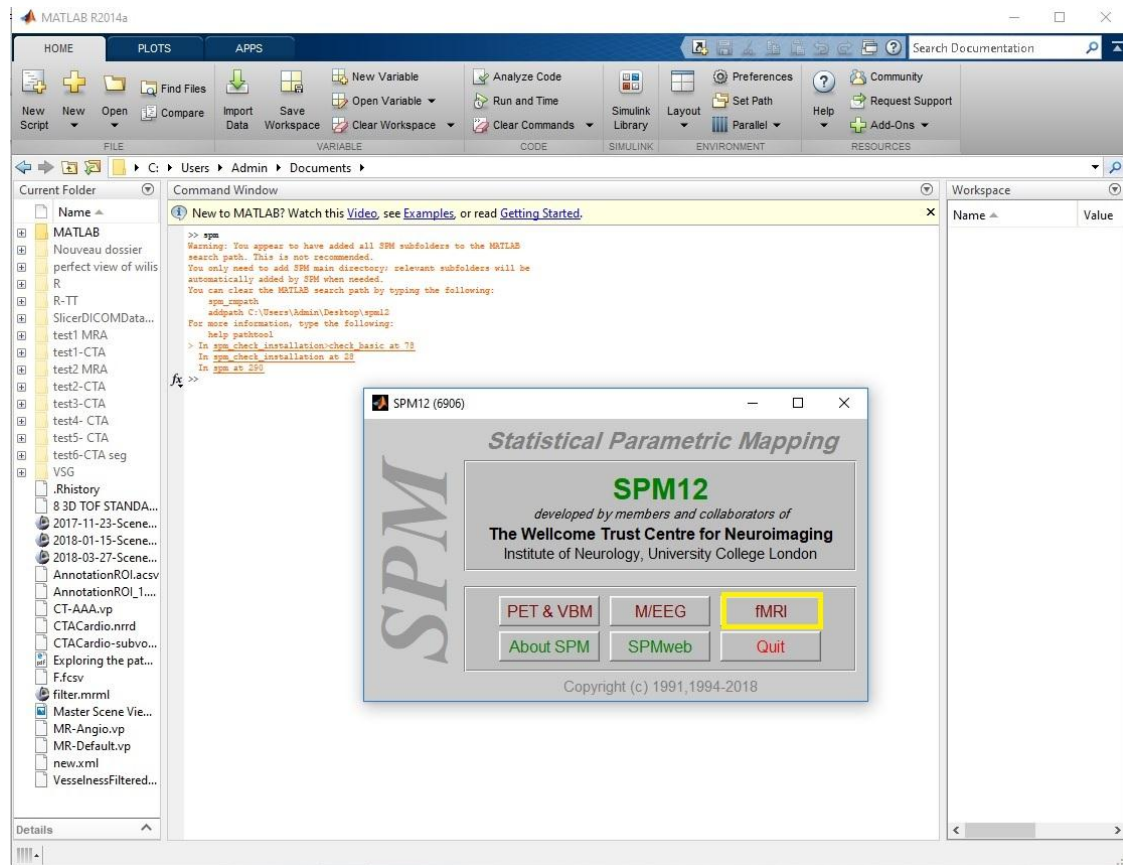
- Spécification du modèle permettant de décrire au mieux les données expérimentales.
- Estimation des paramètres du modèle sur les données traitées.
- Définition et estimation de contrastes par des tests statistiques permettant de déterminer quelles sont les régions significativement activées et détectées par le modèle.
- Visualisation des résultats.

C. Démarche pratique de traitement des images :

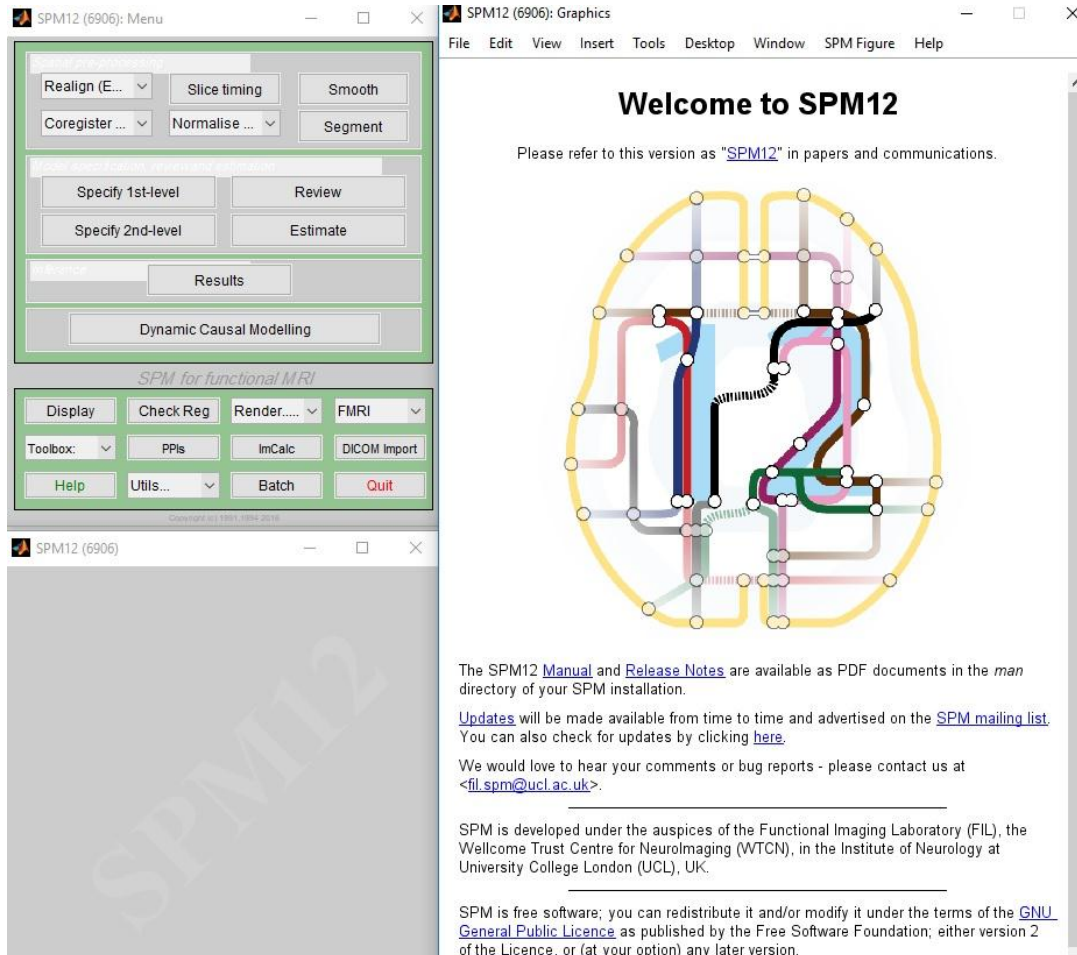
1. Démarrage de SPM sous MATLAB :

Le démarrage de SPM sous MATLAB consiste à suivre les étapes suivantes:

- Ouvrir le logiciel MATLAB, on a utilisé la version **8.3.0.532 (R2014a)**
- Enregistrer SPM version **12** comme commande dans MATLAB à l'aide de la barre [set path]
- Taper [**spm**] dans la fenêtre de commande MATLAB et cliquer sur entrer
- La fenêtre ci-dessous s'affiche sur MATLAB:



Par la suite, il faudrait sélectionner [fMRI] ; une page d'accueil SPM s'affiche étant composée de trois fenêtres:



2. Conversion des données SPM :

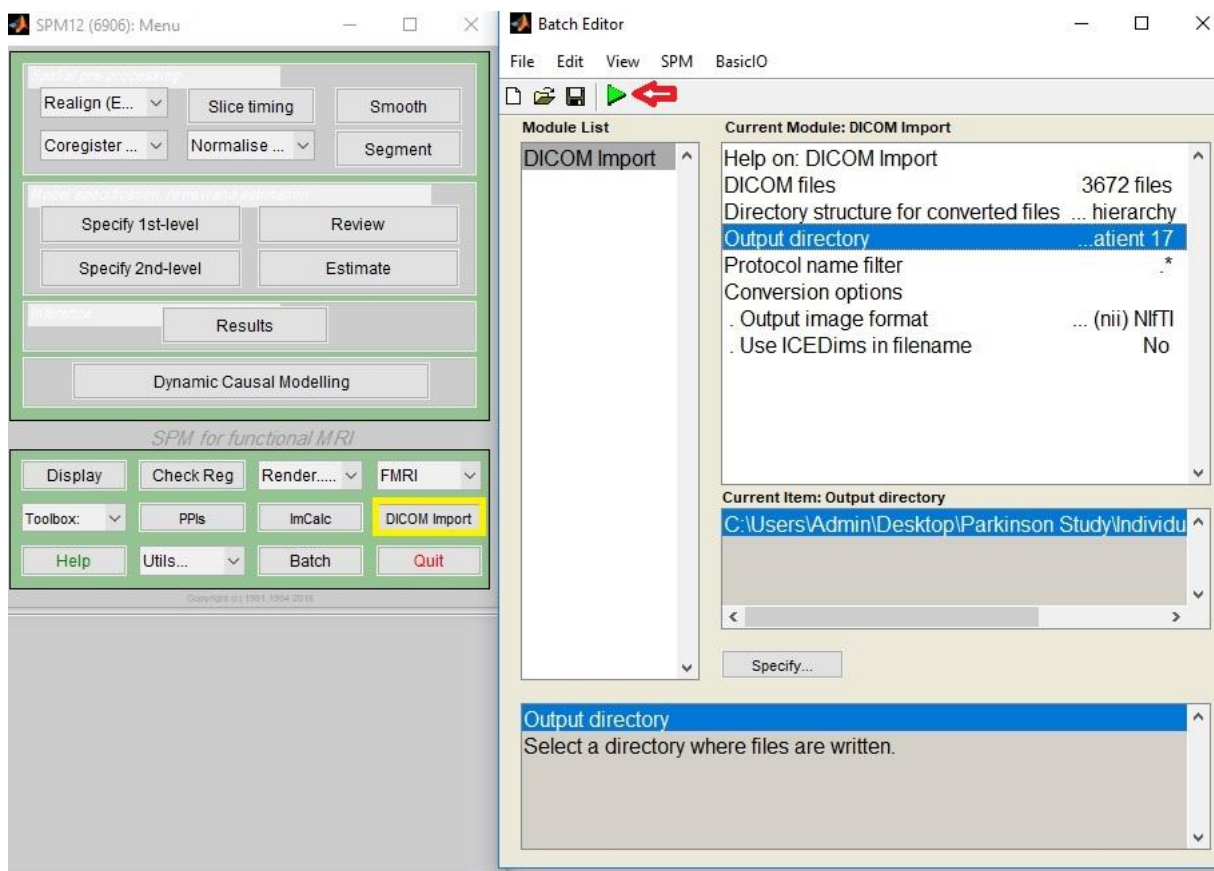
a- Transfert des images :

Les images obtenues par l'IRM sont au format DICOM invisibles dans SPM 12, pour cela on doit les convertir au format ANALYSE visible dans SPM selon la procédure pratique suivante :

- Cliquer sur la boîte à outils DICOM.
- La fenêtre «DICOM files» s'affiche permettant de sélectionner les images à convertir.

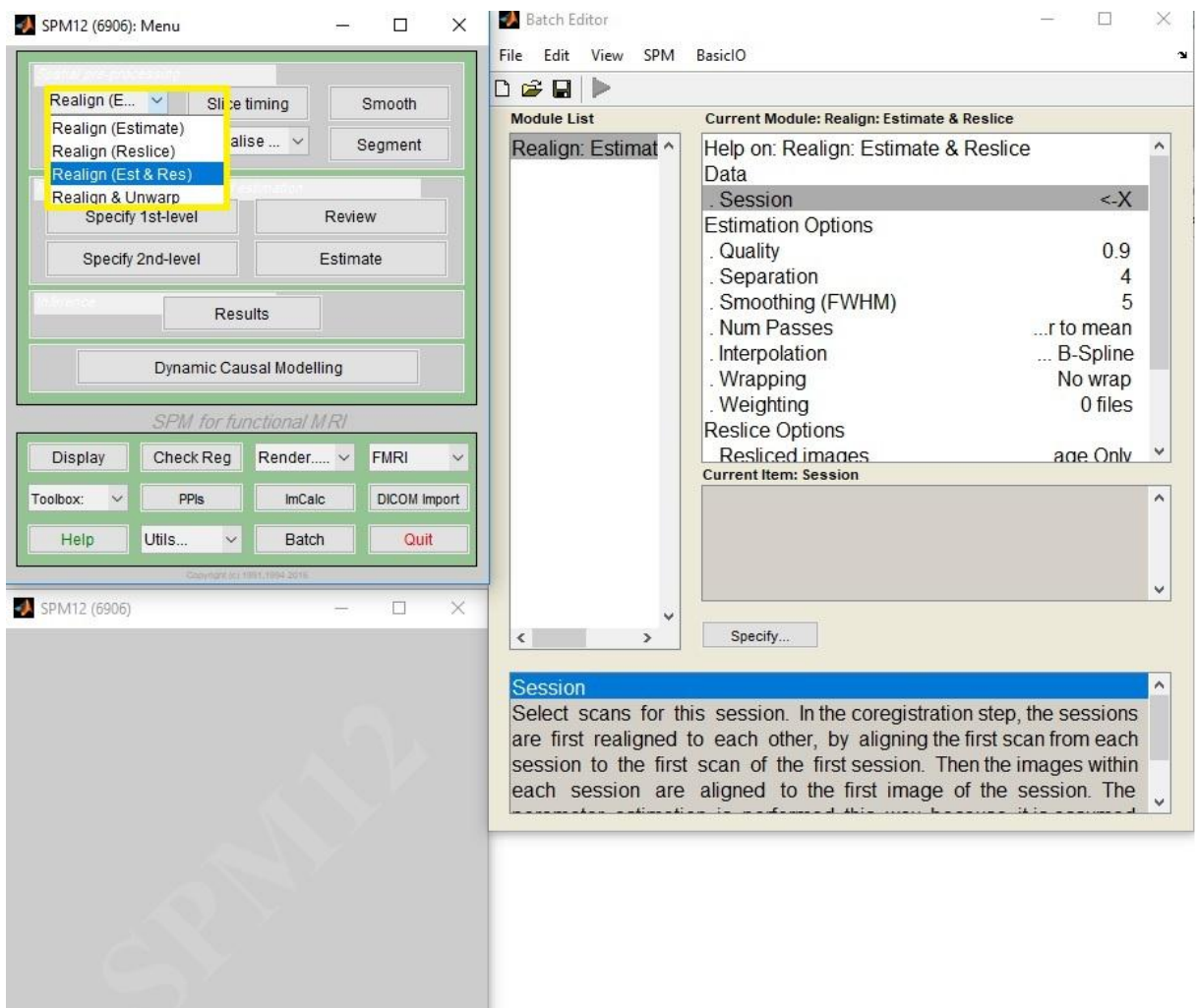
- Placer ces images sélectionnées dans un nouveau dossier créé où les images de forme ANALYSE seront conservées.
- Cliquer sur le bouton «DONE».

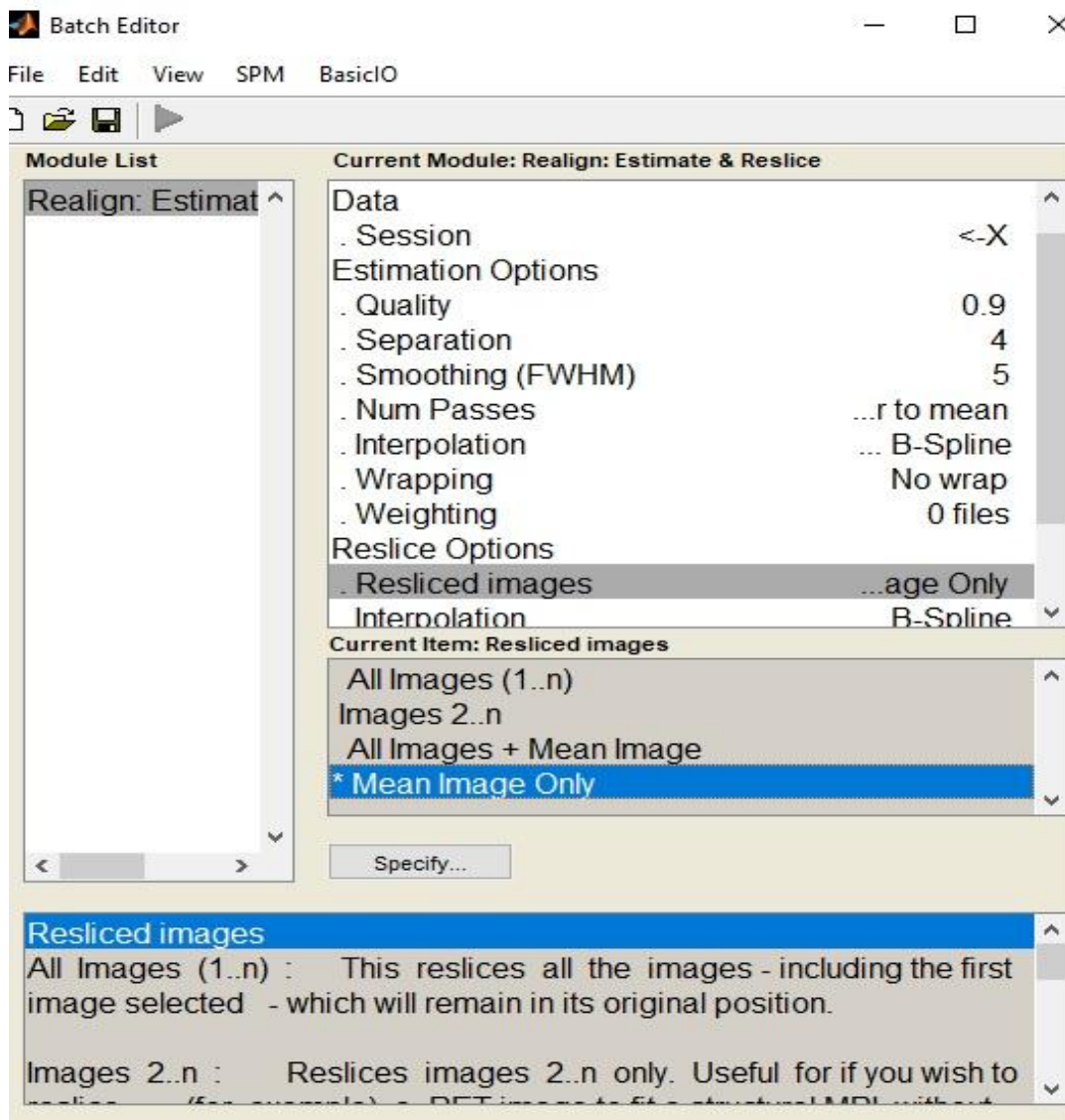
Il est à signaler que dans la fenêtre des commandes MATLAB, des messages seront affichés par défaut correspondant à chaque étape effectuée par SPM 12.



b- Réalignement :

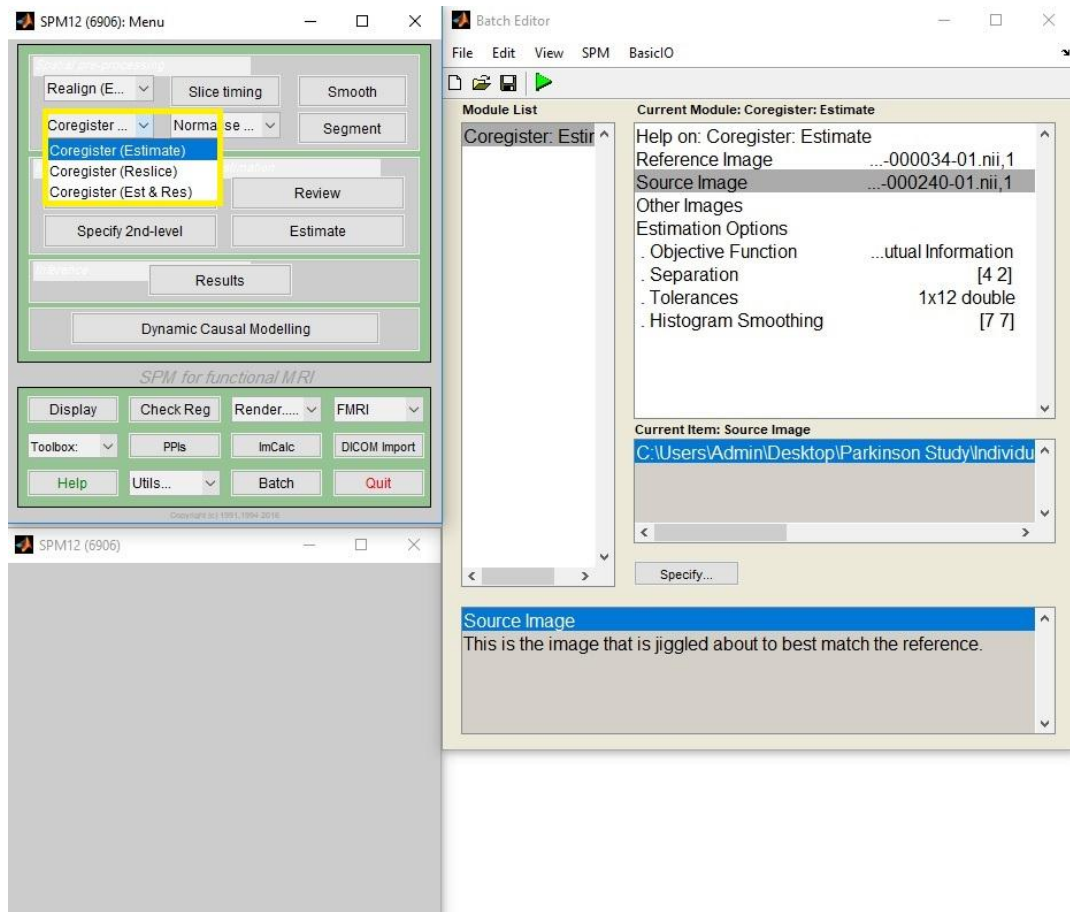
- Cliquer sur [Realign] dans la boîte Spatial Pre-processing.
- Choisir [estimate and reslice].
- Remplir les données nécessaires dans la fenêtre qui s'affiche «Batch Editor»= 108 sessions
- Cliquer sur le bouton vert de démarrage.



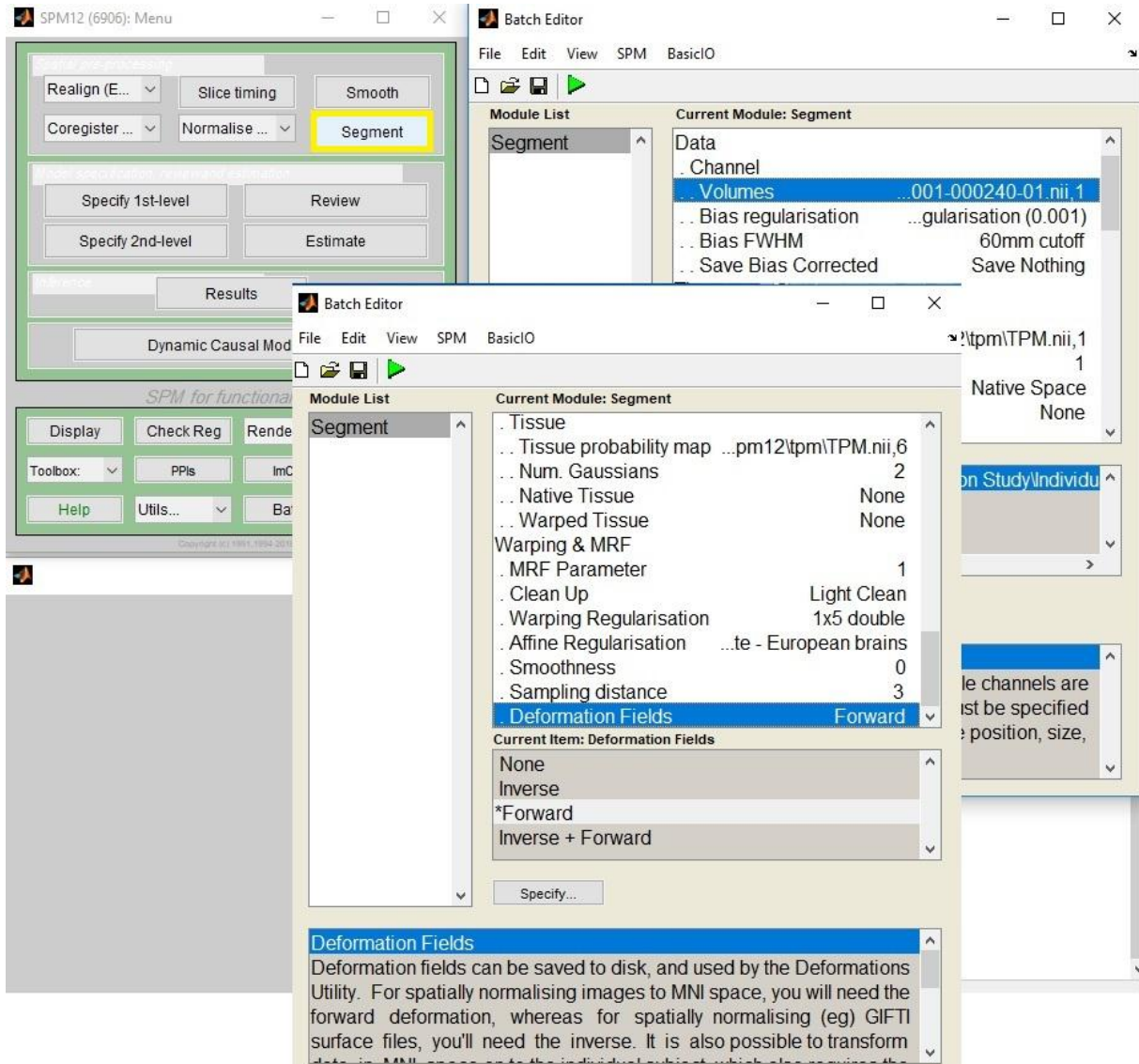


c- Coregistration :

- Cliquer sur [coregister] dans la boîte Spatial Pre-processing
- Choisir [Estimate](#)
- Choisir la première image comme référence dans la fenêtre qui s'affiche [Batch Editor].
- Remplir les données nécessaires= **108sessions**.
- Cliquer sur le bouton vert de démarrage

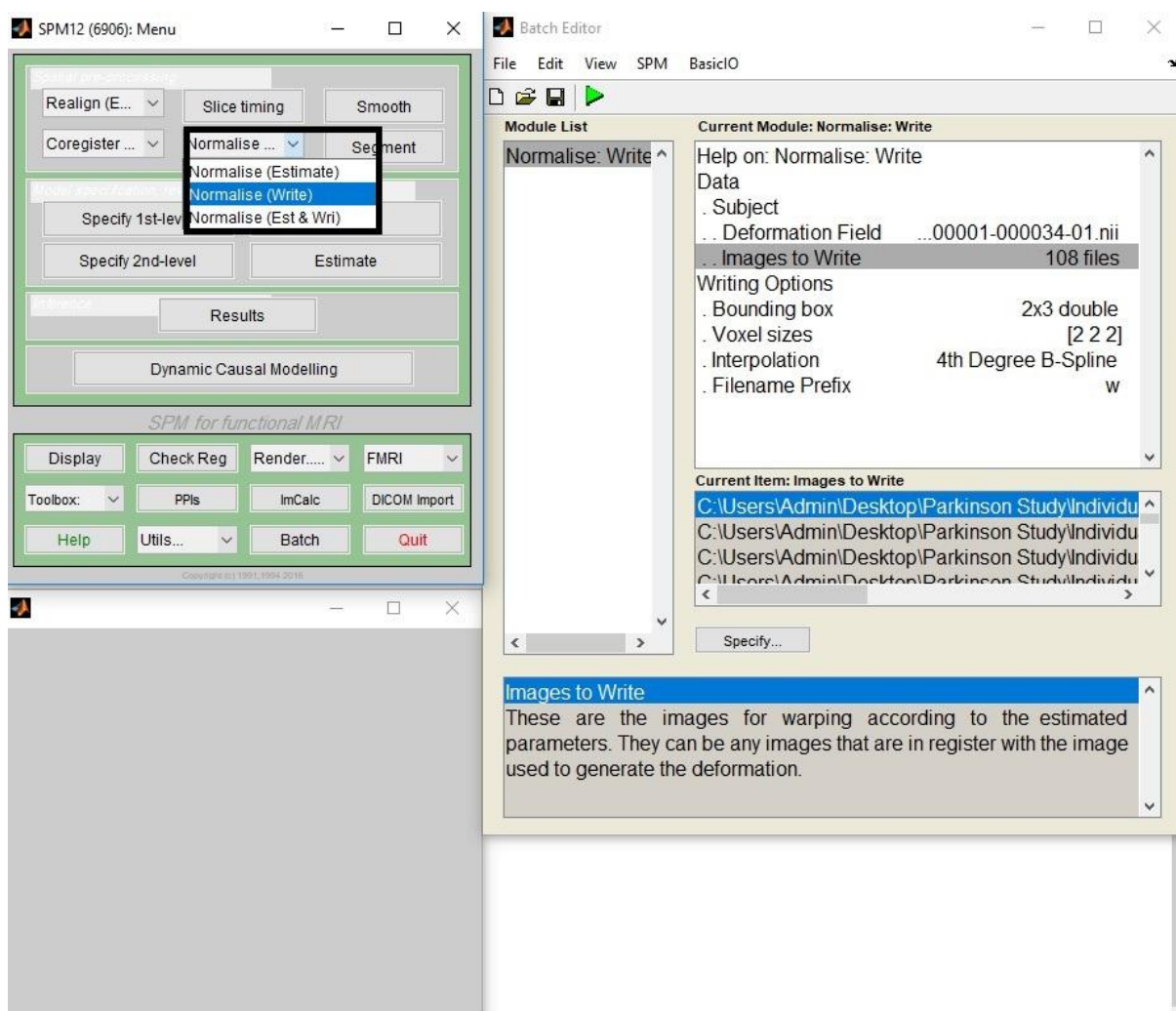


d- Segmentation :

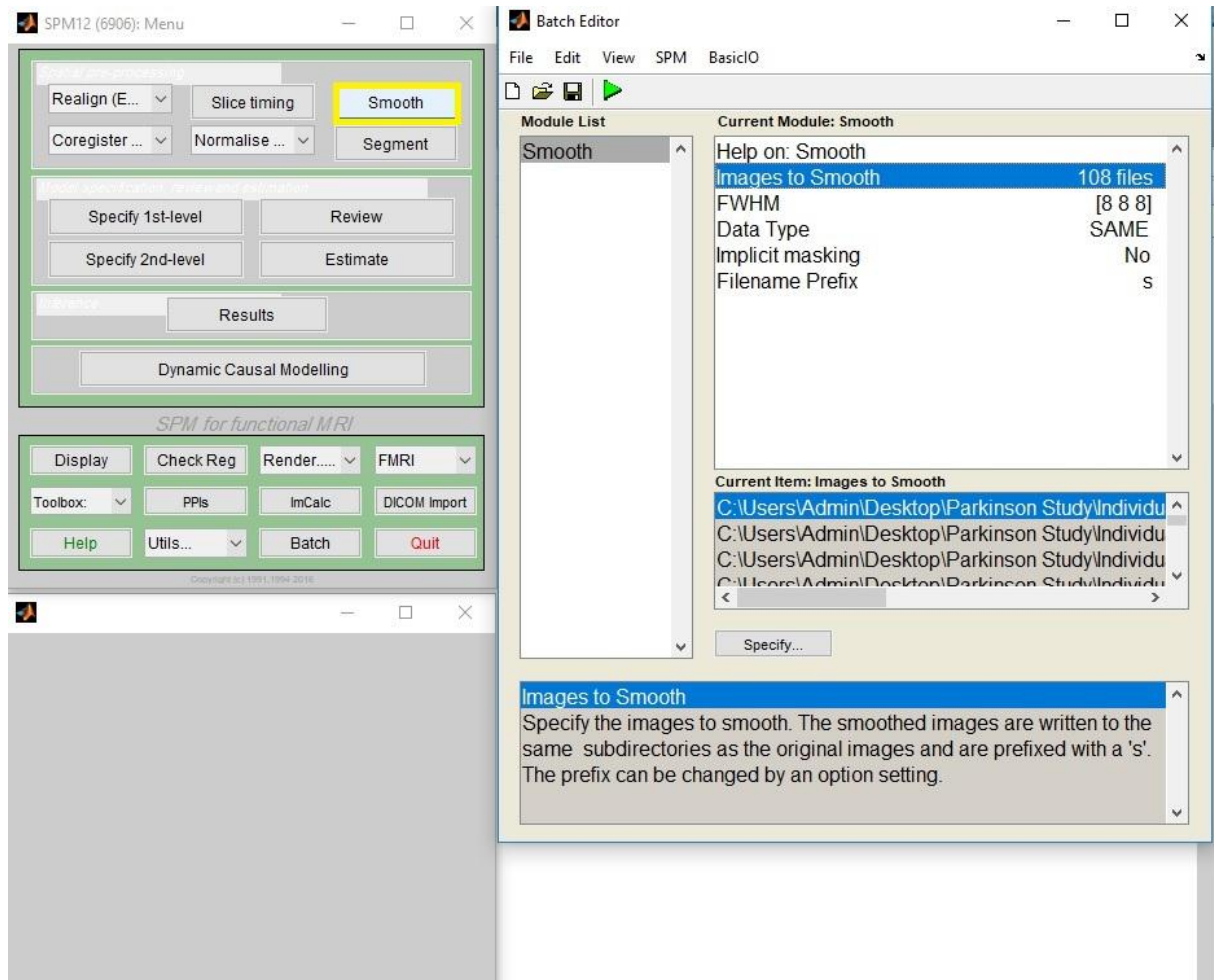


e- Normalisation :

- Cliquer sur [Normalize] dans la boîte Spatial Pre-processing.
- Choisir **Write**.
- Choisir la première image comme référence dans la fenêtre qui s'affiche «Batch Editor».
- Remplir les données nécessaires= **108 sessions**.
- Cliquer sur le bouton vert de démarrage.



f- Smooth ou lissage spatial :



3. Analyse statistique des images :

a- Précision des paramètres d'analyse :

- Cliquer sur {Specify 1st-level} spécification du modèle lors de l'analyse des données dans la boîte Spatial Pre-processing.
- Choisir directory où notre fichier **SPM**. mat sera conservé.
- Choisir l'unité de design exprimée en secondes.
- Interscan = TR : 3 secondes.
- Choisir les images (slices) à analyser.
- Choisir les conditions: dans notre étude, on avait exploré trois conditions, à savoir émotion positive, négative et neutre.

❖ Condition 1 :

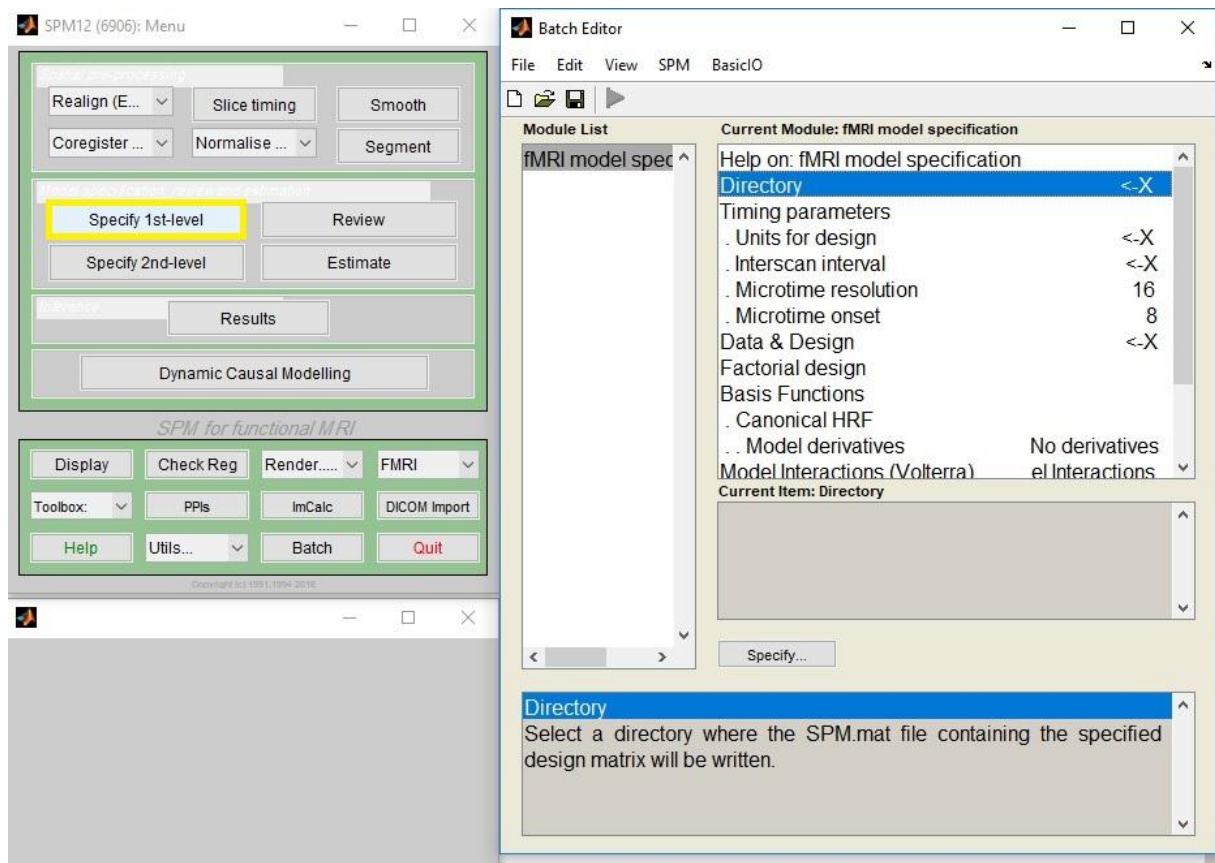
- ✓ **Nom:** positif
- ✓ **Onsets:** 18 162 306
- ✓ **Durations:** 18 secondes

❖ Condition 2 :

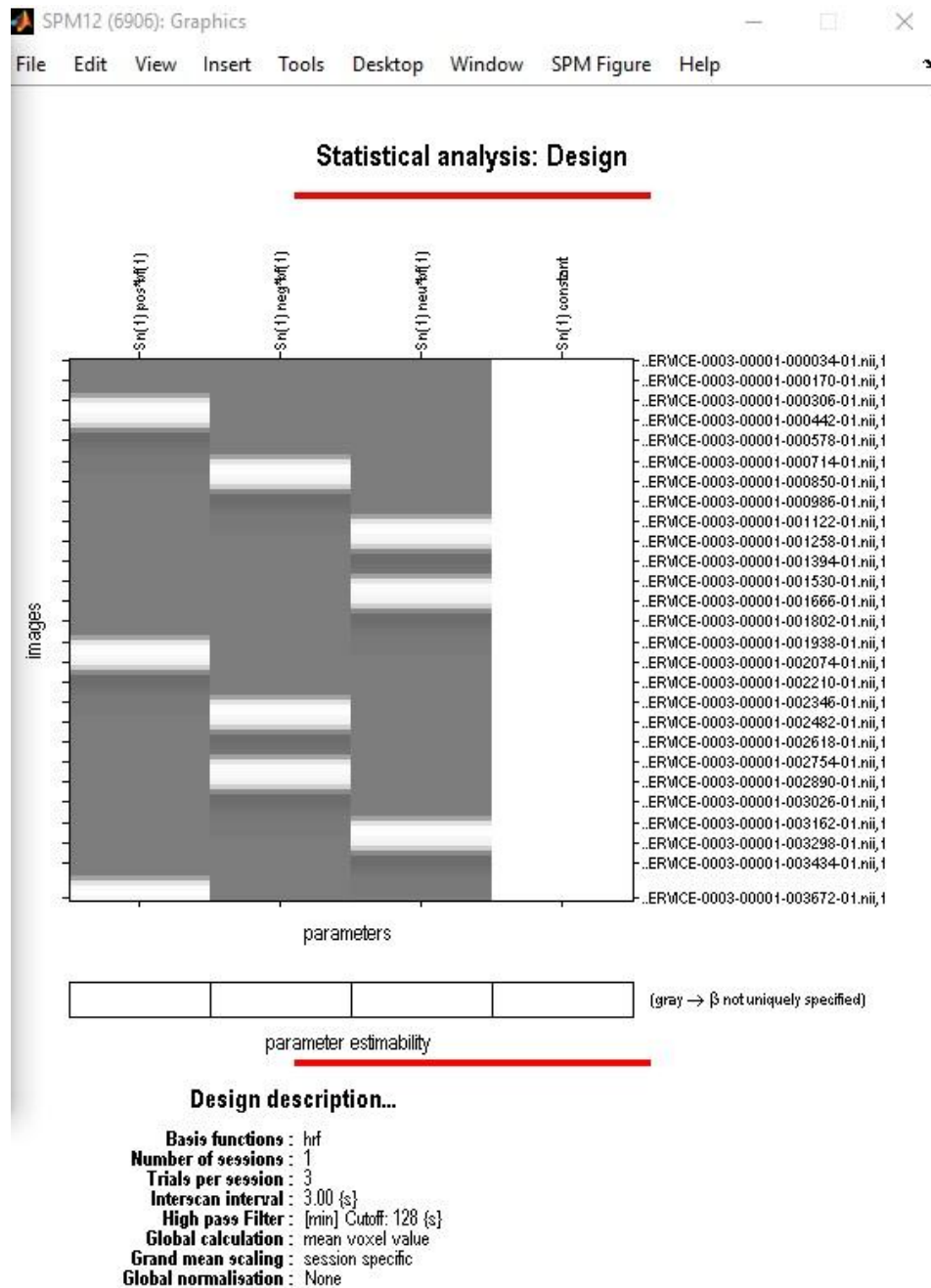
- ✓ **Nom:** négatif
- ✓ **Onsets:** 54 198 234
- ✓ **Durations:** 18 secondes

❖ Condition 3 :

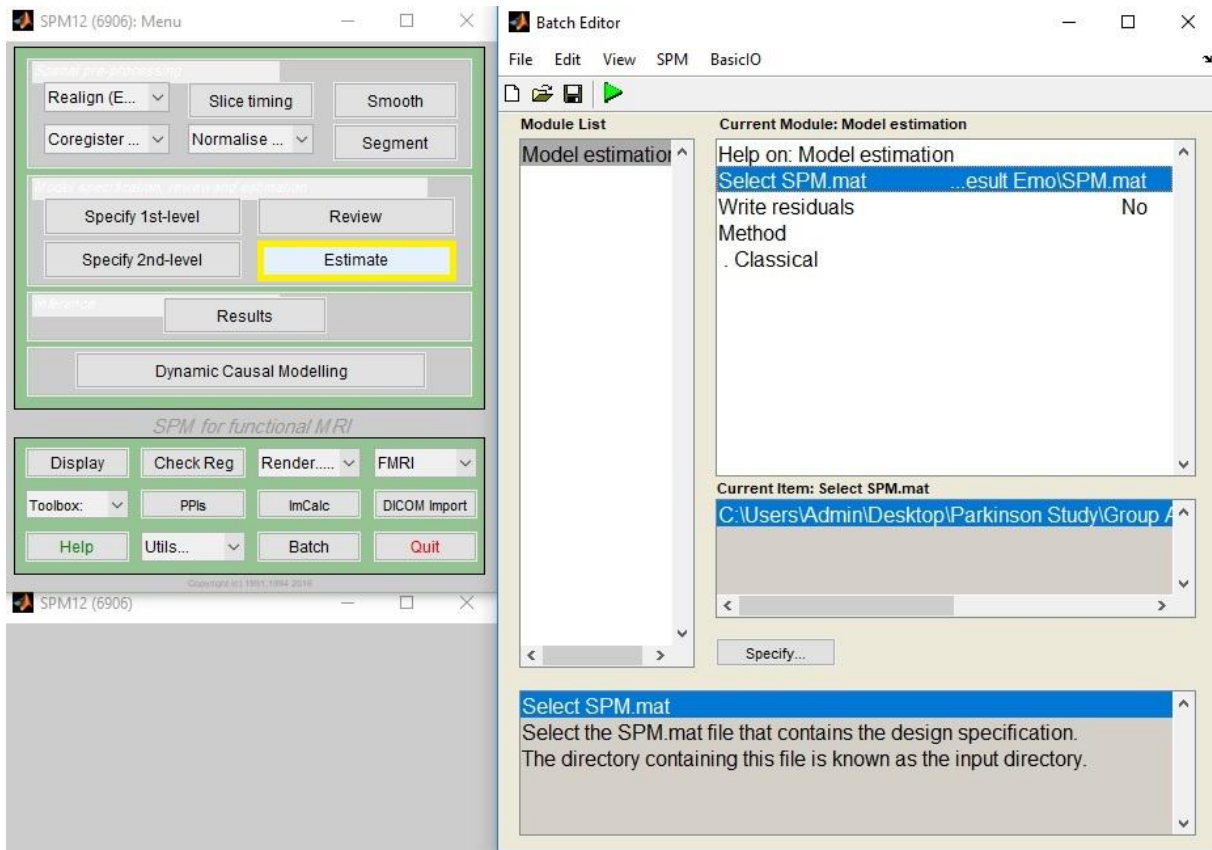
- ✓ **Nom:** neutre
- ✓ **Onsets:** 90 126 270
- ✓ **Durations:** 18 secondes



La fenêtre suivante s'affiche à la fin de cette étape confirmant les résultats de l'analyse statistique et la bonne conduite technique de la procédure du traitement des images :



b- Estimation :



c- Résultat final : Cartographie fonctionnelle cérébrale:

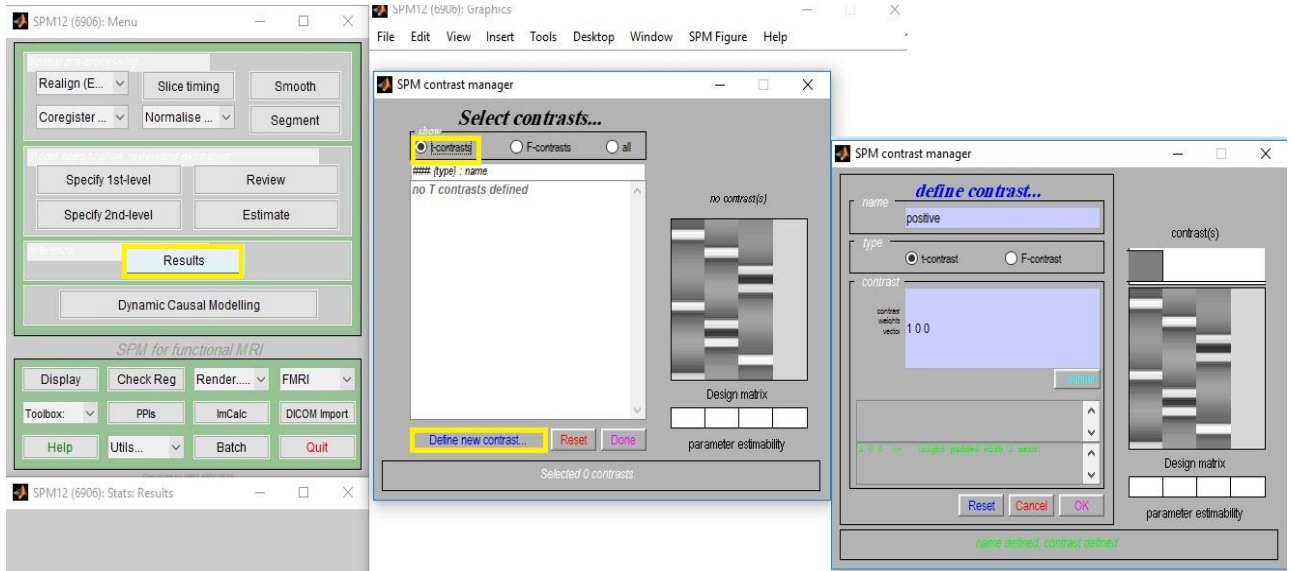
Pour définir un nouveau contraste T,

1. Cliquer sur Results dans la boîte Statisticalinference.
2. Dans la boîte de dialogue Select SPM.mat, sélectionner le fichier SPM.mat obtenu à l'issue de l'estimation des paramètres du modèle.
3. Dans la fenêtre SPM contrast manager, cliquer sur t-contrasts.
4. Cliquer sur Define new contrast.
5. Dans la boîte de dialogue define contrast qui s'ouvre,

{Entrer un nom pour le nouveau contraste dans la case name (Exemple d'une condition)}

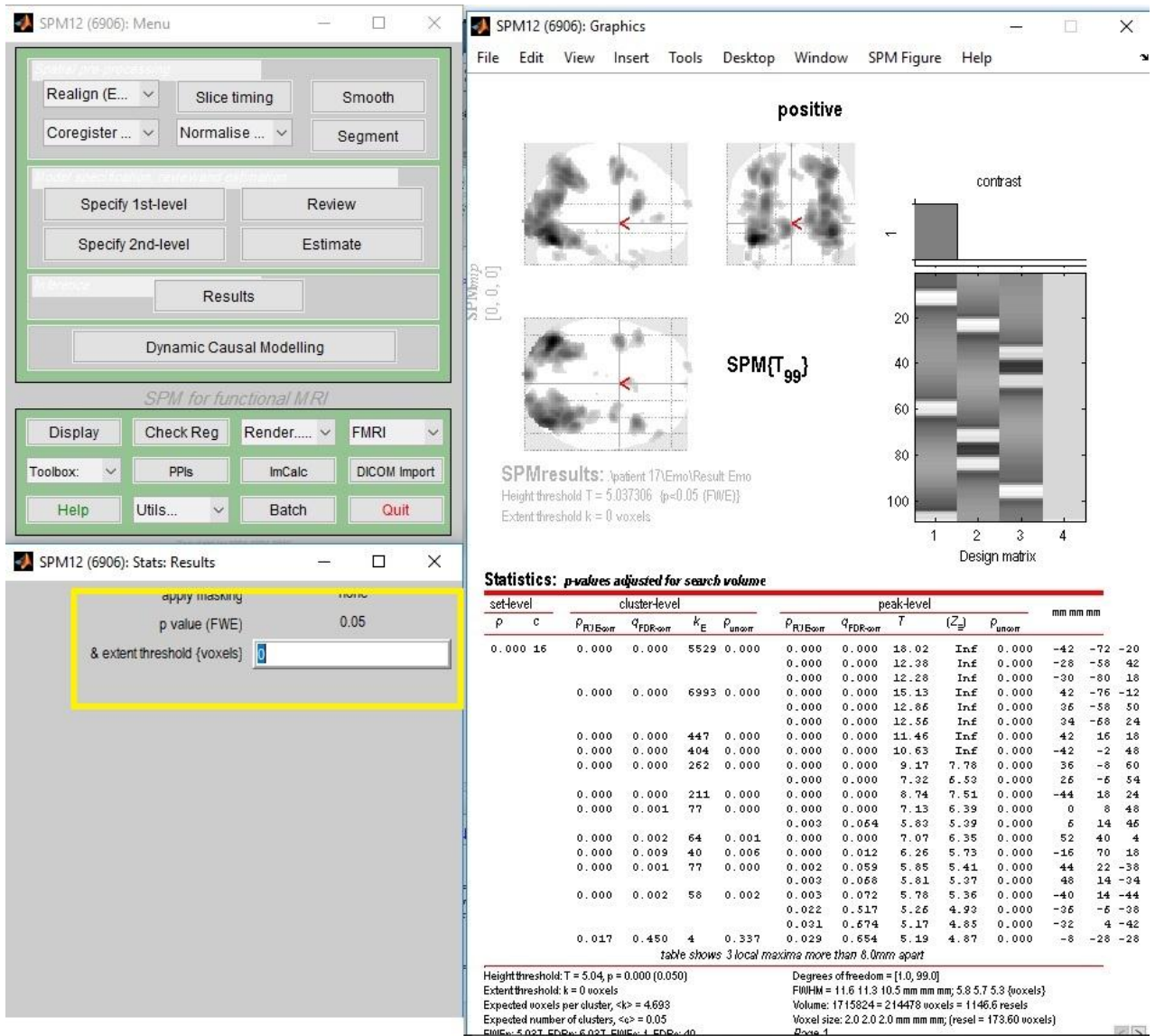
{ Entrer dans le cadre contrast weights vector la combinaison linéaire de paramètres à tester, sous forme d'un vecteur= 0 0 1

6. Cliquer sur OK

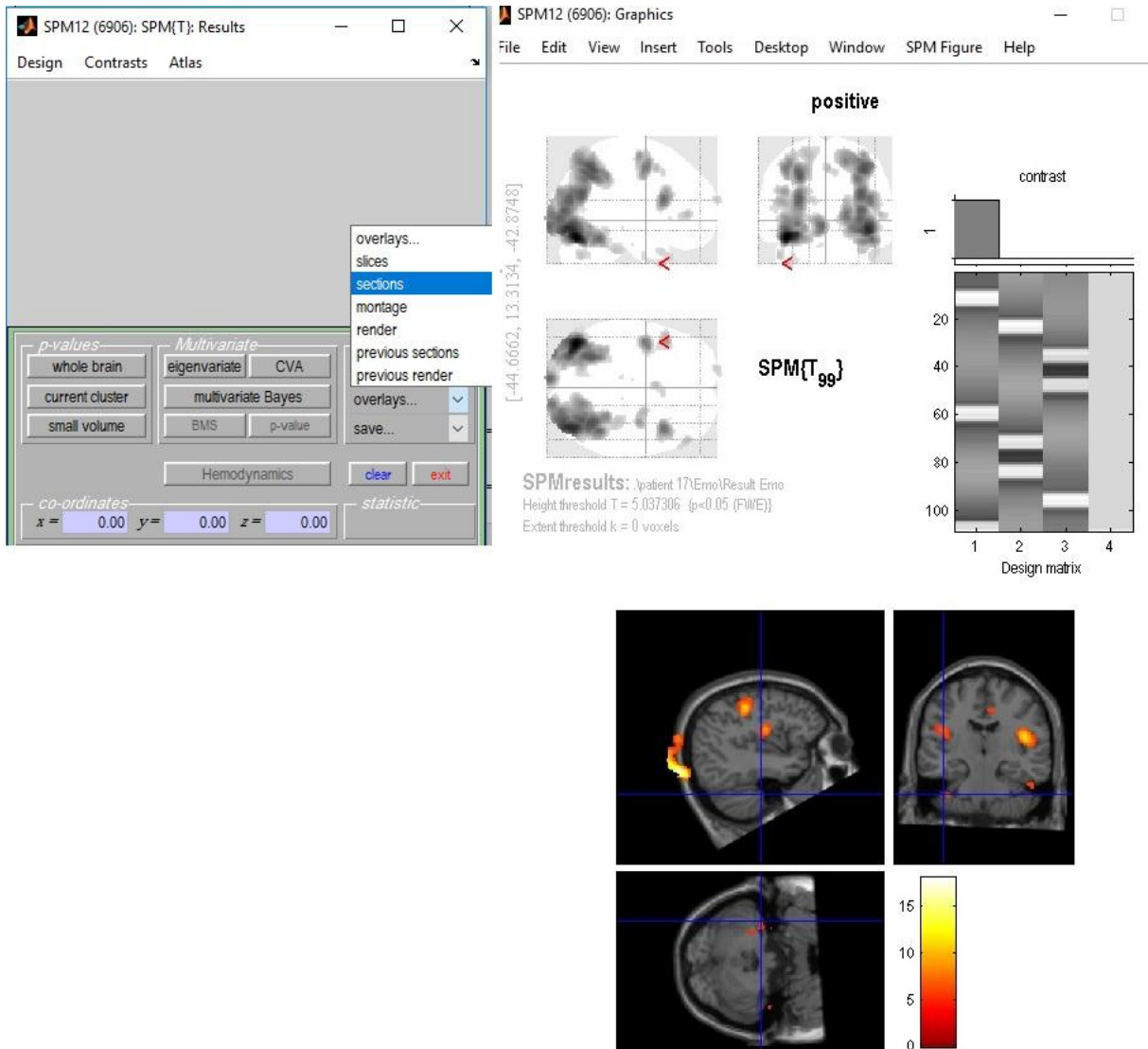


Après cette étape, on arrive à l'estimation de contraste Pour se faire, on doit répondre aux questions suivantes:

1. Mask with other contrast(s), en général répondre NO
2. Corrected height threshold, répondre YES ou NO suivant le cas ; dans notre cas, on a répondu par "NONE".
3. Choisir une valeur de seuil ; on a choisi $p=0,01$.



Enfin, on arrive à la dernière étape de traitement des images par le logiciel SPM 12 qui est la visualisation des cartes d'activations cérébrales, où on remarque une différence de couleur entre les zones activées et la totalité du volume cérébral avec une échelle d'intensité de couleur située juste à gauche de la fenêtre:



V. Evaluation des activations cérébrales :

L'évaluation quantitative des activations IRMf-BOLD est basée sur le principe d'attribution d'un "score" quantitatif selon l'importance de l'activation observée au niveau cérébral. Ce score est attribué par trois experts en IRMf-BOLD et le score moyen est retenu pour chaque cerveau de patient aussi bien pour l'activation cérébrale globale que pour chaque unité anatomique évaluée. Ces scores sont bien attribués dans chaque type d'émotion testée, à savoir l'émotion positive, négative et neutre.

Ainsi, pour l'activation cérébrale globale chez chaque patient, l'attribution du score d'activation a été faite comme suit :

- Score 5 : cerveau hautement activé.
- Score 4 : cerveau bien activé.
- Score 3 : cerveau moyennement activé.
- Score 2 : cerveau faiblement activé.
- Score 1 : cerveau très faiblement activé.
- Score 0 : cerveau non activé.

De même, chez chaque patient on a attribué un score d'activation pour chaque entité anatomique d'intérêt selon la méthodologie suivante :

- Score 10 : unité très activée ou hautement activée.
- Score 8 : unité bien activée.
- Score 6 : unité moyennement activée.
- Score 4 : unité faiblement activée.
- Score 2 : unité très faiblement activée.
- Score 0 : pas d'activation au sein de la région étudiée.

VI. Analyse statistique quantitative :

L'analyse statistique des données quantitatives obtenues lors de l'évaluation des activations est exprimée par chaque type d'émotion et est achevée en utilisant l'analyse de variance (ANOVA). Le seuil de différence significative est fixé au standard d'une probabilité d'erreur de 5% soit P inférieur à 0,05.

Ainsi, pour chaque patient la carte individuelle d'activation est obtenue et calculée pour permettre d'apprécier le niveau d'activation provoquée par chaque type d'émotion (positive, négative, neutre).

Ensuite, les activations cérébrales globales générées par deux types d'émotions (positive versus négative, positive versus neutre et négative versus neutre) ont été comparées. Le résultat a été considéré comme significatif pour un P inférieur à 0,05.

Pareillement, le score d'activation produit par chaque type émotion (positive, négative ou neutre) a été calculé dans chacune des régions anatomiques sous tendant les différents circuits émotionnels. Le résultat a été considéré comme significatif pour un P inférieur à 0,05

Résultats

I. Résultats Cliniques :

Notre population comprend 08 hommes et 10 femmes, d'un âge moyen de 61 ans avec des extrêmes de 45 et 83 ans. Tous nos patients étaient scolarisés pour une durée minimale de 05 ans. Par ailleurs, trois de nos patients avaient atteint un niveau supérieur d'études. **Le tableau I** résume les données épidémiologiques et cliniques des patients inclus dans notre série.

Trois de nos patients avaient un antécédent d'hypertension artérielle, deux d'entre eux ont été opérés pour un adénome prostatique et trois d'entre eux avaient un antécédent familial de MP. Dans notre série, la durée moyenne d'évolution de la maladie était de 5,4 ans (Extrêmes : 11 mois - 12 ans).

La classification de la gravité de la MP a été basée sur le score de Hoehn et Yahr (Hoehn and Yahr 1967). Selon cette classification, deux de nos patients ont été classés stade I, six en stade II et dix en stade III.

Tableau I : Tableau résumant les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des malades de notre série.

Cas	Age (ans)	Sexe	Histoire familiale de MP	Durée des symptômes (années)	Stade de Hoehn et Yahr	Traitement
1	65	M	Oui	11	III	L-dopa+THC
2	63	F	Non	2	II	L-dopa
3	60	F	Oui	6	III	L-dopa+THC
4	60	F	Non	7	III	L-dopa + THC + Piribedil
5	54	F	Non	1	I	L-dopa
6	83	M	Non	4	II	L-dopa + THC
7	49	M	Non	2	II	L-dopa + THC
8	69	F	Non	1	II	L-dopa
9	56	M	Non	12	III	L-dopa + Piribedil
10	65	M	Non	3	II	L-dopa
11	79	F	Non	3	III	L-dopa
12	63	M	Oui	4	III	L-dopa
13	62	F	Non	6	III	L-dopa + Piribedil
14	50	M	Non	8	III	L-dopa+ Piribedil
15	45	M	Oui	4	I	L-dopa
16	66	F	Non	10	III	L-dopa + THC + Piribedil
17	56	F	Non	2	II	L-dopa
18	57	F	Non	8	III	L-dopa

F: Féminin

M: Masculin

L-dopa: Levodopa

THC: Trihexyphenidyle chlorhydrate.

II. Résultats d'IRMf :

Pour les résultats d'IRMf, différentes structures cérébrales impliquées dans les circuits émotionnels ont été activées durant le test émotionnel, notamment le cortex temporo-occipital, l'insula, le cortex orbito-frontal, le cingulum, les ganglions de la base, et le cortex pariétal.

On avait noté différents niveaux d'activation selon le stimulus émotionnel. Ainsi, les émotions positives étaient le type d'émotion activant un volume important des différentes aires cérébrales impliquées dans les processus émotionnels chez tous les patients. Toutefois, l'importance de l'activation diminue significativement avec les émotions neutres et encore plus avec les émotions négatives.

L'évaluation quantitative de l'activation cérébrale globale induite par les émotions positives, neutres et négatives est présentée dans **la figure 14**. Le score global d'activation est plus important pour les émotions positives que pour les émotions neutres ou négatives. Les résultats de l'IRMf montrent que plusieurs régions cérébrales impliquées dans les processus émotionnels étaient nettement activées par les émotions positives alors que très peu de ces régions l'ont été par les émotions négatives (**Figure 15**).

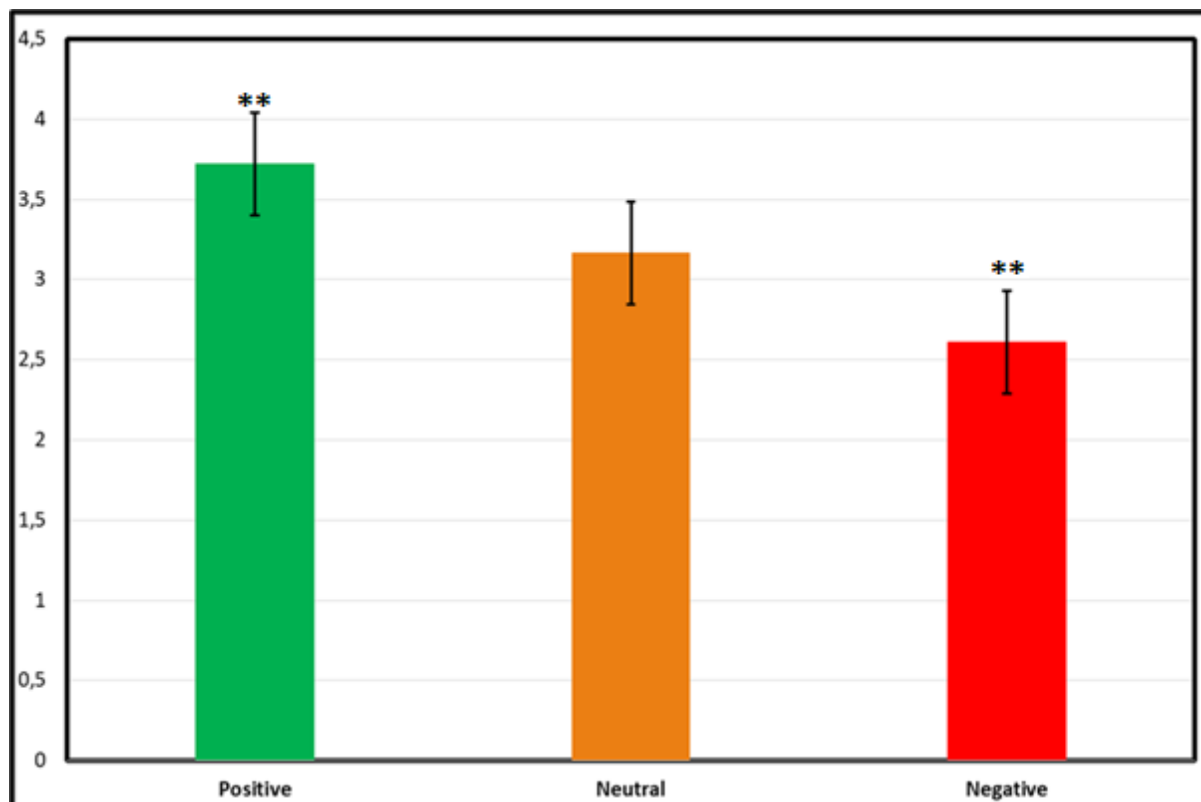


Figure 14 : Activation cérébrale globale générée par les émotions positives, neutres et négatives chez le groupe de malades parkinsoniens étudié. Les barres histogrammes représentent les scores d'activations, et les barres d'erreurs représentent l'erreur standard.

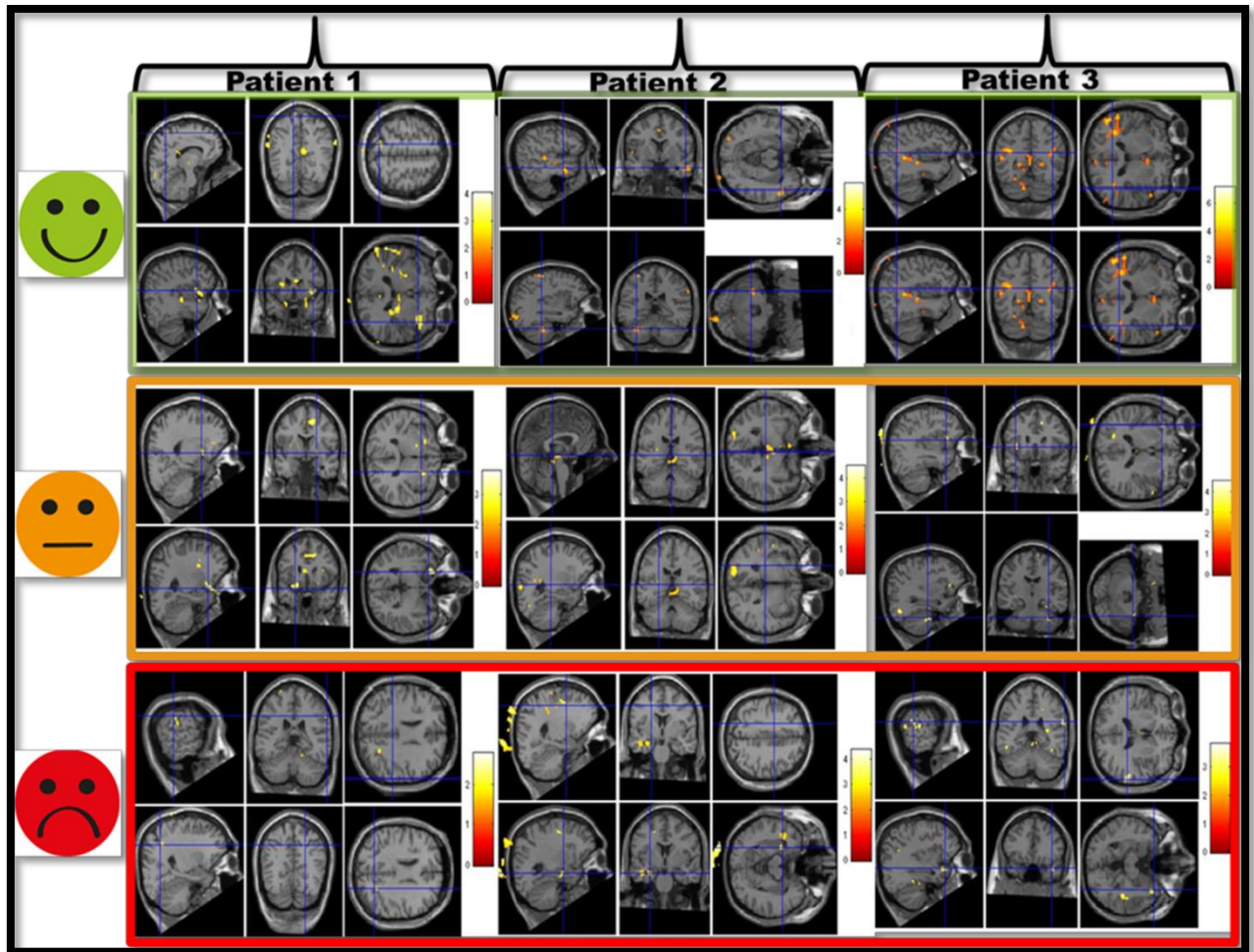


Figure 15 : Résultats d'IRMf du test émotionnel chez trois de nos patients montrant que les émotions positives activent un large volume d'aires cérébrales comparativement aux émotions neutres et négatives.

Le score d'activation a été aussi évalué pour chaque aire cérébrale activée, à savoir le cortex préfrontal, le cortex orbito-frontal, le cortex pariéto-occipital, le cortex temporal inférieur, le cingulum, l'insula, l'hippocampe, le thalamus et les ganglions de la base. La **figure 16** montre les niveaux d'activation induits par les trois types d'émotion (positive, neutre ou négative) dans chaque région anatomique d'intérêt. En effet, le niveau d'activation résultant des émotions positives est le plus important dans toutes les aires cérébrales impliquées dans les processus émotionnels, comparativement aux émotions neutres et négatives.

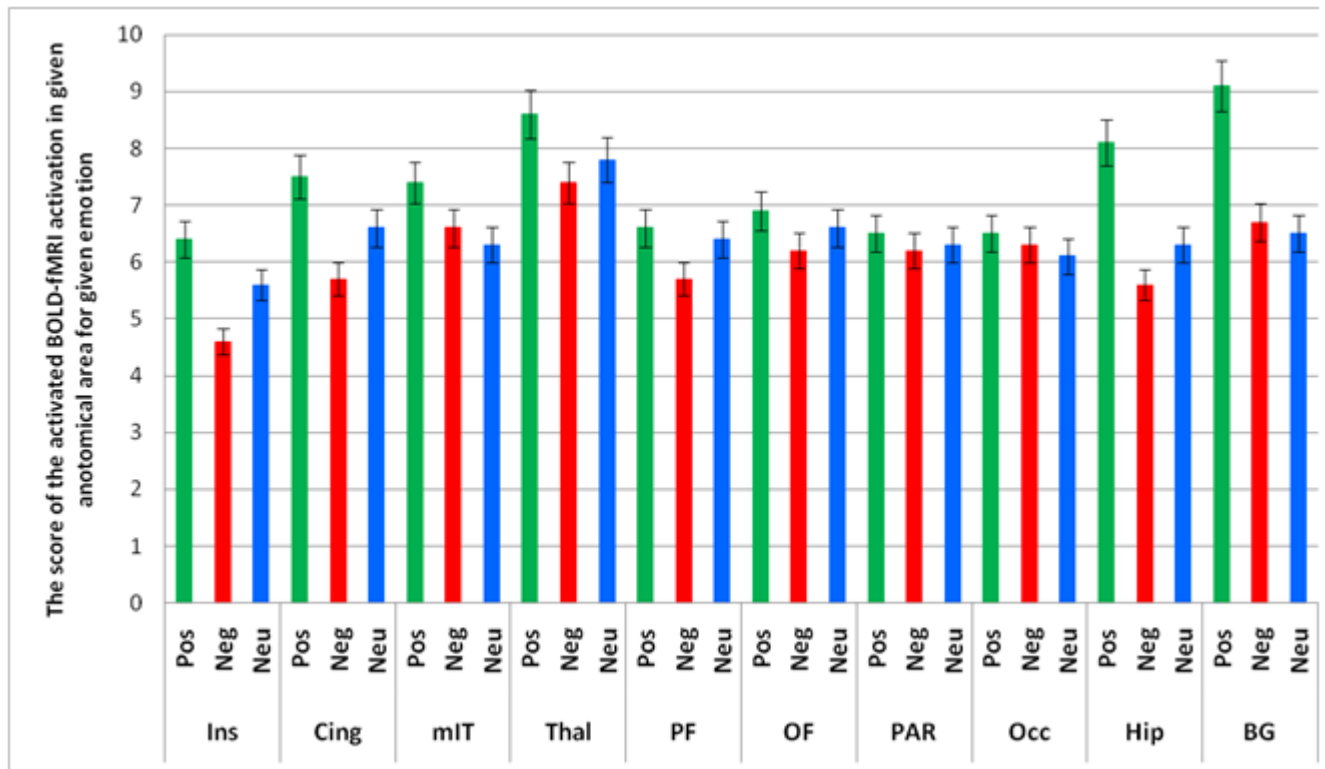


Figure 16 : Score d'activation IRMf-BOLD dans chaque région anatomique d'intérêt pour chaque type d'émotion étudiée (positive, négative et neutre).

Ins: Insula, **Cing:** cortex cingulaire, **MIT:** cortex temporal moyen et inférieur, **Thal :** Thalamus, **PF:** cortex préfrontal, **OF:** cortex orbito-frontal, **PAR:** cortex pariétal, **Occ:** cortex occipital, **Hip:** hippocampe, **BG:** ganglions de la base

III. Résultats de l'analyse statistique :

L'analyse statistique ANOVA du niveau d'activation globale engendrée par chaque type d'émotion (positive, neutre et négative) a montré des différences significatives, plus particulièrement entre les effets des émotions positives et négatives.

Ainsi, l'analyse statistique quantitative a montré une différence significative entre le niveau d'activation cérébrale globale associé aux émotions positives versus émotions négatives avec un $P = 0,037$ ($P < 0,05$). Cependant, la comparaison des émotions positives versus émotions neutres et émotions négatives versus émotions neutres était non significative avec un P de 0,227 et 0,206 ($P > 0,05$) respectivement.

Par ailleurs, le niveau d'activation produit par les trois types d'émotion (positive, neutre ou négative) a été significativement différent dans certaines régions anatomiques, à savoir l'insula, l'hippocampe, le cortex cingulaire et les ganglions de la base. Le **tableau II** montre ces différents résultats d'activation.

Tableau II : Différences d'activation produites par les émotions positives, négatives et neutres dans l'insula, l'hippocampe, le cingulum et les ganglions de la base.

	Ins			Hip			Cing			BG		
	Pos	Neg	Neu	Pos	Neg	Neu	Pos	Neg	Neu	Pos	Neg	Neu
Pos	○			○			○			○		
Neg	0,013**	○		0,001**	○		0,028**	○		0,001**	○	
Neu	0,049**	0,031**	○	0,001**	0,021**	○	0,051**	0,043**	○	0,001**	0,053**	○

Pour le cortex préfrontal et le thalamus, les activations produites par les émotions positives et négatives étaient significativement différentes alors ces niveaux d'activations n'étaient pas si différents en comparant les émotions positives et neutres ou encore les émotions négatives et neutres (**Tableau III**).

Tableau III : Différences d'activation produites par les émotions positives, négatives et neutres dans le thalamus et le cortex préfrontal.

	Thal			PF		
	Pos	Neg	Neu	Pos	Neg	Neu
Pos	○			○		
Neg	0,036**	○		0,047**	○	
Neu	0,13	0,27	○	0,21	0,06	○

Enfin, les activations produites par les différentes émotions (positives, neutres et négatives) n'étaient pas différentes dans les autres régions anatomiques testées, à savoir le cortex orbito-frontal, pariéto-occipital et la région temporale interne (**Tableau IV**).

Tableau IV : Comparaison du niveau d'activation produit par les émotions positives, négatives et neutres dans le cortex orbito-frontal, temporal moyen et pariéto-occipital.

	PAR			mIT			OF			Occ		
	Pos	Neg	Neu	Pos	Neg	Neu	Pos	Neg	Neu	Pos	Neg	Neu
Pos	○			○			○			○		
Neg	0,31	○		0,11	○		0,072	○		0,41	○	
Neu	0,63	0,58	○	0,09	0,68	○	0,18	0,33	○	0,22	0,53	○

Discussion

I. MP et troubles émotionnels :

La maladie de Parkinson (MP) est une affection neurodégénérative caractérisée par une perte sévère et irréversible de la fonction des cellules neuronales dopaminergiques au sein de la substance noire compacte, entraînant ainsi un dysfonctionnement des structures striatales innervées par ces neurones. La traduction clinique de ce dysfonctionnement neuronal se manifeste par des troubles moteurs tels que les tremblements, la rigidité, la bradykinésie et l'instabilité posturale ainsi que de troubles cognitifs (Hoehn et Yahr, 1967; Wieser et al., 2006). Bien que ces signes puissent être considérés comme la vitrine de cette pathologie, il est de plus en plus admis que le diagnostic de MP peut être précédé et accompagné par des troubles non moteurs, notamment neuropsychiatriques et émotionnels (Svenningsson et al., 2012 ; Weintraub et Burn, 2011 ; Wieser et al., 2006 ;).

Les travaux d'Ekman (Ekman, 1993 ; Ekman, 2000 ; Ekman, 2009) ont confirmé les premières suggestions de Darwin à propos de l'universalité des émotions. L'expression faciale est l'aspect fondamental de la classification des émotions de bases. Ceux-ci régissant nos comportements sociaux, il est donc fondamental que nous soyons en mesure de les percevoir et/ou de les exprimer sans difficulté.

Cependant, malgré le fait que la plupart des études réalisées sur les émotions dans la MP ont été axées sur l'expression faciale (Ekman, 1993 ; Ekman, 2000 ; Ekman, 2004), plusieurs autres composantes permettant l'expression émotionnelle ont été sujettes à des travaux crédibles ; l'expression vocale (notamment la prosodie) fait partie de celles-ci.

Bien que durant ces 20 dernières années un intérêt manifeste croissant ait été accordé aux troubles émotionnels survenant lors de la MP, la majorité des études rapportées dans la littérature sont basées sur les tests cognitifs et comportementaux cliniques (Lawrence et al., 2007 ; Lotze et al., 2009 ; Pell et Leonard, 2005; Suzuki et al., 2006). Quelques études ont exploré l'émotion dans la MP en utilisant l'IRMf (Lotze et al., 2009 ; Wabnegger et al., 2015). En plus, ces différentes études en imagerie se sont focalisées sur une seule émotion ou un seul type d'émotion (Ricciardi et al., 2017 ; Schienle et al., 2015). **Notre travail a le mérite d'avoir inclut plusieurs images en vue d'étudier les différents aspects d'émotions positives, neutres et négatives.**

Par ailleurs, l'atteinte motrice liée à la MP a longtemps constitué un biais important lors des travaux ayant eu pour objectifs de déterminer l'implication de la MP dans les troubles émotionnels (Ricciardi et al., 2015). Ainsi, certaines questions demeurent troublantes et difficiles à trancher, comme par exemple comment faire la distinction entre l'effet de l'amimie parkinsonienne et une expression faciale émotionnelle altérée? Ou encore comment distinguer l'effet de la dysarthrie hypokinétique et l'hypophonie d'une expression émotionnelle vocale troublée?

Enfin, concernant spécifiquement les émotions négatives, il est assez difficile de savoir si la MP entraîne un déficit émotionnel sélectif ou global car la majorité des travaux s'intéressant au sujet traitent en général les émotions dans leur globalité, utilisent des tests cliniques très variables d'une étude à l'autre et visent enfin des objectifs assez différents (Argaud et al., 2018 ; Ekman, 2004 ; Ricciardi et al., 2015).

De nos jours, les méthodes d'investigations cliniques et paracliniques (IRMf et EEG) étant de plus en plus pertinentes, des avancées majeures ont pu être réalisées concernant la compréhension des troubles émotionnels dans la MP.

II. Bases physiopathologiques de la MP et des émotions :

Le point focal de la physiopathologie de la MP est la perturbation du système dopaminergique nigrostriatal. Cependant, d'autres systèmes impliquant la dopamine ou non peuvent en être responsables avec une sévérité moindre.

Dans le SNC, le plus grand nombre de neurones dopaminergiques est localisé dans le mésencéphale au niveau de la substantia nigra pars compacta. La perte neuronale à ce niveau entraîne une dénervation dopaminergique proportionnelle du striatum. Ce dernier fait partie intégrante des NGC jouant un rôle central dans l'élaboration des mouvements.

Le striatum reçoit une innervation massive de l'ensemble du cortex cérébral, du thalamus intralaminaire, de l'hippocampe et de l'amygdale (Bolam et al., 2000). Les informations du pôle d'entrée sont plus limitées pour le noyau sous-thalamique, restreintes au cortex frontal, au thalamus et au NPP. L'ensemble des afférences corticales et thalamiques du striatum et du noyau sous-thalamique (NST) sont glutamatergiques, de nature excitatrice, tandis que les afférences provenant du NPP sont glutamatergiques et cholinergiques.

Le striatum ventro-médian joue un rôle central dans l'apprentissage et le contrôle des émotions (Damasio et al., 2000 ; Hassani et al., 2001). Par ailleurs, plusieurs études confirment l'implication du NST dans le processus émotionnel, cependant son rôle exact n'est pas très bien élucidé. Sa contribution aux circuits intervenant dans le traitement des messages émotionnels et ses connexions anatomiques étroites avec le striatum ventral, le cortex orbito-frontal, l'amygdale et le thalamus suggèrent qu'il joue un rôle dans le traitement mixte des informations émotionnelles, notamment pour les émotions négatives, impliquant une réponse comportementale rapide (Fraix, 2008 ; Lane et al., 1997 ; LeDoux, 2000).

Le Globus pallidus interne (GPi) et la substantia nigra pars reticulata (SNr) représentent les deux principales structures de sortie du système des NGC. Les principales efférences se dirigent vers le thalamus (qui possède une fonction modulatrice) et le cortex frontal (aire motrice supplémentaire pour le GPi et cortex préfrontal dorsolatéral pour le SNr) (Fraix, 2008 ; Haber, 2003). L'activité motrice spontanée serait ainsi régie par les NGC, ce qui expliquerait en partie les troubles moteurs lors de la MP.

La base physiopathologique des émotions est beaucoup plus complexe que celle de la MP. Les circuits neuronaux impliqués dans le traitement de ces émotions semblent être régi par le type de stimuli (visuel ? vocal ? tactile ? gustatif ?...) et par le type d'émotion qu'il génère. Par exemple, le dégoût généré par l'odeur nauséabonde d'une plaie suppurée impliquerait elle les mêmes structures neuroanatomiques que le dégoût généré par la vision de cette même plaie ?

Ainsi, la réalisation d'une cartographie cérébrale propre à une émotion donnée semble illusoire. Cependant, il est bien établi que certaines structures anatomiques ainsi que certains circuits jouent un rôle indiscutable dans la perception et l'expression de certaines émotions données. Les travaux de Papez (Papez, 1937) puis de Mac Lean (Mac Lean, 1949) ont eu le mérite de mettre en lumière l'implication du système limbique lors de nos émotions.

De nos organes de sens à nos fonctions motrices spontanées, en passant par le thalamus, l'amygdale, les NGC, le cortex préfrontal et bien encore d'autres régions cérébrales jouent un rôle réglé à la perfection tel une symphonie en fonction du contexte émotionnel de l'individu.

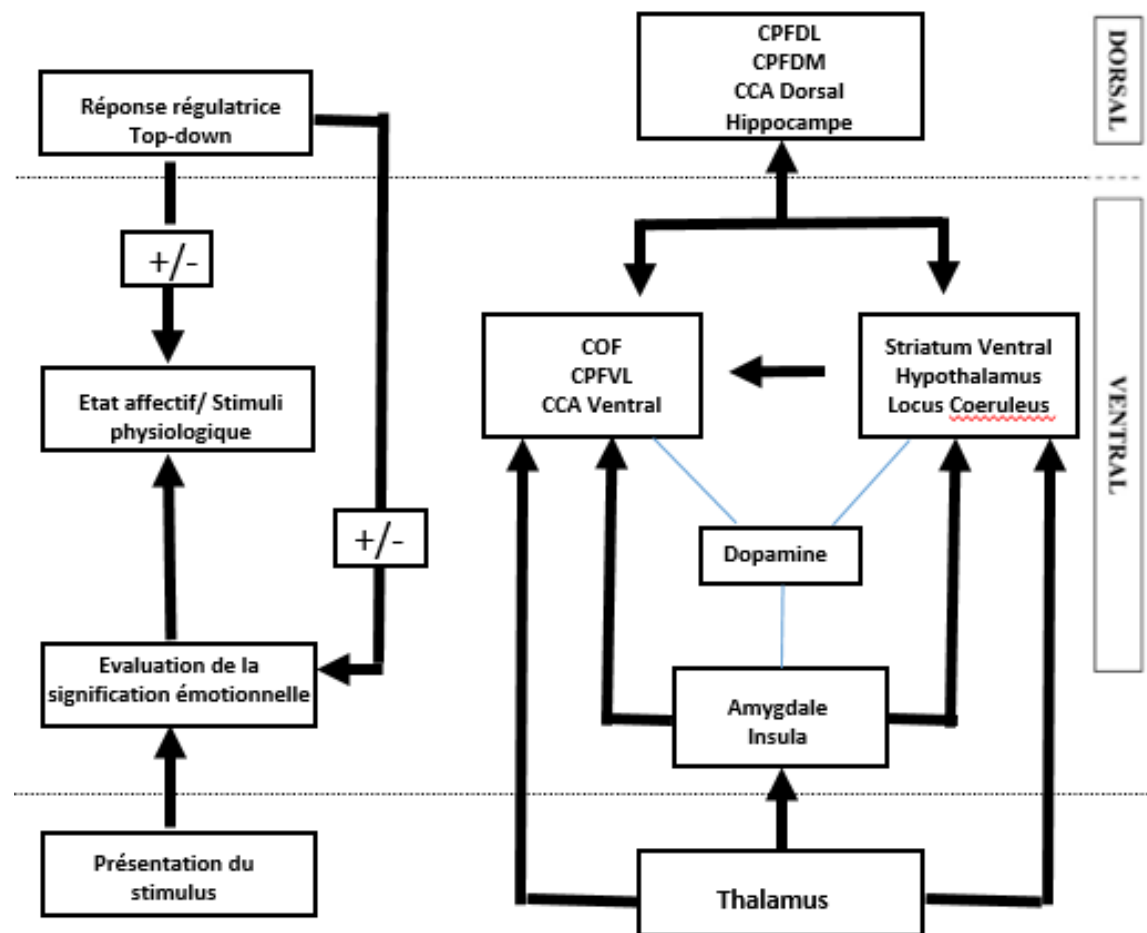


Figure 17 : Représentation schématique du processus émotionnel et de sa base neurobiologique ajustée par Moonen (Moonen et al., 2017)

CPFDL : cortex préfrontal dorso-latéral ; **CPFDM :** cortex préfrontal dorso-médial ;
CCA : cortex cingulaire antérieur ; **COF :** cortex orbito-frontal ; **CPFVL :** cortex préfrontal ventro-latéral.

L'exposition à un stimulus émotionnel entraîne différents processus qui, ensemble, génèrent une réponse comportementale appropriée. La dopamine joue un rôle clé d'une part lors de l'évaluation précise du stimulus émotionnel en vue de lui attribuer une signification bien déterminée ; d'autre part, la dopamine est responsable d'un état affectif et d'une réponse autonome appropriée au stimulus en question (**Figure 17**).

Ces processus émotionnels sont conduits par des circuits neuronaux principalement ventraux qui dépendent essentiellement d'un apport suffisant en dopamine. La régulation de la réponse émotionnelle est quant à elle contrôlée par un système principalement dorsal.

Les deux systèmes (dorsal et ventral) ont des connexions réciproques et fonctionnent comme un circuit émotionnel neuronal à l'origine d'un comportement émotionnel humain approprié.

III. Implication fonctionnelle des NGC dans les processus émotionnels :

L'implication des NGC dans les processus émotionnels a été confirmée par des études lésionnelles et IRMf chez des participants sains (Bach et al., 2008 ; Grandjean et al., 2005 ; Morris et al., 1999 ; Sander et al., 2005).

En utilisant l'IRMf, Kotz et al. ont démontré une activation sous-corticale lors de l'écoute de stimuli émotionnels (Kotz et al., 2003). Cette activation était observée dans le thalamus, le putamen et la tête du noyau caudé durant le décodage de la prosodie émotionnelle. En revanche, elle ne l'était pas lors de l'évaluation de la valence (positive ou négative) des stimuli. De plus, Morris et al. ont également démontré une modulation de l'activité du noyau caudé droit quand des participants sains écoutaient des stimuli émotionnels exprimant la peur, la joie et la tristesse (Morris et al., 1999).

Par ailleurs, Grandjean et al. ont rapporté une activation du putamen gauche en réponse à des expressions vocales de colère en comparaison à des expressions vocales neutres (Grandjean et al., 2005). Quant à Bach et collaborateurs, ils ont démontré une activation bilatérale (droite et gauche) du putamen en réponse à des stimuli de colère et l'activation du noyau caudé en réponse à des stimuli de peur (Bach et al., 2008).

Pour la modalité visuelle, de nombreuses études en IRMf montrent une implication des NGC dans la reconnaissance faciale émotionnelle du dégoût (Phillips et al., 1997) et de la colère (Strauss et al., 2005). Grâce à des analyses de connectivité fonctionnelle, une étude récente de Satterthwaite et al. a montré une activation du réseau amygdalo-orbito-frontal pour des stimuli effrayants, et une activation du réseau reliant le striatum ventral et l'hippocampe postérieur lors de la présentation de stimuli non effrayants (Satterthwaite et al., 2011). Cette étude mettait ainsi en évidence les relations étroites reliant les NGC aux autres structures connues pour sous-tendre les processus émotionnels.

En dehors des études basées sur l'IRMf, l'implication des NGC dans les processus émotionnels a été également explorée par des études lésionnelles. Dans un travail de Cancelliere et Kertesz (Cancelliere et Kertesz, 1990), des déficits de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles ont été retrouvés chez des patients ayant des lésions focales des NGC alors que des patients présentant des lésions sur d'autres sites cérébraux ne présentaient pas de tels déficits. Dans une étude récente utilisant un paradigme d'écoute dichotique, Grandjean et al. ont démontré que l'extinction auditive gauche, fréquemment rencontrée chez des patients présentant des lésions de l'hémisphère droit, diminuait quand le stimulus auditif présenté du côté contre-lésionnel était émotionnellement significatif par rapport à des stimuli neutres (Grandjean et al., 2008). Cette modulation était corrélée négativement aux lésions caudales, démontrant ainsi la participation de cette structure dans la réduction de l'extinction spatiale lors du traitement de stimuli émotionnels auditifs.

Des résultats similaires démontrant le rôle fonctionnel des NGC dans le traitement de la prosodie émotionnelle auprès de patients présentant des atteintes nigro-striatales focales gauches étaient également rapportés par Paulmann et son équipe (Paulmann et al., 2008). Ces résultats étaient également confirmés en modalité faciale (Cheung et al., 2006).

IV. Dysfonctionnement amygdalien dans la MP :

L'implication de l'amygdale dans les processus émotionnels est bien décrite dans la littérature (Adolphs et al., 1996). L'hypothèse d'une perturbation du fonctionnement de l'amygdale dans la MP a été donc avancée pour expliquer les troubles émotionnels observés dans cette pathologie et a fait l'objet d'un certain nombre d'études sur la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles (Tessitore et al., 2002 ; Yoshimura et al., 2005).

Des études anatomopathologiques renforcent les arguments pour une implication de l'amygdale dans les troubles émotionnels rencontrés dans la MP (Bertrand et al., 2003 ; Harding et al., 2002 ; Ouchi et al., 1999). Citons l'exemple de Harding et al. qui ont montré, dans une étude postmortem de patients parkinsoniens non déments, une réduction de la densité neuronale du noyau basolatéral avec une perte importante (d'environ 30 %) dans le noyau cortical (Harding et al., 2002).

V. Emotion et maladie de Parkinson :

La MP fournit un modèle unique pour étudier les substrats neuronaux sous-tendant les processus émotionnels. En effet, les circuits striato-thalamo-corticaux, comme le système dopaminergique méso-cortico-limbique qui module leurs fonctions, sont impliqués dans le traitement des émotions (Salgado- Pineda et al., 2005).

Plusieurs composantes émotionnelles seraient perturbées dans la MP, à savoir la reconnaissance faciale, la prosodie émotionnelle, l'expression motrice, sentiment subjectif et excitation physiologique.

A. Reconnaissance faciale :

1- Tests cliniques :

Dans une étude comparative concernant l'expression et la perception de 5 types d'émotions (joie, neutre, peur, tristesse et colère), Jin Y. et collaborateurs (Jin et al., 2017) ont recruté 15 patients parkinsoniens et 15 personnes saines. Les patients parkinsoniens retenus pour l'étude étaient candidats à une stimulation cérébrale profonde. Lors du volet de la reconnaissance faciale des émotions, tous les participants étaient soumis à l'évaluation de reconnaissance des visages selon le test KDEF impliquant une base de données de 50 visages (Calvo et Lundqvist, 2008). Les patients parkinsoniens avaient un score significativement inférieur que les participants sains pour les 5 types d'émotions étudiées prises en général. Considérant les différentes émotions prises une à une, même si les résultats étaient toujours inférieurs chez les patients parkinsoniens, les tests statistiques concluaient à une différence significative uniquement pour la reconnaissance de la tristesse (Jin et al., 2017).

En comparant 12 sujets parkinsoniens à 14 sujets témoins et en utilisant la technique de morphing facial afin d'augmenter la sensibilité aux stimuli émotionnels, Lachenal-Chevallet et collaborateurs ont également mis en évidence une altération de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, notamment le dégoût et la peur dans le groupe de patients atteints de MP (Lachenal-Chevallet et al., 2006). Les autres émotions (joie, neutre et colère) étaient également altérées mais ne présentaient pas de diminution significative par rapport aux sujets sains. Cela va dans le même ordre de conclusion que d'autres études (Kan et al., 2002 ; Sprengelmeyer et al., 2003) ayant objectivé un déficit dans la reconnaissance

d'expressions négatives dans la MP, principalement la peur, le dégoût et, de façon moins prononcée, la tristesse et la colère.

La plupart des études cliniques utilisent des photographies de visages comme stimuli émotionnels, cependant les photographies ne reflètent pas exactement les émotions réelles car elles ont le désavantage d'être d'une image statique et d'autre part ne sont accompagnées d'aucune information auditive ou contextuelle (information liée à l'espace, au temps...). En effet, Kan et al. se sont proposés, dans une étude réunissant 16 patients parkinsoniens sous traitement médical, d'évaluer la reconnaissance faciale des émotions à partir d'un support photographique et d'un autre vidéographique. Selon ces auteurs, ce dernier support possède l'avantage de véhiculer des informations dynamiques. Six émotions de base (bonheur, tristesse, colère, peur, surprise et dégoût) étaient exprimées par des acteurs et actrices professionnels, filmées puis éditées par des producteurs de télévisions également professionnels. Lors de l'expérience, les participants devaient désigner le type d'émotion qui correspondait le mieux à la vidéo puis à la photographie qui leur était soumise. Les résultats des patients parkinsoniens étaient ensuite comparés à 24 personnes-témoins n'ayant aucun antécédent neurologique ou psychiatrique (Kan et al., 2002). Il ressortait de cette étude que les malades parkinsoniens avaient plus du mal à reconnaître la colère, la peur, le dégoût et la surprise que les sujets témoins. Par contre, la performance des deux groupes était similaire concernant la joie et la tristesse. Il en ressortait également de manière statistiquement significative que la peur et le dégoût étaient moins reconnus chez les patients parkinsoniens que chez les sujets témoins ($p < 0,01$ et $< 0,05$ respectivement). La peur et le dégoût étaient ainsi les émotions les plus altérées chez les patients parkinsoniens. Enfin, toujours dans cette même étude, les malades parkinsoniens étaient plus aptes à reconnaître les expressions faciales dynamiques (vidéographiques) que les expressions faciales statiques (photographiques). Ainsi, les patients avaient plus de difficultés à reconnaître la tristesse, la colère et le dégoût lorsqu'ils leur étaient montrés sur des photographies ($p < 0,01$ pour toutes les émotions).

Même si la plupart des études tendent à confirmer que les patients parkinsoniens présentent des difficultés à reconnaître les émotions faciales plus particulièrement les émotions négatives, il faut signaler qu'un nombre non négligeable d'études ne mettent pas en évidence ces troubles. En effet, dans une revue récente de la littérature prenant en compte 59 articles incluant 97 comparaisons entre patients parkinsoniens et sujets sains témoins, Argaud et collaborateurs (Argaud et al., 2018) rapportent des différences statistiquement significatives

concernant la reconnaissance faciale des émotions. Les auteurs de cet article notent que 67 % des articles de la revue mettaient en évidence un déficit global statistiquement significatif de la reconnaissance des émotions (toutes émotions confondues) chez les patients parkinsoniens par rapport aux personnes témoins saines. Par ailleurs, de manière individuelle, il en ressort que la peur (54 %), la tristesse (51 %), le dégoût (47 %) et la colère (44 %) sont les émotions négatives dont la perturbation de la reconnaissance faciale était la plus objectivée dans les études.

Bien que l'hétérogénéité des articles ainsi que la variabilité des critères utilisés pour mener ces études ne permettent pas de tirer une conclusion formelle, il convient d'en souligner des informations pertinentes :

- La reconnaissance des 6 émotions faciales de base est généralement altérée dans la MP, mais le déficit semble être plus important pour les émotions négatives.
- Le déficit de la reconnaissance faciale des émotions négatives dépend de la sévérité de la maladie, bien qu'il soit observable à partir de l'apparition de la maladie.

Le déficit de reconnaissance faciale des émotions serait lié à un trouble de la perception visuo-spatiale.

2- Etudes IRM cérébrale et IRMf :

Le manque d'unanimité dans la littérature concernant la réalité d'une diminution de la reconnaissance faciale des émotions négatives chez les parkinsoniens a poussé plusieurs auteurs à se pencher sur des outils d'investigations neuroradiologiques, notamment l'IRM fonctionnelle. Ceci est d'ailleurs devenu possible grâce à une meilleure compréhension des circuits neuronaux impliqués lors des processus émotionnels (Adolphs et al., 1995 ; Damasio et al. 2000 ; Damasio et Van Hoesen, 1983 ; Hamann et al., 1996).

Ainsi, plusieurs études d'imagerie fonctionnelle réalisées chez des sujets sains ont montré l'activation des amygdales lors des tâches d'identification et de perception des émotions faciales de peur, confirmant le rôle de ces structures dans le traitement de cette émotion (Adolphs et al., 1999 ; Adolphs et al., 2005 ; Scott et al., 1997). Le fait, d'une part

que l'amygdale soit intimement liée au striatum et au cortex orbito-frontal, et d'autre part qu'il soit de notoriété que l'amygdale est impliquée dans les processus physiologiques de la peur et de la colère ont orienté les hypothèses vers un dysfonctionnement de ces structures cérébrales chez le parkinsonien (Schienle et al., 2015 ; Tessitore et al., 2002). Cependant, ce n'est que récemment que des auteurs se sont réellement intéressés à comparer les comportements émotionnels des sujets atteints de MP à des sujets témoins sains en utilisant l'IRMf. Dans une revue de la littérature faite en 2017, Moonen et collaborateurs (Moonen et al., 2017) ont recensé plusieurs études réalisées à l'aide de l'IRMf (Delaveau et al., 2009 ; Delaveau et al., 2010 ; Lotze et al., 2009 ; Schienle et al., 2015 ; Tessitore et al., 2002 ; Wabnegger et al., 2015) et deux études réalisées à l'aide de l'IRM structurelle (études simplement morphologiques ; Ibarretxe-Bilbao et al., 2009 ; Baggio et al., 2012) comparant des sujets parkinsoniens à des sujets témoins sains selon divers tests émotionnels. Toutes ces études, à l'exception d'une seule (Schienle et al., 2015) ont rapporté des anomalies structurelles et fonctionnelles de l'amygdale chez les sujets parkinsoniens.

Par ailleurs, le volume du cortex orbito-frontal était significativement réduit chez les patients parkinsoniens, avec notamment une forte corrélation entre le volume et la capacité de reconnaissance faciale des émotions (Baggio et al., 2012 ; Ibarretxe-Bilbao et al., 2009 ; Moonen et al., 2017).

Ainsi, la perturbation de la reconnaissance faciale des émotions serait en rapport avec la réduction du volume de matière grise au niveau orbito-frontal mais également un défaut d'activation. Il est supposé que ce défaut d'activation du cortex orbito-frontal faisait partie d'un dérèglement de la «boucle de déclenchement mésolimbique» ou de la «boucle de déclenchement latéral-orbito-frontal» (Anders et al., 2012 ; Pohl et al., 2017).

B. Prosodie émotionnelle :

Les études ayant traité la reconnaissance des émotions dans la MP semblent montrer des résultats convergents dans la modalité vocale plaidant en faveur d'un déficit de reconnaissance de la prosodie émotionnelle (Blonder et al., 1989 ; Dara et al., 2008 ; Schroder et al., 2006 ; Yip et al., 2003). En revanche, pour la modalité visuelle, les résultats sont plus contradictoires (Adolphs et al., 1998 ; Ariatti et al., 2008 ; Blonder et al., 1989 ; Clark et al., 2008 ; Lawrence et al., 2007 ; Pell et Leonard, 2005 ; Suzuki et al., 2006 ; Tessitore et al., 2002 ; Yip et al., 2003 ; Yoshimura et al., 2005).

Les études concernant la reconnaissance des émotions à travers la prosodie chez les patients parkinsoniens suscitent l'intérêt des scientifiques depuis le début des années 1980. Les progrès dans le domaine neuroradiologique ont ouvert la voie à l'exploration de l'implication des NGC dans les troubles de la perception de la prosodie émotionnelle (Blonder et al., 1989 ; Breitenstein et al., 2001). Cependant, même si plusieurs études suggèrent une altération dans la perception de la prosodie émotionnelle chez le parkinsonien, plusieurs sujets à controverse font obstacle à un consensus unanime. Ainsi, plusieurs interrogations doivent être soulevées :

- ✓ Comment des troubles de la prosodie émotionnelle pourraient être expliqués dans une maladie provoquée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques principalement dans le système nigrostriatal ?
- ✓ L'origine de ces troubles serait-elle due à des troubles cognitifs plutôt qu'à un dysfonctionnement auditif précoce ?
- ✓ Les émotions négatives sont-elles plus concernées que les émotions positives ?
- ✓ Des données cliniques telles qu'un terrain dépressif, la durée d'évolution de la maladie, les modalités de traitement... jouent-ils un rôle dans ces troubles ?

Dans une étude comparative entre parkinsoniens et personnes témoins-sains, Dara et al. (Dara et al., 2008) proposent d'évaluer la manière dont les patients atteints de MP identifient les émotions de base à partir de la prosodie en prenant en compte la valence ou l'intensité de ces émotions. Seize adultes parkinsoniens et 17 participants témoins sains ont été soumis à des stimuli vocaux prononcés à travers sept intonations émotionnelles (colère, dégoût, peur, tristesse, bonheur, surprise agréable, neutre) et deux niveaux d'intensité distincts (haute, basse). Après que chaque participant ait classifié les stimuli selon la valence et l'intensité, les résultats ont objectivé que les patients parkinsoniens avaient une sensibilité réduite à la valence, mais non à l'intensité des prosodies émotionnelles traduisant les émotions négatives notamment la colère, le dégoût et la peur.

En 2010, Gray et Tickle-Degnen ont fait une méta-analyse des différentes centrées sur les capacités de reconnaissance d'expressions faciale et vocale émotionnelles chez les patients parkinsoniens (Gray et Tickle-Degnen, 2010). Ces auteurs ont identifié plusieurs facteurs pouvant expliquer l'hétérogénéité des résultats observés notamment en modalité

faciale. Certains facteurs sont liés aux tâches de reconnaissance émotionnelle elles-mêmes. Il s'agit des modalités sensorielles de présentation des stimuli (faciale ou vocale), des émotions étudiées et du type de la tâche utilisée pour l'évaluation.

Les autres classes de facteurs concernaient les paramètres cliniques des patients tels que la présence d'une dépression, l'état du traitement dopaminergique des patients [par exemple, avec traitement dopaminergique (état ON dopa) versus sans traitement dopaminergique (état OFF dopa)], mais également la présence (ou l'absence) de troubles des fonctions exécutives et/ou des fonctions perceptives nécessaires à la réalisation des tâches émotionnelles proposées (par exemple, les fonctions visuo-spatiales lors d'une tâche de reconnaissance des émotions faciales).

Cette méta-analyse a permis de montrer que les patients parkinsoniens présentaient effectivement un déficit de reconnaissance des expressions émotionnelles selon les deux modalités mais avec un effet plus fort en modalité vocale (Gray et Tickle-Degnen, 2010).

Concernant le facteur « type d'émotions », les auteurs mettaient en évidence, un déficit de la reconnaissance des émotions négatives plus important comparativement aux émotions positives.

Finalement, cette méta-analyse mettait en évidence que les troubles de la reconnaissance des émotions dans la MP pouvaient être mis en lien avec des troubles des fonctions exécutives, notamment pour les tâches de reconnaissance de la prosodie émotionnelle qui demanderaient une charge en mémoire de travail plus importante que pour les tâches en modalité faciale. Un lien a également été montré entre les troubles de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et les troubles des fonctions visuo-spatiales (pour l'exploration des visages) mettant ainsi en évidence l'intérêt méthodologique de contrôler ces facteurs dans ce type d'études.

Les résultats de notre étude confirment le constat que les émotions négatives seraient plus altérées chez les patients parkinsoniens que les émotions neutres ou positives. En effet, nous avons montré que les émotions positives étaient le type d'émotion activant le volume le plus important des régions cérébrales impliquées dans les processus émotionnels, comparativement aux émotions neutres et négatives. En effet, Lawrence et collaborateurs avancent que la reconnaissance des émotions positives est relativement conservée dans les stades de début de la MP où la reconnaissance des émotions négatives se trouve très altérée

(Lawrence et al., 2007). **La présence d'une dopamine "réserve" dans le cortex préfrontal pourrait être la base d'explication physiologique de la relative conservation du traitement des émotions positives aux stades de début de la MP.** En effet, il a été démontré que la fixation de la dopamine est augmentée dans les régions préfrontales lors des phases de début de la MP (Cools et al., 2002 ; Rakshi et al., 1998). Cependant, plus tard dans la maladie, le PET scan démontre une diminution marquée de la dopamine préfrontale de même que les récepteurs type D2 de la dopamine (Kaasinen et al., 2000 ; Rakshi et al., 1998).

Cependant, l'hétérogénéité de notre population (ayant incluse deux patients stade I, six en stade II et dix en stade III selon Hoehn and Yahr (Hoehn et Yahr, 1967) et le faible nombre de patient sont d'importants facteurs limitant de notre étude. Des études cliniques et en imagerie moléculaire (PET/SPECT) chez une population homogène de patients parkinsoniens aux stades de début de la maladie pourrait apporter une réponse tranchée par rapport à cette hypothèse.

C. Expression faciale motrice émotionnelle :

Les épisodes émotionnels induisent des modifications de l'expression faciale et vocale mais également gestuelle et/ou posturale. En effet, les expressions émotionnelles (faciales et vocales) sont la manifestation observable des réactions émotionnelles, ce qui leur confère une fonction communicative avec les autres (Scherer et al., 2001).

En effet, l'expression des émotions est une fonction fondamentale de survie des espèces. Les émotions dites négatives jouent un rôle encore plus important. Ainsi, lorsque l'expression de ces émotions est perturbée le sujet perd non seulement un moyen de communication sociale mais aussi un moyen d'auto-défense face à son environnement. Plusieurs investigations ont été conduites ces dernières années afin de prouver l'altération de l'expression émotionnelle lors de la MP. Cependant comme signalé plus haut, plusieurs biais méthodologiques demeurent dans la réalisation de nombreuses études.

L'hétérogénéité des protocoles expérimentaux ainsi que les critères pris en compte ou non tels que la dépression, le traitement médicamenteux, la stimulation cérébrale profonde, la durée d'évolution de la maladie, le type de test psychologique utilisé, les investigations complémentaires utilisées (IRMf, EEG...) sont autant de facteurs pouvant aboutir à des résultats assez contradictoires dans la littérature.

Par ailleurs, la problématique posée par le sujet parkinsonien réside dans la différenciation de la manifestation des troubles purement moteurs et ceux essentiellement émotionnels. Au niveau du visage, la bradykinésie peut expliquer des anomalies des mouvements faciaux spontanés (émotionnels) comme elle peut expliquer les anomalies des mouvements volontaires. Certains auteurs rapportent que les mouvements orofaciaux volontaires ont une plus petite amplitude et une vitesse lors du délai d'activation plus lente dans la MP, ce qui peut influencer l'expression des émotions faciales (Bologna et al., 2013 ; Ricciardi et al., 2015).

Sachant que l'amimie faciale des patients parkinsoniens est un phénomène bien connu des cliniciens (Borod et al., 1990 ; Madeley et al., 1995 ; Simons et al., 2004 ; Smith et al., 1996), les troubles purement moteurs peuvent expliquer l'absence de réactivité émotionnelle des patients parkinsoniens. Cependant, comme le souligne Rinn (Rinn 1984), il existe, en réponse à des stimuli émotionnels, une activité faciale volontaire et une activité spontanée sous-tendue par deux réseaux cérébraux distincts. L'activité spontanée serait dépendante du réseau des NGC et l'activité volontaire du réseau pyramidal. Ainsi, l'hypothèse des troubles de la production émotionnelle dans la MP concernerait l'activité spontanée en réponse à une émotion. Cette hypothèse a été explorée par Smith (Smith et al. 1996). Dans cette étude, les auteurs ont montré à des patients parkinsoniens et des participants sains des extraits vidéo pour évaluer la réactivité faciale. Les patients parkinsoniens présentaient une réduction de l'expressivité lorsqu'ils regardaient les extraits (activité spontanée). Au contraire, dans les conditions où ils devaient produire sur commande une expression émotionnelle (activité volontaire), il n'y avait pas de différence avec les sujets sains.

Afin d'explorer une relation entre la perception et l'expression des émotions chez les patients parkinsoniens, Ricciardi et collaborateurs (Ricciardi et al., 2017) ont comparé 20 patients parkinsoniens à 20 sujets témoins sains. Pendant que leur habilité à reconnaître les stimuli émotionnels du test de Ekman (Ekman 60-faces test) était évaluée, les sujets étaient filmés et les images les plus expressives (bonheur, tristesse, surprise, dégoût, peur et colère) étaient extraites et soumises à 10 évaluateurs. Le type d'émotion et le temps de réaction engendrée par le stimulus étaient ainsi évalués. Concernant l'expression des émotions négatives, la tristesse et la colère étaient significativement altérées ($p < 0,001$) chez les patients parkinsoniens par rapport aux sujets témoins sains. Au-delà de cette conclusion, l'auteur constata une corrélation positive significative entre la reconnaissance faciale des émotions et

l'expressivité dans les deux groupes. Cela suggère que les deux tâches (reconnaissance et expression) partageraient un substrat anatomique commun.

Par ailleurs, peu d'études ont objectivé ces troubles à l'aide d'explorations neurophysiologiques crédibles. En effet, dans une expérience concernant 55 personnes (27 parkinsoniens et 28 personnes témoins), Livingstone et al. ont évalué l'expression motrice des muscles de la face lorsque le sujet était exposé à un stimulus émotionnel (Livingstone et al., 2016). L'activité motrice des muscles des régions zygomatique et frontale médiane et du muscle corrugateur du sourcil (*corrugator supercilii*) était enregistrée grâce à un EMG (électromyogramme) pendant que le sujet était soumis à un stimulus émotionnel (Ryerson Audio-Visual Database of Emotional Speech and Song). Ainsi, les émotions étudiées étaient la tristesse, la colère, la peur, la joie et le calme (émotion neutre). Concernant les émotions négatives et le muscle frontal médial, seule la tristesse était liée à une réponse motrice diminuée de manière statistiquement significative chez les patients parkinsoniens par rapport aux personnes-témoins saines. A l'inverse, l'enregistrement de l'activité du muscle sourcilier et des muscles de la région zygomatique ne prouvait pas de différence significative entre les deux groupes de patients pour ce qu'il s'agit des émotions négatives testées.

Dans la MP, il existe un autre trouble de l'expressivité émotionnelle qui interpelle le clinicien ; il s'agit du trouble de la production de la prosodie émotionnelle (Blonder et al., 1989 ; Borod et al., 1990 ; Möbes et al., 2008 ; Pell et al., 2006 ; Scott et al., 1984). En effet, Möbes et al. ont proposé à des patients parkinsoniens de produire et d'imiter (à partir de l'enregistrement sonore d'un acteur) le prénom « Anna » selon trois intonations émotionnelles (triste, joyeuse, ou neutre) (Möbes et al., 2008). Certains paramètres acoustiques de la voix, à savoir la hauteur d'intonation ou l'intensité de la voix, étaient parallèlement étudiés. Les résultats de cette étude ont objectivé que l'altération de la production de la prosodie émotionnelle résultait d'un trouble des processus émotionnels, alors que la production motrice, mesurée grâce aux paramètres acoustiques, n'était pas différente comparativement aux témoins sains. Cependant, à l'instar des résultats en modalité faciale, les résultats des études concernant la production vocale émotionnelle rapportent des résultats divergents. Là encore, l'hétérogénéité des profils cliniques des patients (présence d'une dépression, état dopaminergique, durée d'évolution de la maladie, présence de troubles cognitifs perceptifs) ainsi que les méthodes d'évaluation de la production vocale (enregistrement et analyse informatisés, évaluation par échelles) semblent expliquer ces divergences.

D. Sentiment subjectif et excitation physiologique :

La notion de sentiment subjectif (ou *subjective feeling en anglais*) renvoie au fait que les individus peuvent rapporter verbalement une multitude de sentiments ressentis qualitativement.

Ces autoperceptions, souvent considérées comme des expériences nécessairement conscientes, sont fréquemment appelées « **qualia** », c'est à dire des qualités de sentiment irréductibles et uniques à une expérience émotionnelle spécifique chez un individu particulier. Plus récemment, la composante « sentiment subjectif » de l'émotion a été conceptualisée comme un reflet de tous les changements qui se produisent dans les différentes composantes émotionnelles lors d'un événement affectif. Elle représente en fait le résultat de l'évaluation d'un événement, des changements motivationnels, et des feedbacks proprioceptifs issus de l'expression motrice et des réactions physiologiques (Scherer et al., 2001).

La notion « d'excitation physiologique » (ou arousal en anglais) renvoie au fait que différentes activations physiologiques sont associées aux états émotionnels. Elles concernent des modifications au niveau du système nerveux autonome (modifications du rythme cardiaque, de la pression artérielle, de la température corporelle, de la réponse électrodermale, du rythme électroencéphalographique, de la dilatation des pupilles, de l'activité respiratoire, de la motilité gastrique), des taux hormonaux et de certains neurotransmetteurs. Le rôle important des changements physiologiques lors d'épisodes émotionnels est lié à ce que l'événement suscitant une émotion perturbe la régulation homéostatique et à leur fonction de préparation de réponses adaptatives (par exemple, préparer les patterns moteurs nécessaires à la fuite ou l'attaque).

Certains auteurs évoquent ainsi la présence d'une alexithymie dans la MP (Costa et al., 2007). L'alexithymie est définie comme une incapacité à identifier et décrire ses sentiments, à les distinguer en fonction de ses sensations corporelles et de l'excitation physiologique (Taylor et al., 1991).

Comparativement aux autres composantes émotionnelles, peu d'études ont analysé le sentiment subjectif associé aux réactions physiologiques dans la MP. Ainsi, Wieser et al. ont étudié les émotions induites par la présentation rapide d'images chargées émotionnellement au moyen d'un enregistrement électroencéphalographique (EEG) qui était utilisé pour identifier un déficit de traitement précoce ou tardif des stimuli émotionnels (Wieser et al.

2006). Les participants cotaient également sur deux échelles la valence et l'excitation physiologique après la présentation des images émotionnelles. Les résultats ont montré que les patients parkinsoniens reportaient un niveau d'excitation physiologique plus bas que les sujets sains sélectivement pour les items présentant le plus haut niveau d'excitation physiologique. Ces résultats sont interprétés par les auteurs comme la marque d'un émoussement de la réponse émotionnelle dans la MP. En revanche, il n'y avait pas de différence de patterns de réponses EEG entre les deux groupes de participants. Ces résultats ont été interprétés dans le sens d'une dissociation entre le traitement automatique précoce des informations émotionnels (mesuré par les réponses EEG) et les processus d'évaluation consciente de l'excitation physiologique. Ces résultats concernant l'émoussement affectif ont été confirmés par une étude de Hillier et al. utilisant des mots à connotation émotionnelle (Hillier et al., 2007).

Dans un autre type de paradigme, Bowers et al. utilisaient le réflexe de clignement des yeux à la présentation de stimuli émotionnels (Bowers et al., 2006b). Les résultats montraient une diminution de ce réflexe pour les seuls stimuli négatifs alors que pour les stimuli neutres ou positifs le réflexe était préservé. L'hypothèse retenue par les auteurs pour expliquer ces résultats était que la MP entraînerait des difficultés dans l'évaluation de la valeur menaçante des stimuli négatifs qui serait liées à un possible manque d'activation de l'amygdale, impliquée dans le traitement émotionnel et le déclenchement de la peur (Bowers et al., 2006a).

VI. Limitations et perspectives :

Cette étude apporte des données nouvelles qui feront avancer les connaissances fondamentales et cliniques sur l'émotion chez le malade parkinsonien. Néanmoins, comme dans tout travail de recherche, tout en ouvrant des perspectives, présentent des limitations dont il faut tenir compte pour l'interprétation des résultats.

Tout d'abord, le nombre de patients inclus dans ce travail reste faible, et devra dans le futur être renforcé par le recrutement d'un effectif supplémentaire. Il faut cependant souligner les difficultés que pose un tel travail de recherche portant sur des patients parkinsoniens, notamment : (i) la disponibilité des patients et leur disposition à participer à

des protocoles de recherche sans bénéfice direct à leur maladie ; **(ii)** la disponibilité de la machine d'IRMf pour la recherche ; et surtout **(iii)** la grande diversité des cas cliniques qui impose des critères d'inclusion des malades pour assurer l'homogénéité du groupe étudié (niveau d'alphabétisation, stade de la maladie,...).

Une autre limitation dont nous sommes conscients et qu'il faut lever dans des études futures, est l'absence de données témoins ou de comparaison à des sujets sains. En effet, nous avons fait le choix délibéré de comparer le traitement des différents types d'émotions chez les mêmes sujets parkinsoniens. Cette comparaison présente une force évidente, à savoir la possibilité de diminuer le biais interindividuel, en comparant chez le même sujet, et donc dans exactement les mêmes conditions expérimentales, l'activation produite par une séquence d'images qui ne diffèrent que par leur contenu émotionnel. L'on peut tout à fait raisonnablement nous poser la question de savoir dans quelle mesure les différences observées n'existent pas également chez des sujets témoins, non atteints de maladie de Parkinson. Cette critique devra être levée dans les études futures en soumettant un groupe de sujets témoins, appareillés en terme de facteurs sociodémographiques, mais non parkinsoniens, aux mêmes séquences d'images pendant que leur signal BOLD IRMf est mesuré. Néanmoins, notre interprétation des données présentées dans cette thèse est corroborée par les données de la littérature montrant, chez différentes populations de sujets sains, que les images émotionnelles activent autant, sinon davantage, le réseau cérébral impliqué dans le traitement de l'information émotionnelle (Adolphs et al., 2005 ; Scott et al., 1997).

Conclusion

Dans la maladie de Parkinson (MP), les signes moteurs ont longtemps été au centre de la prise en charge de la maladie. Depuis quelques années, les troubles non moteurs (psycho-intellectuels, dysautonomiques, cognitifs et émotionnels) suscitent un nombre de plus en plus important de travaux de recherche et ont eu un regain d'intérêt chez les cliniciens qui désormais les recherchent plus systématiquement. Ces troubles sont de diagnostic et de prise en charge plus difficiles que les signes moteurs et sont parfois ressentis comme plus gênants par les patients.

Comme les signes moteurs, les troubles affectifs et émotionnels sont sous contrôle des voies dopaminergiques. Ainsi, la survenue de ces troubles pourrait être expliquée par la dégénérescence des voies nigro-striées et méso-cortico-limbiques.

Ainsi, plusieurs composantes émotionnelles peuvent être altérées dans la MP, notamment la prosodie émotionnelle, la reconnaissance faciale et l'expression faciale émotionnelle. La présente étude démontre que le déficit émotionnel est plus important pour les émotions négatives, notamment aux phases de début de la maladie. La relative préservation du traitement des émotions positives serait liée à la présence d'une réserve dopaminergique au niveau du cortex préfrontal. Cette étude suggère aussi que le traitement de l'information émotionnelle fait intervenir un ensemble de structures cérébrales organisées en réseau, dont les plus importantes sont représentées par le cortex préfrontal, l'insula, l'hippocampe, le cingulum, le thalamus et les ganglions de la base.

Par ailleurs, cette étude a la particularité d'avoir évalué le traitement cérébral de l'émotion en utilisant un paradigme émotionnel en bloc incluant à la fois les trois types d'émotions : positives, neutres et négatives. Une autre particularité de l'étude est d'avoir utilisé, comme stimulus émotionnel, des images de personnes, d'objets ou de thèmes reflétant les trois types d'émotions étudiées ; ainsi, on pourrait se poser la question de la différence éventuelle que pourrait induire ces différents types de stimuli émotionnels au sein d'une émotion donnée. Cette idée constitue une bonne perspective de notre travail de recherche.

Enfin, il est important de rappeler qu'il est très difficile de séparer entre troubles cognitifs et émotionnels dans la MP car l'altération des circuits émotionnels pourrait être expliquée, au moins en partie, par une atteinte de la mémoire de travail et un trouble de la perception visuo-spatiale fréquemment observés dans cette maladie.

Bibliographie

- Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Cooper G, Damasio AR. A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *J Neurosci* 2000; 20: 2683-2690.
- Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions. *J Neurosci.* 1996; 16 (23): 7678-87.
- Adolphs R, Gosselin F, Buchanan TW, Tranel D, Schyns P, Damasio ARA mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature* 2005; 433 (7021): 68-72.
- Adolphs R, Schul R, Tranel D. Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1998; 12(2): 253-8.
- Adolphs R, Tranel D. Intact recognition of emotional prosody following amygdala damage. *Neuropsychologia* 1999; 37 (11): 1285- 1292.
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J. Neurosci.* 1995; 15 (9): 5879- 5891.
- Aggleton JP, Burton MJ, Passingham RE. Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Brain Res.* 1980; 190(2): 347-368.
- Aggleton JP, Mishkin M. The amygdala: sensory gateway to the emotions. In *Biological Foundations of Emotion*. eds. Plutchik R. & Kellerman H. Academic Press. 1986: 281-299
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986; 9: 357-81.
- Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, Park S, Goubert V, Hof PR. The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex in great apes and humans. *Brain Struct Funct.* 2010; 214 (5–6): 495-517.
- Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, Habel U, Schneider F, Zilles K. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat. Embryol.(Berl.)* 2005; 210: 343-352.

- Anders S, Sack B, Pohl A, Münte T, Pramstaller P, Klein C, Binkofski F. Compensatory premotor activity during affective face processing in subclinical carriers of a single mutant Parkin allele. *Brain* 2012; 135 (4):1128-40.
- Argaud S, Vérin M, Sauleau P, Grandjean D. Facial emotion recognition in Parkinson's disease: A review and new hypotheses. *Mov.Disord.* 2018; 33 (4): 554- 567.
- Ariatti A, Benuzzi F, Nichelli P. Recognition of emotions from visual and prosodic cues in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2008; 29(4):219-27.
- Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev.* 1996; 22(3): 229-244.
- Bach DR, Grandjean D, Sander D, Herdener M, Strik WK, Seifritz E. The effect of appraisal level on processing of emotional prosody in meaningless speech. *Neuroimage* 2008; 42 (2): 919-27
- Baggio HC, Segura B, Ibarretxe-Bilbao N, Valldeoriola F, Marti MJ, Compta Y, Tolosa E, Junqué C. Structural correlates of facial emotion recognition deficits in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia* 2012; 50 (8): 2121-8.
- Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84 (11): 1288-95.
- Bard P. The central representation of the sympathetic system: as indicated by certain physiologic observations. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1929; 22, 230.
- Barrett LF, Wager TD. The structure of emotion evidence from neuroimaging studies. *Curr Dir Psychol Sci.* 2006; 15 (2): 79-83.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain.* Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.
- Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H , Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45 (1): 182-4.

- Begeer S, Rieffe C, Terwogt MM, Stockmann L. Attention to facial emotion expressions in children with autism. *Autism* 2006; 10 (1): 37-51.
- Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl.* 1993;58:39-44.
- Benamer TS, Patterson J, Grosset DG. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: The [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15: 503-10.
- Berendse HW, Ponsen MM. Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 (Suppl 3): S26-30.
- Berg D, Seppi K, Behnke S, Liepelt I , Schweitzer K , Stockner H , Wollenweber F , Gaenslen A , Mahlknecht P , Spiegel J , Godau J , Huber H , Srulijes K , Kiechl S , Bentele M , Bentele M , Gasperi A , Schubert T , Hiry T , Probst M , Schneider V , Klenk J , Sawires M , Willeit J, Maetzler W , Fassbender K , Gasser T , Poewe W. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol* 2011; 68 (7): 932-7.
- Bertrand E, Lechowicz W, Lewandowska E, Szpak GM, Dymecki J, Kosno-Kruszewska E, Wierzba-Bobrowicz T. Degenerative axonal changes in the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Folia Neuropathol.* 2003; 41 (4): 197-207.
- Blonder LX, Gur RE, Gur RC. The effects of right and left hemiparkinsonism on prosody. *Brain Lang.* 1989; 36 (2): 193- 207.
- Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD. Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat.* 2000; 196 (4): 527- 542.
- Bologna M, Fabbrini G, Marsili L, Defazio G, Thompson PD, Berardelli A. Facial bradykinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84 (6): 681-5.

- Bonnet L, Comte A, Tatu L, Millot JL, Moulin T, Medeiros de Bustos E. The role of the amygdala in the perception of positive emotions: an “intensity detector”. *Front. Behav. Neurosci.* 2015; 9: 178.
- Borod JC, Welkowitz J, Alpert M, Brozgold AZ, Martin C, Peselow E, Diller L. Parameters of emotional processing in neuropsychiatric disorders: conceptual issues and a battery of tests. *J Commun Disord.* 1990; 23 (4-5): 247-71.
- Bowers D, Miller K, Bosch W, Gokcay D, Pedraza O, Springer U, Okun M. Faces of emotion in Parkinsons disease: micro-expressivity and bradykinesia during voluntary facial expressions. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006a;12(6):765-73.
- Bowers D, Miller K, Mikos A, Kirsch-Darrow L, Springer U, Fernandez H, Foote K, Okun M. Startling facts about emotion in Parkinson's disease: blunted reactivity to aversive stimuli. *Brain.* 2006b;129 (Pt 12): 3356-65.
- Breitenstein C, Van Lancker D, Daum I, Waters CH. Impaired perception of vocal emotions in Parkinson’s disease: influence of speech time processing and executive functioning. *Brain Cogn.* 2001; 45 (2): 277- 314.
- Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci.* 2000; 4 (6): 215-222.
- Bzdok D, Laird AR, Zilles K, Fox PT, Eickhoff SB. An investigation of the structural, connectional, and functional subspecialization in the human amygdala: Parcellation of the Human Amygdala. *Hum. Brain Mapp.* 2013; 34: 3247-3266.
- Calvo MG, Lundqvist D. Facial expressions of emotion (KDEF): identification under different display-duration conditions. *Behav Res Methods* 2008; 40 (1): 109- 115.
- Cancelliere AE, Kertesz A. Lesion localization in acquired deficits of emotional expression and comprehension. *Brain Cogn.* 1990; 13 (2): 133-47.
- Cannon W. B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: an account of recent researches into the function of emotional excitement. *Hard Press, 1929.*

- Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002; 26: 321-352.
- Chen C, Lee YH, Cheng Y. Anterior insular cortex activity to emotional salience of voices in a passive oddball paradigm. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8:743.
- Clark US, Nearing S, Cronin-Golomb A. Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2008; 46 (9): 2300-9.
- Cheung CC, Lee TM, Yip JT, King KE, Li LS. The differential effects of thalamus and basal ganglia on facial emotion recognition. *Brain Cogn.* 2006; 61 (3): 262-8.
- Cho ZH, Oh SH, Kim JM, Parc SY, Kwon DH, Jeong HJ, Kim YB, Chi JG, Parc CW, Huston J 3rd, Lee KH, Jeon BS. Direct visualization of Parkinson's disease by in vivo human brain imaging using 7.0 T magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 2011; 26 (4): 713-8.
- Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW, Owen AM. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain* 2002; 125: 584-594.
- Corradi-Dell'Acqua C, Hofstetter C, Vuilleumier P. Felt and seen pain evoke the same local patterns of cortical activity in insular and cingulate cortex. *J Neurosci.* 2011; 31(49): 17996-18006.
- Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Salamone G, Caltagirone C. Neuropsychological correlates of alexithymia in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007; 13 (6): 980-92.
- Craig AD. How do you feel now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10(1):59-70.
- Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol.* 1993; 50 (8): 873-80.

- Damasio AR. *Erreur de Descartes (L')*. Odile Jacob, 2006.
- Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat. Neurosci.* 2000; 3: 1049-1056.
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda A. M, Damasio A. R. The return of PhineasGage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994; 264: 1102-1105
- Damasio A, Van Hoesen G. Emotional disturbances associated with focal lesions of the limbic frontal lobe. In *Neuropsychology of human emotion*, Heilman et P. Satz, Éd. New York: Guilford Press 1983: 85- 110.
- Dara C, Monetta L, Pell MD. Vocal emotion processing in Parkinson's disease: reduced sensitivity to negative emotions. *Brain Res.* 2008; 1188: 100-11.
- Darwin C, Cummings M. M, Duchenne G-B. *The expression of the emotions in man and animals.* John Murray, 1872.
- Davidson RJ, Ekman P, Saron CD, Senulis JA, Friesen WV. Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: emotional expression and brain physiology. *J Pers Soc Psychol.* 1990; 58 (2): 330.
- Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci.* 1999; 3 (1): 11-21.
- Davidson RJ, Schwartz GE, Saron C, Bennett J, Goleman DJ. Frontal versus parietal EEG asymmetry during positive and negative affect. *Psychophysiology* 1979; 16 (2): 202-203.
- Dbiec J, LeDoux J. The Amygdala and the Neural Pathways of Fear, in LeDoux JE, Keane T, Shiromani P (eds): *Post-Traumatic Stress Disorder.* Totowa, NJ: Humana Press 2009, 23-38.
- Defebvre L, Verin M. *La maladie de Parkinson.* Collection Monographies de neurologie. Elsevier 2015.

- Delaveau P, Salgado-Pineda P, Wicker B, Micallef-Roll J, Blin O. Effect of levodopa on healthy volunteers' facial emotion perception: an fMRI study. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28 (6): 255-61.
- Delaveau P, Salgado-Pineda P, Fossati P, Witjas T, Azulay JP, Blin O. Dopaminergic modulation of the default mode network in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010; 20 (11): 784-92.
- Delaveau P, Salgado-Pineda P, Witjas T, Micallef-Roll J, Fakra E, Azulay JP, Blin O. Dopaminergic modulation of amygdala activity during emotion recognition in patients with Parkinson disease. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(6) : 548-54.
- De Marco G, Menuel C, Guillevin R, Vallée JN, Lehmann P, Fall S, Quaglino V, Bourdin B, Devauchelle B, Chiras J. Clinical interest of fMRI and functional exploration methods of brain activity and interactivity: physical and neurophysiological considerations. *Journal of Neuroradiology* 2008; 35 (3): 131-143.
- Deniau J-M. Le système des ganglions de la base : une revue critique des principes d'organisation fonctionnelle. *Mouvements* 2003; 4: 2-20.
- Duvarci S, Pare D. Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron* 2014; 82: 966-980.
- Duvernoy HM. *The Human Hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI.* Springer-Verlag, 2005.
- Edwards J, Jackson HJ, Pattison PE. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev.* 2002; 22 (6): 789-832.
- Ekman P. Facial expression and emotion. *Am Psychol.* 1993; 48 (4): 384-392.
- Ekman P. Facial Expressions. In *Handbook of Cognition and Emotion* (eds. Dalglish, T. and Power, M. John Wiley & Sons, 2000.
- Ekman P. Emotional and conversational nonverbal signals. In *Language, Knowledge, and Representation*, Springer, Dordrecht, 2004: 39- 50.

- Ekman P. Darwin's contributions to our understanding of emotional expressions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364 (1535): 3449- 3451.
- Felten DL, O'Banion MK, Maida MS, Netter FH. *Netter's atlas of neuroscience* 2016.
- Flynn FG. Anatomy of the insula functional and clinical correlates. *Aphasiology*. 1999; 13 (1): 55-78.
- Fraix V. Motricité, cognition, émotion dans la maladie de Parkinson : rôle des oscillations du noyau subthalamique. phdthesis, Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2008.
- Fraix V. Chirurgie des tremblements. *La Lettre du Neurologue* 2010 ; 14 (8) : 236-242.
- Gesi M, Soldani P, Giorgi FS, Santinami A, Bonaccorsi I, Fornai F. The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000; 24 (6): 655-68.
- Grandjean D, Sander D, Lucas N, Scherer KR, Vuilleumier P. Effects of emotional prosody on auditory extinction for voices in patients with spatial neglect. *Neuropsychologia* 2008;46 (2): 487-96.
- Grandjean D, Sander D, Pourtois G, Schwartz S, Seghier ML, Scherer KR, Vuilleumier P. The voices of wrath: brain responses to angry prosody in meaningless speech. *Nat Neurosci*. 2005; 8 (2): 145-6.
- Gray HM, Tickle-Degnen L. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2010; 24 (2): 176-91.
- Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J. Chem. Neuroanat.* 2003; 26: 317-330.
- Hendelman WJ. *Atlas of functional neuroanatomy*. CRC Press/Taylor & Francis Group, 2016.
- Hamann SB, Stefanacci L, Squire LR, Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Recognizing facial emotion. *Nature* 1996;379(6565):497.

- Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125 (Pt 11): 2431-45.
- Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR. The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage* 2002; 17 (1): 317-23.
- Harrington A. Unfinished business: models of laterality in the nineteenth century. In Davidson RJ, Hugdahl K, editors. Cambridge (MA): Brain Asymmetry, MIT Press. 1995: 3-27.
- Hassani OK, Cromwell HC, Schultz W. Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J. Neurophysiol.* 2001; 85: 2477-2489.
- Haskins AL, Yonelinas AP, Quamme JR, Ranganath C. Perirhinal cortex supports encoding and familiarity-based recognition of novel associations. *Neuron* 2008; 59: 554-560.
- Hellige JB. Hemispheric asymmetry: what's right and what's left. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1993: Vol. 6.
- Hess U, Thibault P. Darwin and emotion expression. *Am. Psychol.* 2009; 64: 120-128.
- Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8 (5): 393-402.
- Hillier A, Beversdorf DQ, Raymer AM, Williamson DJ, Heilman KM. Abnormal emotional word ratings in Parkinson's disease. *Neurocase* 2007;13(2):81-5.
- HillierMJ, Mühlberger A, Alpers GW, Macht M, Ellgring H, Pauli P. Emotion processing in Parkinson's disease: dissociation between early neuronal processing and explicit ratings. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117 (1): 94-102.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17(5): 427-442.

- Höistad M, Barbas H. Sequence of information processing for emotions through pathways linking temporal and insular cortices with the amygdala. *Neuroimage* 2008; 40 (3): 1016-1033.
- Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, Marti MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, Zarei M. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2009;30(6):1162-71.
- James W. What is an emotion? *Mind* 1884; 188-205.
- Jin Y, Mao Z, Ling Z, Xu X, Zhang Z, Yu X. Altered emotional recognition and expression in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 2891- 2902.
- Johnson SA, Stout JC, Solomon AC, Langbehn DR, Aylward EH, Cruce CB, Ross CA, Nance M, Kayson E, Julian-Baros E, Hayden MR, Kieburtz K, Guttman M, Oakes D, Shoulson I, Beglinger L, Duff K, Penziner E, Paulsen JS; Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain* 2007; 130 (Pt 7): 1732-44.
- Jolkonen E, Pitkänen A. Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the central nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1998; 395: 53-72.
- Jones EG. *The thalamus* Cambridge University Press, 2007.
- Jones EG, Burton H. Areal differences in the laminar distribution of thalamic afferents in cortical fields of the insular, parietal and temporal regions of primates. *J Comp Neurol.* 1976; 168 (2): 197-247
- Kaasinen V, Nagren K, Hietala J, Oikonen V, Vilkinen H, Farde L, Halldin C, Rinne JO. Extra striatal dopamine D2 and D3 receptors in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54:1482-1487.
- Kan Y, Kawamura M, Hasegawa Y, Mochizuki S, Nakamura K. Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in Parkinson's disease. *Cortex* 2002; 38 (4): 623-630.

- Kasten M, Chade A, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2007 ; 83 : 129-51.
- Katzenschlager R, Evans A , Manson A , PN Patsalos , Ratnaraj N , Watt H , Timmermann L, Van der Giessen R , Lees AJ. Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2004;75:1672-1677.
- Konstan D. La pitié comme émotion chez Aristote. *Rev. Études Grecques* 2000; 113: 616-630
- Kim J, Pignatelli M, Xu S, Itohara S, Tonegawa S. Antagonistic negative and positive neurons of the basolateral amygdala. *Nat. Neurosci.* 2016; 19: 1636-1646.
- Klüver H., Bucy P. C. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1939; 42: 979-1000.
- Kolb B., Whishaw I. Q. *Cerveau et comportement*. De Boeck, 2002.
- Kotz SA, Meyer M, Alter K, Besson M, von Cramon DY, Friederici AD. On the lateralization of emotional prosody: an event-related functional MR investigation. *Brain Lang.* 2003; 86 (3): 366-76.
- Lachenal-Chevallet K, Bediou B, Bouvard M, Thobois S, Broussolle E, Vighetto A, Krolak-Salmon P. Emotional facial expression recognition impairment in Parkinson disease. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2006; 4 (1): 61-7.
- Laks A, Nancy M. *Philosophie Antique n°4 - Dire, démontrer, convaincre*. Presse Univ. Septentrion, 2004
- Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (7): 926-933.
- Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1992; 58 (1-4): 14-21.

- Lamm C, Decety J, Singer T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage* 2011; 54 (3): 2492-2502.
- Lamm C, Singer T. The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Struct Funct.* 2010; 214 (5–6): 579-591.
- Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 926-933.
- Lawrence AD, Calder AJ, McGowan SW, Grasby PM. Selective disruption of the recognition of facial expressions of anger. *Neuroreport.* 2002; 13 (6): 881-4.
- Lawrence AD, Goerendt IK, Brooks DJ. Impaired recognition of facial expression of anger in Parkinson's disease patients acutely withdrawn from dopamine replacement therapy. *Neuropsychologia* 2007; 45: 65-74.
- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000; 23: 155-184.
- LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J. Neurosci.* 1990; 10: 1062-1069.
- Linke R, Braune G, Schwegler H. Differential projection of the posterior paralaminar thalamic nuclei to the amygdaloid complex in the rat. *Exp. Brain Res.* 2000; 134: 520-532.
- LivingstoneSR, VezzerE, McGarryLM, LangAE, RussoFA. Deficits in the Mimicry of Facial Expressions in Parkinson's Disease. *Front Psychol.* 2016; 7: 780.
- Lotstra F. Le cerveau émotionnel ou la neuroanatomie des émotions. *Cah. Crit. ThérapieFam. Prat. Réseaux* 2002; 29: 73.
- Lotze M, Reimold M, Heymans U, Laihinen A, Patt M, Halsband U. Reduced ventrolateral fMRI response during observation of emotional gestures related to the degree of dopaminergic impairment in Parkinson disease. *J Cogn Neurosci* 2009; 21 (7): 1321-31.
- Mac Lean PD. Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med.* 1949; 11 (6): 338- 353.

- Madeley P, Ellis AW, Mindham RH. Facial expressions and Parkinson's disease. *Behav Neurol.* 1995;8(2):115-9.
- Mai JK, Forutan F. Thalamus. in *The Human Nervous System Elsevier*, 2012; 618-677.
- Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18: 1415-23.
- Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson's disease. A potential biomarker of disease status. *Neurology* 2008; 70: 1411-7.
- McDonald AJ, Augustine JR. Localization of GABA-like immunoreactivity in the monkey amygdala. *Neuroscience* 1993; 52: 281-294.
- McDonald AJ. Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog. Neurobiol.* 1998; 55:257-332.
- Mesulam MM, Mufson EJ. The insula of Reil in man and monkey: Architectonics, connectivity, and function. In: Peters A, Jones EG, editors. *Cereb Cortex* 1985; 4: 179-226. Association and auditory cortices. New York: Plenum.
- Möbes J, Joppich G, Stiebritz F, Dengler R, Schröder C. Emotional speech in Parkinson's disease. *MovDisord.* 2008; 23 (6): 824-9.
- Moonen AJH, Wijers A, Dujardin K, Leentjens AFG. Neurobiological correlates of emotional processing in Parkinson's disease: A systematic review of experimental studies. *J Psychosom Res* 2017; 100: 65- 76.
- Morris JS, Scott SK, Dolan RJ. Saying it with feeling: neural responses to emotional vocalizations. *Neuropsychologia* 1999; 37 (10): 1155-63.
- Mufson EJ, Mesulam MM, Pandya DN. Insular interconnections with the amygdala in the rhesus monkey. *Neuroscience* 1981; 6 (7): 1231-1248.
- Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1996; 16: 2671-2683.

- Niedenthal P., Krauth-Gruber S., Ric F. Comprendre les émotions: Perspectives cognitives et psycho-sociales. Primento 2013.
- Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 53-83.
- Oatley K., Johnson-laird P. N. Towards a Cognitive Theory of Emotions. *Cogn.Emot.*1987; 1: 29-50.
- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993; 64 (3): 803-812.
- Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguière F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 2002; 12 (4): 376-385.
- Ouchi Y, Yoshikawa E, Okada H, Futatsubashi M, Sekine Y, Iyo M, Sakamoto M. Alterations in binding site density of dopamine transporter in the striatum, orbitofrontal cortex, and amygdala in early Parkinson's disease: compartment analysis for beta-CFT binding with positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1999; 45 (5): 601-10.
- Pandya DN, Rosene DL. Some observations on trajectories and topography of commissural fibres. In: Reeves AG 1985, editor. *Epilepsy and the corpus callosum*. New York: Plenum. p. 21-39.
- Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch.Neurol. Psychiatry* 1937; 38: 725-743.
- Paulmann S, Pell MD, Kotz SA. Functional contributions of the basal ganglia to emotional prosody: Evidence from ERPs. *Brain Res.* 2008; 1217: 171-8.
- Pitkänen A, Savander V, LeDoux JE. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci.*1997; 20: 517-523.

- Peelen MV, Atkinson AP, Vuilleumier P. Supramodal representations of perceived emotions in the human brain. *J Neurosci.*2010 ;30 (30): 10127-10134.
- Pelc K, Kornreich C, Foisy ML, Dan B. Recognition of emotional facial expressions in attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol.* 2006; 35 (2): 93-7.
- Pell MD, Cheang HS, Leonard CL. The impact of Parkinson's disease on vocal-prosodic communication from the perspective of listeners. *Brain Lang.* 2006;97(2):123-34.
- Pell MD, Leonard CL. Facial expression decoding in early Parkinson's disease. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005; 23(2-3):327-40.
- Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 1997; 389 (6650): 495-8.
- Plutchik R. Emotions in the practice of psychotherapy: Clinical implications of affect theories. American Psychological Association, 2000.
- Pohl A, Anders S, Chen H, Patel HJ, Heller J, Reetz K, Mathiak K, Binkofski F. Impaired Emotional Mirroring in Parkinson's Disease- A study on Brain Activation during Processing of facial expressions. *Front Neurol.* 2017; 18 (8): 682.
- Prasad JA, Abela AR, Chudasama Y. Midline thalamic reuniens lesions improve executive behaviors. *Neuroscience* 2017; 345: 77-88.
- Rakshi JS, Uema T, Ito K, Bailey DL, Morrish PK, Ashburner J, Dagher A, Jenkins IH, Friston KJ, Brooks DJ. Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease A 3D [(18)F] dopa-PET study. *Brain* 1999; 122(Pt 9):1637-1650.
- Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, Agid Y, DeLong MR, Obeso JA. Goal directed and habitual control in the basal ganglia: Implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 760-772.

- Rempel-Clower NL, Barbas H. Topographic organization of connections between the hypothalamus and prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 1998; 398: 393-419.
- Rieffe C, MeerumTerwogt M, Kotronopoulou K. Awareness of single and multiple emotions in high-functioning children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2007; 37 (3): 455-65.
- Ricciardi L, Bologna M, Morgante F, Ricciardi D, Morabito B, Volpe D, Martino D, Tessitore A, Pomponi M, Bentivoglio AR, Bernabei R, Fasano A. Reduced facial expressiveness in Parkinson's disease: a pure motor disorder? *J. Neurol. Sci.* 2015; 358 (1-2): 125- 130.
- Ricciardi L, Visco-Comandini F, Erro R, Morgante F, Bologna M, Fasano A, Ricciardi D, Edwards MJ, Kilner J. Facial Emotion Recognition and Expression in Parkinson's Disease: An Emotional Mirror Mechanism? *PLOS One* 2017; 12 (1): e0169110.
- Rinn WE. The neuropsychology of facial expression: a review of the neurological and psychological mechanisms for producing facial expressions. *Psychol Bull.* 1984;95(1):52-77.
- Romito LM, Albanese A. Dopaminergic therapy and subthalamic stimulation in Parkinson's disease: A review of 5-year reports. *J Neurol* 2010; 257: S298-304.
- Salgado-Pineda P, Delaveau P, Blin O, Nieoullon A. Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28 (5): 228-37.
- Sander D, Grandjean D, Pourtois G, Schwartz S, Seghier ML, Scherer KR, Vuilleumier P. Emotion and attention interactions in social cognition: brain regions involved in processing anger prosody. *Neuroimage* 2005; 28 (4): 848-58.
- Sah P., Faber E. S. L., Lopez De Armentia M., Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 803-834.
- Satterthwaite TD, Wolf DH, Pinkham AE, Ruparel K, Elliott MA, Valdez JN, Overton E, Seubert J, Gur RE, Gur RC, Loughhead J. Opposing amygdala and ventral striatum connectivity during emotion identification. *Brain Cogn.* 2011; 76 (3): 353-63.

- Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M. Rapid and multiple-stage activation of the human amygdala for processing facial signals. *Commun.Integr. Biol.* 2013; 6 (4): e24562.
- SchererKR, Schorr A, Johnstone T. *Appraisal processes in motion: theory, methods, research.* New York and Oxford: Oxford University Press; 2001.
- Schienle A, Ille R, Wabnegger A. Experience of negative emotions in Parkinson's disease: An fMRI investigation. *Neurosci Lett* 2015; 609: 142-6.
- Schröder C, Möbes J, Schütze M, Szymanowski F, Nager W, Bangert M, Münte TF, Dengler R. Perception of emotional speech in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21 (10): 1774-8.
- Schumann M, Vargas CV, Lee A. A Synopsis of Primate Amygdala Neuroanatomy.in *Living without an amygdala.* eds. Amaral D. & Adolphs R. The Guilford Press, 2016: 39-71.
- Schwab RS, England ACJ, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J Am Med Assoc* 1969; 208 (7): 1168-70.
- Scott S, Caird FI, Williams BO. Evidence for an apparent sensory speech disorder in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(8):840-3.
- Scott SK, Young AW, Calder AJ, Hellowell DJ, Aggleton JP, Johnsons M. Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature* 1997; 385 (6613): 254- 257.
- Sherman SM, Guillery RW. *Exploring the thalamus and its role in cortical function.* MIT Press, 2006.
- Simons G, Pasqualini MC, Reddy V, Wood J. Emotional and non-emotional facial expressions in people with Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10(4):521-35.
- Smith MC, Smith MK, Ellgring H.Spontaneous and posed facial expression in Parkinson's disease.*J IntNeuropsychol Soc.* 1996;2(5):383-91.

- Sprengelmeyer R, Young AW, Mahn K, Schroeder U, Woitalla D, Büttner T, Kuhn W, Przuntek H. Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41 (8): 1047- 1057.
- Strauss MM, Makris N, Aharon I, Vangel MG, Goodman J, Kennedy DN, Gasic GP, Breiter HC. fMRI of sensitization to angry faces. *Neuroimage* 2005; 26 (2): 389-413.
- Suzuki A, Hoshino T, Shigemasa K, Kawamura M. Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 707-17.
- Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol.* 2012; 11 (8): 697- 707.
- Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Takano A, Asai K, Suhara T, Okubo Y. Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage* 2005; 27 (4): 991-1001.
- Tang CC, Eidelberg D. Abnormal metabolic brain networks in Parkinson's disease from blackboard to bedside. *Prog Brain Res* 2010; 184: 161-76.
- Taylor GJ, Bagby RM, Parker JD. The alexithymia construct. A potential paradigm for psychosomatic medicine. *Psychosomatics* 1991 Spring; 32 (2): 153-64.
- Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Chase TN, Hyde TM, Weinberger DR, Mattay VS. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2002; 22 (20): 9099-103.
- Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72 (7 Suppl): S12-20.
- Tomkins S. *Affect Imagery Consciousness. Volume I: The Positive Affects.* Springer Publishing Company, 1962.
- Triarhou L. C. Centenary of Christfried Jakob's discovery of the visceral brain: an unheeded precedence in affective neuroscience. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 2008; 32: 984-1000.

- Turner BH, Herkenham M. Thalamoamygdaloid projections in the rat: a test of the amygdala's role in sensory processing. *J. Comp. Neurol.* 1991; 313: 295-325.
- Ulla M, Bonny JM, Ouchchane L, Rieu I, Claise B, Durif F. Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. *PLoS One* 2013; 8(3): e57904.
- Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, Abraham I, DM Corcos, Zhou XJ, Comella CL, Little DM. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72: 1378-84.
- Vertes RP, Linley SB, Hoover WB. Limbic circuitry of the midline thalamus. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005, 54: 89-107.
- Vertes RP, Linley SB, Hoover WB. Limbic circuitry of the midline thalamus. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2015; 54: 89-107.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex.* 1992; 2(6): 435-43.
- Wabnegger A, Ille R, Schwingenschuh P, Katschnig-Winter P, Kögl-Wallner M, Wenzel K, Schienle A. Facial Emotion Recognition in Parkinson's disease: An fMRI Investigation. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0136110.
- Wang S, Yu R, Tyszka JM, Zhen S, Kovach C, Sun S, Huang Y, Hurlemann R, Ross IB, Chung JM, Mamelak AN, Adolphs R, Rutishauser U. The human amygdala parametrically encodes the intensity of specific facial emotions and their categorical ambiguity. *Nat. Commun.* 2017; 8: 14821.
- Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: The Quintessential Neuropsychiatric Disorder. *Mov Disord.* 2011; 26 (6): 1022-1031.
- Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of us disgusted in my insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron* 2003; 40 (3): 655-664.

- Wolf RC, Philippi CL, Motzkin JC, Baskaya MK, Koenigs M. Ventromedial prefrontal cortex mediates visual attention during facial emotion recognition. *Brain* 2014; 137: 1772-1780.
- Yip JT, Lee TM, Ho SL, Tsang KL, Li LS. Emotion recognition in patients with idiopathic Parkinson's disease. *MovDisord.* 2003; 18 (10): 1115-22.
- Yoshimura N, Kawamura M, Masaoka Y, Homma I. The amygdala of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expressions. *Neuroscience* 2005; 131 (2): 523-34.
- Zaki J, Davis JI, Ochsner KN. Overlapping activity in anterior insula during interoception and emotional experience. *Neuroimage* 2012; 62 (1): 493-499.
- Zaki J, Ochsner KN. You, me, and my brain: self and other representation in social cognitive neuroscience. *Soc Neurosci.* 2011; 26: 48.
- Zhang Y, Zhou W, Wang S, Zhou Q, Wang H, Zhang B, Huang J, Hong B, Wang X. The Roles of Subdivisions of Human Insula in Emotion Perception and Auditory Processing. *Cereb Cortex.* 2018: 1-12

ANNEXES