

2022-2023

THÈSE

pour le

DIPLOÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Diplôme d'Etudes Spécialisées de Neurologie

**La Cognition Sociale dans
la Sclérose Latérale
Amyotrophique**

**Comment en améliorer l'évaluation ? Une
revue systématique de littérature**

VOVARD Benoît

Né le 05 Octobre 1993 à Le Mans (72)

**Sous la direction de Monsieur le Professeur CASSEREAU Julien
et de Monsieur le Professeur ALLAIN Philippe**

Membres du jury

Monsieur le Professeur VERNY Christophe | Président

Monsieur le Professeur CASSEREAU Julien | Directeur

Monsieur le Professeur ALLAIN Philippe | Codirecteur

Madame le Docteur ETCHARRY BOUYX Frédérique | Membre

Soutenue publiquement le :
26 octobre 2023

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné **Benoît VOVARD**

déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **17/09/2023**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :
Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETTON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNÉCOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine

COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie

LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine

BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDreau Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine

MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie

GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE- REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE- RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christophe VERNY, vous me faites l'honneur de présider le jury évaluant ce présent travail. Merci de m'avoir accueilli au sein de vos services. Ces trois premières années d'internat ont été pour moi source d'épanouissement. Merci pour votre soutien qui m'a permis de modeler mon internat sur mesure et de me sensibiliser aux neurosciences dans le cadre d'un Master 2. Voyez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Frédérique ETCHARRY BOUYX. Frédérique, merci de m'avoir transmis, avec les autres membres de l'équipe du CMRR, cette appétence intellectuelle pour les maladies neurodégénératives. Merci pour votre accompagnement en tant que tutrice tout le long de mon internat. Merci pour ces temps d'échange lorsque nous étions attablés durant nos nombreuses gardes communes. Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury. Voyez dans ce travail l'aboutissement de votre accompagnement.

A Monsieur le Professeur Julien CASSEREAU. Julien, merci d'avoir été mon directeur de thèse. Merci pour ta disponibilité, tes conseils et tes encouragements jusqu'à la finalisation de ce travail. Aussi, parce que j'ai dû le dire à tout le service sauf à toi, ce sont tes cours de propédeutique lors de ma deuxième année de médecine qui m'ont fait choisir la voie de la Neurologie. Que tu aies encadré ce travail a donc une signification particulière pour moi.

A Monsieur le Professeur Philippe ALLAIN, merci de m'avoir sensibilisé à ce champ de la psychologie passionnant qu'est la cognition sociale en dirigeant ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos encouragements et votre pédagogie tout le long du processus de rédaction. Je vous suis également reconnaissant pour m'avoir formé dans la passation des tests de COSISLA, me permettant d'avoir une participation active à cette étude.

A Madame Jeanne MULLER. Jeanne, merci pour ta bienveillance, ta bonne humeur et ton enthousiasme. Merci pour tout le travail que tu fais si bien concernant COSISLA pour faciliter les inclusions. C'est un réel plaisir de travailler à tes côtés.

A l'ensemble de l'équipe médicale du service de neurologie du CHU d'Angers et du CH du Mans. Vous m'avez toutes et tous beaucoup appris de cette belle spécialité dans un cadre bienveillant. Pensées particulières pour **Lila** et **Mélanie**, qui ne sont maintenant plus au CHU, mais qui m'ont fait faire mes premiers pas dans l'internat, et pour **Philippe**, pour sa dévotion envers l'ensemble des internes et pour m'avoir permis d'étudier les aspects neuropathologiques fondamentaux des maladies neurodégénératives.

A l'ensemble de l'équipe paramédicale du service de neurologie du CHU d'Angers. De jour comme de nuit, vous contribuez à une super ambiance dans les services. Merci pour votre bonne humeur, votre bienveillance, vos rires. Merci pour les soirées, dont les karaokés à l'Alibi.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales du service de Psychiatrie du CHU d'Angers. Merci de m'avoir fait découvrir la finesse de votre sémiologie dans une ambiance des plus chaleureuses. Vous êtes au top, ne changez rien !

A mes co-internes anciens et actuels de neurologie. Parfois ils râlent, souvent ils rient, mais surtout ils restent soudés. Vous êtes une grande force de notre internat ! Dédicaces (informelles) à chacun : **A Doriane**, pour ta quiétude anti-stress. **A Mathilde**, toi qui sais garder ton sang froid dans les moments de rush, je n'oublierai jamais cette garde intense du 24 décembre 2020. **A Karine**, notre Calimero attachante très impliquée dans la programmation hebdomadaire des « mercredis neuro ». **A Marie** et **Anne-So**, si le début de mon internat constituait mes premiers pas dans la neurologie, alors vous deux m'avez vu babiller quand j'étais externe. J'espère que vous avez eu plaisir à me supporter en tant que co-interne ensuite, c'est aussi de votre faute si je suis resté ! **A Chloé**, pour ta prosodie qui ne te permet pas de véhiculer l'émotion de la colère (sauf quand il y a du beurre doux au self de l'internat). **A Isa**, pour ta jovialité en toute circonstance qu'il est toujours agréable de côtoyer. **A Aurel-san**, la force tranquille du groupe, que tu incarnes par la douceur de ta voix et une organisation sans pareille. **A Mohamad**, toi le penchant masculin de la force tranquille (à condition que tu sois arrosé avec du jus de mangue-papaye). **A Maëlle** et **Leïla**, deux personnes qui pourraient n'être qu'une entité unique pour nous embêter tous, parée de deux sourires malicieux et de deux paires d'yeux pétillants, vous manigouillez quelque chose. **A Camille**, toi la maniaque de la propreté, époussetant toutes les saletés du service à l'aide d'une redoutable balayette. **A Mélanie**, toi qui n'as de cesse de me rappeler que j'arriverai avant toi à un âge où je risque un lumbago en éternuant. **A Candice**, toi qui es la plus jeune du groupe, mais probablement la plus sage.

REMERCIEMENTS

A la team coaster. **A Roro** le rossignol, tu m'impressionnes par ton spectre des harmoniques très large, allant des ultrasons lors de la première descente du Silver Star, à Barry White les lendemains de karaoké, en passant par le chant du phoque. Au-delà du chant tu es aussi un sacré pilote de trottinette électrique. **A Momo** la ragdoll, toi qui me suis depuis l'externat, toi dont les bras virevoltent dans un Zadra et viennent s'échouer sur mon visage. A nos dialogues de sourds rendant fous les autres, que pourtant nous comprenons.

A mes deux co-internes de promo **Jacques** et **Vivien**. Les gars, sans vous mon internat n'aurait pas été aussi plaisant. Je suis très heureux d'avoir croisé vos routes. Merci pour tout l'amour (vache) que vous me donnez, j'espère bien qu'il durera après l'internat ! **A Jacques**, victime chaque année de neuroinflammation printanière, dernier ressortissant des consommateurs de Picon-bière, quel sera ton prochain trouble fonctionnel ? (Tes ulnaires se portent bien ?). **A Vivien**, tu es l'incarnation du chaos, un type qui se dit lillois mais qui n'aime pas la bière, un type qui parle avec un accent Belgo-Québeco-Provençal mais en aucun cas Ch'ti, tu es aussi leader de la team coaster et tachypsychique lorsqu'il s'agit de concevoir des calembours (certains diront pour le meilleur, d'autres pour le pire).

A toutes les amies et tous les amis de ma PACES et de mon externat (pour certaines et certains depuis le collège ou le lycée). Merci d'avoir été présents pour le début de cette grande aventure, merci pour l'ambiance lors des révisions à la BU ou lors des soirées. Si c'était à refaire, je le referai sans hésiter.

A ma famille,

A mes parents, merci pour votre soutien indéfectible et pour votre amour au quotidien depuis toujours. Je suis fier d'être la personne que je suis aujourd'hui, grâce à vous.

A Julie, ma petite sœur qui me supporte depuis presque tous les jours de son existence puisque nous sommes encore et toujours en coloc. Bientôt ce sera à ton tour de professer devant un jury.

A Nicolas, mon petit frère. Parce que nous sommes maintenant des adultes responsables, nous ne nous chamaillons plus mais réglons nos différends sur Smash Bros. Hâte de voir ton nom sur les étagères des librairies.

A Mikaël, mon grand frère que j'ai toujours admiré. Si je perdais, c'est parce que ça buggait. **A ton fils Noam** le Minipouss qui lui aussi doit perdre parce que ça bugge.

A l'ensemble de la famille Vovard du côté de mon père, et à la famille du côté de ma mère, **pleine de Bonshommes**.

Liste des abréviations

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFV	Aire Fusiforme des Visages
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised
ANOVA	Analysis Of Variance
AOV	Aire Occipitale des Visages
AMPA	Acide propionique α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole
ARN	Acide ribonucléique
ATT	Advanced Tests of ToM
BEP	Brevet d'Etudes Professionnelles
BEPC	Brevet d'Etudes du Premier Cycle
BOLD	Blood-Oxygen Level Dependant
BTS	Brevet de Technicien Supérieur
bvFTD	Behavioral variant of Frontotemporal Dementia
C9ORF72	Chromosome 9 Open Reading Frame 72
CAP	Certificat d'Aptitudes Professionnelles
CAT	Category Fluency Test
CATS	Comprehensive Affects Testing System
CEP	Certificat d'Etudes Primaires
CET	Cognitive Estimation task
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPFdl	Cortex Préfrontal dorsolatéral
CPFdm	Cortex Préfrontal dorsomédial
CPFvl	Cortex Préfrontal ventrolatéral
CPFvm	Cortex Préfrontal ventromédial
CPP	Comité de Protection des Personnes
COF	Cortex Orbitofrontal
COSISLA	COgnition SocIAle chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique
DEA	Diplômes d'Etudes Approfondies
D-KEFT	Delis-Kaplan Executive Function Test
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DS	Déviation Standard
DSb	Digit Span backward
DSd	Digit Span direct
EAT	Emotion Attribution Task
ECAS	Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen
EET	Emotion Evaluation Test
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EI	Ecart Interquartile
ENMG	Electroneuromyogramme
ER	Emotion Recognition
FAB	Fontral Assessment Battery
FAS	F-A-S letter fluency test
FEET	French Emotion Evaluation Test
FERT	Facial Expression Recognition Test

fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FUS	Fused in Sarcoma
GTSm	Partie médiane du Gyrus Temporal Supérieur
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCWST	Happé Cartoon and Written Scenario Task
HSCT	Sentence Completion Test
IAT	Intention Attribution task
IFOF	Inferior Fronto-Occipital Fasciculus
ILF	Inferior Longitudinal Fasciculus
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISCED	International Standard Classification of Education
JPT	Judgement of Preference task
MASC	Movie for the Assessment of Social Cognition
MMSE	Mini Mental State Evaluation
MRC	Medical Research Council
NMc	Neurone Moteur central (ou premier motoneurone)
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NMp	Neurone Moteur périphérique (ou second motoneurone)
PET-MRI	Positron Emission Tomography coupled with Magnetic Resonance Imaging
PGS	Planning and Goal-management Shopping
RCPM	Raven Coloured Progressive Matrices
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
RMET	Reading the Mind in the Eyes Test
RNA	Ribonucleic acid
SET-EA	Story-based Empathy task – Emotion attribution
SET-IA	Story-based Empathy Task – Intention Attribution
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
SNIP	Sniff Nasal Inspiratory Pressure
SOD1	Superoxide Dismutase 1
STS _p	Partie postérieure du Sillon Temporal Supérieur
TARDBP	Trans Activation Response DNA Binding Protein
TASIT	The Awareness of Social Inference Test
TdE	Théorie de l'Esprit
TDP-43	Trans activation response DNA binding Protein 43
TMT B-A	Trail Making Test B-A
ToM	Theory of Mind
VBM	Voxel-Based Morphometry
VFI	Verbal Fluency Index

PLAN

PLAN

INTRODUCTION A LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

1. Epidémiologie

2. Présentation clinique motrice de la SLA

- 2.1. La voie motrice
- 2.2. La SLA typique
 - 2.2.1. Clinique de la SLA typique
 - 2.2.2. Diagnostic de la SLA typique
- 2.3. Formes cliniques particulières de SLA
 - 2.3.1. Dégénérescence des premiers motoneurones au premier plan
 - 2.3.2. Dégénérescence des seconds motoneurones au premier plan

3. Les atteintes non motrices de la SLA

- 3.1. Troubles cognitifs et comportementaux dans la SLA
 - 3.1.1. Les troubles des fonctions exécutives
 - 3.1.2. Les troubles comportementaux
 - 3.1.3. Les troubles de cognition sociale
 - 3.1.4. Autres troubles cognitifs
- 3.2. Autres atteintes non motrices du système nerveux central
- 3.3. Atteintes extra-neurologiques

4. Pathophysiologie de la SLA

- 4.1. Histopathologie
- 4.2. Excitotoxicité glutamatergique
- 4.3. L'apport des formes familiales de SLA dans la connaissance de sa physiopathologie.
 - 4.3.1. Mutations sur le gène *SOD1*
 - 4.3.2. Expansion de l'hexanucléotide GGGGCC dans le gène *C9ORF72*
 - 4.3.3. Mutation sur le gène *FUS*
 - 4.3.4. Mutation sur le gène *TARDBP*

5. Traitement et suivi des patients atteints de SLA

- 5.1. Traitements de fond
- 5.2. Traitements symptomatiques

INTRODUCTION A LA COGNITION SOCIALE

1. La reconnaissance des émotions

- 1.1. Théorie des six émotions de base d'Ekman
- 1.2. Aspects anatomo-fonctionnels de la reconnaissance des émotions

2. La Théorie de l'Esprit

- 2.1. Théorie de l'Esprit de premier et second ordre
- 2.2. Notions de décodage et de raisonnement
- 2.3. Théorie de l'Esprit cognitive et affective
- 2.4. Substratum anatomo-fonctionnel de la Théorie de l'Esprit
 - 2.4.1. Anatomie fonctionnelle du versant décodage de la Théorie de l'Esprit
 - 2.4.2. Anatomie fonctionnelle du versant raisonnement de la Théorie de l'Esprit

3. L'empathie affective ou empathie émotionnelle

4. Le modèle intégratif de cognition sociale de Cassel et al.

5. Justification de la thèse

ASSESSING SOCIAL COGNITION IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS, HOW TO IMPROVE IT? A SYSTEMATIC REVIEW

1. Introduction

2. Methods

3. Results

- 3.1. Emotion recognition impairment in ALS
 - 3.1.1. Face emotion recognition tests
 - 3.1.2. Prosody tests
 - 3.1.3. Movies tests
 - 3.1.4. Neuroanatomical correlation with emotion recognition dysfunction
- 3.2. ALS and Theory of Mind
 - 3.2.1. Cognitive Theory of Mind assessment in ALS patients
 - 3.2.2. Affective Theory of Mind assessment in ALS patients
 - a) The Reading the Mind in The Eyes Test
 - b) Judgement of preference task
 - c) Other more ecologically valid tests
 - 3.2.3. Neuroanatomical correlation with Theory of Mind impairment
 - a) Voxel based morphometry
 - b) Functional MRI (fMRI) and PET-MRI

4. How to improve social cognition assessment among ALS patients?

5. Conclusion

PRESENTATION DU PROTOCOLE DE COSISLA (COGNITION SOCIALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SLA)

1. Objectifs de la recherche et critères d'évaluation

- 1.1. Objectif principal et critère d'évaluation
- 1.2. Objectif(s) et critère(s) d'évaluation secondaires
- 1.3. Critères d'évaluation
 - 1.3.1. Evaluation neuropsychologique
 - 1.3.2. Evaluation clinique

2. Conception de la recherche

- 2.1. Schéma de la recherche
- 2.2. Justification du nombre de personnes à inclure dans la recherche

3. Sélection des personnes de la recherche

- 3.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche
- 3.2. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

4. Déroulement de la recherche

- 4.1. Pré-sélection / Recrutement
- 4.2. Procédure d'inclusion
- 4.3. Suivi des personnes se prêtant à la recherche
- 4.4. Arrêt de participation d'une personne à la recherche
- 4.5. Durée de la recherche

5. Rapport Bénéfices / Risques

- 5.1. Bénéfices
 - 5.1.1. Bénéfices individuels
 - 5.1.2. Bénéfices collectifs

5.2. Risques

6. Statistiques

7. Retombées attendues

8. Avis du Comité de Protection des Personnes (CPP)

RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ETUDE COSISLA

1. Caractéristiques générales de la population intermédiaire

2. La reconnaissance des émotions

3. La Théorie de l'Esprit

4. Discussion des résultats préliminaires

4.1. Les inclusions

4.2. La reconnaissance des émotions

4.3. La Théorie de l'Esprit

5. Conclusion sur ces résultats préliminaires.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

Annexe 1 — Lettre d'information pour le participant patient

Annexe 2 — Formulaire de consentement patient

Annexe 3 — Lettre d'information pour le participant témoin sain

Annexe 4 — Formulaire de consentement témoin sain

INTRODUCTION A LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

1. Epidémiologie

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative rare de l'adulte, de pronostic sombre avec une survie moyenne variant de 2 à 5 ans après diagnostic (1).

L'incidence est de 2 à 3 nouveaux cas pour 100 000 personnes-années concernant les ethnies caucasiennes et japonaises. Sur la base d'études américaines et sud-africaines, l'incidence de la SLA semble bien moins élevée concernant les ethnies noires-africaines (2-6).

Le sex-ratio, tout type de SLA confondu, est de 1.4 à 1.6 hommes pour une femme. Les hommes ont tendance à développer davantage de forme spinale, tandis que les formes bulbares concernent plutôt les femmes. Il est à noter également que les formes spinales sont plus fréquentes que les formes bulbares, ce qui pourrait expliquer le sex-ratio (2). Enfin, l'incidence semble augmenter avec l'âge jusqu'à un pic d'incidence, entre 70 et 79 ans, avant de décroître (3,4).

2. Présentation clinique motrice de la SLA

2.1. La voie motrice

La voie motrice chez l'homme est constituée de deux motoneurones. Le premier motoneurone a son corps cellulaire localisé dans le gyrus précentral, gyrus le plus postérieur du lobe frontal. Ce premier motoneurone va projeter son axone vers un second motoneurone, situé soit dans les noyaux des nerfs moteurs du tronc cérébral, ou bien vers les corps cellulaires des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière. Ce second motoneurone projette son axone en dehors du système nerveux central pour aller faire synapse avec une ou plusieurs cellules musculaires.

L'ensemble des axones des premiers motoneurones constituent le faisceau pyramidal. Environ 90% de ces axones vont décusser peu avant d'atteindre la moelle allongée (anciennement bulbe rachidien) du tronc cérébral pour faire synapse avec les seconds motoneurones controlatéraux, expliquant un contrôle moteur croisé ; le gyrus pré-central droit assure la motricité de l'hémicorps gauche et inversement. Les 10% d'axones restant sont majoritairement à destination de seconds motoneurones innervant des muscles axiaux.

2.2. La SLA typique

2.2.1. Clinique de la SLA typique

Les signes moteurs dans la SLA typique sont dus à une dégénérescence progressive des premiers et seconds motoneurones.

Les signes d'atteinte des premiers motoneurones constituent le syndrome pyramidal. Ce syndrome associe un déficit moteur, une hypertonie spastique des muscles déficitaires, une hyperréflexie ostéo-tendineuse ainsi que des anomalies des réflexes cutanés (réflexes cutané plantaire en extension, la présence d'un signe de Hoffmann et l'abolition des réflexes cutanés abdominaux).

Les signes d'atteinte des seconds motoneurones sont responsables d'un syndrome neurogène périphérique dans lequel on retrouve également un déficit moteur, mais avec hypotonie musculaire et une amyotrophie des territoires dénervés, ainsi que des fasciculations et une diminution voire une abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Ainsi la SLA typique associe un syndrome pyramidal et un syndrome neurogène périphérique, tous deux d'aggravation progressive et d'évolution asymétrique, débutant classiquement dans un groupe musculaire isolé, puis s'étendant progressivement aux groupes musculaires contigus avant d'atteindre les groupes musculaires contro-latéraux (7).

On distingue schématiquement deux grandes formes cliniques de SLA typique selon leur mode de début :

- Les SLA de début bulbaire vont être caractérisées par une dysarthrie, une parésie avec amyotrophie linguale ainsi que des troubles de déglutition d'aggravation progressive. Une hypersialorrhée est également classique. Avec l'évolution de la maladie peuvent être observés des déficits moteurs des muscles axiaux cervicaux conduisant à la perte progressive du maintien de la tête.
- Les SLA de début spinal caractérisées par une atteinte neurogène périphérique et pyramidale au niveau d'un ou de plusieurs membres, ainsi que des muscles axiaux du tronc, d'aggravation progressive.
- Dans les deux cas, une faiblesse progressive des muscles respiratoires (à la fois inspiratoire comme le diaphragme ou expiratoire permettant l'expiration forcée et la toux) peut être retrouvée et fait, avec les troubles de déglutition, le pronostic de la maladie. Des formes de début respiratoire sont également possibles mais plus rares (8).

2.2.2. Diagnostic de la SLA typique

Depuis la description originelle de la SLA par Jean-Martin Charcot dans ses douzièmes et treizièmes leçons parues en 1873, les critères diagnostiques de la SLA n'ont pas beaucoup évolué et reposent principalement sur les signes cliniques d'atteintes des premiers et seconds motoneurones sus-cités, s'aggravant progressivement dans le temps.

L'examen électroneuromyographique est de réalisation systématique visant à confirmer une neuropathie axonale motrice pure. La stimulo-détection recherchera une diminution isolée des amplitudes distales motrices avec conservation des latences distales et des vitesses de conduction motrices, et s'assurera de l'intégrité des nerfs sensitifs. La détection à l'aiguille recherchera une activité de fibrillation ou de fasciculation au repos en faveur d'une dénervation active, et un tracé pauvre, accéléré, avec des signes de réinnervation à l'effort, en faveur d'une atteinte chronique.

Dans une volonté d'homogénéiser les cohortes de patients atteints de SLA à l'international, les critères diagnostiques de la SLA répondaient initialement à la classification El Escorial. Dans ses deux dernières révisions de 2008 et 2015, cette classification se basait sur des signes cliniques et électrophysiologiques pour classer les patients en trois sous-types : SLA définie, SLA probable et SLA possible (9). Depuis 2019, une nouvelle classification a été élaborée afin de supprimer les ambiguïtés possibles avec la classification El Escorial. Il s'agit de la classification Gold Coast qui se base également sur des critères cliniques et électrophysiologiques, mais qui in fine classe les patients en deux groupes : atteint de SLA ou non atteint de SLA (10) (Tableau I).

Tableau I – Critères d'El Escorial et de Gold Coast

Critères d'El Escorial révisés à Awaji en 2008

SLA définie	Atteinte clinique du NMc et atteinte clinique et/ou ENMG du NMp dans au moins 3 régions anatomiques.
SLA probable	Atteinte clinique du NMc et atteinte clinique et/ou ENMG du NMp dans 2 régions anatomiques avec une prédominance de l'atteinte du NMc dans les régions anatomiques supérieures. Ou atteinte clinique du NMc et du NMp dans une seule région anatomique, associée à une atteinte ENMG du NMp dans au moins deux autres régions anatomiques.
SLA possible	Atteinte clinique du NMc et atteinte clinique et/ou ENMG dans une région anatomique ou atteinte clinique isolée du NMc dans au moins deux régions anatomiques ou atteinte clinique et/ou ENMG du NMp prédominante dans les régions anatomiques supérieures.

Critères de Gold Coast de 2019

Le diagnostic de SLA est porté sur l'association de ces 3 critères	1 - Faiblesse motrice d'aggravation progressive documentée par de multiples évaluations cliniques et précédée par une fonction motrice normale.
	2 - Présence de signes d'atteinte du NMc et du NMp dans au moins une région anatomique (avec coexistence de signes d'atteinte du NMc et du NMp dans au moins une région anatomique), ou signes d'atteinte isolée du NMp dans au moins deux régions anatomiques.
	3 - Bilan paraclinique orienté non en faveur d'un diagnostic différentiel.

ENMG : électroneuromyographique, NMc : neurone moteur central, NMp : neurone moteur périphérique

Associé au bilan clinique et électrophysiologique, la European Federation of Neurological Societies (EFNS) recommande également de pratiquer en première intention (11) :

- Un bilan biologique standard comprenant une numération formule sanguine, une glycémie, un ionogramme avec créatinine, un bilan hépatique, un dosage de la protéine C-réactive, un bilan thyroïdien, un dosage des folates et de la vitamine B12, une électrophorèse avec immunofixation des protéines sériques et un dosage de la créatine kinase.

- Un bilan d'imagerie comprenant une IRM cérébrale et médullaire, ainsi qu'une radiographie thoracique.

Ainsi, un examen clinique et électroneuromyographique compatibles avec une SLA, associés à l'absence de diagnostic différentiel mis en évidence sur ce bilan paraclinique de première intention permet de porter le diagnostic de SLA selon les critères Gold Coast.

2.3. Formes cliniques particulières de SLA

Ces formes cliniques particulières sont caractérisées, soit par une atteinte largement prépondérante voire exclusive des premiers motoneurones, soit des deuxièmes motoneurones. Leur diagnostic précis demeure capital du fait qu'elles ont généralement un pronostic différent des formes typiques de SLA.

2.3.1. Dégénérescence des premiers motoneurones au premier plan

L'archétype d'une dégénérescence prédominante à exclusive des premiers motoneurones est la sclérose latérale primitive. Elle débute typiquement aux membres inférieurs par une paraparésie spastique lentement progressive asymétrique et d'évolution progressivement ascendante jusqu'à entraîner une atteinte pseudo-bulbaire et respiratoire (12). Ce mode de présentation est en fait similaire à celui des paraplégies spastiques génétiques ou des myélopathies cervicarthrosiques et doit donc faire considérer la sclérose latérale primitive comme un diagnostic d'exclusion (13,14). Plus rarement, le mode de début

est caractérisé par une atteinte pseudo-bulbaire au premier plan et d'évolution descendante (15-17).

Exceptionnellement, la dégénérescence du faisceau pyramidal cortico-spinal peut être à prédominance unilatérale et entraîner une hémiplégie spastique d'aggravation progressive appelée syndrome de Mills (18,19).

Le diagnostic de ces formes particulières avec dégénérescence des premiers motoneurones au premier plan demeure un enjeu crucial puisque leur médiane de survie est bien plus longue que dans la SLA typique, avoisinant les 10 ans et même au-delà (20).

2.3.2. Dégénérescence des seconds motoneurones au premier plan

Les regroupements syndromiques se font en fonction du mode de début des déficits. La forme la plus fréquente est l'atrophie musculaire progressive se traduisant par un syndrome neurogène périphérique moteur pur, d'aggravation progressive aux quatre membres, sans signe d'atteinte des premiers motoneurones (21). Le pronostic de l'atrophie musculaire progressive est légèrement meilleur que pour les SLA typiques en terme de survie, mais moins bon que pour les scléroses latérales primitives, avec une médiane de survie d'environ 4 ans (22). Cependant, les signes cliniques peuvent se limiter aux membres supérieurs signant le syndrome de Vulpian-Bernhardt ou *flail arm syndrome*, ou bien se limiter aux membres inférieurs, signant le syndrome de Patrikios ou *flail leg syndrome* (23). L'atteinte bulbaire et respiratoire dans l'atrophie musculaire progressive est possible, traduisant le plus souvent une évolution vers une SLA typique avec apparition de signes d'atteinte des premiers motoneurones (21,24). Néanmoins, il a été décrit un mode de début par une paralysie bulbaire progressive avec épargne des quatre membres (25).

Il s'agit là encore de diagnostics d'exclusion ; il est indispensable d'éliminer préalablement des diagnostics différentiels pour lesquels un traitement suspensif existe comme pour la neuropathie motrice multifocale à blocs de conduction, ou ceux d'évolution bénigne

comme les amyotrophies monoméliques brachiales (ou maladie d'Hirayama) ou crurales. (21,26).

3. Les atteintes non motrices de la SLA

3.1. Troubles cognitifs et comportementaux dans la SLA

Parmi les atteintes extra-motrices de la SLA, les troubles cognitifs demeurent un champ de recherche particulièrement étudié en raison de leur incidence élevée et de leur impact négatif, tant sur la survie que sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants. Selon les études, jusqu'à 50% des patients atteints de SLA présentent ou vont présenter un trouble neurocognitif dont 5 à 25% répondront aux critères diagnostiques de démence fronto-temporale (27,28).

3.1.1. Les troubles des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives, encore appelées fonctions de contrôle exécutif ou de contrôle cognitif sont des processus de haut niveau d'intégration, dont le but est de réguler la mise en œuvre et le retrait d'autres processus cognitifs spécifiques à une action donnée. Autrement dit, les fonctions exécutives permettent de réguler de façon intentionnelle sa pensée et ses actions afin d'atteindre un but. Ces fonctions comprennent les trois processus cognitifs de base que sont l'inhibition, la flexibilité mentale et certains pans de la mémoire (mémoire de travail et récupération). A partir de ces trois processus de base peuvent être générés des processus plus complexes comme la planification, le raisonnement ou encore la prise de décision.

Les troubles des fonctions exécutives constituent l'atteinte cognitive la plus fréquente chez les patients atteints de SLA. La plupart des études évaluant les fonctions exécutives chez les patients atteints de SLA montrent une altération dans les tests de fluence verbale qui sont une méthode d'évaluation globale des fonctions exécutives de base, particulièrement de la flexibilité mentale (28,29). L'évaluation spécifique à chacun des processus des fonctions

exécutives va également dans le sens d'une atteinte exécutive globale (29). Ces dysfonctionnements exécutifs sont corrélés anatomoiquement à une atrophie corticale fronto-temporale avec un degré d'atrophie corrélé à la sévérité des troubles (30).

3.1.2. Les troubles comportementaux

Les patients atteints de SLA présentant un trouble neurocognitif majeur remplissent presque exclusivement les critères diagnostiques de démence fronto-temporale de variant comportemental, suggérant une pathogénèse commune entre ces deux maladies. Cette hypothèse est renforcée par l'identification de marqueurs neuropathologiques communs à ces deux maladies, comme les inclusions neuronales cytoplasmiques de TDP-43 (31). Une large étude autopsique a même montré que les inclusions de TDP-43 étaient diffuses dans l'encéphale — bien que prédominantes dans les lobes frontaux — chez des patients SLA non déments (32).

Les troubles comportementaux restent néanmoins fréquents chez les patients atteints de SLA ne remplissant pas les critères de démence fronto-temporale. Les deux symptômes comportementaux les plus rapportés sont l'apathie, constatée chez environ un tiers des patients SLA non déments, et la désinhibition comportementale, constatée dans environ 15% des cas, se traduisant par exemple par une impulsivité, une compulsivité ou encore une perte des convenances sociales (33). Les troubles comportementaux peuvent même précéder les signes moteurs de la SLA mais ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la survie lorsqu'ils ne remplissent pas les critères de démence (34).

3.1.3. Les troubles de cognition sociale

Cette partie concerne un champ de recherche d'intérêt grandissant dans la SLA et est traitée dans la revue systématique de littérature page 50. Afin de mieux appréhender cette revue systématique de littérature, une introduction à la cognition sociale est préalablement proposée page 36.

3.1.4. Autres troubles cognitifs

Quelques études concernant des processus cognitifs de plus bas niveau d'intégration que les fonctions exécutives ou la cognition sociale ont pu montrer de rares atteintes de la sphère langagière à type de trouble de dénomination, de persévération, d'écholalie ou de paraphasie sémantique. Les autres sphères cognitives comme la mémoire ou les capacités visuo-spatiales sont typiquement épargnées ou bien impactées par les troubles exécutifs (29).

3.2. Autres atteintes non motrices du système nerveux central

Il existe une plus forte prévalence de troubles neuropsychiatriques chez les patients atteints de SLA par rapport à la population générale bien que ces troubles semblent moins prévalents que dans les autres maladies neurodégénératives. Ces troubles neuropsychiatriques concernent notamment la dépression et l'anxiété (35). Il n'existe cependant pas de corrélation avec l'évolution neurologique, suggérant que les troubles neuropsychiatriques surviennent de manière indépendante au processus neurodégénératif (27).

Des troubles du sommeil sont également décrits à type d'insomnie ou d'apnées du sommeil, mais sont globalement corrélés respectivement aux troubles neuropsychiatriques ou à l'atteinte respiratoire imputable à l'atteinte motrice de la SLA (36).

3.3. Atteintes extra-neurologiques

Un corpus de littérature émergent rapporte des atteintes extra-neurologiques de la SLA, suggérant que cette maladie serait potentiellement multi-systémique.

Il a été rapporté des anomalies métaboliques avec une augmentation des paramètres inflammatoires systémiques ou des troubles du métabolisme lipidique et glucidique, des anomalies digestives avec significativement plus de fibrose hépatique (associée histologiquement à des inclusions paracristallines hépatocytaires), une modification du microbiote intestinal associée à des troubles de motilité digestive, une tendance majorée à

faire de l'hypertension artérielle, des atteintes des voies urinaires avec une tendance à une faible créatininémie ou uricémie (à confronter à l'amyotrophie), ou enfin des atteintes rétiniennes infra-cliniques (27,37).

Il n'existe actuellement pas de preuve que ces atteintes extra-neurologiques sont indépendantes ou directement en lien avec l'atteinte neurologique centrale et périphérique. Il pourrait néanmoins être suspecté qu'une partie de ces manifestations extra-neurologiques soient en lien avec une atteinte du système nerveux autonome, notamment du système parasympathique (28).

4. Pathophysiologie de la SLA

La pathogénèse de la SLA demeure mal connue, expliquant l'absence de traitement curatif et l'absence de modèle robuste à l'heure actuelle. Il s'agit vraisemblablement d'une maladie multifactorielle impliquant de nombreux facteurs génétiques et environnementaux, tous convergeant vers un même processus neurodégénératif.

4.1. Histopathologie

Les principaux marqueurs neuropathologiques de la SLA sont des inclusions protéiques ubiquitinylées cytoplasmiques au sein des motoneurones survivants. Ces inclusions ont la particularité d'être constituées en grande majorité de protéines TDP-43 anormalement agrégées et phosphorylées (38). TDP-43 est une protéine ubiquitaire, normalement de localisation nucléaire, pouvant subir une translocation cytoplasmique lors d'un stress cellulaire, jouant alors un rôle de régulation de la transcription et de la traduction (39). Les inclusions neuronales cytoplasmiques de TDP-43 sont également retrouvées au sein du cytoplasme de neurones pyramidaux corticaux de patients atteints de dégénérescence fronto-temporale (38). Or des localisations similaires de ces inclusions sont aussi décrites chez des patients atteints de SLA (28), renforçant l'hypothèse d'un continuum physiopathologique entre la SLA et

certaines formes de dégénérescence lobaire fronto-temporale. Par ailleurs, la présence de troubles exécutifs chez un patient atteint de SLA pourrait être un marqueur prédictif d'une diffusion corticale fronto-temporale des inclusions de TDP-43 (40).

Un second type d'inclusion neuronale cytoplasmique caractéristique de la SLA sont les corps de Bunina (41). Ils ont la particularité d'être immunonégatifs pour TDP-43, sont classiquement non ubiquitinylés, mais immunopositifs majoritairement pour la cystacine C et pour la transferrine (deux protéines respectivement impliquées dans le catabolisme protidique et le transport du fer) (42). Par ailleurs, les corps de Bunina sont volontiers colocalisés avec les inclusions de TDP-43 au sein d'un même neurone (43).

Néanmoins, les mécanismes à l'origine de la pathogenèse de ces deux types de lésions demeurent inconnus et il faut se tourner vers une littérature se basant sur des modèles cellulaires et animaux de forme familiale de SLA pour étayer d'autres hypothèses physiopathologiques.

4.2. **Excitotoxicité glutamatergique**

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur ubiquitaire des neurones pyramidaux. En se fixant à un récepteur canal au NMDA ou à l'AMPA, il permet son ouverture, créant un influx sodique ou calcique dans le cytoplasme d'un neurone, permettant ainsi de dépolariser sa membrane. En cas de dysrégulation glutamatergique sont créés des influx massifs intracellulaires de sodium ou calcium. C'est l'influx massif de calcium qui serait à l'origine de l'altération de multiples voies cellulaires et in fine de l'apoptose de la cellule. Dans la SLA, il semblerait que l'excitotoxicité touche préférentiellement les motoneurones du fait d'un moins bon système tampon calcique intracytoplasmique (44). Le Riluzole, seul médicament ayant l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de fond de la SLA en France, est un anti-glutamatergique ayant montré une efficacité sur la survie des patients contre placebo (45).

4.3. Apport des formes familiales de SLA dans la connaissance de sa physiopathologie.

Les formes familiales de SLA constituent 10% de l'ensemble des SLA et se transmettent pour la plupart selon un mode autosomique dominant. Comme la survenue de novo de ce type de mutation est assez courant, et devant la fréquence élevée des formes familiales de SLA, une recherche génétique est systématiquement proposée dès le diagnostic de SLA, même pour des cas en apparence sporadiques, chez qui une mutation est retrouvée dans 5.2% des cas (46).

Plus d'une trentaine de formes génétiques imputables à une mutation monogénique ont été décrites à ce jour, dont certaines respectent les aspects histopathologiques des formes sporadiques sans mutation identifiée, suggérant des physiopathologies communes. L'identification précise de ces mutations demeure donc un enjeu crucial pour assurer le conseil génétique d'une part, mais également dans le développement de modèles transgéniques cellulaires ou animaux robustes, afin de mieux identifier les aspects moléculaires de la physiopathologie de la SLA, ce qui permettrait l'élaboration d'éventuels traitements suspensifs ou curatifs efficaces. Parmi les modèles transgéniques déjà développés, plusieurs voies potentiellement impliquées dans la neurodégénérescence ont été identifiées, comme la dysfonction du métabolisme des ARN ou des protéines, la dysfonction mitochondriale, une majoration du stress oxydatif, une hyperactivation microgliale à l'origine d'une neuroinflammation, et des troubles du transport de protéines ou d'organelles intracytoplasmiques et intra-nucléaires (47).

Par ailleurs, le suivi des sujets porteurs pré-symptomatiques pourrait permettre de trouver d'éventuels nouveaux biomarqueurs diagnostiques plus précoces et robustes que ne le permettent actuellement les critères cliniques d'El Escorial ou plus récemment les critères de Gold Coast.

Nous allons ci-dessous aborder les quatre gènes impliqués dans les formes de transmission autosomiques dominantes les plus fréquentes dans les populations caucasiennes et asiatiques, et les impacts cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de chacune d'entre elles.

4.3.1. Mutations sur le gène *SOD1*

Il s'agit du premier gène muté identifié dans les formes familiales de SLA en 1993 (48). A ce jour ont été décrits plus de 180 variants pathogènes qui représentent 30% des formes familiales de SLA asiatiques et 15% des formes caucasiennes (49).

SOD1 code pour la superoxyde dismutase 1, une protéine antioxydante ubiquitaire très conservée dans la phylogénie et qui chez l'homme est surtout exprimée au niveau du foie, du testicule et du système nerveux central (50).

La présentation clinique typique des formes familiales de SLA par mutation de *SOD1* se caractérise par une atteinte débutant aux membres inférieurs et prédominante au niveau du second motoneurone, pouvant mimer volontiers une atrophie musculaire progressive. L'atteinte bulbaire est tardive et moins sévère, et il n'y a en règle pas ou peu de troubles cognitifs. L'âge de début se situe aux alentours de 45-50 ans (51) avec une durée d'évolution très hétérogène en fonction de la mutation identifiée, allant d'un extrême inférieur à 2 ans pour la mutation p.A5V (A4V dans l'ancienne nomenclature) (48), jusqu'à plusieurs dizaines d'années pour la mutation p.D91A (D90A dans l'ancienne nomenclature) (52) qui a également la particularité d'être la seule mutation de transmission autosomique à la fois récessive et dominante identifiée sur *SOD1*, en fonction notamment des ethnies (53).

D'un point de vue neuropathologique les lésions sont principalement observées dans les neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle spinale et consistent en des inclusions cytoplasmiques hyalines semblables à des corps de Lewy, contenant de la protéine SOD1 mais ne contenant pas d'agrégats de TDP-43 ou FUS (54).

La physiopathologie de ces mutations demeure néanmoins encore mal connue. Une toxicité directe par mauvaise conformation et agrégation cytoplasmique de la protéine mutante semble bien établie (55), tandis qu'une perte de fonction de la protéine mutante apparaît plus controversée (56). C'est dans l'hypothèse d'une toxicité directe de la protéine mutante que les premières thérapies géniques de la SLA sont récemment apparues avec un but de *silencing* du gène *SOD1* par le Tofersen, un oligo-nucléotide anti-sens. L'essai clinique de phase 3 VALOR, testant l'efficacité du Tofersen contre placebo chez des patients atteints de SLA *SOD1* muté, n'a pas pu montrer de significativité statistique sur le critère de jugement principal, jugé sur l'évolution pendant 28 semaines du score de l'échelle ALSFRS-R, malgré une bonne réponse concernant les biomarqueurs de la preuve de concept (diminution de la protéine *SOD1* et de la quantité de neurofilaments dans le LCR) (57). Néanmoins, dans sa phase d'extension en ouvert (VALOR-OLE), il a pu être montré à 52 semaines, chez les patients qui faisaient déjà partie du groupe traité au début de l'étude, comparativement à ceux qui recevaient initialement le placebo, une diminution de la pente évolutive chez les patients progresseurs rapides et une apparente stabilisation pour ceux dont l'évolution clinique était lente (57). Au vu de ces résultats, le Tofersen dispose depuis fin 2022, en France, d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) délivrée par l'ANSM pour les patients atteints de SLA *SOD1* muté. Des études supplémentaires sont en cours pour juger de l'efficacité du Tofersen chez des patients à un stade moins évolué de la maladie et en présymptomatique.

4.3.2. Expansion de l'hexanucléotide GGGGCC dans le gène C9ORF72

Cette mutation est la plus fréquente chez les patients caucasiens, représentant 20 à 86% des formes familiales en fonction des séries et 6% des formes d'apparence sporadique (46,58). A contrario, cette mutation est bien moins fréquente dans les cohortes asiatiques, représentant 2.3% des formes familiales et 0.3% des formes d'apparence sporadique (46).

Il existe une grande variabilité clinique au sein d'une même famille allant de la SLA (à forme bulbaire prédominante) à la dégénérescence lobaire fronto-temporale, voire l'association de ces deux phénotypes (59).

La fonction physiologique de C9ORF72 n'est à ce jour pas élucidée mais elle est présente dans les neurones moteurs et pourrait avoir un rôle de contrôle immunitaire via une action sur la microglie (60).

Cette mutation reproduit une protéinopathie TDP-43 mais à moindre échelle comparativement aux formes purement sporadiques de SLA ou de dégénérescence fronto-temporale exprimant une protéinopathie TDP-43. Une anomalie neuropathologique fréquemment observée est une inclusion cytoplasmique de dipeptides pouvant suggérer une traduction aberrante de la répétition de l'hexanucléotide intronique de *C9ORF72*. Une toxicité directe de ces inclusions de dipeptides reste cependant à être démontrée (61).

4.3.3. Mutation sur le gène *FUS*

Les formes familiales de SLA par mutation du gène *FUS* ont la particularité d'avoir un âge de début précoce avec une médiane entre 21 et 39 ans. La clinique reproduit celle d'une SLA typique mais de progression plus rapide avec une évolution fatale en un à deux ans en moyenne. L'association avec des troubles cognitifs du spectre des démences fronto-temporales est également classique (62,63).

Physiologiquement, la protéine FUS est de localisation nucléaire et exerce un rôle dans le métabolisme des ARN et la réparation de l'ADN. En cas de mutation, la protéine FUS mutée est retrouvée agrégée dans le cytoplasme des cellules. Néanmoins, à l'heure actuelle, le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement établi entre un gain de fonction toxique de FUS mutée ou bien une protéine FUS non fonctionnelle, secondairement exportée dans le cytoplasme (64). A noter que TDP-43 n'est pas retrouvée agrégée dans le cytoplasme des neurones de ces patients (65).

4.3.4. Mutation sur le gène *TARDBP*

TARDBP code pour la protéine TDP-43. L'expression clinique et neuropathologique des formes familiales de SLA par mutation du gène *TARDBP* est indiscernable des formes sporadiques sans mutation retrouvée. Les mutations décrites sont des mutations ponctuelles à type de substitution, rendant la création de modèles transgéniques plutôt aisée. De fait, cette forme familiale, qui ne concerne que 4.2% des formes familiales de SLA caucasienne et 2.6% des formes asiatiques (51), semble être une approche particulièrement intéressante dans l'élaboration de modèles transgéniques afin de mieux comprendre la physiopathologie même des SLA sporadiques.

5. Traitement et suivi des patients atteints de SLA

Le suivi des patients atteints de SLA se doit d'être pluridisciplinaire et régulier afin de surveiller l'évolution clinique, rechercher des complications et adapter au mieux les traitements symptomatiques. Il fait l'objet d'un protocole national de diagnostic et de soins dont la dernière édition est parue en novembre 2015.

5.1. Traitements de fond

A ce jour, seul le Riluzole dispose d'une AMM dans le traitement de fond de la SLA en France et doit être instauré dès le diagnostic. Son efficacité reste modeste, permettant un allongement de la survie de trois mois contre placebo dans deux essais cliniques de phase 3 (45). Sa formulation est en comprimé (Rilutek®) ou en solution buvable (Teglutik®), à prendre quotidiennement.

De développement plus récent, l'Edavarone est une molécule anti-oxydante qui n'a actuellement pas d'AMM en France, mais qui a pu montrer un ralentissement modeste de la progression des déficits moteurs et des troubles bulbaires. Il n'y a actuellement pas d'étude mesurant l'impact sur la survie des patients traités par Edavarone. L'administration de

l'Edavarone est cependant moins pratique que celle du Riluzole, puisque consistant en une perfusion quotidienne 10 jours par mois (66,67).

5.2. Traitements symptomatiques

L'évolution de la SLA se traduit inexorablement par une faiblesse musculaire et une spasticité d'aggravation progressive. La prescription précoce de kinésithérapie motrice aidera à prévenir des complications musculosquelettiques tels que l'enraideissement articulaire ou les rétractions tendineuses et ainsi limiter les douleurs articulaires. Des traitements médicamenteux spécifiques anti-spastiques pourront également être employés. Par ailleurs, les crampes sont également un symptôme fréquent et pourront être traitées, par exemple, par de l'Hexaquine® en plus de la kinésithérapie.

L'atteinte bulbaire progressive conduira à des troubles de déglutition et à des troubles arthriques qui nécessiteront un suivi orthophonique afin de maintenir le plus longtemps possible les capacités d'alimentation per os et de communication orale. Le suivi des troubles de déglutition se fera conjointement avec un diététicien pour adapter les textures alimentaires, compléter les prises alimentaires par des compléments nutritionnels et prévenir la dénutrition. Lorsque l'alimentation per os devient insuffisante, une suppléance nutritionnelle entérale par le biais d'une gastrostomie pourra être proposée. Par ailleurs, les troubles de déglutition se traduisent fréquemment par une stase salivaire diurne invalidante pour lesquels des traitements anticholinergiques locaux ou des aspirateurs de mucosités sont régulièrement proposés.

Les troubles ventilatoires restrictifs et l'encombrement bronchique devront faire l'objet de kinésithérapie respiratoire afin de maintenir l'autonomie respiratoire et la toux du patient, si besoin avec des aides instrumentales à la toux (*CoughAssist™*). Il conviendra également d'un suivi régulier des gaz du sang afin de proposer une assistance ventilatoire par ventilation non invasive en cas d'hypoxémie ou d'hypercapnie trop importante, voire une ventilation

invasive via trachéostomie lorsque la ventilation non invasive n'est plus suffisante, ouvrant la discussion sur les directives anticipées.

Parallèlement, l'intervention d'un ergothérapeute sera indispensable au suivi dès lors qu'une gêne fonctionnelle apparaîtra, afin de maintenir l'autonomie du patient le plus longtemps possible dans la réalisation de ses actes de la vie quotidienne. Concernant l'autonomie dans les déplacements ou dans l'utilisation des membres supérieurs, l'ergothérapeute, conjointement avec un médecin rééducateur si besoin, pourra proposer de petits appareillages comme des orthèses ou de plus gros appareillages comme des fauteuils roulants. Il pourra également être effectué une visite à domicile pour proposer certains aménagements pour adapter le domicile du patient à son handicap progressif.

Enfin, un suivi psychologique sera systématiquement proposé au patient et à ses aidants afin de les accompagner dans la maladie et de dépister d'éventuels troubles de l'humeur ou anxieux réactionnels.

INTRODUCTION A LA COGNITION SOCIALE

La cognition sociale regroupe l'ensemble des processus cognitifs et émotionnels impliqués pour permettre à un individu de générer un comportement approprié en interaction avec son groupe social, mais également d'interpréter et de prédire les comportements de ses congénères appartenant au même groupe social. Ainsi, la cognition sociale régule les comportements sociaux entre individus d'une même espèce dans le but d'assurer la survie à l'échelle de l'individu mais également à l'échelle de son espèce (68).

L'étude de la cognition sociale est un phénomène assez récent, connaissant un essor à partir des années 70, quand la psychologie sociale a pu s'emparer des méthodologies émergentes de la psychologie cognitive pour apporter leurs preuves de concept (69).

A ce jour, l'ensemble des processus impliqués dans la cognition sociale n'est pas totalement élucidé. Par ailleurs, dans la multitude de processus supposés impliqués dans la cognition sociale, certains ne font pas consensus car potentiellement synonymes d'autres processus d'un point de vue anatomo-fonctionnel, ou a minima interdépendants, et donc à considérer comme un seul processus (70).

Nous ne détaillerons dans cette partie que trois composantes majeures de la cognition sociale que sont la reconnaissance émotionnelle, la Théorie de l'Esprit et l'empathie affective. Ces composantes sont les plus étudiées en clinique, avec des méthodes de mesure clinique fines et des preuves de concept bien établies, notamment via des études de corrélation anatomo-fonctionnelle. Enfin, nous introduirons le modèle intégratif de la cognition sociale de Cassel et al. (71) afin d'illustrer les relations entre ces trois composantes spécifiques de la cognition sociale avec d'autres fonctions cognitives, notamment exécutives, et le contexte dans lequel ces fonctions sont utilisées.

1. La reconnaissance des émotions

Avant la fin du XIXème siècle, les émotions étaient considérées exclusivement comme des moyens d'enrichir le vécu mental d'un individu. A partir des années 1870, Charles Darwin puis William James définissaient une émotion comme une réponse brève et automatique à un stimulus extérieur, de nature motrice et autonomique, préparant le sujet à adopter rapidement un comportement adapté à ce stimulus. Ainsi, les émotions joueraient un rôle majeur dans la survie de l'individu (72,73).

L'intégration des émotions dans la cognition sociale n'implique pas directement l'expérience émotionnelle d'un individu, mais la perception par cet individu des émotions exprimées par un congénère. Ainsi, la reconnaissance émotionnelle se définit par la capacité pour un individu de reconnaître les émotions exprimées par un congénère sans obligatoirement faire lui-même l'expérience de ces émotions perçues.

1.1. Théorie des six émotions de base d'Ekman

C'est par cette capacité de reconnaissance émotionnelle qu'Ekman a été le premier à définir six émotions universelles de base chez l'humain : la joie, la surprise, la peur, la colère, le dégoût et la tristesse (74). Les émotions complexes résulteraient alors d'une combinaison et modulation d'une ou plusieurs émotions de base dont l'expression serait variable en fonction d'un groupe social défini, leur faisant perdre leur caractère universel. Néanmoins, d'autres émotions universelles ont par la suite été décrites (75), mais la littérature scientifique, notamment les études interventionnelles, continuent d'employer largement des tests de reconnaissance des six émotions de base car ils sont simples d'utilisation et des corrélations anatomo-fonctionnelles ont largement été démontrées chez l'individu sain avec ces tests.

La méthode d'évaluation de reconnaissance émotionnelle la plus utilisée aujourd'hui reste le test des 60 visages d'Ekman, développé à partir de l'ouvrage *Pictures of Facial Affect*

(76). Il s'agit d'un test de reconnaissance émotionnelle statique en modalité visuelle où 60 photographies de visage (30 visages de femme et 30 visages d'homme) sont présentées une à une au sujet. Chaque visage exprime soit l'une des émotions de base originellement décrites, soit reste neutre, et il est demandé au sujet de dénommer le sexe du visage montré ainsi que l'émotion exprimée.

D'autres méthodes d'évaluation consistent en des tâches de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive. Le stimulus peut être alors verbal où l'on demande au sujet de reconnaître une émotion par le biais du contenu d'un discours oral ou bien par sa prosodie, ou non verbal où l'émotion peut être, par exemple, véhiculée par une musique ou des postures corporelles.

Enfin, plus récemment ont été développés des tests de reconnaissance émotionnelle dont l'administration peut être multimodale ou dynamique afin de se rapprocher davantage des conditions en vie réelle. Nous pouvons par exemple citer le *Comprehensive Affects Testing System (CATS)* (77) ou l'*Emotion Evaluation Test (EET)*, l'un des trois sous-tests du *The Awareness of Social Inference Test (TASIT)* (78), explorant tous deux la reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive ; le premier via des photographies de visages tirées du test d'Ekman et des enregistrements vocaux, le second par le biais de courts films montrant des acteurs exprimant l'une des six émotions de base.

1.2. Aspects anatomo-fonctionnels de la reconnaissance des émotions

D'un point de vue anatomo-fonctionnel, à chacune des émotions de base peut être attribué un réseau neuronal distinct, bien qu'une même structure anatomique peut être impliquée dans plusieurs réseaux, c'est à dire dans la reconnaissance de plusieurs émotions de base.

Ainsi, dans une méta-analyse récente de Xu et al. (79), le réseau impliqué dans la reconnaissance de la joie concerne le noyau caudé gauche, l'aire occipitale des visages gauche et de manière bilatérale les putamens, les amygdales et les aires fusiformes des visages. Le réseau activé dans la reconnaissance de la colère concerne le cortex préfrontal antérieur, le cortex insulaire antérieur gauche et de manière bilatérale le cortex préfrontal ventro-latéral, le striatum ventral, l'amygdale et l'aire occipital des visages. La reconnaissance de la peur implique un réseau très symétrique comprenant le cortex dorso et ventro-latéral, le cortex insulaire antérieur, le striatum ventral, l'amygdale et l'aire occipitale des visages. Le réseau de la reconnaissance du dégoût est également très symétrique impliquant le cortex préfrontal dorso-lateral, le cortex insulaire antérieur, le striatum et l'aire occipitale des visages. Enfin, le réseau impliqué dans la reconnaissance de la tristesse concerne l'insula gauche dans sa partie antérieure et de manière bilatérale le striatum ventral ainsi que les amygdales. La surprise n'a pas pu être étudiée du fait d'un manque de puissance par manque d'études (79). Notons ici que l'activation de l'aire occipitale des visages est présente pour l'ensemble des émotions de base. Cela s'explique probablement par les tests utilisés dans cette méta-analyse qui n'impliquaient que des tests de reconnaissances émotionnelles administrés en modalité visuelle.

Peu d'études ont réalisé des corrélations anatomo-fonctionnelles à partir de tests de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive. Néanmoins, une méta-analyse de Dricu et al. (80) suggère un réseau neuronal commun de perception des émotions où les aires perceptives visuelles (aire occipitale des visages, aire fusiforme des visages) et auditives (gyrus temporal supérieur dans sa partie moyenne) émettraient leurs efférences en un centre intégratif commun : une zone partagée entre la partie postérieure du sillon temporal supérieur postérieur droit et la partie postérieure de la jonction temporo-pariéto-occipitale (Figure 1). Ainsi, le

stimulus émotionnel transiterait initialement dans un réseau neuronal perceptif automatique qui activerait secondairement l'un des réseaux spécifiques d'une émotion de base.

2. La Théorie de l'Esprit

La Théorie de l'Esprit est un concept récent en psychologie, dont les limites, en termes de définition, restent floues, tant sur le plan des processus cognitifs impliqués que sur celui de l'anatomie fonctionnelle. La définition première émane de Premack et Woodruff (81), considérant la Théorie de l'Esprit comme la capacité pour un individu d'inférer des états mentaux (pensées, croyances, affects...) à un congénère dans le but de prédire son comportement en réaction à ces états mentaux. Cette définition est généraliste, mais fait consensus à ce jour. Dans cette étude princeps, il était montré à un chimpanzé des vidéos d'un expérimentateur en train d'essayer d'attraper des bananes. Dans l'une des vidéos, l'expérimentateur se trouve dans une pièce, entouré de divers objets au sol, avec des bananes accrochées au plafond, inaccessibles de la hauteur de l'expérimentateur. Dans un second temps, la vidéo s'arrêtait et il était proposé au chimpanzé plusieurs images fixes de l'expérimentateur en train de manipuler divers objets au sol, tout en gardant les bananes hors champ, et le chimpanzé devait choisir quelles images pouvaient solutionner le problème (décrocher les bananes du plafond). Cette expérience visait donc à vérifier si le chimpanzé était capable d'inférer une pensée à l'expérimentateur de la vidéo (par exemple, il veut manger des bananes) lui permettant ainsi de prédire quel comportement pourrait solutionner le problème (par exemple, monter sur un bloc de ciment pour prendre de la hauteur).

2.1. Théorie de l'Esprit de premier et second ordre

Chez l'humain, la définition de Théorie de l'Esprit est plus complexe. D'une part, le vecteur de nos pensées implique en grande partie le langage parlé ou écrit et non exclusivement des comportements moteurs posturaux. L'humain peut également dissocier le

fond de son discours de sa prosodie, à la base du mensonge ou du sarcasme par exemple. D'autre part la capacité de Théorie de l'Esprit peut se faire à plusieurs niveaux. Ainsi, on décrit une Théorie de l'Esprit de premier ordre où un individu infère des pensées et prédit le comportement d'un congénère vis-à-vis d'un évènement impliquant directement ce congénère, et une Théorie de l'Esprit de second ordre où l'individu infère des pensées d'un congénère résultant elles-mêmes de l'inférence des pensées d'un autre congénère par ce premier congénère (82). L'évaluation de ces deux niveaux de Théorie de l'Esprit peut se faire par le biais de tests de fausses croyances. Dans leur expérience, Baron-Cohen et al. (83) proposent un cartoon où les deux protagonistes sont 2 jeunes filles, Sally et Anne. Les deux filles jouent dans la même pièce. Sally met une bille dans un panier puis quitte la pièce quelques instants. Pendant son absence, Anne retire la bille du panier puis la place dans une boîte. Une question de Théorie de l'Esprit de premier ordre serait alors de demander où Sally ira rechercher sa bille en premier une fois revenue dans la pièce, tandis qu'une question de Théorie de l'Esprit de second ordre serait où Anne pense que Sally ira chercher sa bille en premier. Ici les deux ordres de Théorie de l'Esprit sont congruents. Cependant, des scénarios plus complexes existent où l'information est délivrée individuellement à chacun des protagonistes et à des moments différents, pouvant rendre compte de la dissociation entre la Théorie de l'Esprit de premier et de second ordre. Par exemple, le scénario de Perner et Winner (79) consiste en Mary croisant le marchand de glace au parc, endroit où il se trouve habituellement. N'ayant pas de monnaie, elle regagne son domicile pour aller en chercher et revenir acheter une glace. Dans l'intervalle, John, un ami de Mary, croise le marchand de glace sur le départ qui signale à John qu'il va s'installer sur la place de l'église pour essayer d'avoir plus de clients. En se déplaçant, le marchand de glace passe par hasard devant chez Mary et lui dit qu'il va s'installer vers l'église. Secondairement, John a voulu rendre visite à Mary. En sonnant à la porte de sa maison, la mère de Mary lui répond que sa fille vient de partir s'acheter une glace. Ici la

question de Théorie de l’Esprit de premier ordre consistera à demander où Mary pense que le marchand de glace se trouve et on répondra logiquement vers l’église puisqu’elle a pu avoir cette information. Si en revanche on demande où John pense que Mary va se rendre pour trouver le marchand de glace, on devrait répondre au parc puisque John n’est pas au courant que Mary a eu l’information sur le déplacement du marchand de glace (Théorie de l’Esprit de second ordre).

2.2. Notions de décodage et de raisonnement

Cette dissociation est née de différences de performance entre plusieurs tests de Théorie de l’Esprit chez un même sujet. Plus précisément, on notait une dichotomie entre le *Reading the Mind in the Eyes Test* (RMET) (84) et les autres tests de Théorie de l’Esprit (les tests de fausses croyances notamment). Le RMET consiste à donner l’état affectif d’un individu parmi plusieurs états affectifs proposés, à partir d’une photographie ne montrant que le regard de cet individu. Ainsi, il a été proposé par Sabbagh et al. (85) une branche de décodage implicite de la Théorie de l’Esprit, correspondant à un processus automatique et inconscient permettant d’analyser l’état mental d’un congénère par le biais de différents stimuli (direction du regard, posture adoptée, contenu d’un discours ou sa prosodie), complétée par une branche de raisonnement consciente qui va intégrer ces informations dans leur contexte, permettant in fine de prédire les intentions du congénère en adoptant son point de vue. Ces auteurs illustrent leur propos en prenant l’exemple de la reconnaissance du sarcasme qui nécessite de décoder la prosodie et le contenu du discours de l’individu parlant (décodage) et de l’intégrer dans le contexte du vécu de l’individu parlant (raisonnement) pour interpréter qu’il s’agisse de sarcasme.

2.3. Théorie de l'Esprit cognitive et affective

La différence entre la Théorie de l'Esprit cognitive et affective réside en la qualité de l'état mental inféré.

La Théorie de l'Esprit cognitive consiste à inférer un état mental dépourvu d'affect tel qu'une pensée, une croyance ou une intention, et peut être évaluée, par exemple, par des tâches de fausses croyances comme décrites plus haut.

La Théorie de l'Esprit affective permet d'inférer un état affectif tel que des émotions ou des sentiments. Aussi, le processus de décodage de la Théorie de l'Esprit affective emprunte des processus cognitifs communs avec l'empathie comme la reconnaissance émotionnelle. Par ailleurs, dans la littérature, la distinction entre la notion de Théorie de l'Esprit affective et empathie cognitive est floue, si bien que certains auteurs les considèrent comme synonymes dans le sens où ces deux processus permettent d'inférer et de comprendre l'état affectif d'autrui sans l'éprouver soi-même (86,87).

2.4. Substratum anatomo-fonctionnel de la Théorie de l'Esprit

2.4.1. Anatomie fonctionnelle du versant décodage de la Théorie de l'Esprit

Le substrat anatomo-fonctionnel derrière le versant décodage de la Théorie de l'Esprit, sous-tendant également la reconnaissance émotionnelle ou encore l'empathie, peut être mis en lien direct avec la découverte des neurones miroirs. D'abord découverts chez le singe via des enregistrements sur neurones uniques (88), puis chez l'homme via des stratégies d'imagerie fonctionnelle et de stimulation magnétique transcrânienne (89,90), le système miroir consiste chez un individu en la reproduction inconsciente et infraclinique d'un schéma moteur produit par un congénère. C'est par la reproduction mentale de ce schéma moteur au niveau du cortex pré moteur que l'individu peut se mettre à la place de son congénère pour en comprendre ses états mentaux et secondairement prédire ses intentions. Des neurones miroirs auditifs ont également été mis en évidence, ce qui rend compte de l'implication du système

miroir dans le décodage du contenu d'un discours oral ou de sa prosodie (91). Ainsi, les neurones miroirs sous-tendant les représentations motrices en modalités visuelles ou verbales impliquent l'aire de Broca, et les représentations auditivo-verbales les gyri temporaux moyens bilatéraux. Ces neurones miroirs sont impliqués dans un réseau plus large comprenant la partie antéro-inférieure ainsi que la partie postérieure du lobe pariétal gauche et la partie inférieure du gyrus précentral gauche (92). Le système miroir ne semble cependant pas être cantonné au système nerveux central. En effet, bien que sa finalité semble être la stimulation du cortex précentral résultant en un potentiel évoqué moteur infraclinique, la paralysie de certains muscles, notamment impliqués dans les expressions du visage, peut résulter en des altérations dans les tâches de Théorie de l'Esprit ou de reconnaissance émotionnelle, suggérant un rétrocontrôle du système nerveux périphérique sur le système miroir central (93,94).

2.4.2. Anatomie fonctionnelle du versant raisonnement de la Théorie de l'Esprit

Une méta-analyse compilant des études d'imagerie fonctionnelle réalisées durant une tâche de Théorie de l'Esprit suggère un cœur de réseau commun à la Théorie de l'Esprit cognitive et affective. Ce cœur de réseau implique de manière bilatérale le sillon temporal supérieur postérieur et le cortex préfrontal médial droit (95). Une étude avec une approche lésionnelle a également pu montrer que l'inhibition de l'excitabilité de la partie postérieure du sillon temporal supérieur altérait à la fois la Théorie de l'Esprit cognitive et affective (96). Or nous avions vu plus haut que la partie postérieure du sillon temporal supérieur était également un nœud impliqué dans les différents réseaux de reconnaissance des émotions. Ainsi, considérant que la reconnaissance émotionnelle sert de base au versant décodage de la Théorie de l'Esprit affective, il peut être envisagé la partie postérieure du sillon temporal supérieur droit comme un nœud faisant pont entre les réseaux neuronaux du versant décodage implicite et inconscient de la Théorie de l'Esprit vers le versant raisonnement explicite et conscient de la Théorie de l'Esprit (Figure 1). Cette assertion est renforcée par le fait que Schurz et al. (95)

n'ont compilé que des tâches du versant raisonnement de la Théorie de l'Esprit affective ou cognitive, à l'exception du RMET, seule tâche du versant décodage de la Théorie de l'Esprit (employé pour 185 des 1241 participants à cette méta-analyse), suggérant que le versant raisonnement de la Théorie de l'Esprit implique également la partie postérieure du sillon temporal supérieur.

Il existe néanmoins des différences anatomo-fonctionnelles entre les tâches de Théorie de l'Esprit cognitive et affective (Figure 1). Concernant le cortex médial préfrontal, sa partie dorsale est d'avantage impliquée dans la Théorie de l'Esprit cognitive alors que sa partie ventrale est plutôt impliquée dans la Théorie de l'Esprit affective. La Théorie de l'Esprit cognitive implique également le cortex frontal dorso-latéral et la partie dorsale et antérieure du gyrus cingulaire alors que la Théorie de l'Esprit affective concerne le cortex orbito-frontal et le gyrus frontal inférieur (87).

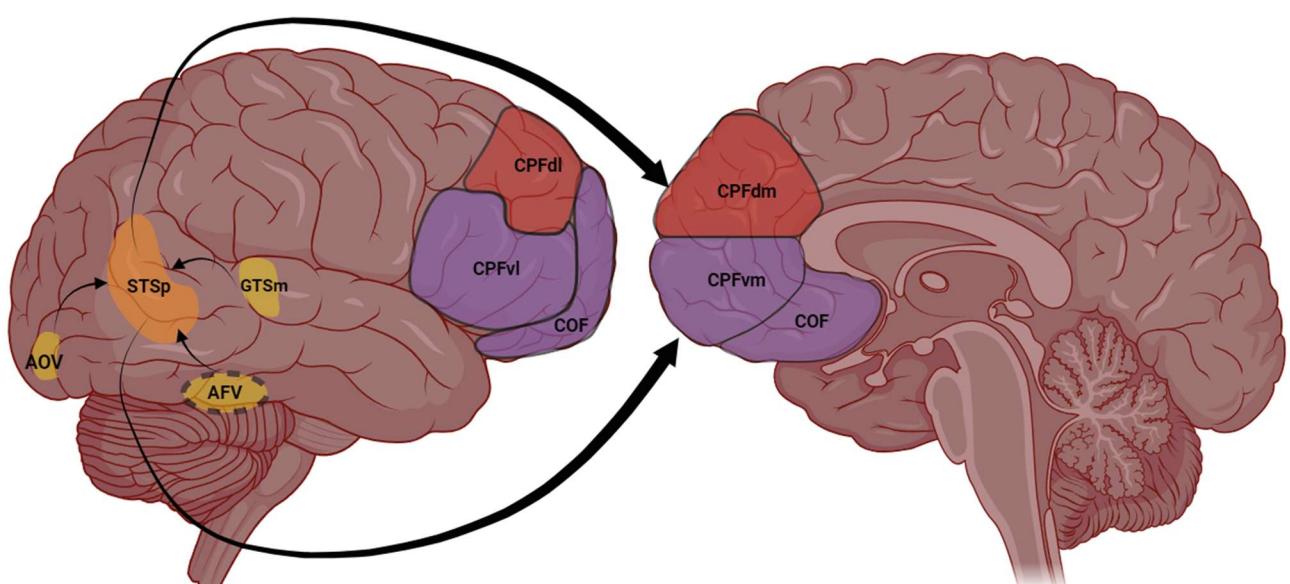


Figure 1 – Cœur des réseaux neuronaux faisant pont entre les réseaux de la reconnaissance émotionnelle et ceux de la Théorie de l'Esprit

Pour une tâche de reconnaissance émotionnelle, les informations perceptuelles provenant des aires visuelles (aire occipitale des visages et aire fusiforme des visages, en jaune sur le schéma) et des aires auditives (portion médiane du gyrus temporal supérieur, en jaune sur le schéma) sont intégrées dans la partie postérieure du sillon temporal supérieur et la jonction temporo-pariétale (en orange sur le schéma) avant d'être délivrées vers les réseaux spécifiques de chaque émotion. Pour une tâche de Théorie de l'Esprit, le processus de raisonnement consiste en une synchronisation initiale de la partie postérieure du sillon temporal supérieur avec le cortex préfrontal médial puis en une distribution dans le réseau spécifique de la Théorie de l'Esprit affective (en violet sur le schéma) ou cognitive (en rouge sur le schéma). L'aire fusiforme des visages est cerclée de pointillés car située anatomiquement à la face inférieure du lobe temporal donc non directement visible sur ce schéma.

AFV : aire fusiforme des visages, AOV : aire occipitale des visages, CPFdl : cortex préfrontal dorsolatéral, CPFdm : cortex préfrontal dorsomédial, CPFvl : cortex préfrontal ventrolatéral, CPFvm : cortex préfrontal ventromédial, COF : cortex orbito-frontal, GTSm : partie médiane du gyrus temporal supérieur, STSp : partie postérieure du sillon temporal supérieur.

3. L'empathie affective ou empathie émotionnelle

Selon Shamay-Tsoory et al. (97), l'empathie peut être dissociée en une empathie cognitive et une empathie affective. Nous ne reviendrons pas sur la notion d'empathie cognitive, évoquée plus haut comme étant synonyme de la Théorie de l'Esprit affective.

L'empathie affective, ou empathie émotionnelle, est un processus automatique consistant pour un individu à ressentir un état affectif en réponse à un état affectif véhiculé par un congénère. Lorsqu'un individu va lui-même faire l'expérience du même état affectif que celui du congénère qu'il observe, on parle de contagion émotionnelle. Néanmoins, la congruence entre l'état affectif observé et celui effectivement ressenti est variable. Un individu peut par exemple ressentir de la pitié lorsqu'il observe un congénère triste. L'incongruence est aussi possible, portant le nom d'empathie contrastée (par exemple, ressentir du plaisir lorsque l'on voit quelqu'un souffrir) (98,99).

Parce que l'empathie affective implique pour un individu de ressentir un état affectif en réaction et en même temps que l'état affectif véhiculé par un congénère, sa mesure clinique reste difficile et repose encore aujourd'hui essentiellement sur des auto ou hétéro-questionnaires évaluant la propension du sujet à se connecter émotionnellement à autrui ; parmi les questionnaires les plus utilisés on retrouve l'*Interpersonal Reactivity Index* (100) ou l'*Empathy Quotient* (99).

Néanmoins, une méta-analyse de Fan et al. (101) a compilé des études d'imagerie fonctionnelle qui ont proposé divers tests en temps réel afin d'identifier les réseaux neuronaux sous-tendant l'empathie affective. Ces tests ont pour la plupart cherché à faire exprimer un ressenti douloureux par le biais de vidéos montrant soit un acteur exprimant de la douleur, soit des membres (mains ou pieds) auxquels sont appliqués des stimuli douloureux. D'autres études, bien moins nombreuses, ont cherché à identifier les réseaux impliqués dans le ressenti des six émotions de base d'Ekman. Elles utilisent en fait des tests de reconnaissance

émotionnelle. Cette méta-analyse montre que le cœur de réseau impliqué dans le partage d'un ressenti douloureux comprend la partie antérieure de l'insula de manière bilatérale, la partie dorsale et antérieure du gyrus cingulaire droit, la partie dorsale médiale du thalamus droit et le mésencéphale. Bien que le rôle du système miroir est supposé essentiel dans l'empathie affective (102), il n'a pu être mis en évidence son intervention de manière significative dans cette méta-analyse, probablement du fait qu'une part proéminente des études incluses employait des vidéos d'un membre auquel il était appliqué un stimulus douloureux. Comme une posture ou une expression faciale suggérant la douleur n'étaient pas montrées dans ces vidéos, il peut être supposé l'absence d'implication du système miroir dans la réalisation de ces tests.

4. Le modèle intégratif de cognition sociale de Cassel et al.

Partant du postulat que les interactions sociales sont complexes, évoluant dans un contexte dynamique et riche, la cognition sociale ne pourrait se résumer en ces trois processus cités plus haut que sont la reconnaissance émotionnelle, la Théorie de l'Esprit et l'empathie affective.

Selon Cassel et al. (71), ces trois processus restent au cœur du modèle, centrés par la conscience de soi, c'est-à-dire la capacité à définir son propre état mental ou affectif ainsi que les sensations corporelles que ces états véhiculent. Autrement dit, un processus métacognitif comme la cognition sociale ne pourrait fonctionner sans la capacité à se comprendre soi-même. Au cœur de ce modèle intervient également la notion de biais d'interprétation, rappelant que l'inférence d'un état mental ou affectif est un processus dynamique subissant les influences de la conscience de soi, des capacités perceptives mais également du contexte psychologique et environnemental dans lequel s'inscrit le sujet inférant.

Parallèlement, ce modèle suggère une interdépendance avec d'autres fonctions comme l'attention et les fonctions exécutives. Particulièrement, les capacités d'inhibition et de flexibilité mentale vont permettre d'orienter les capacités perceptives pour n'extraire que les éléments pertinents à l'interaction. Ces éléments, une fois intégrés en mémoire de travail, pourront être délivrés et traités par les processus spécifiques de la cognition sociale et finalement, les fonctions exécutives pourraient à nouveau être impliquées dans l'élaboration d'une réponse adaptée par le biais des processus de raisonnement et de planification de l'action (Figure 2).

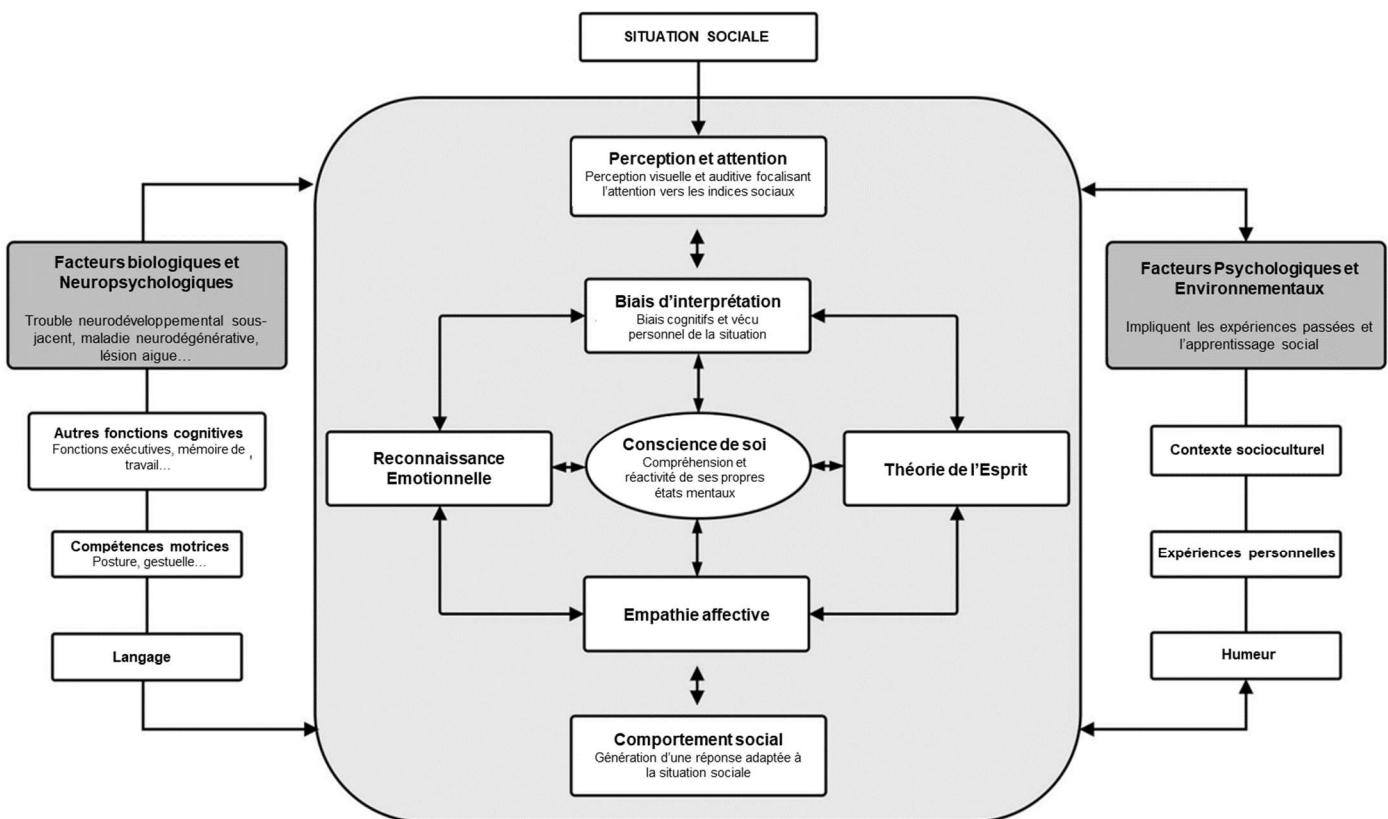


Figure 2 — Modèle intégratif de la cognition sociale (adapté de Cassel et al.(71))

5. Justification de la thèse

Les troubles de la cognition sociale sont peu recherchés en routine clinique chez les patients atteints de SLA. Or ces troubles sont classiques et d'apparition précoce dans les démences fronto-temporales de variant comportemental (103). Considérant la forte

prévalence de troubles neurocognitifs dans la SLA et les données actuelles convergeant vers un continuum physiopathologique entre la SLA et la démence fronto-temporale de variant comportemental, il peut être suspecté une incidence élevée des troubles de la cognition sociale chez les patients atteints de SLA. Aussi, l'évaluation fine de la cognition sociale pourrait s'avérer être un enjeu majeur pour améliorer l'accompagnement de ces patients et de leurs aidants, tant les troubles de la cognition sociale ont un impact négatif sur la qualité de vie, en altérant la communication et la sociabilisation, voire en interférant avec les choix de solutions d'accompagnement dans la fin de vie. Dans cette optique nous proposons ci-après une revue systématique de littérature synthétisant le corpus actuel des études contrôlées ayant évalué la cognition sociale chez des patients atteints de SLA dans le but de suggérer un bilan neuropsychologique guidé qui permettrait d'améliorer la sensibilité de détection des troubles de la cognition sociale, adapté à cette population particulière.

ASSESSING SOCIAL COGNITION IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS, HOW TO IMPROVE IT? A SYSTEMATIC REVIEW

1. Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder that affects both upper and lower motor neurons, leading to progressive muscle weakness, paralysis, and ultimately dysphagia and respiratory failure which constitute the prognosis of the disease. While the primary symptom of ALS is motor impairment, recent researches have highlighted the presence of non-motor symptoms, either related to the central nervous system or to other systems such as cardiovascular, kidney, gastrointestinal and liver, retina, systemic inflammatory response, lipid and glucose metabolism (27,37). Particularly, cognitive and behavioral impairments are observed among 35 to 50% of ALS patients (104–107). It has been shown that ALS patients express mainly executive dysfunction (particularly concerning inhibition and mental flexibility), but also impairment in verbal and visual memory, visuoconstructive function and language (108). Apathy is the most common behavioral symptom but other manifestations are described such as disinhibition, egocentrism, mental rigidity and change in dietary habits (109). Moreover, cognitive and behavioral impairments seem more prevalent and worsened among ALS patients expressing bulbar symptoms (110). Furthermore, around 15% of ALS patients meet criteria for behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) (104–107) which suggest a continuum between ALS and bvFTD pathogenesis. Such assertion has been corroborated by neuropathological findings where neuronal cytoplasmic inclusions of TDP-43, the pathological hallmarks of ALS, are also found in the brain of patients expressing bvFTD (65).

Regarding that ALS and bvFTD may be part of the same disease, social cognition impairment, which is typically and profoundly impaired in bvFTD (103), has gained increasing attention in the ALS literature. Social cognition refers to the cognitive processes that underlie social interaction, such as emotion recognition, affective empathy, and Theory of Mind (ToM). Briefly, emotion recognition could be defined as the ability for an individual to identify the emotion expressed by a fellow from various stimuli, mainly visual or auditive (body posture, facial expression, prosody, or speech). Affective empathy is an automatic process consisting in feeling the affective state from another, and ToM is the ability for an individual to infer cognitive or affective states to another, aiming to predict their intention or behavior regarding the social context.

Thus, social cognition impairment can lead to a significant impact on the quality of life, as it can impair communication, socialization, and relationships with family and caregivers.

Despite the growing evidence of social cognition impairment in ALS patients (108,111), its detection and assessment remain challenging, in part due to the lack of standardized tools and protocols for its evaluation. Moreover, the potential overlap between social cognition impairment and other cognitive impairments, such as executive dysfunction and language deficits, further complicates its diagnosis and differentiation.

Therefore, the aim of this systematic review is to synthesize the existing literature on social cognition impairment in ALS and to identify and criticize the most common methods for its assessment, and then propose other ways to improve social cognition impairment detection among ALS patients.

2. Methods

PRISMA guidelines were followed to conduct this systematic review (112). The following databases were consulted: Medline, Web of Science and Embase. The equation used for

Medline was as following ((amyotrophic lateral sclerosis[MeSH Terms]) OR (als[MeSH Terms])) AND ((social cognition[MeSH Terms]) OR (empathy[MeSH Terms]) OR (emotion recognition[MeSH Terms]) OR (theory of mind[MeSH Terms]) OR (Ekman[MeSH Terms])), for Web Of Science was as following (((TI=(amyotrophic lateral sclerosis)) OR AB=(amyotrophic lateral sclerosis)) AND (AB=(social cognition) OR AB= (empathy) OR AB= (emotion recognition) OR AB=(theory of mind) OR AB=(Ekman)), and for Embase was as following 'amyotrophic lateral sclerosis':kw AND ('social cognition':kw OR 'theory of mind':kw OR 'emotion recognition':kw OR 'empathy':kw). Only articles published before the 1st of December 2022 were reviewed.

The inclusion criteria were: controlled studies involving non demented ALS patients (studies involving ALS patients expressing mild cognitive impairment were included), cross-sectionnal or longitudinal studies, the use of any social cognition tests as primary outcome or the use of any social cognition test as secondary outcome when this was a prerequisite for a correlation analysis with imaging data as a primary endpoint, and article in English.

All the screening process was made by a single operator and is presented in the flowchart in Figure 3.

A total of 216 hits were found using the three databases. After removal of duplicate articles (n = 30), all the titles and abstracts of remaining articles were screened resulting in the exclusion of 138 studies (mostly because they were reviews, or they treated about other neurodegenerative diseases or because they did not treat about social cognition). Thus, 44 articles were entirely read for assessing eligibility and 15 more articles were excluded (because of uncontrolled studies, social cognition was not a primary result or irrelevancy). Finally, 30 studies were included in this review including one inclusion from an included study. Included studies are summarized in Table II .

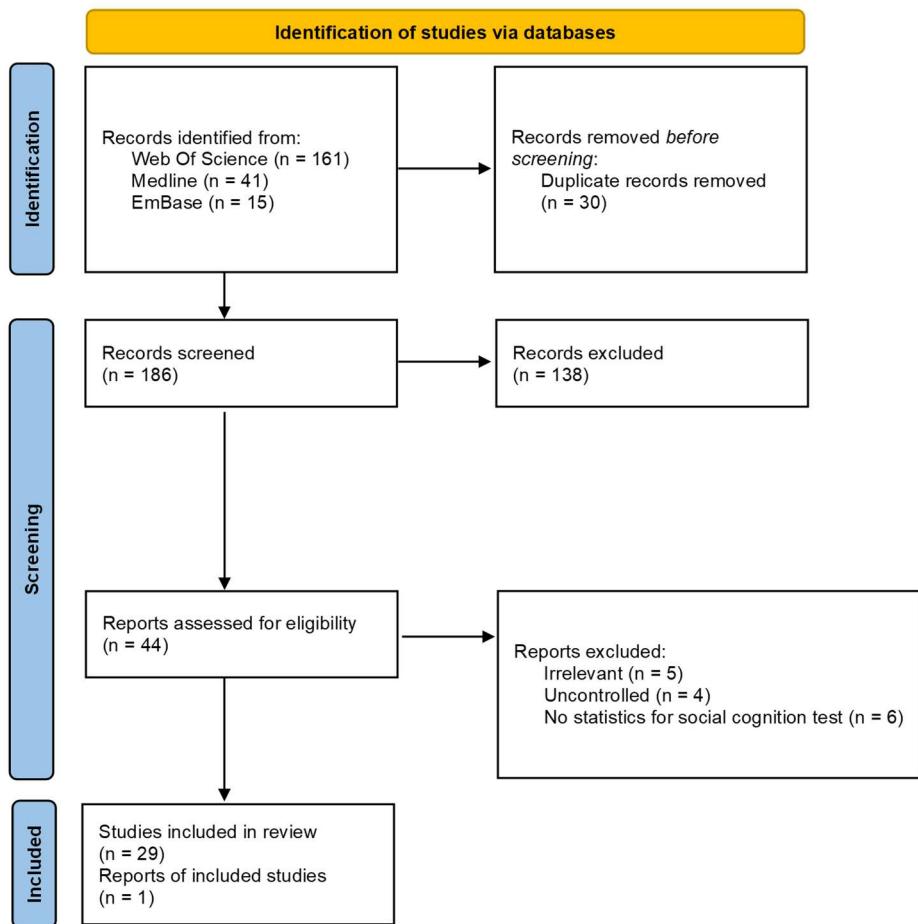


Figure 3 — PRISMA flow chart summarizing the stages of research and selection of articles for this review

3. Results

3.1. Emotion recognition impairment in ALS

3.1.1. Face emotion recognition tests

The most commonly used face emotion recognition test is the Ekman 60 faces test (76). It consists of black and white photos of thirty Caucasian men and thirty Caucasian women expressing six prototype emotions including four negative emotions (fear, anger, sadness and disgust), two positive emotions (happiness and surprise) and a neutral expression. A more recent test is the Comprehensive Affect Testing System (CATS) which assess emotion recognition in both facial expression and prosody modalities (77). In both tests, the subject must identify an emotion expressed by an actor from a photo or a vocal record.

Not surprisingly, most of studies assessing emotion recognition in ALS patients used the Ekman 60 faces test. Among them 9 out of 16 included studies showed worse performance at emotion recognition in ALS patients compared to controls (113–121).

When single emotion analysis were available, disgust recognition impairment was the most common (113–116,118,120,121), then came anger (113,115,116,118,120), then equally fear and sadness ((113,114,118). Surprise recognition, a positive emotion, was also impaired in three studies (116,118,120). Correlation analysis between emotion recognition impairment and other cognitive area impairment (notably executive and behavior functions) are discordant (113,116,118–120). Interestingly, in a subgroup analysis from Palumbo et al. (113), cognitively normal ALS patients were worse than control at the Ekman 60 faces test which could suggest that emotion recognition impairment may be present without other cognitive dysfunction. Considering clinical subgroups analysis between bulbar and limb-onset ALS patients, there is no evidence that any group performed worse or better on face emotion recognition tests (116,119).

Seven other studies found no significant difference between ALS patients and healthy controls on the Ekman 60 faces test (122–128). Yunusova et al. (122) analyzed only three emotions (happy, anger, sad and neutral) and Lillo et al. (124) used only 35 faces of the Ekman 60 faces test.

3.1.2. Prosody tests

Only two controlled studies have assessed emotion recognition via prosody in ALS patients. One of them found that ALS patients did slightly worse than controls (129), while the other had not reached significance (120). Further studies are needed to conclude whether emotion recognition via prosody is really impaired in ALS patients.

Table II – Study characteristics of included articles

Authors	Year	Included ALS patients (controls)	Social cognition tests	Executive function tests	Imaging	Conclusion	
Emotion recognition (ER)	Palumbo et al. (113)	2022	83 (42)	Ekman test	FAS, CAT, TMT B-A, FAB	ALS patients performed worse in ER. No correlation with executive dysfunction	
	Meier et al. (129)	2010	18 (18)	Aprosody battery		ALS patients performed worse in ER.	
	Aho-Özhan et al. (114)	2016	30 (29)	Ekman test	fMRI during Ekman test	ALS patients performed worse in ER. Only sad faces recognition showed significant increased BOLD activity in the right inferior frontal gyrus and decreased activity in bilateral hippocampus among ALS patients.	
	Watermeyer et al. (130)	2015	55 (49)	TASIT	D-KEFS, VFI, Brixton test	No significant difference shown in ER.	
	Staios et al. (131)	2013	35 (30)	TASIT	Brixton test	No significant difference shown in ER.	
	Lillo et al. (124)	2020	21 (21)	FERT	FAB, VFI, DSb, DSd, HSCT	No significant difference shown in ER comparing overall ALS patients and controls but cognitively impaired ALS patients performed worse than controls.	
	Crespi et al. (115)	2014	22 (55)	Ekman test	RCPM, DSb, VFI, Stroop test, card sorting test	ALS patients performed worse in ER, particularly in anger and disgust recognition. Significant positive correlation between negative emotion recognition and atrophy of the IFL and IFOF.	
	Oh et al. (116)	2016	24 (24)	Ekman-like test	FAB	ALS patients performed worse in ER, particularly in anger, disgust and surprise recognition.	
	Yunusova et al. (122)	2019	17 (12)	modified Ekman test	DSb	VBM	No significant difference shown in ER.
	Girardi et al. (117)	2011	14 (20)	Ekman test	VFI, Brixton test, HSCT	ALS patients performed worse in ER and it's highly correlated with bad VFI performance.	
Memory	Zimmerman et al. (118)	2007	13 (12)	Ekman test, a prosody battery		ALS patients performed worse in ER, particularly concerning sad, disgust and surprise recognition.	
	Benbrika et al. (125)	2021	43 (28)	Ekman-like test	VFI, TMT B-A, HSCT	ALS patients performed worse in complex ER but not in basic ER.	
	Andrews et al. (120)	2017	33 (22)	CATS	Brixton test	ALS patients performed worse in ER from faces and prosody, particularly concerning anger, disgust and surprise. There was a significant correlation between ER impairment and executive dysfunction.	
	Castelnovo et al. (121)	2021	20 (52)	CATS	VFI, DSb, alternation, HSCT, CET, card sorting test	VBM	ALS patients performed worse in ER from faces and prosody, particularly concerning disgust and it was correlated with executive dysfunction. No significant correlation between ER and VBM.
	Martins et al. (126)	2018	21 (25)	Ekman test	VFI	No significant difference shown in ER.	
	Lillo et al. (119)	2012	23 (20)	Ekman-like test	DSb, HSCT	ALS patients performed worse in ER. Study has not provided single emotion analysis.	
	Savage et al. (127)	2013	13 (30)	Ekman test, TASIT		No significant difference shown in ER.	
	Papps et al. (128)	2005	19 (20)	Ekman test		No significant difference shown in emotion recognition test.	

Cognitive ToM	Palumbo et al. (113)	2022	83 (42)	SET-IA	FAS, CAT, TMT B-A, FAB	ALS patients performed worse in cognitive ToM test. No correlation with executive dysfunction	
	Watermeyer et al. (130)	2015	55 (49)	HCWST	D-KEFS, VFI, Brixton test	ALS patients performed worse in cognitive ToM test. Significant correlation between social cognition impairment and executive function impairment.	
	Cerami et al. (132)	2014	20 (56)	IAT False belief task	RCPM, DSb, VFI	VBM	No significant difference shown in cognitive ToM test.
	Yunusova et al. (122)	2019	17 (12)	False belief task	DSb	VBM	No significant difference shown in cognitive ToM test.
	van der Hulst et al. (133)	2014	33 (26)	Cognitive ToM - JPT	VFI, Brixton test		No significant difference shown in cognitive ToM test.
	Carluer et al. (134)	2015	23 (23)	False belief task	HSCT, TMT B-A, VFI	Resting-state PET-MRI	ALS patients performed significantly worse for second order ToM test but not for first order ToM test. Significant correlation between cognitive ToM impairment and executive dysfunction. Significant correlation between cognitive ToM impairment and bilateral superior frontal gyri hypometabolism.
	Trojsi et al. (135)	2016	22 (15)	ATT	Stroop test, RCPM		No significant difference shown in cognitive ToM test.
	Trojsi et al. (136)	2017	21 (21)	ATT	Stroop test, DSb	Resting-state fMRI, VBM	ALS patients performed worse in cognitive ToM test. No significant correlation between cognitive ToM task and resting state connectivity.
	Cavallo et al. (137)	2011	15 (21)	IAT	VFI, Brixton test, HSCT		ALS patients performed worse in cognitive ToM test and there was no significant correlation with executive dysfunction.
	Bambini et al. (138)	2020	30 (27)	Animation task	VFI, DSb, alternation, HSCT		ALS patients performed worse in cognitive ToM tests. Study has not provided correlation with executive function.
Affective ToM	Gibbon et al. (139)	2007	16 (16)	HCWST	Stroop test, VFI, card sorting		No significant difference shown in cognitive ToM test.
	Palumbo et al. (113)	2022	83 (42)	SET-EA, RMET	FAS, CAT, TMT B-A, FAB		ALS patients performed worse in affective ToM tests. Only bad RMET performance is slightly correlated with bad CAT performance.
	Meier et al. (129)	2010	18 (18)	Faux pas test			ALS patients identified fewer faux pas than control. No significant difference concerning control stories.
	Watermeyer et al. (130)	2015	55 (49)	TASIT, RMET	D-KEFS, VFI, Brixton test		No significant difference shown in affective ToM tests.
	Cerami et al. (132)	2014	20 (56)	EAT	RCPM, DSb, VFI	VBM	ALS patients performed worse in affective ToM test. No significant correlation with executive function impairment. EAT performance significantly correlates with right fronto-insular cortex and anterior cingulate cortex atrophy
	Panopoulou et al. (140)	2022	42 (30)	JPT	VFI, DSb, alternation, HSCT		ALS patients performed worse in affective ToM test. No significant correlation with executive function impairment.
	Jelsone-Swain et al. (141)	2015	19 (20)	RMET	VFI	fMRI while performing non social cognition task	No significant difference shown in affective ToM test.
	Staios et al. (131)	2013	35 (30)	TASIT	Brixton test		ALS patients performed worse in affective ToM test.
	Keller et al. (142)	2018	65 (33)	JPT	VFI, DSb, alternation, HSCT	fMRI while performing JPT	No significant difference shown in affective ToM test. Higher BOLD index of the right posterior superior temporal sulcus in ALS patients.
	Lillo et al. (124)	2020	21 (21)	Faux pas test	FAB, VFI, DSb, DSD, Hayling test		No significant difference shown in affective ToM test comparing overall ALS patients and controls but cognitively impaired ALS patients performed worse than controls.

Yunusova et al. (122)	2019	17 (12)	Affective false belief task	DSb	VBM	No significant difference shown in affective ToM test.
van der Hulst et al. (133)	2014	33 (26)	JPT	VFI, Brixton test		ALS patients performed worse in affective ToM test.
Girardi et al. (117)	2011	14 (20)	JPT, RMET	VFI, Brixton test, HSCT		ALS patients performed worse in affective ToM tests. Only bad RMET performance is slightly correlated with bad VFI performance. Bad JPT performance significantly correlated with apathy.
Radakovic et al. (123)	2017	30 (34)	JPT	VFI, DSb, alternation, HSCT, PGS		ALS patients performed worse in affective ToM test. No significant correlation with apathy.
Benbrika et al. (125)	2021	43 (28)	RMET-like	VFI, TMT B-A, HSCT	VBM	ALS patients performed worse in affective ToM test with a significant correlation with executive dysfunction, dorsolateral prefrontal cortex atrophy and right temporal atrophy
Trojsi et al. (135)	2016	22 (15)	EAT, RMET	Stroop test, RCPM		ALS patients performed worse in affective ToM tests and it was significantly correlated with executive dysfunction.
Trojsi et al. (136)	2017	21 (21)	EAT	Stroop test, DSb	Resting-state fMRI, VBM	ALS patients performed worse in affective ToM test and there was a significant correlation with posterior cingulate cortex and left supramarginal gyrus decreased connectivity
Cavallo et al. (137)	2011	15 (21)	RMET	VFI, Brixton test, HSCT		No significant difference shown in affective ToM test.

ATT : Advanced tests of ToM, CAT : Category Fluency Test, CATS: Comprehensive Affect Testing System, CET : Cognitive Estimation task, D-KEFT : Delis-Kaplan Executive Function Test, DSb : Digit Span backward, DSd : Digit Span direct, EAT : Emotion Attribution task, ER : Emotion Recognition, FAB : Frontal Assessment Battery, FAS : F-A-S Letter Fluency Test, FERT : Facial Expression Recognition Test, HCWST : Happé Cartoon and Written Scenario Task, HSCT : Hayling Sentence Completion Test, IAT : Intention Attribution task, IFOF : Inferior Fronto-Occipital Fasciculus, ILF : Inferior Longitudinal Fasciculus, JPT : Judgement of Preference task, PGS : Planning and Goal-management Shopping, RCPM : Raven Coloured Progressive Matrices, SET-EA : Story-based Empathy task – Emotion attribution, SET-IA : Story-based Empathy Task – Intention Attribution, TMT B-A : Trail Making Test B-A, VBM : Voxel-Based Morphometry, VFI : Verbal Fluency Index.

3.1.3. Movies tests

The study of emotion recognition through film allows the simultaneous evaluation of visual and auditory modalities of emotion recognition. Such test is part of The Awareness of Social Inference Test (TASIT) (78) which was used in three studies of this review. None of them showed a significant difference in emotion recognition between ALS patients and healthy controls (127,130,131). As these studies did not perform specific faces and prosody emotion recognition tests simultaneously, we cannot conclude whether their samples did not express impairment in emotion recognition or if only one modality is impaired, allowing the second one to compensate and thus make the deficit less clinically relevant.

3.1.4. Neuroanatomical correlation with emotion recognition dysfunction

A structural connectivity study using tractography showed a significant correlation between negative emotion recognition impairment and a reduced activity of the inferior longitudinal fasciculus and the inferior fronto-occipital fasciculus (115). Both fasciculus are known to be involved in facial emotion recognition (143,144). A functional MRI (fMRI) study showed a significant increased BOLD activity in the right inferior frontal gyrus and a significant decreased BOLD activity in hippocampus bilaterally while processing sad emotion recognition among ALS patients, compared to healthy control (114). However, a recent meta-analysis that aimed to define the neural network involved in each basic emotion recognition from fMRI, sadness recognition involves bilateral amygdala rather than hippocampus (79). To explain this difference, we suggest that BOLD activity may overlap between amygdala and hippocampus as they are closely anatomically related. Sadness recognition might also involve both structures, or an area between amygdala and hippocampus as well, rather than involving amygdala or hippocampus alone. No other neuroanatomical and emotion recognition correlation study was conducted for ALS patients.

3.2. ALS and Theory of Mind

Theory of Mind (ToM) is the main part of social cognition. It concerns the ability to infer and understand mental states to others. Going further, ToM allow to predict others actions or behaviors (81). It could be divided into cognitive-ToM and affective-ToM (145). The first one applies for inferring cognitive mental states such as beliefs or intentions, whereas the second one applies for inferring emotional states. Another dissociation of Theory of Mind is the notion of first and second order. The first-order theory of mind is defined by an individual inferring thoughts and predicting the behavior of a conspecific in reaction to an event directly involving that conspecific. It differs from second-order theory of mind, where the individual infers thoughts about a conspecific that are themselves the result of the first conspecific inferring thoughts about another conspecific (82).

3.2.1. Cognitive Theory of Mind assessment in ALS patients

Studies that have evaluated the cognitive theory of mind have shown conflicting results (113,117,122,130,133–137,139).

Among ten, only four studies showed a significant impairment of cognitive ToM in ALS patients compared to healthy controls (130,134,136,137) with a clinically relevant cognitive ToM impairment from 11 to 26% of the ALS patients samples. One study provided subgroup analysis comparing cognitive ToM performance between bulbar-onset and limb-onset ALS patients and showed no significant difference (137).

Two studies assessed both first and second order cognitive ToM using a false beliefs task (122,134), while the other studies only evaluated first order cognitive ToM. Carluer et al. (134) found a statistically significant impairment in second order cognitive ToM among ALS patients, whereas first order cognitive ToM was not impaired, and this was significantly correlated with executive dysfunction. On the other hand, Yunusova et al. (122) did not find any significant impairment in either first or second order cognitive ToM, despite ALS patients

expressed significantly more executive dysfunction than controls. Hence, further prospective studies are needed to determine whether executive dysfunction may impair cognitive ToM or if this correlation is coincidental.

It is important to note that none of these studies have examined the correlation between cognitive ToM impairment and behavioral impairment. Additionally, care should be taken when interpreting these results as the nine studies used only one cognitive ToM test each, with a total of seven different tests employed, highlighting the lack of standardization in the assessment of cognitive ToM in ALS patients.

3.2.2. Affective Theory of Mind assessment in ALS patients

a) The Reading the Mind in The Eyes Test

The Reading the Mind in the Eyes Test (RMET) is a widely used test to evaluate affective ToM in ALS patients. However, the results of studies that have used RMET to assess affective ToM in ALS patients are inconsistent. Only three out of the selected studies showed that ALS patients performed significantly worse on RMET compared to healthy controls (113,125,135). In an interesting way, Benbrika et al. (125) used a longitudinal design and found no significant worsening of RMET scores at follow-up, which seems counter-intuitive given the neurodegenerative nature of ALS. However, almost half of the ALS participants were unable to complete the RMET at follow-up due to disease progression.

Trojsi et al. (135) conducted a subgroup analysis between bulbar-onset and limb-onset ALS patients and found that bulbar-onset patients performed significantly worse on RMET than limb-onset patients.

Correlation between RMET scores and executive dysfunction was inconsistent across these three studies, likely due to differences in executive function tests administered.

Only one study examined the correlation between RMET scores and behavior impairment and found no significant association (135).

Three studies did not find significant differences in RMET nor in executive function tests (except for verbal fluency which may be related to motor impairment) between ALS patients and healthy controls (137,141,146). We suspect a lack of power due to the small sample size for Cavallo et al. (137) and Jelson Swain et al. (141) unlike that of Burke et al. (146). Regarding the subgroup analysis from Burke et al. only bulbar-onset ALS patients performed poorly in RMET compared to healthy controls whereas no significant difference was found when comparing limb-onset ALS patients to healthy controls. These results corroborate subgroup analysis from Trojsi et al. (135). This may suggest a more severe impairment of affective theory of mind in patients with bulbar-onset ALS than those with limb-onset ALS. We hypothesize a possible impairment of the mirror system particularly in bulbar ALS to explain this assertion. The mirror system is a neural network involving, among other nodes, mirror neurons located in the Broca's area and bilateral middle temporal gyri (92). It is hypothesized that such neurons reproduce mentally a motor or auditory scheme perceived from a fellow and directly interacts with neural networks involved in emotion recognition, affective empathy and ToM. The peripheral nervous system also seem to play a major role in the mirror system as botulinum-induced palsy of face muscles involved in facial expression can lead to emotion recognition and ToM impairment (93,94). Thus, the progressive bulbar palsy in ALS patients may worsen affective ToM impairment compared to limb-onset ALS patients.

Despite its widespread use for assessing affective ToM in various diseases, RMET has been criticized by some authors as assessing emotion recognition rather than affective ToM (147,148). These authors argue that for a test to effectively assess ToM, the subject must be able to represent the mental states of the test's character while also ensuring that there is a clear distinction between the subject's mental state and the one from the test's character, which the RMET does not allow. This statement corroborates with a recent meta-analysis that

compiled studies of functional imaging acquired during the completion of a theory of mind or emotional recognition task in healthy subjects (149). Indeed, this meta-analysis showed that the neural networks involved in RMET were more closely related to those involved in emotional recognition tasks than in ToM tasks.

b) Judgement of preference task

The Judgement of Preference task is a commonly used method for assessing social cognition in ALS patients as it is the only test included in the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) that evaluates this domain. During the task, participants are required to infer a preference judgment based on the eye gaze and facial expression of a cartoon character.

Five studies have assessed affective ToM with this task in ALS patients compared to healthy controls (117,123,133,140,142). Four of these studies found that ALS patients performed worse than controls in affective ToM, with a prevalence of impairment ranging from 31% to 64%. Only Keller et al. (142) did not report a significant difference between ALS patients and controls.

These findings are consistent with the primary study validating the use of the ECAS in ALS patients (150), which reported a sensitivity of only 38% for the Judgement of Preference task, which thus, may underestimate the number of ALS patients who have dysfunction in affective ToM.

Subtype analysis by Panopoulou et al. (140) revealed that affective ToM impairment was only present in ALS patients who had other cognitive impairments. No significant difference was found when comparing cognitively normal ALS patients with healthy controls. However, no significant correlation was found between affective ToM impairment and executive dysfunction. Results concerning the correlation between affective ToM impairment

and behavioral impairment, as measured by apathy scores, were inconsistent across studies (117,123).

Interestingly, three of these studies (117,123,140) also used a cognitive ToM variant of the Judgement of Preference task, but none of them found significant differences in cognitive ToM assessment between ALS patients and controls. Since both cognitive and affective ToM involve mentalizing, this suggests that the process of mentalizing is not impaired among ALS patients. As the main difference between cognitive and affective ToM is the involvement of empathy in affective ToM, these results may suggest a specific impairment of empathy in ALS patients. However, no studies specifically assessing empathy in ALS patients were found for this review.

c) Other more ecologically valid tests

As previously stated, ToM comprises two components: the ability to infer emotional or mental states in others, which can be assessed through static tests such as the RMET or the Judgment of Preference task, and predicting others actions or behaviors using interaction background. This latter component cannot be assessed by the RMET or Judgment of Preference task and require more ecological affective ToM tests, with the most commonly used test being the *Faux Pas* test (151), followed by subparts 2 and 3 of the Awareness of Social Inference Test (TASIT) (78), the Emotion Attribution Task (EAT) (152), and the Story-Based Empathy Task Emotion Attribution subpart (SET-EA) (153). Briefly, in all these tasks is given a social interaction background using short written stories, cartoons, or videotapes, and it is requested to infer an affective state from one of the characters, considering the social context posed by the story.

Using these tests, seven studies identified a significant affective ToM impairment in ALS patients (113,129,131,132,135,136,138). The reported prevalence of affective ToM

impairment among ALS patient samples varied from 11 to 26% (130,136). Interestingly, subgroup analysis from Palumbo et al. (113) found that affective ToM was also impaired in cognitively normal ALS patients. This result corroborates with those from both studies of Trojsi et al. (135,136), who included specifically early-stage ALS patients and found a significant affective ToM impairment compared to controls. It may underline a greater sensitivity of ecological tests for the assessment of affective ToM impairment. Moreover, it may suggest an early impairment in social cognition before other cognitive area impairments in ALS patients.

Of the three studies that also assessed cognitive ToM, two of them (113,135) did not find a significant impairment of cognitive ToM in ALS patients compared to controls. A third study was the second prospective study from this review assessing ToM in ALS patients (136). The authors included ALS patients at an early stage of the disease and showed no significant difference with controls in both cognitive and affective ToM tests at baseline, whereas ALS patients underperformed significantly in both tests at six months of follow-up. This may suggest that ToM impairment is part of the neurodegenerative process in ALS.

No correlation was found between bulbar or limb-onset ALS patients and worse performance on affective ToM tests (131,135). Similarly, no correlation was found between affective ToM impairment and executive nor behavioral dysfunction (113,131,135,136).

Finally, four other studies showed no difference concerning affective ToM between ALS patients and controls using more ecologically valid affective ToM tests (122,124,130,139). This may be due to a lack of power as three of these studies included less than thirty patients (122,124,139).

3.2.3. Neuroanatomical correlation with Theory of Mind impairment

a) Voxel based morphometry

Three controlled studies have investigated the correlation between cortical thinning and ToM impairment, but their results were discordant (125,132,136). Cerami et al. (132)

found a positive correlation between low scores on an affective ToM task and thinner right fronto-insular cortex and thinner anterior cingulate cortex. However, they did not find a correlation with low score in a cognitive ToM task. In contrast, Benbrika et al. (125) reported a positive correlation between thinner cortex in various areas (the left dorsolateral prefrontal cortex, bilateral premotor areas, right superior and inferior temporal cortices, and right parietal and occipital areas) and a RME-like test. Finally, Trojsi et al. (136) did not find any cluster of cortical thickness in ALS patients compared to controls.

The discordance in these results could be explained by fluctuations in the sampling or the use of different affective ToM tests. Furthermore, these findings suggest that correlations between neuropsychological tests and purely static imaging may be subject to confounding bias. Thus, the use of dynamic imaging techniques may be preferable to increase the reliability of such correlations.

b) Functional MRI (fMRI) and PET-MRI

Functional MRI (fMRI) and PET-MRI are imaging techniques that can be used to investigate the functional connectivity of the brain. One study used fMRI to assess affective ToM in ALS patients and found hyperactivation of the right posterior superior temporal sulcus, which is known to be involved in ToM processing (142). However, this study did not find any ToM impairment among its sample of ALS patients, suggesting a possible compensatory mechanism.

Three other studies provided correlations between fMRI or PET-MRI data and ToM impairment in ALS patients, but they did not perform a ToM task during the imaging acquisition. Two of these studies made correlations with resting-state networks (134,136), and the other performed a task during fMRI acquisition that was not a ToM task (141). As

with voxel-based morphometry studies, these correlations may be subject to confounding biases and should be interpreted with caution.

Further studies are needed using a ToM task during functional imaging acquisition to precisely define the neural networks involved in ToM impairment among ALS patients. Additionally, other approaches, such as high-resolution electroencephalography, may be considered in further studies as its time resolution is better than fMRI and it could be suitable for ALS patients with low vital capacity.

4. How to improve social cognition assessment among ALS patients?

In this review, we have shown increasing evidence of impaired emotion recognition in ALS patients and particularly the negative ones. The data concerning ToM are unequivocal. While it is difficult today to affirm a dysfunction of the mentalizing process, it seems to exist a dysfunction of the affective ToM among ALS patients, which then leans towards a dysfunction of affective empathy or emotion recognition. Unfortunately, we found no controlled study assessing affective empathy in ALS patients. However, since facial emotion recognition plays a central role in affective empathy, we could interrogate about a possible impact of emotion recognition impairment on the affective ToM. Further studies assessing the consequence of emotion recognition rehabilitation on affective ToM tests among ALS patients would be interesting.

Also, to explain heterogenous results about ToM tests, we suggest that the tests used in these studies may be too specific and lack of sensitivity. Indeed, ToM is a complex multimodal cognitive function involving a large multimodular neural network, and common tasks used for assessing ToM in ALS patients focus on few modules of these neural networks. For examples, RMET and Judgement of Preference Task from the ECAS consist only in inferring mental of affective state to a character but cannot allow reasoning about behavior prediction,

same as *faux pas* tasks or the TASIT. On the other hand, other tests such as intention or emotion attribution tasks and false beliefs tasks allow reasoning but are administered in only one modality, verbal or visual. However, in real-life social interaction, the use of ToM is dynamic, modulated by the environmental context in which we find ourselves, as well as by the knowledge we have about each of the peers with whom we interact.

Thus, to improve the sensitivity of ToM tests, it would be appropriate to get as close as possible to a real-life social interaction condition which could allow the involvement of all the neural networks that lean ToM. For example, the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC) test (154) seems suitable as a first intention social cognition test. It consists of a 15 minutes movie about four people who regularly meet on a Saturday night, interspersed with Theory of Mind questions (first and second order) where the subject is asked to infer beliefs or feelings about a character and predict their intention. The short film format introduces each character and their personalities, which allow to get closer to a real-life social interaction. Secondarily, more specific tests, such as cited above, could be performed in order to guide rehabilitation strategies. We propose in Figure 4 a guided neuropsychological assessment for social cognition in ALS patients.

A fine assessment of social cognition among ALS remains crucial, given the significant impact social cognition impairment could have on the patient's perception of the disease, their end-of-life care choices, and also their interactions with others, particularly their caregivers. In order to improve social cognition impairment detection, we propose the study *Social Cognition in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (COSISLA)* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04406675), a transversal, descriptive and paired-controlled study which aim to compare the use of the MASC to other social cognition tests often used for social cognition assessment of ALS patients. We expect a higher sensitivity of the MASC in detecting social cognition impairment among ALS patients. We hope that the MASC will improve the diagnostic

performance of social cognition impairment among ALS patients, which will make it possible to implement appropriate rehabilitation strategies at an earlier stage of the disease, leading to a better quality of life for the patients and their caregivers.

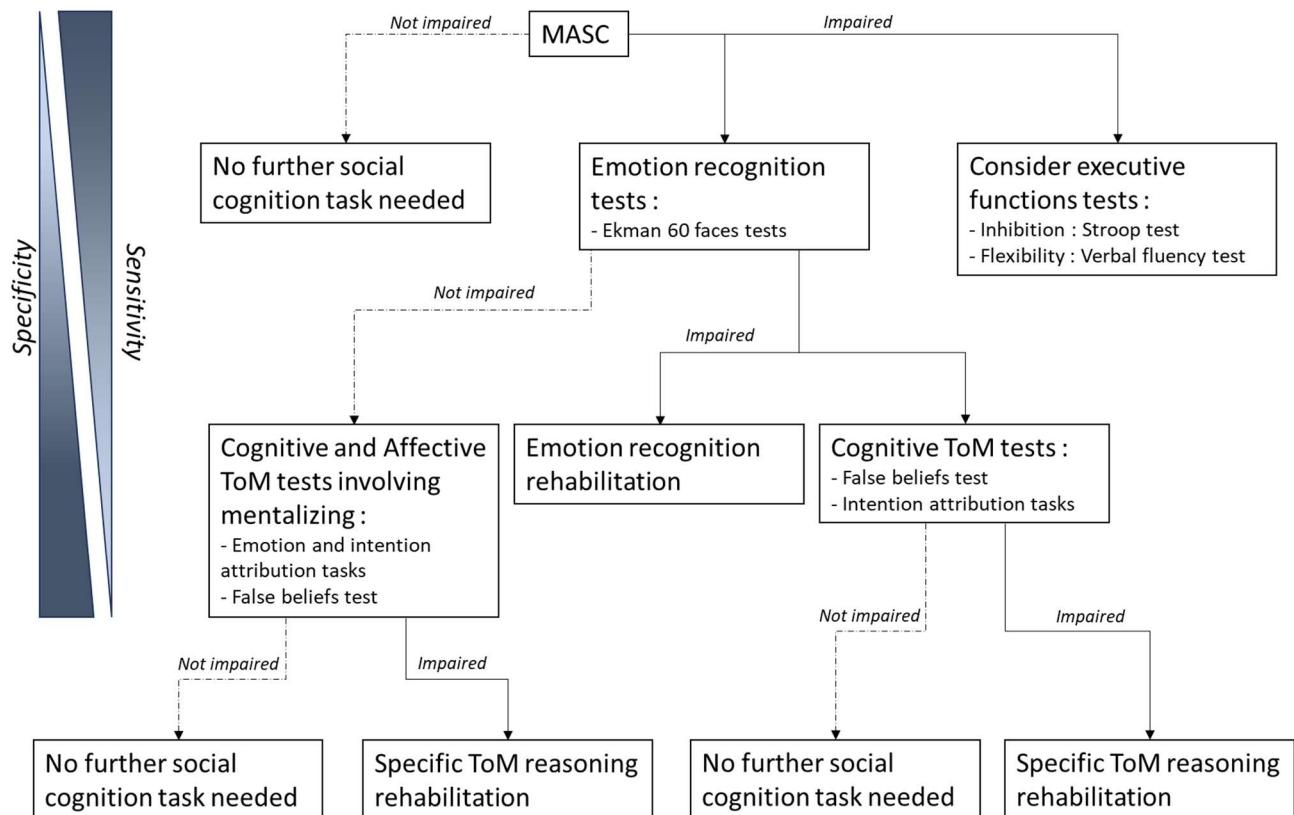


Figure 4 — Proposition for a social cognition assessment among patients with ALS

5. Conclusion

Studying social cognition in patients expressing ALS remains crucial due to the impact that social cognition impairments can have on the patient's and caregiver's quality of life, as well as on end-of-life care choices.

To date, there are growing evidence of social cognition impairment among ALS patients. However, the tests used so far lack sensitivity, which could lead to the erroneous conclusion that social cognition is not impaired in number of ALS patients. Moreover, ideally controlled and prospective studies using tests that assess social cognition in a more ecologically valid way are needed to confirm this assertion.

Surprisingly, it seems there is currently no correlation between executive or behavioral dysfunction and social cognition impairment among ALS patients, which could suggest that independent neural networks are affected. As social cognition in real-life interaction is known to involve executive functions, the tests used for assessing social cognition among ALS patients might be too specific and might focus only on a small part of the neural network involved in social cognition.

PRESENTATION DU PROTOCOLE DE COSISLA (COGNITION SOCIALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SLA)

1. Objectifs de la recherche et critères d'évaluation

1.1. Objectif principal et critère d'évaluation

L'objectif principal est d'évaluer les capacités de cognition sociale de patients atteints de SLA en comparaison à celles de sujets témoins sains appariés.

Le critère de jugement principal est l'évaluation des capacités de cognition sociale au moyen du test de Théorie de l'Esprit cognitive et affective en situation dynamique « Movie for the Assessment of Social Cognition » (MASC).

Le MASC est reconnu comme étant un outil sensible pour détecter les dégradations subtiles de Théorie de l'Esprit, comme illustré par des études menées auprès de participants ayant différents types de troubles psychiatriques (154–160) ou neurologiques (161,162). Enfin, dans la même logique, Lecce et al. (163) ont montré que les adultes âgés étaient moins précis dans l'attribution de l'état mental que les jeunes adultes dans le MASC, mais ne retrouvait pas de différence significative quant à l'attribution d'état mental via des tests statiques de Théorie de l'Esprit.

1.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires

- Décrire les perturbations de la cognition sociale chez les patients atteints de SLA de forme bulbaire et spinale en comparaison à des sujets témoins sains appariés.
- Etudier les corrélations entre les mesures de cognition sociale (tests statiques et dynamiques) et les mesures aux tests cognitifs, les scores cliniques (« ALS functional rating scale » ALSFRS-R) ainsi que le stade de la maladie évalué selon le « King's ALS Clinical Staging System » et le testing musculaire.

— Etudier les écarts inter-groupes (patients/contrôles) de l'auto-questionnaire HADS et les corrélations entre les scores aux épreuves de cognition sociale et à l'auto-questionnaire HADS dans le groupe de patients. S'il apparaît des différences ou des corrélations significatives, nous effectuerons les comparaisons patients/contrôles sur les mesures de cognition sociale via des analyses de co-variance utilisant le score à l'auto-questionnaire HADS comme covariant.

1.3. Critères d'évaluation

1.3.1. Evaluation neuropsychologique

Les participants bénéficient d'une évaluation neuropsychologique détaillée incluant des tests cognitifs (patients et contrôles), un questionnaire comportemental (rempli par un accompagnant des patients), une échelle de dépression et d'anxiété (patients et contrôles), des tests de cognition sociale classiques et écologiques (patients et contrôles). L'évaluation neuropsychologique comprend :

- l'échelle ECAS (« Edinburg Cognitive and Behavioural Screen ») (164) en version française, incluant des tests cognitifs et un questionnaire à l'aidant,
- le MMSE (« Mini Mental State Evaluation »),
- l'HADS (« Hospital Anxiety and Depression Scale ») (165),
- un test de reconnaissance des émotions en situation statique,
- un test de reconnaissance des émotions en situation dynamique,
- un test de Théorie de l'Esprit cognitive et affective en situation statique,
- un test de Théorie de l'Esprit cognitive et affective en situation dynamique.

Le test de Théorie de l'Esprit en modalité dynamique est le MASC-VF (« Movie for the Assessment of Social Cognition » Version Française) (154). Ce test a été adapté et validé en langue française (MASC-VF) dans le cadre d'un partenariat entre l'équipe de Patricia Garel

(Hopital Universitaire de Sainte-Justine, Montréal, Québec) et l'équipe d'Isabelle Amado (Centre Hospitalier Sainte-Anne, Service Hospitalo-Universitaire, Paris, France) et a donné lieu à la publication qu'il évoque (160). C'est précisément cette version que nous utilisons dans le protocole. Elle nous a été transmise directement par le Professeur Patricia Garel.

Lors de ce test, la personne visionne une vidéo d'environ 15 minutes mettant en scènes quatre jeunes gens qui se retrouvent un samedi soir. La vidéo est décomposée en 46 scènes. Elle est interrompue 45 fois. A chaque interruption est posée une question sur des états mentaux (qu'est-ce qu'un personnage ressent/pense ou quelle est son intention à ce moment de la scène ?). La personne évaluée a alors le choix entre quatre réponses à situer sur un gradient allant d'une réponse littérale (absence de Théorie de l'Esprit) à une réponse sur-interprétative (trop de Théorie de l'Esprit) en passant par une réponse n'engageant pas assez de Théorie de l'Esprit et la réponse correcte. Le MASC-VF évalue à la fois le versant affectif et cognitif de la Théorie de l'Esprit et comporte également six questions contrôles permettant d'exclure un problème de compréhension. L'administration de cette épreuve dure environ 40 minutes. Ce test permettra d'évaluer les capacités de Théorie de l'Esprit cognitive et affective de patients atteints de SLA en comparaison à celles de sujets témoins sains appariés. Le MASC permet de calculer 5 scores : 1 score de compréhension, 1 score de réponses correctes compris entre 0 et 45 points et 3 scores d'erreurs (les mauvaises réponses sont réparties en 3 catégories : erreur de sous-interprétation, erreur de sur-interprétation et absence d'interprétation). Plus le score de réponses correctes est élevé, meilleure est la performance.

L'ECAS est l'échelle la plus utilisée pour étudier les troubles cognitifs dans la SLA. Elle comprend des épreuves spécifiques (d'une durée d'environ 25 minutes) pour évaluer le langage (dénomination, compréhension, épellation, fluence verbale), les fonctions exécutives (empan envers, alternance chiffre lettre, test de Hayling et test de cognition sociale), des

épreuves non spécifiques pour évaluer la mémoire (rappel immédiat et différé, reconnaissance) et les aptitudes visuospatiales (comptage de points, de cubes et localisation de chiffres). Le résultat de l'évaluation est un score dont la valeur est comprise entre 0 et 136. Plus le score est élevé, meilleure est la performance. L'ECAS permet également d'obtenir différents sous-scores notamment un score correspondant aux troubles cognitifs spécifiques à la SLA et un score correspondant aux troubles cognitifs non spécifiques à la SLA. Elle comprend enfin un questionnaire de comportement complété dans le cadre d'un entretien de l'accompagnant avec l'examinateur, qui pose les questions et rempli lui-même. Quinze minutes d'entretien avec l'aide sont nécessaires pour compléter le questionnaire.

Le MMSE est un test qui permet d'évaluer le fonctionnement cognitif global sur une échelle à 30 points. Il comporte 6 sous-sections : orientation, apprentissage, attention et calcul, rappel, langage et praxie constructive notées respectivement sur 10, 3, 5, 3, 8 et 1. La durée de passation est de 10 minutes. Ce test permet d'obtenir un score sur 30 points. Plus le score est élevé, meilleure est la performance.

L'auto-questionnaire HADS est l'échelle de dépression la plus fréquemment utilisée pour rechercher un syndrome anxio-dépressif chez les patients ayant une SLA. Il s'agit d'une échelle d'auto-évaluation permettant de dépister les troubles anxieux et dépressifs. La passation dure 10 minutes. Elle comporte 14 items, cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété et 7 autres à la dépression, permettant ainsi l'obtention de 2 scores :

- Un score d'anxiété compris entre 0 et 21. Plus le score est élevé, plus le trouble est présent.
- Un score de dépression compris entre 0 et 21. Plus le score est élevé, plus le trouble est présent.

Le test de reconnaissance des émotions en situation statique est une version abrégée du test d'Ekman (166). Il est demandé au sujet de décider de l'émotion qui décrit le mieux ce que le visage de la personne photographiée semble exprimer. Le sujet dispose d'une carte réponse contenant 6 émotions : la joie, la tristesse, la peur, la colère, le dégoût et neutre (l'émotion « neutre » signifiant ne rien ressentir de particulier). Le test comprend 36 items et dure 15 minutes. Le test permet d'obtenir un score total de réponses compris entre 0 et 36. Il permet également d'obtenir différents sous-scores : (bonnes réponses par émotion, bonnes réponses pour les émotions positives et bonnes réponses pour les émotions négatives). Un score sur la reconnaissance du genre de la personne photographiée est recueilli pour s'assurer de l'absence de trouble perceptif. Plus le score est élevé, meilleure est la performance.

Le test de reconnaissance des émotions en situation dynamique « French Emotion Evaluation Test - FEET» que nous utiliserons est une adaptation française de l' « Emotion Evaluation Test » du « Awareness of Social Inference Test » développée dans l'équipe de neuropsychologie d'Angers (167). Il s'agit d'un test audiovisuel, écologique et valide de reconnaissance d'émotions. Il teste la capacité des sujets interrogés, à reconnaître les émotions de base exprimées par d'autres personnes. Il comprend 35 séquences vidéo courtes (15 à 30 secondes) ainsi qu'un item d'exemple. Dans chacune de ces séquences, des acteurs interprètent des situations de vie quotidiennes associées à l'une des 6 émotions de base : joie, tristesse, colère, surprise, dégoût et peur. Dans certaines scènes, aucune émotion particulière n'est exprimée (on parle alors d'émotion « neutre »). Selon la scène, l'acteur est soit engagé dans une interaction sans dialogue (par exemple, il écoute quelqu'un au téléphone et émet occasionnellement un « hum », « d'accord », « ok »), ou soit dans une interaction avec un dialogue. Dans ce cas-là, il utilise des scripts ambiguës qui peuvent alors être interprétés de diverses façons. Dans chaque scène figure 1 ou 2 acteurs. Lorsqu'il n'y a qu'un

acteur, celui-ci s'adresse directement à la caméra ou à une personne fictive au téléphone. Dans d'autres scènes, 2 acteurs interagissent entre eux et l'examinateur doit préciser quel est l'acteur cible. Pour chaque scène, il y a 4 items par émotion. L'item d'exemple correspond à l'émotion de joie. Ces stimuli fournissent une expression dynamique et complexe de l'émotion en prenant en compte non seulement l'expression faciale mais également l'intonation de la voix et la gestuelle. Ce sont des scènes naturalistes (c'est-à-dire écologiquement valables) puisqu'elles sont en mesure de saisir la nature réelle de l'expression émotionnelle, en tout cas bien plus que les stimuli statiques classiques. Après chaque scène visionnée, la personne testée choisit l'émotion perçue parmi une liste qui lui est fourni et sur laquelle figure les 6 émotions de base (joie, surprise, tristesse, peur, colère et dégoût) ainsi que « l'émotion neutre ». Les réponses possibles sont présentées dans un ordre aléatoire, qui change à chaque scène. Il existe pour cela 5 cartes réponses. L'administration de cette tâche dure 20 minutes. Le test permet d'obtenir un score total de réponses compris entre 0 et 35. Il permet également d'obtenir différents sous-scores (bonnes réponses par émotion, bonnes réponses pour les émotions positives et bonnes réponses pour les émotions négatives). Un score sur la reconnaissance du genre de la personne photographiée est recueilli pour s'assurer de l'absence de trouble perceptif. Plus le score est élevé, meilleure est la performance.

Le test de Théorie de l'Esprit en situation statique est le test des Faux-Pas de Baron-Cohen (151), dans sa version abrégée en 10 histoires qui évalue la capacité à reconnaître une maladresse sociale (ou faux-pas). Des histoires fictives sont présentées à la personne, sur format papier : 5 histoires contiennent des faux-pas et 5 autres n'en contiennent pas. Celle-ci peut les relire autant de fois que nécessaire et doit détecter si « quelqu'un a dit quelque chose qu'il n'aurait pas dû dire ou quelque chose de maladroit ». Si cela est le cas, 5 questions supplémentaires lui sont posées afin d'évaluer sa compréhension quant à cette

maladresse via des questions de Théorie de l'Esprit cognitive et affective. Chaque histoire est suivie de 2 questions de compréhension, afin d'exclure un problème de compréhension. L'administration de cette tâche dure 20 minutes. Le test permet d'obtenir différents scores : plus les scores sont élevés, meilleure est la performance.

1.3.2. Evaluation clinique

Dans le cadre du suivi habituel des patients atteints de SLA sont utilisées différentes échelles cliniques afin d'évaluer la progression de la maladie. Dans le cadre de cette étude, les résultats des échelles suivantes sont recueillis :

- ALSFRS-R (« ALS functional rating scale - Revised ») : Cette échelle validée vise à évaluer la progression de l'indépendance des patients liée à la progression de la maladie.
- « King's ALS Clinical Staging system » : Cette échelle permet de définir le stade de la maladie en fonction des différentes atteintes.
- Le testing musculaire : Ce test permet d'évaluer la force musculaire exprimée en fonction d'une échelle graduée de 0 à 5. Cette échelle initialement développée par le Medical Research Council (MRC) of the United Kingdom, est à présent universellement utilisée.

De plus, afin de décrire la population de l'étude, les données cliniques suivantes sont recueillies dans le dossier médical afin d'évaluer l'atteinte des muscles respiratoires :

- Capacité Vitale Lente (Litre) : Volume gazeux mobilisé entre les positions d'inspiration complète et d'expiration complète exprimé en litre.
- Pression Inspiratoire max (cm H₂O) : Mesure de la pression à la bouche lors de manœuvres statiques. Cette mesure donne une idée de l'action synergique de différents groupes musculaires inspiratoires.
- SNIP (cm H₂O) : Test dynamique qui consiste à effectuer à partir de la capacité résiduelle fonctionnelle un effort de reniflement maximal, aussi intense et rapide que possible.

2. Conception de la recherche

2.1. Schéma de la recherche

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique descriptive et comparative. Le recrutement des patients atteints de SLA et des témoins sains est réalisé au CHU d'Angers de manière prospective. Les résultats des patients seront comparés à ceux d'un groupe de sujets témoins sains appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'étude.

2.2. Justification du nombre de personnes à inclure dans la recherche

Le nombre de personnes à inclure a été estimé à partir de données d'une précédente étude contrôlée, ayant notamment évalué la Théorie de l'Esprit cognitive et affective via le test des faux pas, chez des patients atteints de SLA et des témoins sains (129). Nous avons calculé qu'une taille d'échantillon de 27 sujets par groupe serait suffisante pour détecter une différence de moyenne de 1 point au score de détection des faux pas entre les patients atteints de SLA et les témoins, avec une puissance statistique $\beta > 95\%$ et un risque $\alpha \leq 0.01$, sous une hypothèse bilatérale.

Le protocole étant long, il se peut que certains patients SLA abandonnent au cours du testing. Nous évaluons ce risque à 30% en regard de ce que nous observons en clinique usuelle. Nous estimons donc que 74 sujets seront suffisants pour mettre en évidence les différences attendues (37 patients et 37 sujets contrôles appariés). Compte tenu du design de l'étude, 74 participants minimum seront donc inclus.

La file active du centre SLA est de 276 patients pour 2019 dont 76 nouveaux patients. Inclure 37 patients sur la durée prévue de l'étude ne devrait pas être un facteur limitant.

3. Sélection des personnes de la recherche

3.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

Pour les patients :

- Majeurs à l'inclusion
- Scolarité d'au moins 7 années (niveau CEP)
- Langue maternelle : français
- Patients pour lesquels une SLA de forme bulbaire ou spinale définie selon les critères El Escorial est possible, probable ou certaine
- Hospitalisés en hôpital de jour au CHU d'Angers dans le cadre de leur suivi habituel
- Signature du consentement éclairé pour participer à l'étude
- Patient accompagné

Pour les témoins sains :

- Personnes n'étant atteintes d'aucune pathologie (interrogatoire et examen clinique)
- Majeurs à l'inclusion
- Scolarité d'au moins 7 années (niveau CEP)
- Langue maternelle : français
- Signature du consentement éclairé pour participer à l'étude

Chaque témoin est apparié en âge, sexe et niveau d'étude à un cas inclus dans l'étude.

L'appariement en âge se fait selon les tranches d'âge suivantes : 20-29ans / 30-39ans / 40-49ans / 50-59ans / 60-69ans / 70-79ans.

L'appariement en niveau d'étude se fait quant à lui selon la classification International Standard Classification of Education (ISCED) :

- ISCED 2 : BEPC, fin de collège (3e)

- ISCED 3 : CAP, BEP, baccalauréat
- ISCED 4 : Ecoles sanitaires et sociales, enseignement pré-universitaire, capacité en droit
- ISCED 5 : 1e et 2e cycles universitaires, BTS, Grande école
- ISCED 6 : DEA, 3e cycle universitaire

L'appariement des patients et des témoins sains se fait selon le ratio 1:1.

3.2. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

Pour les patients et les témoins sains :

- Participation simultanée à un autre protocole interventionnel avec un traitement expérimental
- Incapacité à réaliser les tests cognitifs de l'étude
- Femmes enceintes, allaitantes ou parturientes
- Personnes privées de liberté pas décision administrative ou judiciaire
- Personnes faisant l'objet de soins psychiatriques sous la contrainte
- Personnes faisant l'objet d'une mesure de protection légale
- Personnes hors d'état d'exprimer leur consentement
- Personnes non affiliées ou non bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale
- Antécédents susceptibles de perturber la cognition (accident vasculaire cérébral, traumatisme crâno-encéphalique, épilepsie, trouble des apprentissages, syndrome de dépendance alcoolique, usage de stupéfiants, troubles psychiatriques)

4. Déroulement de la recherche

4.1. Pré-sélection / Recrutement

L'étude est proposée aux patients atteins de SLA venus pour une Hospitalisation de Jour réalisée dans le cadre de leur suivi habituel de leur pathologie au sein du Centre SLA du CHU d'Angers. La pré-sélection des patients peut être réalisée par l'investigateur à partir de

leur dossier médical, selon les différents critères de sélection évaluables à cette date, et sans en avertir le patient.

Les témoins sains sont recrutés à partir de la base de volontaires sains disponible au Centre de Recherche Clinique du CHU d'Angers. Leur sélection répond aux critères d'éligibilité ainsi qu'aux critères d'appariements des patients atteints de SLA déjà inclus dans l'étude. De plus, cette étude peut également être proposée aux personnes éligibles accompagnant des patients atteints de SLA pris en charge au sein du Centre SLA du CHU d'Angers.

4.2. Procédure d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, si le sujet remplit les critères de sélection de l'étude, l'investigateur lui délivre l'information orale et écrite (lettre d'information écrite dans un langage compréhensible par le sujet) et répond à ses éventuelles questions. Si le sujet accepte de participer, le formulaire de consentement éclairé est signé en 2 exemplaires par les différentes parties.

4.3. Suivi des personnes se prêtant à la recherche

Suite à l'inclusion, les évaluations neuropsychologiques prévues dans l'étude (cf chap. 1.3.1) sont réalisées par le Professeur Philippe ALLAIN ou par un membre de son équipe ou par un interne de neurologie formé à ces différents tests.

De plus, pour les patients, les données d'intérêt (cf chap. 1.3.2) sont recueillies à partir de leur dossier médical.

4.4. Arrêt de participation d'une personne à la recherche

Les personnes participant à la recherche peuvent demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.

L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'une personne pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts de cette personne en particulier en cas d'effet indésirable grave ou de fait nouveau vis-à-vis de la recherche.

Les données recueillies pour les personnes sorties prématûrément de l'étude seront exploitées au moment des analyses y compris en cas de retrait du consentement (sauf demande d'exercice du droit d'effacement des données personnelles par la personne).

4.5. Durée de la recherche

- Durée de la période d'inclusion : 3 ans
- Durée de participation à l'étude pour une personne : 2 heures et 30 minutes
- Durée totale de l'étude (durée d'inclusion et durée de participation) : 3 ans

5. Rapport Bénéfices / Risques

Les risques et les contraintes prévisibles pour les personnes participant à l'étude, décrits dans les paragraphes ci-dessous sont acceptables au regard des bénéfices attendus.

5.1. Bénéfices

5.1.1. Bénéfices individuels

Les évaluations réalisées peuvent permettre un meilleur diagnostic des troubles cognitifs et de la cognition sociale et ainsi permettre une meilleure prise en charge des patients. Si des troubles significatifs sont dépistés, une prise en charge adaptée sera proposée au participant.

5.1.2. Bénéfices collectifs

Les bénéfices attendus sont l'amélioration de la compréhension des troubles de la cognition sociale pouvant toucher les patients atteints d'une SLA. Ces troubles pouvant affecter les interactions avec les proches, cela pourrait permettre de mieux informer les patients ainsi que leurs aidants sur ces troubles afin d'en limiter l'impact.

5.2. Risques

La participation des patients à cette étude ne présente pas de risque spécifique ni de contrainte significative. Leur participation se résume à une évaluation neuropsychologique d'environ deux heures et trente minutes comportant la passation d'échelles et de tests.

Cependant, le fait de constater des difficultés cognitives lors des tests et de verbaliser des troubles thymiques peuvent être vécus difficilement par le patient. Il est proposé aux participants de solliciter la psychologue du centre de compétence d'Angers s'ils en ressentent le besoin.

6. Statistiques

Les informations démographiques et les données de neuropsychologie seront analysées avec le logiciel STATISTICA 10 (Statsoft, ou des versions ultérieures) au sein du Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL EA 4638) par le professeur Philippe ALLAIN.

Les variables qualitatives seront rapportées en effectifs et pourcentages, et comparées en utilisant le test du X².

Les variables quantitatives recueillies à partir des différents tests réalisés dans l'étude seront rapportées en moyennes et écart-types, et feront l'objet de comparaisons inter-groupes et intra-groupes paramétriques (test de Student pour données appariées, ANOVA avec ou sans co-variance) ou non paramétriques (Mann-Whitney, ANOVA de Kruskall Wallis, Wilcoxon) en fonction de si la distribution de la variable respecte une loi normale ou non (vérifiée par test de Kormogoroff-Smirnoff).

Nous analyserons également les éventuelles corrélations entre les scores obtenus en cognition sociale et les autres mesures cognitives, psychologiques et comportementales (corrélations de Pearson pour les données normalement distribuées et corrélations de Spearman pour les données non normalement distribuées).

De manière générale, pour les données neuropsychologiques, le seuil statistique minimal accepté sera $p < 0,01$.

7. Retombées attendues

L'enjeu de ce travail est de mieux caractériser les troubles de la cognition sociale chez des patients atteints de SLA, la littérature sur le sujet restant pauvre. Le caractère innovant de cette étude réside dans le fait que nous proposons à des patients atteints de SLA de forme bulbaire et spinale, à côté de tâches classiques de reconnaissance des émotions et de Théorie de l'Esprit, des tâches de reconnaissance des émotions et de Théorie de l'Esprit écologiquement valides, utilisant de courtes séquences audios/vidéos dans lesquelles des acteurs jouent des scripts ambigus se référant aux émotions de base (peur, joie, tristesse, dégoût, surprise, colère, neutre) et à des intentions. Les stimuli utilisés sont dynamiques (films), présentant des expressions naturelles ainsi que des informations auditives (vocales) et gestuelles. Nous espérons ainsi améliorer la sensibilité de détection des troubles de la cognition sociale chez des patients atteints de SLA.

8. Avis du Comité de Protection des Personnes (CPP)

Les CPP sont des instances créées à l'issue des lois de bioéthiques de 2004 veillant à la protection de tout participant à un projet de recherche impliquant la personne humaine (RIPH). Ils évaluent la pertinence et la qualité méthodologique du projet de recherche, mais surtout vérifient que le promoteur de la recherche assure la protection des participants (en vérifiant par exemple l'information du participant, le recueil de son consentement, la gestion des risques ou la gestion des données).

La composition d'un CPP est régie par l'article Article R1123-4 du Code de la Santé Publique et se compose de deux collèges de 18 personnes chacun. Le premier collège est constitué de professionnels de santé médicaux et paramédicaux dont 8 disposent également

d'une expertise en matière de RIPH, de biostatistiques et d'épidémiologie. Le deuxième collège comprend des experts en éthique, en sciences humaines et sociales, en droit, en protection des données, et des représentants d'associations agréées d'usagers du système de santé.

La saisie d'un CPP par un promoteur d'une RIPH se fait de manière aléatoire et la RIPH ne pourra débuter qu'en cas d'avis favorable du CPP.

Un CPP doit obligatoirement être saisi avant de débuter toute RIPH. Les RIPH sont classées en trois catégories définies par l'article L1121-1 du Code de la Santé Publique :

- Sont classées RIPH 1 les recherches interventionnelles considérées à risque, qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle.
- Sont classées RIPH 2 les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimes.
- Sont classées RIPH 3 les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

Le projet d'étude COSISLA correspond à une RIPH 2 et a reçu un avis favorable du CPP de Tours Ouest-1 le 11 juin 2020, permettant de débuter les inclusions à partir de septembre 2020.

RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ETUDE COSISLA

1. Caractéristiques générales de la population intermédiaire

L'ensemble des caractéristiques générales de la population intermédiaire est présenté dans le tableau III. Concernant la significativité statistique pour ces résultats préliminaires, une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée comme significative pour les données générales, contre inférieure à 0,01 concernant les critères de jugement.

De septembre 2020 à août 2023, nous avons pu inclure 19 patients atteints de SLA et 14 témoins appariés en âge, sexe et niveau d'étude.

Tableau III — Caractéristiques générales de la population intermédiaire

	Patients (n = 19) Moyenne (DS) Médiane (EI)	Témoins (n = 14) Moyenne (DS) Médiane (EI)	Valeur de p
Sexe (H/F)	16/3	11/3	0,68
Age (années)	64,11 (11,26)	61,14 (12,90)	0,40
ISCED	3 (2)	3 (2)	0,45
EI Escorial			
Possible	1	-	
Probable	6	-	
Définie	12	-	
Durée d'évolution (mois)	44,32 (26,79)	-	
Forme de début			
Spinale	15	-	
Bulbaire	4	-	
ALSFRS-R	34,68 (7,78)	-	
HADS			
Anxiété	7,44 (3,22)	5,091 (2,17)	0,03
Dépression	6,50 (3,50)	1,27 (1,19)	< 0,0001
MMSE	26,79 (4,43)	29,21 (0,98)	0,01
Index de Fluence verbale	15,79 (5,65)	20,29 (3,02)	0,02

ALSFRS-R : Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale – Revised, DS : déviation standard, EI : écart interquartile, HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale, ISCED : International Standard Classification of Education, MMSE : Mini Mental State Examination

Parmi les 19 patients atteints de SLA, 12 (63%) correspondaient à une SLA définie selon les critères EI Escorial, 6 (32%) à une SLA probable et 1 (5%) à une SLA possible. La durée d'évolution moyenne de la maladie à l'inclusion était de 44 mois et le score ALSFRS-R moyen était de 35.

Les scores HADS dans ses sous parties « anxiété » et « dépression » étaient significativement supérieurs dans le groupe des patients (respectivement $p = 0.03$ et $p < 0.0001$). Le score du MMSE était significativement plus bas dans le groupe des patients ($p = 0.01$) mais seuls deux patients avaient un score en deçà de 1.5 déviation standard par rapport à leur population normale de référence (score de 11 et de 20). Enfin l'index de fluence verbale était également significativement plus bas dans le groupe des patients comparativement aux témoins ($p = 0.02$).

2. La reconnaissance des émotions

Chaque patient et témoin a passé un test de reconnaissance des émotions en modalité visuelle exclusive par le test des visages d'Ekman, et en modalité visuelle et auditive par le FEET au travers du visionnage de courtes vidéos où un acteur retranscrit une émotion. Les résultats de ces deux tests sont présentés en figure 5.

Les patients atteints de SLA ont un score global de reconnaissance des émotions au test d'Ekman significativement plus bas que les témoins ($p = 0.0005$). Néanmoins, l'analyse par émotion ne permet pas de retrouver de différence significative entre les deux groupes (figure 5A). Les moins bonnes performances au test d'Ekman des patients atteints de SLA ne sont pas significativement corrélées à un moins bon index de fluence verbale.

Concernant le FEET, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative à la fois pour le score global et le score par émotion (figure 5B).

3. La Théorie de l'Esprit

Les deux tests de Théorie de l'Esprit utilisés dans cette étude sont le Judgement of Preference task, administré en modalité visuelle et évaluant exclusivement la Théorie de l'Esprit affective, et le test des faux pas, évaluant les deux composantes affective et cognitive

de la Théorie de l'Esprit et administré en modalités verbale et lexique. L'ensemble des résultats sont présentés en figure 6.

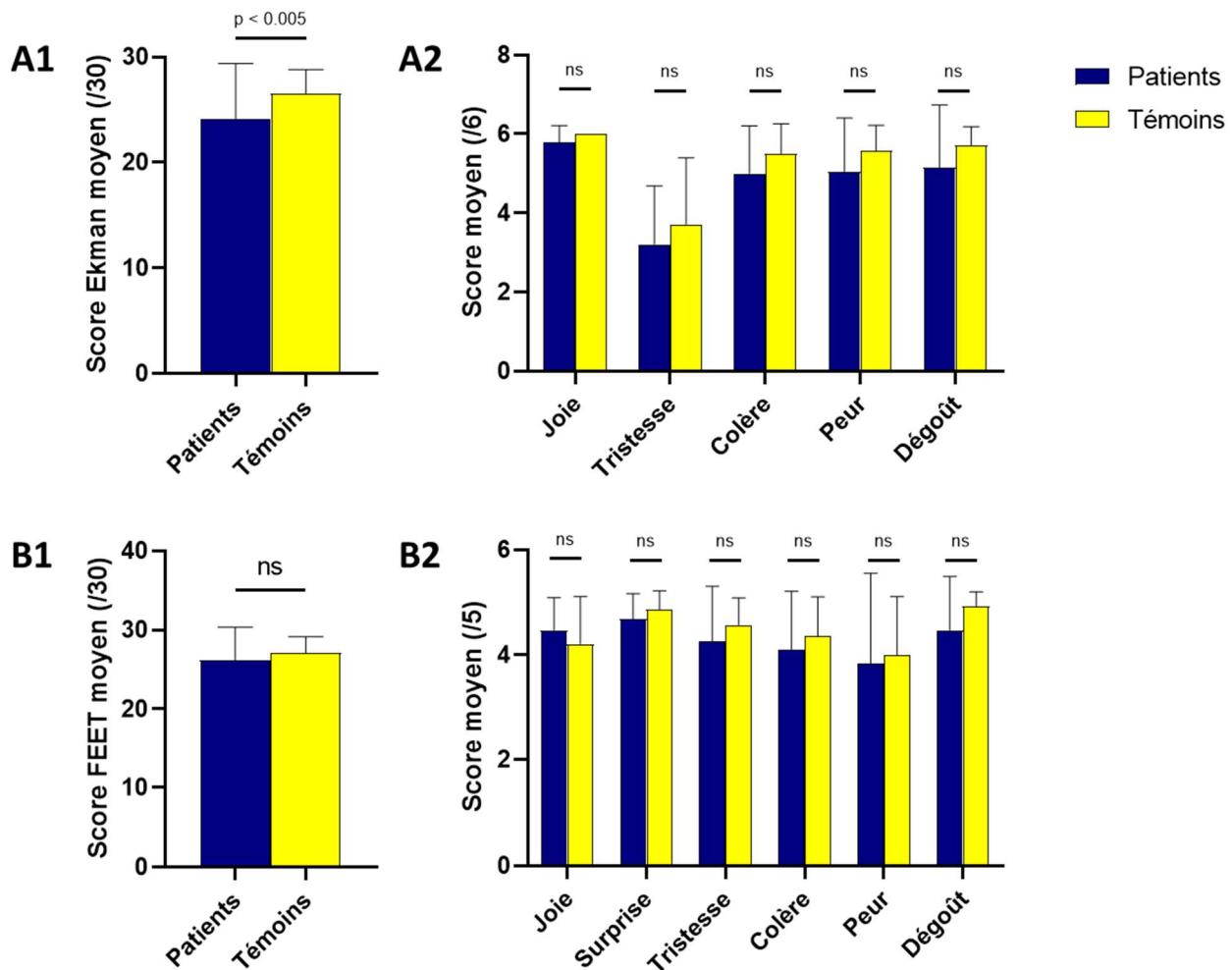


Figure 5 – Comparaison des scores de reconnaissance émotionnelle

Pour chaque graphe, le bâton représente la moyenne et la barre d'erreur l'écart type. **A1** représente la comparaison du score d'Ekman global et **A2** le score par émotion. **B1** représente la comparaison du score du FEET global et **B2** le score par émotion.

Sur ces résultats intermédiaires, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative concernant les scores au Judgement of Preference task entre les patients et les témoins (figure 6A). Seuls deux patients ont eu un score sous maximal à ce test et pour ces deux mêmes patients, l'accompagnant notait une perte d'empathie depuis le début de la maladie. En revanche, le score au test des faux pas est significativement plus bas concernant les patients par rapport aux témoins. Particulièrement, les patients sont

significativement moins performants concernant le sous score évaluant la Théorie de l'Esprit cognitive ($p = 0.0007$) et tend vers la significativité concernant la Théorie de l'Esprit affective ($p = 0.011$) alors que le sous score de détection des faux pas n'était pas significativement différent entre les deux groupes (figure 6B). A noter cependant que le score cumulé de rejet et de compréhension tend vers la significativité au détriment des patients ($p = 0.015$, données non montrées). Enfin, il n'est pas mis en évidence de corrélation significative entre de moins bonnes performances au test des faux pas et un moindre index de fluence verbale.

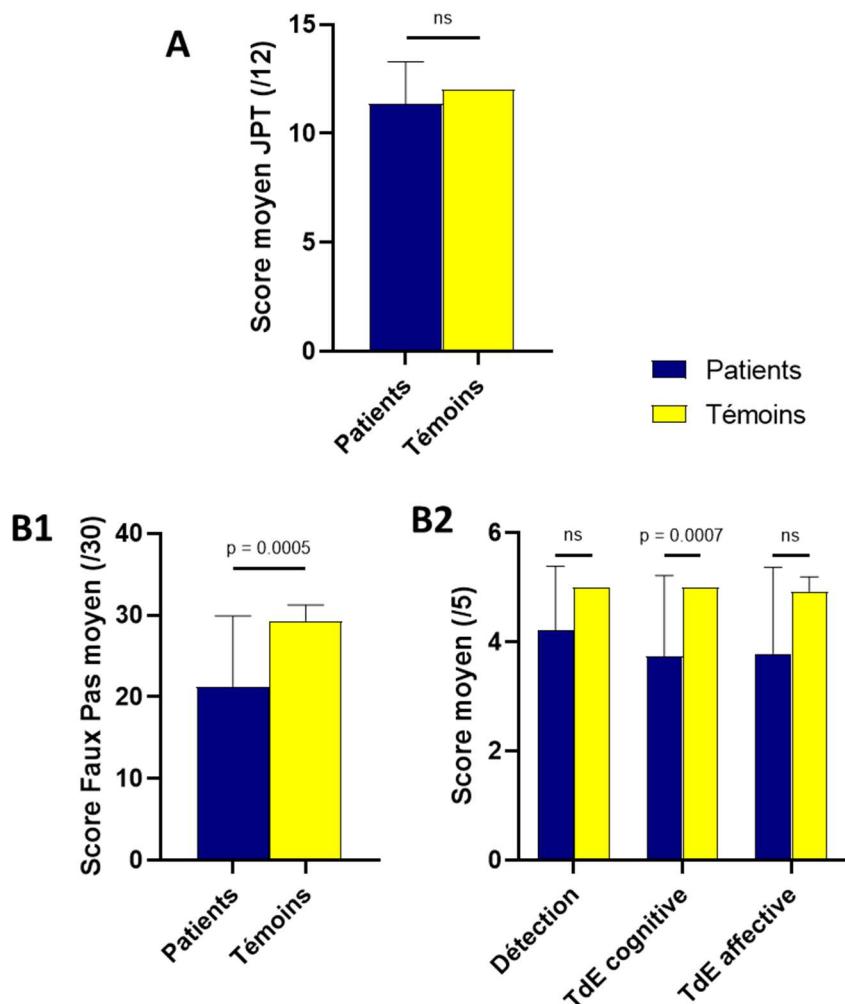


Figure 6 — Résultats préliminaires des tests de Théorie de l'Esprit

Pour chaque graphe, le bâton représente la moyenne et la barre d'erreur l'écart type. **A** représente la comparaison du score du Judgement of Preference task, **B1** représente la comparaison du score global au test des faux pas et **B2** les sous-scores de détection et de Théorie de l'Esprit cognitive et affective du test des faux pas. Abréviations : JPT : Judgement of Préférence task, ns : non significatif, TdE : Théorie de l'Esprit.

4. Discussion des résultats préliminaires

4.1. Les inclusions

La période théorique d'inclusion arrive à échéance au mois de septembre 2023 après trois années d'inclusion et nous ne sommes actuellement parvenus à inclure que 19 patients. L'un des facteurs limitants que nous avions anticipé était la fatigabilité potentielle des patients, susceptible d'entraîner un arrêt prématuré du bilan neuropsychologique de l'étude. En ce sens, nous avions estimé un nombre de sujet à inclure de 37 comprenant environ 30% de bilans neuropsychologiques incomplets. Finalement, tous les patients jusqu'alors inclus ont pu réaliser l'ensemble du bilan neuropsychologique, suggérant que les patients les plus fatigables refusent la participation à l'étude. Un autre facteur limitant vient du mode d'inclusion. En pratique, une pré-sélection d'un patient éligible est réalisée au cours d'une hospitalisation de jour de suivi au centre SLA du CHU d'Angers. A ce moment, l'étude COSISLA lui est proposée oralement par son neurologue référent. Si le patient donne son accord oral, la visite d'inclusion avec signature du consentement écrit est alors programmée pour la prochaine hospitalisation de jour de suivi. Or avec l'augmentation de la file active de patients au fur et à mesure des années au sein du centre SLA, le délai entre deux hospitalisations de jour de suivi est actuellement de 4 à 6 mois. De fait, considérant une moyenne de survie après diagnostic variant de 2 à 5 ans en fonction des études, entre deux hospitalisations de jour de suivi, de nombreux patients ayant donné un accord de principe ont eu une évolution clinique trop rapidement défavorable pour leur permettre de consentir en la participation dans COSISLA le jour de la visite d'inclusion. La durée moyenne d'évolution de la maladie avoisinant les 5 ans dans notre échantillon actuel témoigne effectivement que les patients acceptant in fine de participer à l'étude ont une évolution plus lente de la maladie, présageant une évolution clinique moins défavorable entre deux hospitalisations de jour de suivi.

Afin de palier à ce problème, nous pourrions envisager en pré-sélection de présenter l'étude COSISLA par courriel ou contact téléphonique à des patients éligibles afin d'écourter la durée entre l'accord de principe oral et la visite d'inclusion avec signature du consentement écrit.

Concernant l'inclusion de témoins, le facteur limitant actuel est l'appariement sur le sexe puisque les hommes sont surreprésentés. L'inclusion de la personne accompagnante du patient n'est souvent pas possible puisqu'il s'agit presque systématiquement du conjoint de sexe opposé. La plupart des témoins ont donc été inclus à partir de la base de volontaires sains établie par le Centre de Recherche Clinique du CHU d'Angers. Afin de sensibiliser davantage de volontaires sains, nous pourrions réaliser des affiches de présentation de l'étude à disposer dans les différents services de neurologie du CHU d'Angers où apparaîtraient les coordonnées de l'attachée de recherche clinique programmant les inclusions et celles du Centre de Recherche Clinique.

Parallèlement, une demande auprès du CPP pour allonger la période d'inclusion a été acceptée jusqu'au 20 septembre 2025 afin de nous permettre d'atteindre le nombre de sujet à inclure défini a priori de l'étude.

4.2. La reconnaissance des émotions

Conformément à la littérature existante (113–121), dans notre échantillon, les patients atteints de SLA reconnaissent globalement moins bien les émotions d'autrui en modalité visuelle. Nous n'avons cependant pas pu montrer de différence sur l'analyse par émotion probablement du fait d'un manque de puissance en lien avec la petite taille de l'échantillon.

Concernant le FEET, correspondant à l'adaptation française du sous test de reconnaissance émotionnelle du TASIT, il n'a pas été mis en évidence de différence de performance comparativement aux témoins, ce qui, là encore, corrobore avec les quelques études déjà réalisées (127,130,131). Bien qu'un manque de puissance puisse être évoqué à

ce stade pour expliquer ce résultat, il pourrait également être suggéré un mécanisme compensatoire de la reconnaissance émotionnelle en modalités verbale et auditive qui pourrait être moins atteinte que la reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle.

4.3. La Théorie de l'Esprit

Avec l'échantillon actuel, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les patients atteints de SLA et les témoins concernant l'évaluation de la Théorie de l'Esprit affective par le Judgement of Preference task, contrairement à la plupart des études antérieures employant ce test (117,123,133,140). Notons néanmoins que le score plus faible au Judgement of Preference task chez deux des patients corroborait avec le constat par l'aide d'une perte d'empathie chez ces deux patients.

Enfin concernant le test des faux pas, seules trois études contrôlées l'avaient employé pour évaluer la Théorie de l'Esprit chez des patients atteints de SLA, concluant en un score global significativement plus faible dans les groupes patients (124,129,138). Nos présents résultats préliminaires vont également en ce sens. Particulièrement, les patients présentent un score significativement plus faible concernant la sous partie sur la Théorie de l'Esprit cognitive et la même tendance se dégage pour les scores de détection et de Théorie de l'Esprit affective, mais sans atteindre la significativité. Malheureusement, aucune étude n'a fourni de résultats concernant les scores spécifiques de Théorie de l'Esprit mais uniquement celui de la détection de faux pas, avec un score significativement plus faible pour les patients. En somme ces premiers résultats préliminaires sont en faveur d'une atteinte spécifique du processus de raisonnement de la Théorie de l'Esprit, pour laquelle les précédentes études montraient des résultats équivoques (113,117,122,130,133–137,139).

Nous n'avons volontairement pas intégré le MASC, critère de jugement principal, dans l'analyse de ces résultats préliminaires afin de ne pas biaiser l'étude, le protocole n'ayant pas prévu d'analyse intermédiaire du critère de jugement principal.

5. Conclusion sur ces résultats préliminaires.

Notre échantillon actuel semble représentatif de ceux déjà étudiés dans la littérature concernant les analyses de la reconnaissance des émotions et la Théorie de l'Esprit chez des patients atteints de SLA, ce qui est prédictif de la robustesse de l'analyse du critère de jugement principal. L'étude souffre néanmoins d'une lenteur à l'inclusion de patients vraisemblablement imputable à une fatigabilité ou une évolution clinique défavorable entre la pré-sélection et la visite d'inclusion. L'obtention du nombre de sujets à inclure reste cruciale pour assurer une puissance statistique suffisante pour l'analyse du critère de jugement principal mais également des critères de jugement secondaires. Nous avons obtenu du CPP une autorisation pour une prolongation de la période d'inclusion jusqu'au 20 septembre 2025, ce qui nous permettra de mettre en œuvre des dispositions supplémentaires afin de passer outre les facteurs limitants l'inclusion de patients.

CONCLUSION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative extrêmement handicapante sur le plan physique. Les troubles cognitifs et comportementaux sont également fréquents et à l'origine d'une altération plus importante de la survie et de la qualité de vie des patients et de leurs aidants lorsqu'ils sont présents. Parmi eux, les troubles de cognition sociale constituent une littérature émergente dans le champ de la SLA devant l'impact majeur qu'ils pourraient avoir sur la perception de la maladie par le patient, sur ses choix d'accompagnement dans la fin de vie et également dans ses interactions avec autrui. Néanmoins, les résultats proposés par la littérature actuelle apparaissent discordants, vraisemblablement du fait de la nature statique de la plupart des tests de cognition sociale utilisés et n'explorant le plus souvent qu'une seule modalité visuelle ou auditive à la fois. Parce que la cognition sociale est une entité complexe, multimodulaire, impliquant de multiples réseaux neuronaux, il apparaît nécessaire de l'évaluer avec des tests dynamiques et interactionnels qui se rapprocheraient d'avantage des conditions en vie réelle. C'est dans ce but que nous proposons l'étude *COgnition Sociale chez les patients atteints de SLA* (COSISLA) évaluant le *Movie for the Assessment of Social Cognition* (MASC), un test dynamique de cognition sociale, chez des patients atteints de SLA. Nous espérons, à l'aide de ce test, être plus sensible dans le diagnostic des troubles de la cognition sociale chez des patients atteints de SLA, ce qui permettrait d'amorcer une prise en soins précoce et adaptée de ces troubles afin d'en limiter l'impact tant au niveau du patient qu'au niveau de son entourage.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 3 févr 2009;4:3.
2. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2010;81(4):385-90.
3. Huisman MHB, de Jong SW, van Doormaal PTC, Weinreich SS, Schelhaas HJ, van der Kooi AJ, et al. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2011;82(10):1165-70.
4. Doi Y, Atsuta N, Sobue G, Morita M, Nakano I. Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *J Epidemiol.* 2014;24(6):494-9.
5. Mehta P, Raymond J, Punjani R, Larson T, Han M, Bove F, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the United States, 2014-2016. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* août 2022;23(5-6):378-82.
6. Henning F, Heckmann JM, Naidu K, Vlok L, Cross HM, Marin B. Incidence of motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis in South Africa: a 4-year prospective study. *Eur J Neurol.* janv 2021;28(1):81-9.
7. Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread. *Neurology.* 8 sept 2009;73(10):805-11.
8. Braun AT, Caballero-Eraso C, Lechtzin N. Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Respiratory System. *Clin Chest Med.* juin 2018;39(2):391-400.
9. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16(5-6):291-2.
10. Turner MR, UK MND Clinical Studies Group. Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. *Pract Neurol.* juin 2022;22(3):176-8.
11. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis:, Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* mars 2012;19(3):360-75.
12. Statland JM, Barohn RJ, Dimachkie MM, Floeter MK, Mitsumoto H. Primary Lateral Sclerosis. *Neurol Clin.* nov 2015;33(4):749-60.
13. Bede P, Pradat PF, Lope J, Vourc'h P, Blasco H, Corcia P. Primary Lateral Sclerosis: Clinical, radiological and molecular features. *Rev Neurol (Paris).* mars 2022;178(3):196-205.
14. Finegan E, Chipika RH, Shing SLH, Hardiman O, Bede P. Primary lateral sclerosis: a distinct entity or part of the ALS spectrum? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* mai 2019;20(3-4):133-45.

15. Finegan E, Chipika RH, Li Hi Shing S, Hardiman O, Bede P. Pathological Crying and Laughing in Motor Neuron Disease: Pathobiology, Screening, Intervention. *Front Neurol.* 21 mars 2019;10:260.
16. Becker A, Hardmeier M, Steck AJ, Czaplinski A. Primary lateral sclerosis presenting with isolated progressive pseudobulbar syndrome. *Eur J Neurol.* août 2007;14(8):e3-e3.
17. Gastaut JL, Michel B, Figarella-Branger D, Somma-Mauvais H. Chronic progressive spinobulbar spasticity. A rare form of primary lateral sclerosis. *Arch Neurol.* mai 1988;45(5):509-13.
18. Jaiser SR, Mitra D, Williams TL, Baker MR. Mills' syndrome revisited. *J Neurol.* mars 2019;266(3):667-79.
19. Gastaut JL, Bartolomei F. Mills' syndrome: ascending (or descending) progressive hemiplegia: a hemiplegic form of primary lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 1994;57(10):1280-1.
20. Almeida V, de Carvalho M, Scotto M, Pinto S, Pinto A, Ohana B, et al. Primary lateral sclerosis: predicting functional outcome. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* mars 2013;14(2):141-5.
21. Liewluck T, Saperstein DS. Progressive Muscular Atrophy. *Neurologic Clinics.* nov 2015;33(4):761-73.
22. Kim WK, Liu X, Sandner J, Pasmanier M, Andrews J, Rowland LP, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology.* 17 nov 2009;73(20):1686-92.
23. Pinto WBVR, Debona R, Nunes PP, Assis ACD, Lopes CG, Bortholin T, et al. Atypical Motor Neuron Disease variants: Still a diagnostic challenge in Neurology. *Revue Neurologique.* avr 2019;175(4):221-32.
24. Visser J, van den Berg-Vos RM, Franssen H, van den Berg LH, Wokke JH, de Jong JMV, et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol.* avr 2007;64(4):522-8.
25. Burrell JR, Vucic S, Kiernan MC. Isolated bulbar phenotype of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* juill 2011;12(4):283-9.
26. Nalini A, Gourie-Devi M, Thennarasu K, Ramalingaiah AH. Monomelic amyotrophy: clinical profile and natural history of 279 cases seen over 35 years (1976-2010). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* sept 2014;15(5-6):457-65.
27. Nash Y, Sitty M. Non-Motor Symptoms of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Multi-Faceted Disorder. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(4):699-713.
28. Mahoney CJ, Ahmed RM, Huynh W, Tu S, Rohrer JD, Bedlack RS, et al. Pathophysiology and Treatment of Non-motor Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *CNS Drugs.* mai 2021;35(5):483-505.

29. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. nov 2007;6(11):994-1003.
30. Schuster C, Kasper E, Dyrba M, Machts J, Bittner D, Kaufmann J, et al. Cortical thinning and its relation to cognition in amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiol Aging. janv 2014;35(1):240-6.
31. Geser F, Lee VMY, Trojanowski JQ. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: a spectrum of TDP-43 proteinopathies. Neuropathology. avr 2010;30(2):103-12.
32. Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, Martinez-Lage M, Elman L, McCluskey L, et al. Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol. mai 2008;65(5):636-41.
33. Witgert M, Salamone AR, Strutt AM, Jawaid A, Massman PJ, Bradshaw M, et al. Frontal-lobe mediated behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol. janv 2010;17(1):103-10.
34. Mioshi E, Caga J, Lillo P, Hsieh S, Ramsey E, Devenney E, et al. Neuropsychiatric changes precede classic motor symptoms in ALS and do not affect survival. Neurology. 14 janv 2014;82(2):149-55.
35. Kurt A, Nijboer F, Matuz T, Kübler A. Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management. CNS Drugs. 2007;21(4):279-91.
36. Lucia D, McCombe PA, Henderson RD, Ngo ST. Disorders of sleep and wakefulness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a systematic review. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. mai 2021;22(3-4):161-9.
37. Vautier A, Lebreton AL, Codron P, Awada Z, Gohier P, Cassereau J. Retinal vessels as a window on amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology: A systematic review. Rev Neurol (Paris). juin 2023;179(6):548-62.
38. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science. 6 oct 2006;314(5796):130-3.
39. Cohen TJ, Lee VMY, Trojanowski JQ. TDP-43 functions and pathogenic mechanisms implicated in TDP-43 proteinopathies. Trends Mol Med. nov 2011;17(11):659-67.
40. Gregory JM, McDade K, Bak TH, Pal S, Chandran S, Smith C, et al. Executive, language and fluency dysfunction are markers of localised TDP-43 cerebral pathology in non-demented ALS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. févr 2020;91(2):149-57.
41. Bunina TL. [On intracellular inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis]. Zh Nevropatol Psichiatr Im S S Korsakova. 1962;62:1293-9.
42. Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathology. avr 2008;28(2):109-15.

43. Mori F, Miki Y, Kon T, Tanji K, Wakabayashi K. Autophagy Is a Common Degradation Pathway for Bunina Bodies and TDP-43 Inclusions in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1 oct 2019;78(10):910-21.
44. Bogaert E, d'Ydewalle C, Van Den Bosch L. Amyotrophic lateral sclerosis and excitotoxicity: from pathological mechanism to therapeutic target. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. juill 2010;9(3):297-304.
45. Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev*. mars 2019;39(2):733-48.
46. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2017;88(7):540-9.
47. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin Proc*. nov 2018;93(11):1617-28.
48. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 4 mars 1993;362(6415):59-62.
49. Peggion C, Scalcon V, Massimino ML, Nies K, Lopreiato R, Rigobello MP, et al. SOD1 in ALS: Taking Stock in Pathogenic Mechanisms and the Role of Glial and Muscle Cells. *Antioxidants (Basel)*. 23 mars 2022;11(4):614.
50. Tissue expression of SOD1 - Summary - The Human Protein Atlas [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000142168-SOD1/tissue>
51. Suzuki N, Nishiyama A, Warita H, Aoki M. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: seeking therapeutic targets in the era of gene therapy. *J Hum Genet*. mars 2023;68(3):131-52.
52. Andersen PM, Nilsson P, Ala-Hurula V, Keränen ML, Tarvainen I, Haltia T, et al. Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an Asp90Ala mutation in CuZn-superoxide dismutase. *Nat Genet*. mai 1995;10(1):61-6.
53. Gentile G, Perrone B, Morello G, Simone IL, Andò S, Cavallaro S, et al. Individual Oligogenic Background in p.D91A-SOD1 Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Genes (Basel)*. 23 nov 2021;12(12):1843.
54. Saberi S, Stauffer JE, Schulte DJ, Ravits J. "Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis and its variants". *Neurol Clin*. nov 2015;33(4):855-76.
55. Brasil A de A, de Carvalho MDC, Gerhardt E, Queiroz DD, Pereira MD, Outeiro TF, et al. Characterization of the activity, aggregation, and toxicity of heterodimers of WT and ALS-associated mutant Sod1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 déc 2019;116(51):25991-6000.
56. Saccon RA, Bunton-Stasyshyn RKA, Fisher EMC, Fratta P. Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis? *Brain*. août 2013;136(Pt 8):2342-58.

57. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 22 sept 2022;387(12):1099-110.
58. Smith BN, Newhouse S, Shatunov A, Vance C, Topp S, Johnson L, et al. The C9ORF72 expansion mutation is a common cause of ALS+/-FTD in Europe and has a single founder. *Eur J Hum Genet.* janv 2013;21(1):102-8.
59. Brettschneider J, Van Deerlin VM, Robinson JL, Kwong L, Lee EB, Ali YO, et al. Pattern of ubiquilin pathology in ALS and FTLD indicates presence of C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Acta Neuropathol.* juin 2012;123(6):825-39.
60. Burberry A, Suzuki N, Wang JY, Moccia R, Mordes DA, Stewart MH, et al. Loss-of-function mutations in the C9ORF72 mouse ortholog cause fatal autoimmune disease. *Sci Transl Med.* 13 juill 2016;8(347):347ra93.
61. Taylor JP, Brown RH, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature.* 10 nov 2016;539(7628):197-206.
62. Lehky T, Grunseich C. Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review. *Genes (Basel).* 30 nov 2021;12(12):1935.
63. Naumann M, Peikert K, Günther R, van der Kooi AJ, Aronica E, Hübers A, et al. Phenotypes and malignancy risk of different FUS mutations in genetic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* déc 2019;6(12):2384-94.
64. Chen C, Ding X, Akram N, Xue S, Luo SZ. Fused in Sarcoma: Properties, Self-Assembly and Correlation with Neurodegenerative Diseases. *Molecules.* 24 avr 2019;24(8):1622.
65. Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* oct 2010;9(10):995-1007.
66. Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* juill 2017;16(7):505-12.
67. Rokade AV, Yelne P, Giri A. Riluzole and Edavarone: The Hope Against Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cureus.* 2022;14(10):e30035.
68. Frith CD, Frith U. Social cognition in humans. *Curr Biol.* 21 août 2007;17(16):R724-732.
69. Hamilton D, Carlston D. The Emergence of Social Cognition. In 2013. p. 16-32.
70. Happé F, Cook JL, Bird G. The Structure of Social Cognition: In(ter)dependence of Sociocognitive Processes. *Annu Rev Psychol.* 3 janv 2017;68:243-67.
71. Cassel A, McDonald S, Kelly M, Togher L. Learning from the minds of others: A review of social cognition treatments and their relevance to traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil.* janv 2019;29(1):22-55.
72. Darwin C. The Expression of Emotion in Man and Animals [Internet]. 1899 [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.gutenberg.org/files/1227/1227-h/1227-h.htm>

73. James W. The emotions. In: The principles of psychology, Vol II. NY, US: Henry Holt and Company; 1890. p. 449-85.
74. Ekman P, Friesen WV, Ellsworth P. Emotion in the human face: Guidelines for research and an integration of findings. Oxford, England: Pergamon Press; 1972. xii, 191 p. (Emotion in the human face: Guidelines for research and an integration of findings).
75. Cordaro DT, Sun R, Keltner D, Kamble S, Huddar N, McNeil G. Universals and cultural variations in 22 emotional expressions across five cultures. *Emotion*. févr 2018;18(1):75-93.
76. Ekman P, Friesen WV. Pictures of Facial Affect. Consulting psychologists Press; 1976. book.
77. Froming KB, Ekman P, Levy M. Comprehensive Affect Testing System (CATS) [Internet]. 2006. Disponible sur: <https://doi.org/10.1037/t06823-000>
78. McDonald S, Flanagan S, Rollins J, Kinch J. TASIT: A new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2003;18(3):219-38.
79. Xu P, Peng S, Luo YJ, Gong G. Facial expression recognition: A meta-analytic review of theoretical models and neuroimaging evidence. *Neurosci Biobehav Rev*. août 2021;127:820-36.
80. Dricu M, Frühholz S. Perceiving emotional expressions in others: Activation likelihood estimation meta-analyses of explicit evaluation, passive perception and incidental perception of emotions. *Neurosci Biobehav Rev*. déc 2016;71:810-28.
81. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci*. déc 1978;1(4):515-26.
82. Perner J, Wimmer H. "John thinks that Mary thinks that..." attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*. 1 juin 1985;39(3):437-71.
83. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*. 1 oct 1985;21(1):37-46.
84. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The « Reading the Mind in the Eyes » Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*. févr 2001;42(2):241-51.
85. Sabbagh MA, Moulson MC, Harkness KL. Neural correlates of mental state decoding in human adults: an event-related potential study. *J Cogn Neurosci*. avr 2004;16(3):415-26.
86. Henry JD, von Hippel W, Molenberghs P, Lee T, Sachdev PS. Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. janv 2016;12(1):28-39.
87. Dvash J, Shamay-Tsoory SG. Theory of mind and empathy as multidimensional constructs: Neurological foundations. *Topics in Language Disorders*. 2014;34:282-95.

88. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res.* mars 1996;3(2):131-41.
89. Fadiga L, Craighero L, Olivier E. Human motor cortex excitability during the perception of others' action. *Curr Opin Neurobiol.* avr 2005;15(2):213-8.
90. Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G. Cortical mechanisms of human imitation. *Science.* 24 déc 1999;286(5449):2526-8.
91. Gazzola V, Aziz-Zadeh L, Keysers C. Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Curr Biol.* 19 sept 2006;16(18):1824-9.
92. Ramachandra V. On whether mirror neurons play a significant role in processing affective prosody. *Percept Mot Skills.* févr 2009;108(1):30-6.
93. Bulnes LC, Mariën P, Vandekerckhove M, Cleeremans A. The effects of Botulinum toxin on the detection of gradual changes in facial emotion. *Sci Rep.* 13 août 2019;9:11734.
94. Havas DA, Glenberg AM, Gutowski KA, Lucarelli MJ, Davidson RJ. Cosmetic use of botulinum toxin-a affects processing of emotional language. *Psychol Sci.* juill 2010;21(7):895-900.
95. Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2014;42:9-34.
96. Mai X, Zhang W, Hu X, Zhen Z, Xu Z, Zhang J, et al. Using tDCS to Explore the Role of the Right Temporo-Parietal Junction in Theory of Mind and Cognitive Empathy. *Front Psychol.* 2016;7:380.
97. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain.* mars 2009;132(Pt 3):617-27.
98. Bernhardt BC, Singer T. The neural basis of empathy. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:1-23.
99. Baron-Cohen S, Wheelwright S. The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *J Autism Dev Disord.* avr 2004;34(2):163-75.
100. Davis MH. A multidimensional approach to individual differences in empathy. 1980;
101. Fan Y, Duncan NW, de Greck M, Northoff G. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* janv 2011;35(3):903-11.
102. Shamay-Tsoory SG. Dynamic functional integration of distinct neural empathy systems. *Soc Cogn Affect Neurosci.* janv 2014;9(1):1-2.
103. Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol.* mars 2022;21(3):258-72.

104. Montuschi A, Iazzolino B, Calvo A, Moglia C, Lopiano L, Restagno G, et al. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2015;86(2):168-73.
105. Oh S il, Park A, Kim HJ, Oh KW, Choi H, Kwon MJ, et al. Spectrum of cognitive impairment in Korean ALS patients without known genetic mutations. *PLoS One*. 2014;9(2):e87163.
106. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2012;83(1):102-8.
107. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*. 23 août 2005;65(4):586-90.
108. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2016;87(6):611-9.
109. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. mai 2017;18(3-4):153-74.
110. Rusina R, Vandenberghe R, Bruffaerts R. Cognitive and Behavioral Manifestations in ALS: Beyond Motor System Involvement. *Diagnostics (Basel)*. 30 mars 2021;11(4):624.
111. Bora E. Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*. mars 2017;88:1-7.
112. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;372:n71.
113. Palumbo F, Iazzolino B, Peotta L, Canosa A, Manera U, Grassano M, et al. Social cognition deficits in amyotrophic lateral sclerosis: A pilot cross-sectional population-based study. *Eur J Neurol*. août 2022;29(8):2211-9.
114. Aho-Özhan HEA, Keller J, Heimrath J, Uttner I, Kassubek J, Birbaumer N, et al. Perception of Emotional Facial Expressions in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) at Behavioural and Brain Metabolic Level. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164655.
115. Crespi C, Cerami C, Dodich A, Canessa N, Arpone M, Iannaccone S, et al. Microstructural white matter correlates of emotion recognition impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cortex*. avr 2014;53:1-8.
116. Oh SI, Oh KW, Kim HJ, Park JS, Kim SH. Impaired Perception of Emotional Expression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neurol*. juill 2016;12(3):295-300.
117. Girardi A, MacPherson SE, Abrahams S. Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology*. janv 2011;25(1):53-65.

118. Zimmerman EK, Eslinger PJ, Simmons Z, Barrett AM. Emotional perception deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Cogn Behav Neurol.* juin 2007;20(2):79-82.
119. Lillo P, Savage S, Mioshi E, Kiernan MC, Hodges JR. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A behavioural and cognitive continuum. *Amyotroph Lateral Scler.* janv 2012;13(1):102-9.
120. Andrews SC, Staios M, Howe J, Reardon K, Fisher F. Multimodal emotion processing deficits are present in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology.* mars 2017;31(3):304-10.
121. Castelnovo V, Canu E, Magno MA, Basaia S, Riva N, Poletti B, et al. Impaired recognition of disgust in amyotrophic lateral sclerosis is related to basal ganglia involvement. *Neuroimage Clin.* 2021;32:102803.
122. Yunusova Y, Ansari J, Ramirez J, Shellikeri S, Stanisz GJ, Black SE, et al. Frontal Anatomical Correlates of Cognitive and Speech Motor Deficits in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Behav Neurol.* 2019;2019:9518309.
123. Radakovic R, Stephenson L, Newton J, Crockford C, Swingler R, Chandran S, et al. Multidimensional apathy and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex.* sept 2017;94:142-51.
124. Lillo P, Caramelli P, Musa G, Parrao T, Hughes R, Aragon A, et al. Inside minds, beneath diseases: social cognition in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2020;91(12):1279-82.
125. Benbrika S, Doidy F, Carluer L, Mondou A, Pélerin A, Eustache F, et al. Longitudinal Study of Cognitive and Emotional Alterations in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Clinical and Imaging Data. *Front Neurol.* 2021;12:620198.
126. Martins AP, Prado L de GR, Lillo P, Mioshi E, Teixeira AL, de Souza LC. Deficits in Emotion Recognition as Markers of Frontal Behavioral Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019;31(2):165-9.
127. Savage SA, Lillo P, Kumfor F, Kiernan MC, Piguet O, Hodges JR. Emotion processing deficits distinguish pure amyotrophic lateral sclerosis from frontotemporal dementia. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* mars 2014;15(1-2):39-46.
128. Papps B, Abrahams S, Wicks P, Leigh PN, Goldstein LH. Changes in memory for emotional material in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia.* 2005;43(8):1107-14.
129. Meier SL, Charleston AJ, Tippett LJ. Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* nov 2010;133(11):3444-57.
130. Watermeyer TJ, Brown RG, Sidle KCL, Oliver DJ, Allen C, Karlsson J, et al. Executive dysfunction predicts social cognition impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* juill 2015;262(7):1681-90.

131. Staios M, Fisher F, Lindell AK, Ong B, Howe J, Reardon K. Exploring sarcasm detection in amyotrophic lateral sclerosis using ecologically valid measures. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:178.
132. Cerami C, Dodich A, Canessa N, Crespi C, Iannaccone S, Corbo M, et al. Emotional empathy in amyotrophic lateral sclerosis: a behavioural and voxel-based morphometry study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* mars 2014;15(1-2):21-9.
133. van der Hulst EJ, Bak TH, Abrahams S. Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2015;86(11):1208-15.
134. Carluer L, Mondou A, Buhour MS, Laisney M, Pélerin A, Eustache F, et al. Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex.* avr 2015;65:19-30.
135. Trojsi F, Siciliano M, Russo A, Passaniti C, Femiano C, Ferrantino T, et al. Theory of Mind and Its Neuropsychological and Quality of Life Correlates in the Early Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Psychol.* 2016;7:1934.
136. Trojsi F, Di Nardo F, Santangelo G, Siciliano M, Femiano C, Passaniti C, et al. Resting state fMRI correlates of Theory of Mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex.* déc 2017;97:1-16.
137. Cavallo M, Adenzato M, Macpherson SE, Karwig G, Enrici I, Abrahams S. Evidence of social understanding impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.* 2011;6(10):e25948.
138. Bambini V, Bischetti L, Bonomi CG, Arcara G, Lecce S, Ceroni M. Beyond the motor account of amyotrophic lateral sclerosis: Verbal humour and its relationship with the cognitive and pragmatic profile. *Int J Lang Commun Disord.* sept 2020;55(5):751-64.
139. Gibbons ZC, Snowden JS, Thompson JC, Happé F, Richardson A, Neary D. Inferring thought and action in motor neurone disease. *Neuropsychologia.* 25 mars 2007;45(6):1196-207.
140. Panopoulou N, Christidi F, Kourtesis P, Ferentinos P, Karampetou P, Tsirtsiridis G, et al. The association of theory of mind with language and visuospatial abilities in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* août 2022;23(5-6):462-9.
141. Jelsone-Swain L, Persad C, Burkard D, Welsh RC. Action processing and mirror neuron function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an fMRI study. *PLoS One.* 2015;10(4):e0119862.
142. Keller J, Böhm S, Aho-Özhan HEA, Loose M, Gorges M, Kassubek J, et al. Functional reorganization during cognitive function tasks in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Imaging Behav.* juin 2018;12(3):771-84.
143. Sarubbo S, De Benedictis A, Lima Maldonado I, Basso G, Duffau H. Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: Anatomical dissection, DTI study and functional

- considerations on a multi-component bundle. *Brain structure & function.* 27 déc 2011;218.
144. Herbet G, Zemmoura I, Duffau H. Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses. *Frontiers in Neuroanatomy [Internet].* 2018 [cité 9 mars 2023];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnana.2018.00077>
 145. Coricelli G. Two-levels of mental states attribution: from automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia.* 2005;43(2):294-300.
 146. Burke T, Elamin M, Bede P, Pinto-Grau M, Lonergan K, Hardiman O, et al. Discordant performance on the « Reading the Mind in the Eyes » Test, based on disease onset in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016;17(7-8):467-72.
 147. Quesque F, Rossetti Y. What Do Theory-of-Mind Tasks Actually Measure? Theory and Practice. *Perspect Psychol Sci.* mars 2020;15(2):384-96.
 148. Oakley BFM, Brewer R, Bird G, Catmur C. Theory of mind is not theory of emotion: A cautionary note on the Reading the Mind in the Eyes Test. *Journal of Abnormal Psychology.* août 2016;125(6):818-23.
 149. Schurz M, Radua J, Tholen MG, Maliske L, Margulies DS, Mars RB, et al. Toward a hierarchical model of social cognition: A neuroimaging meta-analysis and integrative review of empathy and theory of mind. *Psychol Bull.* mars 2021;147(3):293-327.
 150. Niven E, Newton J, Foley J, Colville S, Swingler R, Chandran S, et al. Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): A cognitive tool for motor disorders. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* juin 2015;16(3-4):172-9.
 151. Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord.* oct 1999;29(5):407-18.
 152. Heims HC, Critchley HD, Dolan R, Mathias CJ, Cipolotti L. Social and motivational functioning is not critically dependent on feedback of autonomic responses: neuropsychological evidence from patients with pure autonomic failure. *Neuropsychologia.* 2004;42(14):1979-88.
 153. Dodich A, Cerami C, Canessa N, Crespi C, Iannaccone S, Marcone A, et al. A novel task assessing intention and emotion attribution: Italian standardization and normative data of the Story-based Empathy Task. *Neurol Sci.* oct 2015;36(10):1907-12.
 154. Dziobek I, Fleck S, Kalbe E, Rogers K, Hassenstab J, Brand M, et al. Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *J Autism Dev Disord.* juill 2006;36(5):623-36.
 155. Buhlmann U, Wacker R, Dziobek I. Inferring other people's states of mind: Comparison across social anxiety, body dysmorphic, and obsessive-compulsive disorders. *J Anxiety Disord.* août 2015;34:107-13.

156. Montag C, Ehrlich A, Neuhaus K, Dziobek I, Heekerlen HR, Heinz A, et al. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord.* juin 2010;123(1-3):264-9.
157. Wolkenstein L, Schönenberg M, Schirm E, Hautzinger M. I can see what you feel, but I can't deal with it: Impaired theory of mind in depression. *J Affect Disord.* juill 2011;132(1-2):104-11.
158. Sharp C, Pane H, Ha C, Venta A, Patel AB, Sturek J, et al. Theory of mind and emotion regulation difficulties in adolescents with borderline traits. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juin 2011;50(6):563-573.e1.
159. Fretland RA, Andersson S, Sundet K, Andreassen OA, Melle I, Vaskinn A. Theory of mind in schizophrenia: error types and associations with symptoms. *Schizophr Res.* mars 2015;162(1-3):42-6.
160. Martinez G, Alexandre C, Mam-Lam-Fook C, Bendjedaa N, Gaillard R, Garel P, et al. Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: Evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). *Schizophr Res.* juill 2017;185:161-6.
161. Kraemer M, Herold M, Uekermann J, Kis B, Wiltfang J, Daum I, et al. Theory of mind and empathy in patients at an early stage of relapsing remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* juill 2013;115(7):1016-22.
162. Pöttgen J, Dziobek I, Reh S, Heesen C, Gold SM. Impaired social cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2013;84(5):523-8.
163. Lecce S, Ceccato I, Cavallini E. Investigating ToM in aging with the MASC: from accuracy to error type. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* juill 2019;26(4):541-57.
164. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* mars 2014;15(1-2):9-14.
165. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* juin 1983;67(6):361-70.
166. Young A, Perrett D, Calder A, Sprengelmeyer R, Ekman P. Facial expressions of emotion: Stimuli and tests (FEEST). Thames Valley Test Company (TVTC). 1 janv 2002;
167. Aboulafia-Brakha T, Allain P, Ptak R. Emotion Regulation After Traumatic Brain Injury: Distinct Patterns of Sympathetic Activity During Anger Expression and Recognition. *J Head Trauma Rehabil.* 2016;31(3):E21-31.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 — Cœur des réseaux neuronaux faisant pont entre les réseaux de la reconnaissance émotionnelle et ceux de la Théorie de l'Esprit.....	45
Figure 2 — Modèle intégratif de la cognition sociale (adapté de Cassel et al.(71)).....	48
Figure 3 — PRISMA flow chart summarizing the stages of research and selection of articles for this review	53
Figure 4 — Proposition for a social cognition assessment among patients with ALS	68
Figure 5 — Comparaison des scores de reconnaissance émotionnelle	87
Figure 6 — Résultats préliminaires des tests de Théorie de l'Esprit.....	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I — Critères d'El Escorial et de Gold Coast	21
Table II — Study characteristics of included articles.....	55
Tableau III — Caractéristiques générales de la population intermédiaire.....	85

TABLE DES MATIERES

PLAN	15
INTRODUCTION A LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE	18
1. Epidémiologie.....	18
2. Présentation clinique motrice de la SLA	18
2.1. La voie motrice	18
2.2. La SLA typique.....	19
2.2.1. Clinique de la SLA typique.....	19
2.2.2. Diagnostic de la SLA typique	20
2.3. Formes cliniques particulières de SLA.....	22
2.3.1. Dégénérescence des premiers motoneurones au premier plan	22
2.3.2. Dégénérescence des seconds motoneurones au premier plan	23
3. Les atteintes non motrices de la SLA	24
3.1. Troubles cognitifs et comportementaux dans la SLA.....	24
3.1.1. Les troubles des fonctions exécutives	24
3.1.2. Les troubles comportementaux.....	25
3.1.3. Les troubles de cognition sociale	25
3.1.4. Autres troubles cognitifs	26
3.2. Autres atteintes non motrices du système nerveux central	26
3.3. Atteintes extra-neurologiques.....	26
4. Pathophysiologie de la SLA.....	27
4.1. Histopathologie	27
4.2. Excitotoxicité glutamatergique.....	28
4.3. Apport des formes familiales de SLA dans la connaissance de sa physiopathologie.	29
4.3.1. Mutations sur le gène <i>SOD1</i>	30
4.3.2. Expansion de l'hexanucléotide GGGGCC dans le gène <i>C9ORF72</i>	31
4.3.3. Mutation sur le gène <i>FUS</i>	32
4.3.4. Mutation sur le gène <i>TARDBP</i>	33
5. Traitement et suivi des patients atteints de SLA	33
5.1. Traitements de fond	33
5.2. Traitements symptomatiques	34
INTRODUCTION A LA COGNITION SOCIALE	36
1. La reconnaissance des émotions.....	37
1.1. Théorie des six émotions de base d'Ekman	37
1.2. Aspects anatomo-fonctionnels de la reconnaissance des émotions.....	38
2. La Théorie de l'Esprit	40
2.1. Théorie de l'Esprit de premier et second ordre	40
2.2. Notions de décodage et de raisonnement.....	42
2.3. Théorie de l'Esprit cognitive et affective.....	43
2.4. Substratum anatomo-fonctionnel de la Théorie de l'Esprit	43
2.4.1. Anatomie fonctionnelle du versant décodage de la Théorie de l'Esprit	43
2.4.2. Anatomie fonctionnelle du versant raisonnement de la Théorie de l'Esprit	44
3. L'empathie affective ou empathie émotionnelle	46
4. Le modèle intégratif de cognition sociale de Cassel et al.	47

5. Justification de la thèse	48
ASSESSING SOCIAL COGNITION IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS, HOW TO IMPROVE IT? A SYSTEMATIC REVIEW..... 50	
1. Introduction	50
2. Methods.....	51
3. Results	53
3.1. Emotion recognition impairment in ALS	53
3.1.1. Face emotion recognition tests	53
3.1.2. Prosody tests	54
3.1.3. Movies tests	58
3.1.4. Neuroanatomical correlation with emotion recognition dysfunction	58
3.2. ALS and Theory of Mind	59
3.2.1. Cognitive Theory of Mind assessment in ALS patients	59
3.2.2. Affective Theory of Mind assessment in ALS patients	60
a) The Reading the Mind in The Eyes Test.....	60
b) Judgement of preference task	62
c) Other more ecologically valid tests	63
3.2.3. Neuroanatomical correlation with Theory of Mind impairment	64
a) Voxel based morphometry	64
b) Functional MRI (fMRI) and PET-MRI.....	65
4. How to improve social cognition assessment among ALS patients?.....	66
5. Conclusion.....	68
PRESENTATION DU PROTOCOLE DE COSISLA (COGNITION SOCIALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SLA) 70	
1. Objectifs de la recherche et critères d'évaluation	70
1.1. Objectif principal et critère d'évaluation.....	70
1.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires	70
1.3. Critères d'évaluation.....	71
1.3.1. Evaluation neuropsychologique.....	71
1.3.2. Evaluation clinique	76
2. Conception de la recherche.....	77
2.1. Schéma de la recherche.....	77
2.2. Justification du nombre de personnes à inclure dans la recherche	77
3. Sélection des personnes de la recherche	78
3.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche	78
3.2. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche	79
4. Déroulement de la recherche	79
4.1. Pré-sélection / Recrutement	79
4.2. Procédure d'inclusion	80
4.3. Suivi des personnes se prêtant à la recherche	80
4.4. Arrêt de participation d'une personne à la recherche.....	80
4.5. Durée de la recherche.....	81
5. Rapport Bénéfices / Risques.....	81
5.1. Bénéfices.....	81
5.1.1. Bénéfices individuels	81
5.1.2. Bénéfices collectifs	81

5.2.	Risques	82
6.	Statistiques	82
7.	Retombées attendues	83
8.	Avis du Comité de Protection des Personnes (CPP).....	83
RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ETUDE COSISLA		85
1.	Caractéristiques générales de la population intermédiaire	85
2.	La reconnaissance des émotions.....	86
3.	La Théorie de l'Esprit	86
4.	Discussion des résultats préliminaires	89
4.1.	Les inclusions	89
4.2.	La reconnaissance des émotions	90
4.3.	La Théorie de l'Esprit	91
5.	Conclusion sur ces résultats préliminaires.	92
CONCLUSION		93
BIBLIOGRAPHIE.....		94
LISTE DES FIGURES		106
LISTE DES TABLEAUX.....		107
TABLE DES MATIERES		108
ANNEXES.....		I
Annexe 1 — Lettre d'information pour le participant patient		I
Annexe 2 — Formulaire de consentement patient		VI
Annexe 3 — Lettre d'information pour le participant témoin sain.....		VIII
Annexe 4 — Formulaire de consentement témoin sain		XIII

ANNEXES

Annexe 1 — Lettre d'information pour le participant patient

LETTRE D'INFORMATION POUR LE PARTICIPANT PATIENT

COgnition Sociale chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique COSISLA

Promoteur

CHU d'Angers
4, rue Larrey
49933 Angers cedex 9

Investigateur coordonnateur

Nom : Dr. CASSEREAU Julien
Service: Neurologie
Téléphone : 02.41.35.79.33
Fax : 02.41.35.62.14

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une recherche appelée COSISLA. Le CHU d'Angers est le promoteur de cette recherche, il en est responsable, en assure l'organisation et la gestion des données.

Avant de décider de participer à cette recherche, il est important pour vous d'en comprendre l'objectif ainsi que ses implications. Prenez le temps de lire attentivement les informations suivantes. Si certains points manquent de clarté ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin. Vous pouvez prendre tout le temps nécessaire pour décider de votre participation à la recherche.

Si vous acceptez de participer, nous vous demanderons de signer un formulaire de consentement.

1. OBJECTIF DE LA RECHERCHE

Nous vous proposons de participer à cette étude dont l'objectif est d'étudier la cognition sociale chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique en comparaison à des témoins sains.

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative, initialement décrite par Jean Martin Charcot comme une maladie entraînant une dégénérescence progressive du premier et du deuxième motoneurones. Aujourd'hui, nous savons que l'atteinte motrice n'est pas le seul symptôme chez les patients ayant une SLA. En effet, cette pathologie entraîne également des troubles extra-moteurs cognitifs, affectifs et comportementaux, présents chez 30 à 50% des patients suivant les études et les outils utilisés.

La cognition sociale correspond à la capacité à percevoir les émotions exprimées par les autres et la capacité à deviner ce qu'ils pensent ou ressentent. En d'autres termes, la cognition

sociale fait référence à un ensemble de processus cognitifs (perception, mémorisation, raisonnement, émotions...). Ce mécanisme nous permet d'interagir avec le monde qui nous entoure. Elle englobe la capacité à percevoir les autres et soi-même et à utiliser les connaissances dont nous disposons sur les règles sociales et les relations interpersonnelles. Ces capacités sont essentielles pour réguler nos comportements sociaux.

Des difficultés de cognition sociale sont de plus en plus régulièrement rapportées dans la SLA, dont un déficit de la reconnaissance des émotions faciales et de l'identification de la tonalité émotionnelle de la voix et une atteinte de la compréhension des pensées, sentiments et états affectifs des autres. Toutefois, les études restent rares et les données acquises à étayer.

L'enjeu de ce travail est de mieux caractériser les troubles de la cognition sociale chez des patients atteints de SLA, la littérature sur le sujet restant pauvre.

2. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

Trente-sept patients atteints de SLA et trente-sept volontaires témoins sains seront inclus dans ce protocole et devront être comparables aux patients inclus en termes d'âge, de sexe et de niveau d'étude.

Cette étude est réalisée sous la supervision du Docteur Julien CASSEREAU, neurologue dans le Département de Neurologie du CHU d'Angers, et du Professeur Philippe ALLAIN, neuropsychologue, dans le Département de Neurologie du CHU d'Angers et chercheur dans le Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (EA 4638) de l'Université d'Angers.

Si vous répondez bien aux critères de sélection pour participer à l'étude et que vous acceptez de participer, nous réaliserons pour les besoins de l'étude une évaluation neuropsychologique d'une durée d'environ 2h30.

Cette évaluation comporte différents questionnaires et tests.

L'échelle ECAS (« *Edinburg Cognitive and Behavioural Screen* ») est un questionnaire de comportement qui évalue le langage, les habiletés permettant l'adaptation à des situations nouvelles, la mémoire, les aptitudes permettant de percevoir les objets dans l'environnement et de s'orienter dans l'espace. Elle sera complétée dans le cadre d'un entretien avec l'examinateur. Quinze minutes d'entretien avec votre aidant seront également nécessaires pour compléter le questionnaire.

Les autres tests neuro-cognitifs sont des tests de « théorie de l'esprit » qui visent à évaluer la capacité d'un individu à comprendre et interpréter les pensées, sentiments et états affectifs des autres. Ces tests seront réalisés par l'examinateur:

- un test de reconnaissance des émotions sur des visages en situation statique (photos)
- un test de reconnaissance des émotions sur des visages en situation dynamique (films)
- un test de compréhension des pensées et sentiments des autres en situation statique
- un test de compréhension des pensées et sentiments des autres en situation dynamique

L'HADS (« *Hospital Anxiety and Depression Scale* ») est un autoquestionnaire qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs.

Ces tests neuropsychologiques sont réalisés au sein du Centre SLA du CHU d'Angers à

l'occasion d'une de vos hospitalisations dans le cadre de votre prise en charge habituelle. Ces évaluations sont réalisées par le Professeur Philippe ALLAIN ou par un membre de son équipe et/ou par un interne de neurologie formé à ces différents tests.

Votre participation sera bénévole, et de ce fait, vous ne serez pas rémunéré(e). De plus, lors de la période au cours de laquelle vous participerez à cette recherche, il vous est interdit de participer, de manière concomitante à une autre recherche interventionnelle.

3. ALTERNATIVES AUX PRODUITS ETUDES OU A LA RECHERCHE PROPOSEE

Votre participation à cette recherche ne modifiera pas la prise en charge qui vous sera proposée dans le cadre de votre pathologie.

4. RISQUES POTENTIELS DE LA RECHERCHE

Votre participation à cette étude ne présente pas de risque spécifique ni de contrainte significative. Elle se résume en effet en la passation d'échelles et de tests d'évaluation neuro-cognitifs

Cependant, si vous en ressentez le besoin, vous pouvez demander à rencontrer la psychologue du centre de compétence d'Angers après la réalisation des évaluations.

5. BENEFICES POTENTIELS DE LA RECHERCHE

Si les évaluations réalisées dans le cadre de cette étude permettaient d'identifier un trouble, une prise en charge adaptée vous sera proposée.

Les bénéfices collectifs attendus sont l'amélioration de la compréhension des troubles de la cognition sociale pouvant toucher les patients atteints d'une SLA. Ces troubles pouvant affecter les interactions avec les proches, cela pourrait ainsi permettre de mieux informer les patients ainsi que leurs aidants sur ces troubles afin d'en limiter l'impact.

6. PARTICIPATION VOLONTAIRE

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire.

Vous êtes libre de refuser d'y participer ainsi que de mettre un terme à votre participation à n'importe quel moment, sans devoir vous justifier et sans que cela n'entraîne de conséquences sur la qualité des soins qui vous seront prodigués. Dans ce cas, vous devez informer le médecin de l'étude de votre décision.

Durant la recherche, le médecin de l'étude vous avertira, de toute information pouvant influer sur votre volonté de continuer à participer à la recherche.

Les Autorités de Santé, le médecin de l'étude ou le promoteur peuvent décider de mettre un terme à votre participation à la recherche à n'importe quel moment sans votre consentement préalable. Si cela devait se produire, vous en seriez averti(e) et les raisons vous seraient expliquées.

7. OBTENTION D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Un médecin de l'étude pourra répondre à vos questions concernant cette recherche et votre prise en charge médicale.

A l'issue de la recherche, vous pouvez demander à être informé(e) des résultats globaux de la recherche par un médecin de l'étude.

8. CONFIDENTIALITE ET UTILISATION DES DONNEES MEDICALES

Pour analyser les résultats de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre.

Ce traitement est réalisé dans le cadre des missions d'intérêt public confiées au CHU d'Angers. Il est conforme au règlement européen sur la protection des données personnelles (UE 2016/679 du 27 avril 2016) et à la Loi Informatique et Libertés (loi n°78- 17 du 6 janvier 1978 modifiée).

Les personnes qui auront accès à votre dossier médical pour cette recherche sont l'équipe soignante qui vous prend en charge, les techniciens d'étude clinique (TEC) en charge de la collecte des données sous la responsabilité de l'investigateur du centre et les attachés de recherche clinique (ARC) mandatés par le CHU d'Angers pour s'assurer de la qualité des données de l'étude. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Les données recueillies seront transmises au CHU d'Angers et aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. L'investigateur s'engage à ne jamais divulguer votre nom et à coder vos données avant de les transmettre au gestionnaire de la base de données. Vos données seront associées à un code composé d'un numéro de rang et la lettre P (pour Patient). Les initiales de vos nom et prénom ainsi que le mois et l'année de votre naissance seront également recueillis.

Les données codées de l'étude pourront également être transmises aux autorités de santé françaises.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation du traitement de vos données. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la législation en vigueur pour ce type d'étude, vos données codées seront conservées pendant une durée de 25 ans après la fin de l'étude (c'est-à-dire à compter de la fin de la participation du dernier participant). Passé ce délai, vous ne pourrez plus exercer vos droits sur les données traitées.

Si vous retirez votre consentement au cours de la recherche, les données déjà recueillies seront traitées sauf opposition de votre part. Cependant ce droit ne pourra pas s'exercer si l'effacement de vos données devait rendre impossible ou compromettre l'analyse des données de l'étude.

En l'absence d'opposition de votre part, des travaux de recherche dans la même thématique pourront être conduits à partir des données collectées pour cette étude. Les données qui seront utilisées sont des données codées ne permettant pas de vous identifier. Si nécessaire, ces données seront transférées à d'autres équipes du promoteur et/ou d'autres partenaires publics ou privés nationaux ou internationaux. Le CHU d'Angers transmettra ces données dans des conditions conformes aux exigences du règlement européen et s'assurera que les pays destinataires offrent un niveau de protection des données jugé adéquat par la Communauté Européenne.

Les données seront anonymisées par le gestionnaire de la base de données de la façon suivante avant toute transmission à un tiers :

- retrait du code participant,

- le mois et année de naissance seront remplacés par l'âge,
- les initiales seront supprimées,
- toutes les dates liées à votre prise en charge seront remplacées par des délais.

Le traitement des données de cette recherche entre dans le cadre de la «Méthodologie de Référence» (MR-001) en application des dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le CHU d'Angers, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

Si vous avez des questions, remarques ou réclamations à formuler concernant la gestion de vos données personnelles, merci de prendre contact avec le médecin qui vous suit dans le cadre de l'étude ou avec l'investigateur principal du centre. Si vous avez des questions sur la protection des données dans le cadre de l'étude, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des données du CHU d'Angers (dpo@chu-angers.fr).

La Commission Nationale Informatique et Libertés (<https://www.cnil.fr>) est l'autorité française habilitée à recevoir toute réclamation officielle concernant le traitement de vos données.

9. PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche est menée conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 ainsi qu'aux textes réglementaires relatifs aux recherches impliquant la personne humaine.

La participation à cette recherche nécessite que vous soyez affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

10. ASSURANCE

Le Promoteur a souscrit auprès de RELYENS (Relyens Mutual Insurance, 18 rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08) une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin ou collaborateur impliqué dans la réalisation de l'étude pour toute la durée de l'étude (contrat d'assurance RELYENS: numéro 147412). Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

11. AVIS FAVORABLE du Comité de Protection des Personnes (CPP)

Le Comité de Protection des Personnes CPP Ouest I a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le 11 juin 2020.

sur la protection des données dans le cadre de l'étude, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des données du CHU d'Angers (dpo@chu-angers.fr).

La Commission Nationale Informatique et Libertés (<https://www.cnil.fr>) est l'autorité française habilitée à recevoir toute réclamation officielle concernant le traitement de vos données.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, merci de compléter et de signer le formulaire de recueil de consentement en deux exemplaires. Vous conserverez cette lettre d'information et un exemplaire du formulaire de consentement.

Annexe 2 – Formulaire de consentement patient

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT PATIENT

COgnition Sociale chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique

COSISLA

A remplir par l'équipe investigatrice

Promoteur

CHU d'Angers
4, rue Larrey
49933 Angers cedex 9

Investigateur coordonnateur

Nom :
Service:
Téléphone :
Fax :

*N° du participant : |__|__|__| - |P| Initiales du participant : |__|__|

NOM Prénom

**Ce numéro sera inscrit au moins sur l'exemplaire investigateur*

Participant

Nom:.....

Prénom:.....

Date de naissance : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|

Mon médecin, Pr/Dr [Nom, Prénom], m'a

proposé de participer à la recherche COSISLA.

J'ai lu et compris la lettre d'information dont j'ai reçu un exemplaire. J'ai compris les informations écrites et orales qui m'ont été communiquées. Le médecin a répondu à mes questions concernant la recherche. J'ai bien noté que je pourrai poser des questions ou demander des informations complémentaires au médecin qui m'a présenté la recherche.

J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette recherche. Je suis conscient(e) que ma participation est entièrement libre et volontaire. J'ai compris que les frais spécifiques à l'étude ne seront pas à ma charge.

Je peux à tout moment décider de quitter la recherche sans motiver ma décision et sans qu'elle n'entraîne de conséquences sur la qualité de ma prise en charge.

J'ai compris que les données traitées à l'occasion de la recherche seront gérées dans le respect de la confidentialité. Elles pourront uniquement être consultées par les personnes soumises au secret professionnel appartenant à l'équipe du médecin de l'étude, à l'équipe

mandatée par le promoteur ou par les représentants des autorités de santé.

J'accepte le traitement informatisé de mes données à caractère personnel dans les conditions prévues par le Règlement Général de Protection des Données et par la loi Informatique et liberté. J'ai été informé(e) de mon droit d'accès, de rectification et d'effacement de mes données par simple demande auprès du médecin de l'étude.

J'accepte le traitement informatisé de mes données codées pour d'autres travaux de recherche ultérieurs pouvant être conduits par les chercheurs du promoteur et/ou d'autres partenaires publics ou privés, du territoire national ou international. J'ai été informé(e) de mon droit d'opposition à ce traitement de données à tout moment.

Je certifie être affilié(e) à un régime de Sécurité Sociale.

J'accepte librement et volontairement de participer à l'étude "COSISLA", dans les conditions établies par la loi, et telles que précisées dans la lettre d'information qui m'a été remise.

J'ai été informé(e) que, conformément à la réglementation sur les recherches impliquant la personne humaine, le CPP Ouest I a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette recherche le 11 juin 2020.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Investigateur <i>(A remplir par l'investigateur lui-même)</i>		Participant <i>(A remplir par le participant lui-même)</i>	
Nom, prénom		Nom, prénom	
Date		Date	
Signature		Signature	

M/Mme (Nom/Prénom) n'étant pas en état d'écrire du fait de sa pathologie, je confirme en tant que tierce personne désignée, que le participant a attentivement lu le document d'information et le présent formulaire de consentement et donne son accord oral de participation à l'étude.

NOM- Prénom de la personne signataire pour le participant :

Fait en deux exemplaires originaux, un pour l'investigateur et un pour le participant.

Annexe 3 – Lettre d'information pour le participant témoin sain

LETTRE D'INFORMATION POUR LE PARTICIPANT TEMOIN SAIN

COgnition Sociale chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique

COSISLA

Promoteur

CHU d'Angers
4, rue Larrey
49933 Angers cedex 9

Investigateur coordonnateur

Nom : Dr. CASSEREAU Julien
Service : Neurologie
Téléphone : 02.41.35.79.33
Fax : 02.41.35.62.14

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une recherche appelée COSISLA en tant que témoin sain. Le CHU d'Angers est le promoteur de cette recherche, il en est responsable, en assure l'organisation et la gestion des données.

Avant de décider de participer à cette recherche, il est important pour vous d'en comprendre l'objectif ainsi que ses implications. Prenez le temps de lire attentivement les informations suivantes. Si certains points manquent de clarté ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin. Vous pouvez prendre tout le temps nécessaire pour décider de votre participation à la recherche.

Si vous acceptez de participer, nous vous demanderons de signer un formulaire de consentement.

1. OBJECTIF DE LA RECHERCHE

Nous vous proposons de participer à cette étude dont l'objectif est d'étudier la cognition sociale chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique en comparaison à des témoins sains.

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative, initialement décrite par Jean Martin Charcot comme une maladie entraînant une dégénérescence progressive du premier et du deuxième motoneurones. Aujourd'hui, nous savons que l'atteinte motrice n'est pas le seul symptôme chez les patients ayant une SLA. En effet, cette pathologie entraîne également des troubles extra-moteurs cognitifs, affectifs et comportementaux, présents chez 30 à 50% des patients suivant les études et les outils utilisés.

La cognition sociale correspond à la capacité à percevoir les émotions exprimées par les autres et la capacité à deviner ce qu'ils pensent ou ressentent. En d'autres termes, la cognition sociale fait référence à un ensemble de processus cognitifs (perception, mémorisation, raisonnement, émotions...). Ce mécanisme nous permet d'interagir avec le monde qui nous entoure. Elle englobe la capacité à percevoir les autres et soi-même et à utiliser les connaissances dont nous disposons sur les règles sociales et les relations

interpersonnelles. Ces capacités sont essentielles pour réguler nos comportements sociaux. Des difficultés de cognition sociale sont de plus en plus régulièrement rapportées dans la SLA, dont un déficit de la reconnaissance des émotions faciales et de l'identification de la tonalité émotionnelle de la voix et une atteinte de la compréhension des pensées, sentiments et états affectifs des autres. Toutefois, les études restent rares et les données acquises à étayer.

L'enjeu de ce travail est de mieux caractériser les troubles de la cognition sociale chez des patients atteints de SLA, la littérature sur le sujet restant pauvre.

2. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

Trente-sept patients atteints de SLA et trente-sept témoins sains seront inclus dans ce protocole et devront être comparables aux patients inclus en termes d'âge, de sexe et de niveau d'étude.

Cette étude est réalisée sous la supervision du Docteur Julien CASSEREAU, neurologue dans le Département de Neurologie du CHU d'Angers, et du Professeur Philippe ALLAIN, neuropsychologue, dans le Département de Neurologie du CHU d'Angers et chercheur dans le Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (EA 4638) de l'Université d'Angers.

Si vous répondez bien aux critères de sélection pour participer à l'étude et que vous acceptez de participer, nous réaliserons pour les besoins de l'étude une évaluation neuropsychologique d'une durée d'environ 2h30.

Cette évaluation comporte différents questionnaires et tests.

L'échelle ECAS (« *Edinburg Cognitive and Behavioural Screen* ») est un questionnaire de comportement qui évalue le langage, les habiletés permettant l'adaptation à des situations nouvelles, la mémoire, les aptitudes permettant de percevoir les objets dans l'environnement et de s'orienter dans l'espace. Elle sera complétée dans le cadre d'un entretien avec l'examinateur.

Les autres tests neuro-cognitifs sont des tests de « théorie de l'esprit » qui visent à évaluer la capacité d'un individu à comprendre et interpréter les pensées, sentiments et états affectifs des autres. Ces tests seront réalisés par l'examinateur:

- un test de reconnaissance des émotions sur des visages en situation statique (photos)
- un test de reconnaissance des émotions sur des visages en situation dynamique (films)
- un test de compréhension des pensées et sentiments des autres en situation statique
- un test de compréhension des pensées et sentiments des autres en situation dynamique

L'HAD (« *Hospital Anxiety and Depression Scale* ») est un autoquestionnaire qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs.

Ces tests neuropsychologiques sont réalisés au sein du Centre SLA du CHU d'Angers par le Professeur Philippe ALLAIN ou par un membre de son équipe et/ou par un interne de neurologie formé à ces différents tests.

Votre participation sera indemnisée à hauteur de 50 euros. Vos frais de déplacements pour participation à l'étude (frais de transport en commun) seront également remboursés sur

présentation de justificatifs de paiements (billets, tickets). Si vous utilisez votre voiture personnelle, vous serez indemnisé de vos frais kilométriques sur présentation de votre carte grise et de vos éventuels frais de stationnement ou de péage sur présentation de justificatifs de paiements (tickets). Les documents nécessaires devront être adressés, accompagnés d'un RIB dans le service de neurologie (Jeanne Muller Attachée de Recherche Clinique, CHU Angers, Département de Neurologie, 4 rue Larrey, 49933 Angers cedex 9)

De plus, lors de la période au cours de laquelle vous participerez à cette recherche, il vous est interdit de participer, de manière concomitante à une autre recherche interventionnelle.

3. RISQUES POTENTIELS DE LA RECHERCHE

Votre participation à cette étude ne présente pas de risque spécifique ni de contrainte significative. Elle se résume en effet en la passation d'échelles et de tests d'évaluation neuro-cognitifs.

Cependant, si vous en ressentez le besoin, vous pouvez demander à rencontrer la psychologue du centre de compétence d'Angers après la réalisation des évaluations.

4. BENEFICES POTENTIELS DE LA RECHERCHE

Si les évaluations réalisées dans le cadre de cette étude permettaient d'identifier un trouble, une prise en charge adaptée vous sera proposée.

Les bénéfices collectifs attendus sont l'amélioration de la compréhension des troubles de la cognition sociale pouvant toucher les patients atteints d'une SLA. Ces troubles pouvant affecter les interactions avec les proches, cela pourrait ainsi permettre de mieux informer les patients ainsi que leurs aidants sur ces troubles afin d'en limiter l'impact.

5. PARTICIPATION VOLONTAIRE

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire.

Vous êtes libre de refuser d'y participer ainsi que de mettre un terme à votre participation à n'importe quel moment, sans devoir vous justifier et sans que cela n'entraîne de conséquences pour vous. Dans ce cas, vous devez informer le médecin de l'étude de votre décision.

Durant la recherche, le médecin de l'étude vous avertira, de toute information pouvant influer sur votre volonté de continuer à participer à la recherche.

Les Autorités de Santé, le médecin de l'étude ou le promoteur peuvent décider de mettre un terme à votre participation à la recherche à n'importe quel moment sans votre consentement préalable. Si cela devait se produire, vous en seriez averti(e) et les raisons vous seraient expliquées.

6. OBTENTION D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Un médecin de l'étude pourra répondre à vos questions concernant cette recherche.

A l'issue de la recherche, vous pouvez demander à être informé(e) des résultats globaux de la

recherche par un médecin de l'étude.

7. CONFIDENTIALITE ET UTILISATION DES DONNEES MEDICALES

Pour analyser les résultats de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre.

Ce traitement est réalisé dans le cadre des missions d'intérêt public confiées au CHU d'Angers. Il est conforme au règlement européen sur la protection des données personnelles (UE 2016/679 du 27 avril 2016) et à la Loi Informatique et Libertés (loi n°78- 17 du 6 janvier 1978 modifiée).

Les personnes qui auront accès à vos données pour cette recherche sont l'équipe soignante impliquée dans la recherche, les techniciens d'étude clinique (TEC) en charge de la collecte des données sous la responsabilité de l'investigateur du centre et les attachés de recherche clinique (ARC) mandatés par le CHU d'Angers pour s'assurer de la qualité des données de l'étude. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Les données recueillies seront transmises au CHU d'Angers et aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. L'investigateur s'engage à ne jamais divulguer votre nom et à coder vos données avant de les transmettre au gestionnaire de la base de données. Vos données seront associées à un code composé du numéro de centre et d'un numéro de rang. Les initiales de vos nom et prénom ainsi que le mois et l'année de votre naissance seront également recueillis.

Les données codées de l'étude pourront également être transmises aux autorités de santé françaises.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation du traitement de vos données. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la législation en vigueur pour ce type d'étude, vos données codées seront conservées pendant une durée de 25 ans après la fin de l'étude (c'est-à-dire à compter de la fin de la participation du dernier participant). Passé ce délai, vous ne pourrez plus exercer vos droits sur les données traitées.

Si vous retirez votre consentement au cours de la recherche, les données déjà recueillies seront traitées sauf opposition de votre part. Cependant ce droit ne pourra pas s'exercer si l'effacement de vos données devait rendre impossible ou compromettre l'analyse des données de l'étude.

En l'absence d'opposition de votre part, des travaux de recherche dans la même thématique pourront être conduits à partir des données collectées pour cette étude. Les données qui seront utilisées sont des données codées ne permettant pas de vous identifier. Si nécessaire, ces données seront transférées à d'autres équipes du promoteur et/ou d'autres partenaires publics ou privés nationaux ou internationaux. Le CHU d'Angers transmettra ces données dans des conditions conformes aux exigences du règlement européen et s'assurera que les pays destinataires offrent un niveau de protection des données jugé adéquat par la Communauté Européenne.

Les données seront anonymisées par le gestionnaire de la base de données de la façon suivante avant toute transmission à un tiers :

- retrait du code participant,
- le mois et année de naissance seront remplacés par l'âge,
- les initiales seront supprimées.

Le traitement des données de cette recherche entre dans le cadre de la «Méthodologie de

Référence» (MR-001) en application des dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le CHU d'Angers, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

Si vous avez des questions, remarques ou réclamations à formuler concernant la gestion de vos données personnelles, merci de prendre contact avec le médecin qui vous suit dans le cadre de l'étude ou avec l'investigateur principal du centre. Si vous avez des questions sur la protection des données dans le cadre de l'étude, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des données du CHU d'Angers (dpo@chu-angers.fr).

La Commission Nationale Informatique et Libertés (<https://www.cnil.fr>) est l'autorité française habilitée à recevoir toute réclamation officielle concernant le traitement de vos données.

8. PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche est menée conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 ainsi qu'aux textes réglementaires relatifs aux recherches impliquant la personne humaine.

La participation à cette recherche nécessite que vous soyez affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

9. ASSURANCE

Le Promoteur a souscrit auprès de RELYENS (Relyens Mutual Insurance, 18 rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08) une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin ou collaborateur impliqué dans la réalisation de l'étude pour toute la durée de l'étude (contrat d'assurance RELYENS: numéro 147412). Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

10. AVIS FAVORABLE du Comité de Protection des Personnes (CPP)

Le Comité de Protection des Personnes CPP Ouest I a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le 11 juin 2020.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, merci de compléter et de signer le formulaire de recueil de consentement en deux exemplaires. Vous conserverez cette lettre d'information et un exemplaire du formulaire de consentement.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT TEMOIN SAIN

COgnition Sociale chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique
COSISLA

A remplir par l'équipe investigatrice

Promoteur

CHU d'Angers
4, rue Larrey
49933 Angers cedex 9

Investigateur coordonnateur

Nom :
Service:
Téléphone :
Fax :

*N° du participant : |__|__| - |T| Initiales du participant : |__|__|

NOM Prénom

**Ce numéro sera inscrit au moins sur l'exemplaire investigateur*

Participant

Nom:.....

Prénom:.....

Date de naissance : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|

Pr/Dr [Nom, Prénom], m'a proposé de participer à la recherche COSISLA en tant que témoin sain.

J'ai lu et compris la lettre d'information dont j'ai reçu un exemplaire. J'ai compris les informations écrites et orales qui m'ont été communiquées. Le médecin a répondu à mes questions concernant la recherche. J'ai bien noté que je pourrai poser des questions ou demander des informations complémentaires au médecin qui m'a présenté la recherche.

J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette recherche. Je suis conscient(e) que ma participation est entièrement libre et volontaire. J'ai compris que les frais spécifiques à l'étude ne seront pas à ma charge.

Je peux à tout moment décider de quitter la recherche sans motiver ma décision et sans qu'elle n'entraîne de conséquences pour moi.

J'ai compris que les données traitées à l'occasion de la recherche seront gérées dans le respect de la confidentialité. Elles pourront uniquement être consultées par les personnes soumises au secret professionnel appartenant à l'équipe du médecin de l'étude, à l'équipe

mandatée par le promoteur ou par les représentants des autorités de santé.

J'accepte le traitement informatisé de mes données à caractère personnel dans les conditions prévues par le Règlement Général de Protection des Données et par la loi Informatique et liberté. J'ai été informé(e) de mon droit d'accès, de rectification et d'effacement de mes données par simple demande auprès du médecin de l'étude.

J'accepte le traitement informatisé de mes données codées pour d'autres travaux de recherche ultérieurs pouvant être conduits par les chercheurs du promoteur et/ou d'autres partenaires publics ou privés, du territoire national ou international. J'ai été informé(e) de mon droit d'opposition à ce traitement de données à tout moment.

Je certifie être affilié(e) au régime de la Sécurité Sociale.

J'accepte librement et volontairement de participer à l'étude "COSISLA", dans les conditions établies par la loi, et telles que précisées dans la lettre d'information qui m'a été remise.

J'ai été informé(e) que, conformément à la réglementation sur les recherches impliquant la personne humaine, le CPP Ouest I a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette recherche le 11 juin 2020.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Investigateur <i>(A remplir par l'investigateur lui-même)</i>		Participant <i>(A remplir par le participant lui-même)</i>	
Nom, prénom		Nom, prénom	
Date		Date	
Signature		Signature	

Fait en deux exemplaires originaux, un pour l'investigateur et un pour le participant.

ABSTRACT

RÉSUMÉ

VOVARD Benoît

La Cognition Sociale dans la Sclérose Latérale Amyotrophique, comment en améliorer l'évaluation ? Une revue systématique de littérature

Introduction : La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative affectant principalement les motoneurones, fréquemment associée à des atteintes extra-motrices dont cognitives. Parmi elles, les troubles de la cognition sociale (affectant la reconnaissance émotionnelle, l'empathie affective et la Théorie de l'Esprit cognitive et affective) pourraient avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants. Cependant, la cognition sociale n'est actuellement pas évaluée en routine chez les patients atteints de SLA.

Méthodes : Une revue systématique de la littérature en suivant les recommandations PRISMA a été réalisée. A partir des bases de données Medline, Web of Science et Embase, ont été analysées 30 études contrôlées publiées avant le 1er décembre 2022, évaluant la cognition sociale chez des patients atteints de SLA. Les critères d'inclusion consistaient en des études contrôlées utilisant un test de cognition sociale comme critère de jugement principal ou secondaire chez des patients atteints de SLA, et publiées en anglais.

Résultats : Aucune étude n'a évalué l'empathie affective. Les données convergent vers une altération de la reconnaissance émotionnelle chez les patients SLA, particulièrement concernant les émotions négatives comme la colère ou le dégoût. Il semble également exister une altération de la Théorie de l'Esprit affective alors que les résultats sont moins univoques pour la Théorie de l'Esprit cognitive.

Conclusion : L'étude de la cognition sociale chez les patients SLA est un champ de recherche émergent, manquant actuellement d'outils d'évaluation fiables par manque de sensibilité et une trop grande spécificité. L'utilisation de tests plus écologiquement valides comme le Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC) pourrait en améliorer la détection et fait l'objet d'une validation d'utilisation dans l'étude en cours COSISLA. Une meilleure évaluation de la cognition sociale chez les patients SLA reste un enjeu majeur pour mieux accompagner le patient

Mots-clés : Sclérose latérale amyotrophique, cognition sociale, reconnaissance émotionnelle, Théorie de l'Esprit, MASC

Assessing Social Cognition impairment in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis, how to improve it? A systematic review

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapidly fatal neurodegenerative disease which primarily affects motor neurons, but there is growing evidence for non-motor symptoms, including cognitive and behavioral impairments. Among them, social cognition impairment, impacting emotion recognition, affective empathy, and cognitive of affective Theory of Mind, significantly diminishes patients' and carers' quality of life. However, standardized assessments for social cognition in ALS are limited.

Methods: We conducted a systematic review, according to PRISMA guidelines, selecting studies published before December 1, 2022, assessing social cognition in non-demented ALS patients. We searched databases (Medline, Web of Science, Embase) using specific MeSH terms. Inclusion criteria encompassed controlled studies using social cognition tests as primary or secondary outcomes, published in English.

Results: Our review identified 30 studies and none of them assessed affective empathy. Emotion recognition impairment, especially for negative emotions like disgust and anger, was observed in ALS patients. There was also evidence for affective Theory of Mind impairment, but cognitive Theory of Mind assessments yielded mixed results. Correlation analysis between social cognition impairment and other cognitive dysfunction such as executive dysfunction are also inconsistent, which could be explained by a lack of sensitivity and a too high specificity of the social cognition tests used in these studies.

Conclusion: Social cognition impairment is an emerging field in ALS, yet current assessment tools may lack sensitivity and may be too specific. We propose implementing ecologically valid tests like the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC) to improve social cognition impairment detection. A better understanding of social cognition deficits in ALS is crucial for patient care and quality of life. The ongoing COSISLA study aims to address these issues and enhance social cognition assessment in ALS patients.

Keywords : Amyotrophic lateral sclerosis, social cognition, emotion recognition, Theory of Mind, MASC