



HAL
open science

Dysfonctionnement frontal et cognition sociale dans les troubles bipolaires et schizophréniques - étude comportementale et par IRM fonctionnelle -

Mircea Polosan

► **To cite this version:**

Mircea Polosan. Dysfonctionnement frontal et cognition sociale dans les troubles bipolaires et schizophréniques - étude comportementale et par IRM fonctionnelle -. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Grenoble, 2010. Français. NNT: . tel-00570379

HAL Id: tel-00570379

<https://theses.hal.science/tel-00570379>

Submitted on 28 Feb 2011

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Neurosciences - Neurobiologie**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Mircea POLOSAN

Thèse dirigée par Dr. **Christoph SEGEBARTH** et
codirigée par Pr. **Thierry BOUGEROL**

préparée au sein du **Grenoble Institut des Neurosciences**
Equipe de Neuro-imagerie Fonctionnelle et Métabolique

dans l'**École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant**

Dysfonctionnement frontal et cognition sociale dans les troubles bipolaires et schizophréniques

Etude comportementale et étude par IRM fonctionnelle

Thèse soutenue publiquement le **28 Octobre 2010**
devant le jury composé de :

Monsieur Marc SAVASTA

Directeur de Recherche, INSERM, GIN - Grenoble, Président

Monsieur Philippe FOSSATI

Professeur des Universités, Paris VI, Rapporteur

Monsieur Bruno MILLET

Professeur des Universités, Rennes I, Rapporteur

Monsieur Mohamed SAOUD

Professeur des Universités, Lyon I, Membre

Monsieur Christoph SEGEBARTH

Directeur de Recherche, INSERM, GIN - Grenoble, Membre

Monsieur Thierry BOUGEROL

Professeur des Universités, Grenoble I, Membre



« The miracle is that the universe created a part of itself to study the rest of it, and that this part, in studying itself, finds the rest of the universe in its own inner realities » - John Lilly, 1972.

Je dédie cette thèse à mes parents.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à exprimer ma reconnaissance aux personnes qui m'ont fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Je remercie particulièrement Messieurs les Professeurs Bruno Millet et Philippe Fossati qui ont accepté d'en être rapporteurs. Je remercie pour l'intérêt montré à l'égard de ce travail, Monsieur Marc Savasta, Directeur de Recherche, et Monsieur Mohamed Saoud, Professeur des Universités.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Monsieur Thierry Bougerol, Professeur des Universités, qui a co-dirigé ma thèse et a contribué à ma formation médicale et universitaire dès mes premiers pas dans la psychiatrie en tant qu'interne. Son soutien pendant toutes ces années a été précieux, ses qualités de clinicien et d'enseignant sont un exemple.

Je remercie chaleureusement Monsieur Christoph Segebarth, Directeur de Recherche, qui a co-dirigé ma thèse pour m'avoir accueilli dans son équipe de recherche avec bienveillance et avoir guidé ma formation à l'imagerie par résonance magnétique. Ses conseils ont su me guider durant ce travail.

Je souhaite tout particulièrement remercier Madame Monica Baci, Professeur des Universités, avec qui j'ai eu la chance de collaborer dès mon Master, et lui exprimer toute mon admiration pour ses qualités professionnelles et humaines. Son enthousiasme, sa rigueur et sa passion pour la recherche ont largement inspiré ma motivation, son soutien en tant qu'encadrant de ce travail a été précieux.

Mes remerciements très vifs à Emilie Cousin, Benjamin Fredembach, Eugénie Lhommée, Marcela Perrone pour leur aide précieuse et leurs conseils « techniques » qui m'ont beaucoup servis.

Je remercie également le personnel de l'IRM 3T, en particulier Cédric Pichat, Laurent Lamalle, Irène Troprès, ainsi que Monsieur le Professeur Jean-François LeBas, pour leur accueil et leur aide.

Je remercie tous les volontaires et les patients qui se sont prêtés avec tant de gentillesse et de disponibilité aux études réalisées.

RESUME

TITRE :

Dysfonctionnement frontal et cognition sociale dans les troubles bipolaires et schizophréniques

Ce travail aborde la question de la dichotomie kraepelinienne entre les troubles bipolaires et schizophréniques et présente une étude du dysfonctionnement exécutif et de la cognition sociale, en particulier de la théorie de l'esprit dans ces pathologies, caractérisées par un pronostic différent. Une première partie a été consacrée à l'évaluation de la théorie de l'esprit chez les sujets bipolaires en phase euthymique, en vue de la comparaison avec les résultats connus chez les patients schizophrènes. Nos résultats indiquent l'atteinte préférentielle de la composante cognitive de la théorie de l'esprit, avec une tendance vers la sur-mentalisation, alors que la composante émotionnelle paraît indemne, en contraste avec les données dans la schizophrénie. A la lumière des résultats retrouvés chez ces deux types de patients lors d'une étude comparative de l'hypofrontalité en IRMf, en faveur d'une implication différente des neurocircuits respectifs, on s'est proposé par la suite de confirmer ces différences en explorant de manière plus complexe les deux troubles psychiatriques. Le développement d'un paradigme explorant de manière conjointe la dysfonction frontale, exécutive et la théorie de l'esprit dans le contexte de l'interaction sociale a permis de mieux approcher en IRMf les mécanismes sous-tendant l'adaptation sociale. Une première étude avec ce paradigme en IRMf a été consacrée à l'identification des régions cérébrales du système exécutif modulées par la théorie de l'esprit dans le cadre d'une interaction sociale de compétition dans un groupe de sujets sains. Ensuite l'application du même paradigme lors d'une autre étude chez les deux types de patients versus un groupe contrôle a montré une modulation anormale du réseau exécutif par le processus de théorie de l'esprit et souligné les différences entre les bipolaires et schizophrènes. Le profil d'activation dysfonctionnel présentait un degré intermédiaire de sévérité pour les patients bipolaires par rapport aux sujets sains et schizophrènes. Malgré certaines similitudes phénotypiques décrites plus récemment au niveau clinique, neuropsychologique, génétique, l'ensemble de nos résultats en imagerie fonctionnelle confirme une implication différente des neurocircuits sous-tendant le fonctionnement neurocognitif et de cognition sociale. Ceci peut ainsi rendre compte de la différence de pronostic social dans les troubles bipolaires et schizophréniques, de même que de l'intérêt de leur distinction catégorielle dans les prochaines versions des classifications internationales en cours d'élaboration.

Mots clefs : troubles bipolaires et schizophréniques, théorie de l'esprit, neurocognition, IRMf

ABSTRACT

TITLE:

Frontal dysfunction and social cognition in bipolar and schizophrenic disorders

This monograph provides an approach to Kraepelin's dichotomy of bipolar and schizophrenic disorders by studying the dysfunction of both the executive and social cognition systems, especially the theory of mind. The aim of the first part was to assess the theory of mind's dysfunction in the euthymic phase of the bipolar disorder, in order to compare with the published data on schizophrenia. Our results emphasize the dysfunction of only the theory of mind's cognitive component with an over-mentalizing propensity, while the affective component was left unscathed, quite different from schizophrenia. Therefore, executive and theory of mind dysfunction, as well as social deficit, characterize both psychotic disorders. Given the differences revealed through fMRI between the two psychotic disorders regarding the neural underpinnings of the executive deficit (hypofrontality), we aimed to confirm the difference between these disorders by a more complex approach, including neurocognition and social cognition. A new paradigm has been developed for assessing theory of mind's impact on the executive function within a virtual social interaction context. By using this method in a first fMRI study in normal participants, we identified the specific executive regions modulated by theory of mind intervention, thus contributing to behavioural adjustment to the social context. The same fMRI paradigm has been applied in a comparative study of bipolar and schizophrenic patients. This study showed an abnormal modulation of the executive system by the theory of mind, with respect to healthy subjects. Of particular relevance to this analysis is the finding that the dysfunctional activation profile of bipolar patients was of an intermediate degree between healthy subjects and schizophrenic patients. In spite of certain similarities of genetic, cognitive and clinical phenotypes, our results suggest a different involvement of the neurocircuits underlining the neurocognitive and social cognitive functions. Furthermore, these results help to explain the different social outcome of bipolar and schizophrenic disorders and also support the categorical nosographic approach in the coming versions of international classifications.

Keywords: bipolar disorder, schizophrenia, theory of mind, neurocognition, fMRI

FINANCEMENT

Ce doctorat a été financé à l'aide d'un PHRC attribué par la DRC du CHU de Grenoble.

ABREVIATIONS

Générales

HD	Hémisphère droit
HG	Hémisphère gauche
ToM	Théorie de l'esprit (theory of mind)
FE	fonctions exécutives
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
T1	temps de relaxation longitudinale
T2	temps de relaxation transversale
TE	temps d'écho
TR	temps de réponse

Statistiques

ANOVA	ANalysis Of VAriance (analyse de variance)
<i>F</i>	indice statistique suivant la loi de Fisher Snedecor
Msec	millisecondes
<i>M</i>	moyenne
SD	écart-type (standard déviation)
<i>t</i>	indice statistique suivant la loi de Student
r	indice de corrélation de la loi de Spearman

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux	11
Liste des figures	12
Avant-propos	13
1. Troubles bipolaires et schizophréniques – entre similitudes et différences	16
1.1 Éléments historiques	16
1.2 Entre la dichotomie et le continuum.....	19
2. Hypofrontalité dans les troubles bipolaires et schizophréniques	24
2.1 Concept et données de la littérature	24
2.2 Etude préliminaire.....	26
3. Cognition sociale et troubles bipolaires et schizophréniques	32
3.1 Cognition sociale et théorie de l'esprit	32
3.1.1 La théorie de l'esprit	32
3.1.2 Concepts de la théorie de l'esprit	36
3.1.2.1 Théories cognitivistes.....	36
3.1.2.2 Théorie comportementaliste.....	39
3.1.3. Dimensions, perspectives et mesures de la théorie de l'esprit	41
3.1.3.1 Perspectives egocentrique et allocentrique.....	41
3.1.3.2 Dimensions cognitive et affective	43
3.1.3.3 Tests utilisés dans les études sur la théorie de l'esprit.....	45
3.2 Théorie de l'esprit et fonctionnement exécutif	49
3.3 La théorie de l'esprit dans les troubles schizophréniques	53
3.3.1 Théorie de l'esprit et symptomatologie clinique dans la schizophrénie	55
3.3.2 Théorie de l'esprit et neurocognition dans la schizophrénie	56
3.3.3 Théorie de l'esprit – marqueur trait ou marqueur d'état de la schizophrénie..	57
3.3.4 Théorie de l'esprit et traitement médicamenteux dans la schizophrénie.....	60
3.3.5 Théorie de l'esprit : endophénotype et spécificité dans la schizophrénie.....	61
4. Etude 1 : La théorie de l'esprit dans les troubles bipolaires	63
4.1 Introduction.....	63
4.2 Etude 1.....	68
4.3 Synthèse des résultats et discussion.....	95

5. Etudes 2 et 3 : Théorie de l'esprit et fonctionnement exécutif – bases anatomo-fonctionnelles	99
5.1 Bases anatomofonctionnelles de la théorie de l'esprit	99
5.2 IRM fonctionnelle – instrument d'évaluation	107
5.2.1 Principe neurophysiologique de l'IRMf : le contraste BOLD.....	108
5.2.2 Paradigmes expérimentaux	110
5.2.3 Traitements des données IRMf.....	111
5.3 Etude 2 : Théorie de l'esprit et fonctionnement exécutif – bases anatomo-fonctionnelles chez les sujets sains	115
5.3.1 Introduction.....	115
5.3.2 Construction de la tâche.....	117
5.3.3 Etude 2	121
5.3.4 Synthèse des résultats et discussion	155
5.4 Etude 3 : Théorie de l'esprit et fonctionnement exécutif – bases anatomo-fonctionnelles chez les patients bipolaires et schizophrènes	159
5.4.1 Introduction.....	159
5.4.2 Etude 3	161
5.4.3 Synthèse des résultats et discussion.....	202
6. DISCUSSION GENERALE et CONCLUSION	208
6.1 Perspectives	213
7. ANNEXES	215
BIBLIOGRAPHIE	217

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.....	27
Caractéristiques démographiques et cliniques des participants à l'étude	
Tableau 2.....	35
Phases de développement des aptitudes de la théorie de l'esprit dans l'enfance	
Tableau 3.....	59
Etudes du déficit en théorie de l'esprit des sujets schizophrènes en rémission	
Tableau 4.....	64
Etudes du déficit en théorie de l'esprit des sujets bipolaires	
Tableau 5.....	105
Régions cérébrales impliquées dans la théorie de l'esprit (d'après Cozolino, 2006)	

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	27
Les régions actives obtenues lors de la comparaison des sujets contrôles avec les patients	
Figure 2.	29
Les régions actives obtenues lors de la comparaison des patients bipolaires avec les patients schizophrènes.	
Figure 3	42
Le triangle des relations sociales (d'après de Vignemont, 2006)	
Figure 4.	47
Exemple de Reading the Mind in the Eyes Test, décrit par Baron-Cohen et col. (Baron-Cohen et al., 2001)	
Figure 5	102
Rôle du cortex préfrontal médial (PFM) dans la cognition sociale – méta-analyse d'Amodio & Frith (2006). Localisation des activations durant le monitoring de l'action, la cognition sociale, monitoring de l'objectif. La subdivision antéro-rostrale du cortex PFM est impliquée dans les tâches de mentalisation (adaptée d'Amodio & Frith, 2006).	
Figure 6	110
Le contraste BOLD	

Avant-propos

Les explications physiopathologiques des troubles psychiatriques ont suivi l'évolution des concepts de la pathologie mentale. Après la conception plus obscure des époques pré-modernes, la genèse des maladies mentales a été dominée durant le XXI^{ème} siècle par la théorie psychanalytique, certes toujours d'actualité, qui prône l'origine psychogène des troubles mentaux, faisant abstraction d'un substratum organique, cérébral.

L'avènement de la neuroimagerie, notamment de l'imagerie fonctionnelle, a permis de progresser dans l'exploration des mécanismes neurophysiopathologiques sous-tendant les maladies mentales. La découverte de certaines spécificités diagnostiques pourra positionner ces examens de neuroimagerie comme une aide diagnostique précieuse dans des situations de diagnostic différentiel complexe où la clinique peut s'avérer insuffisamment spécifique. Un exemple de telle situation est celle des troubles schizophréniques et bipolaires, notamment lors de la décompensation princeps, initiale, qui peut prendre une allure phénotypique « trompeuse », polymorphe.

Les troubles schizophréniques et bipolaires ne sont pas des concepts monolithiques. Le concept de spectre des troubles affectifs et de spectre des troubles psychotiques se base sur des travaux cliniques et de recherche. Il a été également proposé l'existence d'une continuité entre les deux spectres. Néanmoins il existe des « ponts » cliniques entre ces troubles, représentant des croisements entre différentes dimensions empruntées à l'un ou l'autre des spectres ou une superposition de facteurs contributifs de l'un ou de l'autre.

Emil Kraepelin reconnaissait lui même la « porosité » des frontières de la dichotomie des psychoses maniaco-dépressives et schizophréniques, proposée à la fin du XIX^{ème} siècle. Le progrès réalisé dans l'étude des maladies psychiatriques durant le dernier siècle a mis en question cette dichotomie kraepelinienne. De nouveaux concepts ont illustré cette tendance : les « bouffées délirantes » en France, les « psychoses cycloïdes » en Allemagne, les « psychoses atypiques » au Japon, les « psychoses réactionnelles » en Scandinavie, les « troubles schizo-affectifs » ou « la schizophrénie rémittente » aux Etats-Unis. L'évolution de la psychiatrie moderne a relevé un certain recoupement, à des degrés variés, des spectres bipolaires et schizophréniques, conceptualisation étayée par des arguments génétiques, biologiques, psychologiques, cliniques et thérapeutiques.

L'évolution des troubles confirme néanmoins la distinction entre les différentes catégories nosographiques, qui ont un pronostic différent, généralement plus favorable pour les troubles bipolaires que schizophréniques. Ceci rend compte de l'intérêt de la précision diagnostique dès les premiers stades de la maladie, malgré la complexité nosographique et clinique.

Une des découvertes les plus robustes concernant ces troubles psychotiques est représentée par l'hypofrontalité, déficit d'activation de certaines régions cérébrales frontales, en neuroimagerie, ou dysfonctionnement de certaines fonctions frontales, au niveau cognitif, avec un retentissement comportemental sur les capacités d'adaptation à la réalité.

Après une revue de ces aspects, rapprochant ou opposant les troubles bipolaires et schizophréniques, on s'est proposé dans un premier temps d'étudier le dysfonctionnement frontal, en particulier les réseaux neuronaux sous-tendant ce dysfonctionnement, qui a été bien décrit au niveau cognitif et comportemental. L'objectif principal était d'apporter des arguments neurophysiopathologiques en faveur ou pas de la distinction des deux catégories de troubles mentaux, en utilisant une épreuve « frontale », exécutive en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

Un des dysfonctionnements principaux des troubles psychiatriques est bien la difficulté d'adaptation sociale, source de souffrance subjective qui se rajoute aux autres manifestations pathologiques de la maladie mentale. L'interaction avec l'environnement module le développement cérébral et contribue ainsi à la mise en place des neurocircuits et de la connectivité qui assurent le fonctionnement cérébral et le comportement adapté. Le comportement social est la résultante des interactions entre des systèmes multiples, moteurs, sensoriels, cognitifs et émotionnels. La cognition sociale a été plus largement étudiée dans la schizophrénie, alors que l'intérêt des neurosciences sociales pour les troubles affectifs, bipolaires, en particulier, est plutôt récent. La question du dysfonctionnement de la théorie de l'esprit, cette fonction cognitive sociale essentielle à la modulation du comportement social lors des interactions inter-humaines, reste encore insuffisamment élucidée dans les troubles bipolaires. Dans la deuxième partie de notre travail, on a ainsi étudié la théorie de l'esprit chez les patients bipolaires. La mise en évidence d'un dysfonctionnement de la théorie de l'esprit chez les patients bipolaires, même en phase euthymique, nous a

conduit à nous interroger sur les liens entre les perturbations de la neurocognition et de la cognition sociale.

Ainsi, après avoir étudié de manière comparative le système neurocognitif, plus exactement, exécutif, en IRMf, nous nous sommes proposés d'approcher les troubles bipolaires et schizophréniques sous l'angle de l'interaction entre les systèmes de la neurocognition et de la cognition sociale. On a souhaité comparer dans les deux pathologies la modulation du réseau neurocognitif par l'intervention des fonctions de cognition sociale, notamment de la théorie de l'esprit. Cette comparaison a impliqué, au préalable, une étude chez des sujets sains, afin d'être en mesure de préciser tant les différences entre les deux populations de patients que la différence avec les sujets sains.

Concrètement, ce travail est organisé ainsi : une première partie est dédiée à la mise en lumière des similitudes et différences entre les troubles bipolaires et schizophréniques avec une focalisation sur le dysfonctionnement frontal (hypofrontalité), selon les données de la littérature. La partie suivante se focalise sur un processus du registre frontal, celui de l'interférence cognitive, qu'on peut explorer via le test de Stroop. L'étude compare en IRMf les bases anatomofonctionnelles sous-tendant ce processus cognitif, dans deux populations de patients bipolaires et schizophrènes.

On continue ensuite avec l'évaluation de l'impact de ce dysfonctionnement frontal sur la cognition sociale, en particulier sur la théorie de l'esprit chez les patients bipolaires, ceci étant assez largement connu pour les troubles schizophréniques. La partie suivante du travail est dédiée à l'étude en IRMf de la modulation du réseau exécutif par la théorie de l'esprit, dans le cadre d'une interaction sociale. Les particularités sociales de cette interaction sont relevées par un paradigme comparant l'interaction avec un humain versus celle avec une machine. Ce paradigme a été appliqué dans un premier temps à un échantillon de sujets contrôles et ensuite à deux échantillons de patients souffrant de troubles bipolaires et schizophréniques. La dernière partie comporte une discussion générale sur l'ensemble des résultats présentés dans ce manuscrit, ainsi que les perspectives de ce travail.

1. Troubles bipolaires et schizophréniques – entre similitudes et différences

1.1 Éléments historiques

La classification psychiatrique, surtout celle des psychoses a fait l'objet de débats depuis plus de cent ans, enrichissant ainsi sa complexité. La clinique psychiatrique a été dominée par la classique dichotomie Kraepelinienne, qui distingue les troubles bipolaires et schizophréniques sur certaines caractéristiques symptomatiques, d'évolution clinique (intermittente versus chronique, progressive) et de pronostic (favorable ou péjoratif). Une des tentatives de classification des syndromes psychiatriques, réalisée par Guislain (1833), avait postulé l'existence d'une douleur morale à l'origine des perturbations psychiatriques, qui conduisait en phase ultime à la démence. La conséquence de cette conception a été celle de la psychose unique (Zeller, 1837), perçue comme le résultat d'une interaction entre des facteurs psychologiques et somatiques et dont les différentes étapes représentaient les différentes formes de syndromes psychotiques. Par la suite différents adeptes de cette théorie, ont apporté leurs précisions explicatives (Griesinger, 1845 ; Ey 1963, Rennert 1965-avec le concept de l'origine unique des psychoses endogènes, et plus récemment Janzarik, 1969).

La dichotomie kraepelinienne (1899-1918) entre la démence précoce et la psychose maniaco-dépressive s'est appuyée sur les travaux des précurseurs, notamment Griesinger – avec la distinction entre les troubles de l'affect et les troubles de la volonté/idées, ainsi que Kahlbaum (1863) avec la distinction entre la « vecordia » et la « vésanía ». La vécordia incluait des formes rémittentes, mais « continues », dans le sens de l'absence de changement avec le temps des symptômes typiques ; dans cette catégorie on retrouve la vécordia dysthymique qui comprenait la dépression et la manie. Quant à la vésanie, elle comprenait des changements progressifs de symptomatologie, dont le stade évolutif final était la démence. La classification de Kraepelin a servi comme base à l'élaboration de la nosographie psychiatrique contemporaine comme l'illustrent par exemple les Critères Diagnostiques pour la Recherche (Research Diagnostic Criteria) aux Etats-Unis (Spitzer, 1978). Cette dichotomie a subi néanmoins le questionnement critique favorisé par l'évolution de la classification des troubles affectifs, la « naissance » de la catégorie intermédiaire de trouble schizo-affectif) et la mise en doute de la validité

des facteurs à la base de cette distinction, notamment de la stabilité et la spécificité symptomatique, et de la différence pronostique.

A la faveur des travaux et conceptualisations d'auteurs comme Esquirol, 1838, Falret, 1851, Kraepelin, 1899, Kleist, 1953 etc, la classification des troubles affectifs a progressé jusqu'à la forme actuelle basée sur les travaux des années '60 (Angst, 1966, Perris, 1966 ; Winokur, 1969) qui proposent la distinction entre les troubles affectifs dépressifs unipolaires et les troubles bipolaires. Angst a ainsi proposé la conceptualisation des troubles bipolaires sous la forme d'un spectre bipolaire, avec un continuum de sévérité (de « normal » à « psychotique ») et un continuum affectif (de la dépression, via les troubles bipolaires, vers la manie) (Angst, 2007; Angst and Cassano, 2005). Il a été proposé par ailleurs l'existence d'un continuum entre les troubles affectifs et schizophréniques, compte tenu de l'absence de spécificité des symptômes (Mundt, 1995), en cohérence avec le modèle de Janzarik (1969). Or le constat, déjà par Kraepelin, de cas « intermédiaires » entre la psychose maniaco-dépressive et la démence précoce (schizophrénie) allait dans ce sens et a alimenté les doutes quant à la validité de la dichotomie classique. Le concept de psychose mixte (intermédiaire) proposé en 1924 par Kretschmer & Kehrer, puis de trouble schizo-affectif par Kasanin (1933) a permis d'estomper cette lacune de la classification kraepelinienne. Kretschmer rejetait la séparation des pathologies exprimée par Kraepelin et considérait que les deux représentaient des troubles d'un même niveau, d'une même « couche » (schicht). Bleuler (1922) a adhéré à cette même supposition d'un continuum entre normal et pathologique dans la proposition des dimensions schizothymique, schizoïde, schizophrénique, cyclothymique et la maladie maniaco-dépressive circulaire.

Par ailleurs, les études longitudinales sur la schizophrénie (Ciompi & Muller, 1976 etc) ont établi le changement et non pas la stabilité comme caractéristique des troubles psychotiques. On a assisté, de plus, à l'émergence des critiques sur la spécificité des symptômes de la schizophrénie et sur le pronostic de ces troubles : on a relevé un certain pourcentage de sujets avec une évolution favorable ainsi qu'une récupération chez les schizophrènes, alors que d'autres études indiquaient au moins 15% des sujets maniaco-dépressifs qui se chronicisaient ou qui présentaient des symptômes résiduels durant les phases inter-critiques (Angst and Sellaro, 2000). Ceci a d'ailleurs conduit K. Schneider à abandonner le critère longitudinal de l'évolution et du pronostic pour le diagnostic de la schizophrénie, pour privilégier la présence des symptômes de 1^{er} rang.

On peut rajouter au débat la question du devenir des premiers épisodes délirants aigus du sujet jeune, qui souligne l'intérêt du concept français de « bouffée délirante aigue », concept qui est au croisement de différentes évolutions possibles, tant de type aigu que de type chronique, inscrites dans la durée dans un registre bipolaire ou schizophrénique.

La génétique contribue aujourd'hui à préciser les rapports entre ces catégories nosographiques, allant plutôt dans le sens de l'hypothèse du continuum (Lichtenstein et al., 2009; Owen et al., 2007). Plus récemment le débat a envahi le domaine des troubles affectifs avec une interrogation quant aux liens entre les troubles unipolaires dépressifs, les troubles bipolaires et les troubles schizo-affectifs (de type dépressif et de type bipolaire), ceci favorisé par la reconnaissance dans la classification du DSM des caractéristiques psychotiques incongruentes à l'humeur dans les troubles bipolaires ou dépressifs.

La classification internationale actuelle des maladies psychiatriques (dernière version ICD-10), de même que la classification américaine (DSM - version IV-TR), basées sur une approche catégorielle, retiennent une distinction dichotomique des psychoses (dites « psychoses fonctionnelles ») avec les troubles schizophréniques dans une catégorie et les troubles bipolaires dans une autre. Les troubles schizo-affectifs sont inclus dans la catégorie des troubles schizophréniques.

Les catégories diagnostiques nécessitent, pour la clinique quotidienne, une bonne fiabilité inter-évaluateurs des mesures mais pas forcément de validité biologique ou étiologique. Alors que la recherche nécessite des descriptions valides, avec des corrélats biologiques solides. On peut ainsi remarquer que, même si la recherche alimente la discussion clinique et la clinique, en retour, suscite les questions qui seront abordées en recherche, la clinique et la recherche n'ont pas exactement les mêmes exigences, les mêmes priorités. Néanmoins la recherche a contribué à faire progresser la clinique et l'on verra dans ce chapitre l'apport de la recherche à l'évolution des conceptions sur la maladie mentale. Dans le paragraphe suivant on détaille les arguments qui ont fait alterner l'adhésion de la communauté psychiatrique pour l'une ou l'autre des conceptions de ces troubles psychotiques.

1.2 Entre la dichotomie et le continuum

De nombreuses études cliniques, épidémiologiques, neuropsychologiques (cognitives) d'imagerie (morphologique et fonctionnelle), génétiques se sont focalisées sur les aspects communs et distincts de ces deux troubles psychiatriques afin de tenter de valider ces catégories diagnostiques. Nous avons pointé quelques arguments qui alimentent ce débat, sans proposer néanmoins une revue exhaustive de ces nombreux travaux.

La **dichotomie** entre ces deux troubles a été confirmée par un faisceau d'arguments cliniques, neuropsychologiques, d'anatomie fonctionnelle et de pharmacothérapie. Sur le plan clinique on a pu ainsi retrouver une évolution marquée par des phases de rémission symptomatique dans les troubles affectifs, et des symptômes prédominants psychotiques de type hallucinations, délire et discordance dans les troubles schizophréniques.

D'un point de vue neuropsychologique on retrouve différents profils de déficit cognitif avec, pour les domaines cognitifs communs, un déficit plus marqué chez les schizophrènes (Goldberg, 1999; Krabbendam et al., 2005; Martinez-Aran et al., 2002). Sur un plan morpho-fonctionnel, les études en neuroimagerie ont permis de montrer des anomalies distinctes au niveau hippocampique, amygdalien et temporal chez les patients schizophrènes (Connor et al., 2004; Murray et al., 2004). La thérapeutique s'appuie sur les antidépresseurs et thymorégulateurs, en grande partie, pour les troubles bipolaires, alors qu'elle est basée sur les antipsychotiques pour les troubles schizophréniques. Cette dichotomie a l'avantage d'avoir permis l'identification des caractéristiques discriminantes et l'enrichissement de la description clinique des troubles affectifs et psychotiques. Elle a également étayé la base des classifications actuelles des troubles psychiatriques.

Néanmoins, comme nous l'avons évoqué, la mise en question de cette dichotomie a été assez précoce, dès lors que Kraepelin avait reconnu que certains patients présentaient des symptômes rencontrés dans les deux maladies. Or Kasanin, par la suite, a introduit le concept de trouble schizoaffectif en 1933 (Kasanin, 1994). La définition de ce trouble « intermédiaire » a évolué avec le temps et celui-ci s'est avéré un diagnostic « instable ». La superposition diagnostique a pu être analysée via l'« index de comorbidité » entre

deux troubles qui quantifie le risque relatif pour un patient souffrant d'un trouble de se voir attribuer un autre diagnostic par rapport à une personne de même âge dans la population générale. Ainsi cet index de comorbidité a été évalué à 103 entre le diagnostic de trouble bipolaire et celui de schizo-affectif, de 80 entre schizophrénie et schizo-affectif et de 20 entre schizophrénie et bipolaire (Laursen et al., 2009). Il existe donc une plus grande comorbidité entre le trouble schizo-affectif et le trouble bipolaire qu'entre le trouble schizo-affectif et la schizophrénie. Pourtant dans les classifications internationales, le trouble schizo-affectif est situé au sein de la catégorie des troubles schizophréniques et délires chroniques, alors que le trouble bipolaire est situé dans la catégorie des troubles affectifs. Des revues analysant ces troubles bipolaires, schizophréniques et schizo-affectifs ont abouti à des résultats divergents en faveur soit de l'hypothèse de l'appartenance à une même entité nosologique avec un gradient de sévérité, soit de celle d'une distinction franche entre eux (Ketter et al., 2004; Lake and Hurwitz, 2006). Des résultats cognitifs étayaient l'hypothèse du continuum entre ces trois catégories de troubles pour certaines dimensions, alors que pour d'autres les troubles schizo-affectifs sont retrouvés plus proches des troubles schizophréniques (Szoke et al., 2008).

La vision des troubles bipolaires et schizophréniques par le prisme kraepelinien ne répond pas à cette question de l'instabilité diagnostique réciproque, de la superposition de certains symptômes (les symptômes thymiques sont fréquents dans la schizophrénie et les symptômes psychotiques peuvent être rencontrés chez presque la moitié des sujets bipolaires), de l'efficacité préventive des antipsychotiques (atypiques) sur les rechutes des troubles bipolaires.

Le débat sur la dichotomie a été ravivé dans les années '80 quand certaines études ont montré que certains facteurs de risque, comme les antécédents familiaux de troubles psychiatriques, le stress récent, les complications périnatales, sont communs aux deux troubles. Par ailleurs, des facteurs de risque propres à chacun des troubles ont été également identifiés : la naissance en milieu urbain, âge paternel avancé (> 50 ans) et des anomalies physiques ont été avancés pour la schizophrénie, alors qu'un statut social élevé diminue le risque des troubles bipolaires (Torrey, 1999). L'identification d'autres similitudes entre les deux troubles a renforcé l'hypothèse du continuum : la prévalence vie entière similaire (pour les bipolaires de type I), le début généralement précoce, à l'adolescence - début de l'âge adulte (pour les formes classiques (Fischer and Carpenter,

2009), l'agrégation familiale comparable entre ces deux troubles (risque de schizophrénie chez les apparentés des sujets bipolaires et vice-versa d'environ 10 fois (Lichtenstein et al., 2009; Van Snellenberg and de Candia, 2009), des taux de concordance entre les jumeaux mono et dizygotes similaires.

De plus, de manière similaire à la schizophrénie, on a retrouvé des signes neurologiques mineurs (van Os et al., 1997), une phase pré-morbide pas toujours « libre » de toute perturbation (neurocognitive, en particulier) dans les troubles bipolaires aussi (Glahn et al., 2004; Schretlen et al., 2007). En neuropsychologie, l'on constate des similitudes dans les domaines cognitifs touchés : déficits attentionnels, de mémoire de travail, des fonctions exécutives (Addington and Addington, 1997; Sereno and Holzman, 1996) et ceci dès le premier épisode aigu (Barrett et al., 2009). La neuroimagerie pointerait également une certaine confusion dans la distinction de certaines particularités des deux troubles (Bearden et al., 2001) ;(Ellison-Wright and Bullmore, 2010) : atrophie de l'hippocampe gauche, et du complexe amygdalo-hippocampique gauche (Hirayasu et al., 1998; Velakoulis et al., 1999), anomalies de la neurotransmission glutamatergique (McCullumsmith and Meador-Woodruff, 2002) et anomalies de gyrification frontale (McIntosh et al., 2009).

Pour un certain nombre de facteurs (signes neurologiques mineurs, déficits neuropsychologiques, imagerie), de même que pour le poids de certains facteurs de risque (complications obstétricales, agrégation familiale, saisonnalité de la naissance) il existe néanmoins un gradient de sévérité, dans le sens d'une atteinte plus grave chez les schizophrènes (van Os et al., 1997 ;(Hultman et al., 1999; Laursen et al., 2005; Verdoux et al., 1997). En neuropsychologie, l'atteinte cognitive de domaines similaires dans les deux pathologies est également plus sévère dans la schizophrénie (Martinez-Aran et al., 2002) et ceci est valable dès le premier épisode aigu (Hill et al., 2009). En neuroimagerie, l'extension des lésions serait également moins étendue chez les patients bipolaires, touchant de manière plus variable (Fornito et al., 2009) les régions paralimbiques (cingulaire antérieur, insula), alors que dans la schizophrénie on note des modifications dans ces mêmes régions mais aussi dans des régions néocorticales, limbiques (Ellison-Wright and Bullmore, 2010). En conséquence il apparaît légitime de s'interroger sur l'existence d'une pathologie unique avec un gradient de sévérité ou d'un continuum entre deux pathologies. L'identification de dimensions cliniques trans-nosographiques, rencontrées dans les deux troubles, comme la propension délirante ou

la dimension de désorganisation (Schurhoff et al., 2005; Schurhoff et al., 2003), de même que l'association de certaines dimensions cliniques avec certains polymorphismes génétiques (exemple du gène de la D-aminoacid oxydase) peut orienter le débat différemment, vers un continuum de vulnérabilité génétique.

Les études génétiques ouvrent des nouvelles perspectives pour étudier le lien entre les trois types de troubles. Elles semblent converger vers la conclusion qu'un certain nombre de gènes pourrait conférer une susceptibilité commune aux troubles bipolaires et schizophréniques, alors que d'autres gènes pourraient majorer le risque pour l'une ou l'autre des maladies (Moskvina et al., 2009; Purcell et al., 2009).

En conclusion la discussion autour de la question distinction ou continuum n'est pas épuisée à ce jour, notamment de savoir, s'il y a superposition/recoupement ou pas, quelle est la taille de cette partie commune etc., d'autant plus que certaines données peuvent rendre la question plus nuancée et prendre en compte les différents sous-groupes de troubles bipolaires (exemple d'une similitude neurophysiologique - concentration de récepteur dopaminergique D2 - seulement entre la sous-catégorie de troubles bipolaires psychotiques et les troubles schizophréniques (Pearlson et al., 1995)). Davantage d'informations, d'études sont nécessaires pour définir les « aires » de similitude et de différence. Selon Fischer, il n'y a pas encore de données suffisantes pour invalider la thèse de la dichotomie kraepelinienne ou pour identifier des entités nosologiques spécifiques au sein de ces syndromes pathologiques majeurs (Fischer and Carpenter, 2009). La nouvelle version V de la classification DSM va garder ainsi une approche « conservatrice », en préservant les catégories actuelles de troubles avec un affinement des critères (<http://dsm5.org>). Dans ce contexte, la recherche pourra apporter un éclairage des similitudes et des différences à un niveau différent (dimensionnel etc) et ainsi permettre une éventuelle mise à jour de la classification des troubles psychotiques et affectifs d'aujourd'hui.

Au sein des approches disponibles dans la recherche, la neuroimagerie occupe une place de plus en plus importante, en parallèle avec le progrès des différentes technologies d'imagerie, le perfectionnement des modalités de traitement des données etc. Elle permet d'avancer des arguments physiopathologiques, en termes de régions cérébrales et de neurocircuits impliqués, qui peuvent contribuer à éclaircir davantage les entités nosographiques étudiés (Ellison-Wright and Bullmore, 2010). Concernant les troubles

psychotiques, un des résultats les plus robustes est celui du dysfonctionnement frontal, notamment de l'hypofrontalité. La partie suivante de ce travail de thèse comprendra, après une introduction non-exhaustive sur la question de l'hypofrontalité dans la littérature, un résumé des résultats que nous avons obtenus lors d'une comparaison du dysfonctionnement frontal en IRMf entre des groupes de sujets bipolaires et schizophrènes versus un groupe contrôle, travail effectué pendant le DEA. Ces résultats ont servi de base au questionnement ultérieur sur l'impact social, des interactions sociales - via la cognition sociale - sur cette « hypofrontalité ».

2. Hypofrontalité dans les troubles bipolaires et schizophréniques

2.1 Concept et données de la littérature

Le lien entre l'état pathologique et l'activité cérébrale a été suggéré initialement par Ingvar et Franzen (Ingvar and Franzen, 1974). Ils ont forgé le terme d'hypofrontalité en constatant un défaut d'activation des régions frontales chez un groupe de patients psychotiques chroniques par rapport aux sujets sains, lors de l'exécution de différentes tâches d'activation. Ce résultat a été répliqué, par la suite, par un certain nombre d'auteurs, confortant l'hypothèse d'un dysfonctionnement spécifique du lobe frontal chez les patients ((Andreasen et al., 1997). L'hypofrontalité, dans le sens d'un déficit du fonctionnement du lobe frontal, a été décrite en utilisant différentes approches : neuropsychologique, de neuroimagerie, neuropathologique. Cette notion signifie le plus souvent une réduction du flux sanguin ou du métabolisme glucidique cérébral (TEP) ou du signal IRM (IRMf) durant l'exécution d'une tâche et a été répliqué par 60% des études explorant le réseau de repos et 90% des études explorant l'exécution d'une tâche (Weinberger and Berman, 1996). Néanmoins, il existe encore des controverses concernant le caractère état ou trait-dépendant de cette hypofrontalité (Bullmore et al., 1999). Différentes études indiquent qu'il existe une variabilité de cette activité dans des régions préfrontales, en lien avec l'intensité relative des signes positifs, négatifs et de la désorganisation (Kaplan et al., 1993; Liddle et al., 1992; Sabri et al., 1997a; Sabri et al., 1997b; Schroder et al., 1995).

L'hypofrontalité est constatée indépendamment du traitement (antipsychotique) et elle peut être retrouvée dès les premiers stades de la maladie (Andreasen et al., 1997). Elle se traduit, en plus de l'hypoactivation préfrontale, par une hypoactivation de certaines autres régions (pariétales, temporales) et une hyperactivation des autres (thalamus, cingulaire postérieur) aux stades initiaux de la maladie, suggérant un déséquilibre entre les circuits cortico-souscorticaux. Le profil d'activité progresse avec l'évolution de la maladie, s'accroissant dans les régions préfrontales (médial, dorsolatéral) et s'étendant vers d'autres régions, comme les régions pariétales inférieures, partie postérieure du lobe temporal, cuneus (Kanahara et al., 2009).

Il a été évoqué la possibilité que cette dysfonction frontale sous-tende une vulnérabilité à la pathologie, compte tenu qu'elle est constatée chez des apparentés à haut risque génétique des sujets schizophrènes (Callicott et al., 2003; Fusar-Poli et al., 2007; Seidman et al., 2006; Thermenos et al., 2004). Par contre, le résultat le plus souvent rapporté dans la littérature chez les sujets à risque est plutôt de type hyper-frontalité (Callicott et al., 2003; Seidman et al., 2006), résultat qui est interprété comme une inefficacité fonctionnelle de la région concernée ou une réponse compensatoire afin de maintenir un niveau satisfaisant de performance comportementale (Fusar-Poli et al., 2007). D'autres études rapportent néanmoins une hypofrontalité chez des sujets à risque de schizophrénie, souffrant de dépression (Whalley et al., 2008).

Sur un plan clinique, la question de la spécificité de cette hypofrontalité se pose également, car la perte du profil normal d'activité préfrontale a été rapportée dans la littérature aussi bien dans la schizophrénie que dans la dépression et même les troubles obsessionnels-compulsifs et trouble panique (Andreasen et al., 1997; Martinot et al., 1990a; Martinot et al., 1990b; Weinberger and Berman, 1996)(Menon et al., 2001); (Merriam et al., 1999; Sweeney et al., 1998; Weinberger et al., 1986); (Medved et al., 2001);(Knyazeva et al., 2008; Melcher et al., 2008; Ohta et al., 2008).

Elle a été identifiée, plus récemment, dans les troubles bipolaires (Blumberg et al., 2003a; Malhi et al., 2004; Matsuo et al., 2002; Yurgelun-Todd et al., 2000); (Kameyama et al., 2006; Ketter et al., 2001) même s'il y a encore des controverses avec d'autres études.

La dysfonction de ces neurocircuits constitue la base de l'expression comportementale notée dans les troubles psychiatriques, qui conduit à des difficultés de traitement de l'information et de réponse adaptée, se traduisant ainsi par la symptomatologie clinique (Andreasen et al., 1997; Berman et al., 1986).

L'hypofrontalité a ainsi été incriminée dans les déficits cognitifs observés chez les patients, notamment les déficits des fonctions exécutives. Or cette hypofrontalité cognitive a été observée chez les patients schizophrènes, mais également chez les sujets bipolaires (Borkowska and Rybakowski, 2001; Martinez-Aran et al., 2002). Le déficit étant retrouvé dans les mêmes domaines il peut rendre difficile le diagnostic différentiel entre les deux (Hoff et al., 1990), même si généralement les troubles sont plus sévères dans la schizophrénie (Martinez-Aran et al., 2002); (Hill et al., 2009).

Sur un plan comportemental, cognitif, les dysfonctions frontales, exécutives en particulier, représentent donc une dimension répandue des troubles schizophréniques aux troubles affectifs bipolaires et reflètent cette hypofrontalité révélée en imagerie fonctionnelle. Les troubles exécutifs sont notés précocement dans l'évolution de ces maladies, dès le premier épisode aigu (Zanelli et al.), contribuant de manière significative au pronostic (Martinez-Aran et al., 2002), (Tabares-Seisdedos et al., 2008). Ces troubles exécutifs ont été même proposés comme des marqueurs potentiels d'une vulnérabilité (génétique, familiale) aux troubles schizophréniques et bipolaires (Szoke et al., 2006; Szoke et al., 2005).

2.2 Etude préliminaire de l'hypofrontalité dans les troubles bipolaires et schizophréniques

En préambule au travail de cette thèse, durant le Master 2 de Recherche, on s'est proposé de comparer en IRMf le substratum neuronal de l'hypofrontalité, reflétée au niveau cognitif par le dysfonctionnement exécutif, le déficit d'inhibition, chez les patients schizophrènes et bipolaires par rapport à un groupe contrôle (Tableau 1). Dans cet objectif on a mesuré les activations cérébrales durant l'exécution d'un test de Stroop adapté au paradigme IRMf (3 Tesla) de type bloc (avec une condition «tâche» incongruente et «contrôle», congruente). Le traitement des données a été fait en SPM '99. On a souhaité valider la dysfonction frontale cérébrale chez les patients par rapport aux contrôles sains, en faisant l'hypothèse d'une hypoactivation préfrontale, ainsi que comparer les corrélats cérébraux de cette hypofrontalité entre les patients schizophrènes et bipolaires, en faisant l'hypothèse d'une différence des régions impliquées.

Ainsi l'effet d'interférence Stroop corrélé au contraste entre la condition incongruente – congruente, a relevé chez les patients des hypoactivations dans des régions impliquées également chez les témoins, comme les régions frontales (cortex préfrontal dorsolatéral gauche, frontal médial, inférieur et cingulaire antérieur), le gyrus fusiforme gauche, le cervelet droit; de plus, on a relevé chez les patients des activations dans des régions différentes que celles observées chez les témoins comme le lobule pariétal inférieur, le gyrus lingual et les ganglions de la base (striatum) (Figure 1).

	SZ	BD	Contrôles
Age	38	44	39
Education (ans)	13,6	14	14
Sexe	4 femmes 1 homme	3 femmes 2 hommes	4 femmes 1 homme
Latéralité	Droitier	Droitier	Droitier
Bech&Rafaelsen score	< 5	< 5	< 5
HAM-D score	< 8	< 8	< 8
PANSS score	< 65	< 65	< 65

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des participants à l'étude (SZ = schizophrènes ; BD = bipolaires ; HAMD =Hamilton Depression Rating Scale ; Bech & Rafaelsen = Mania Rating Scale ; PANSS = Positive and Negative Symptoms Scale)

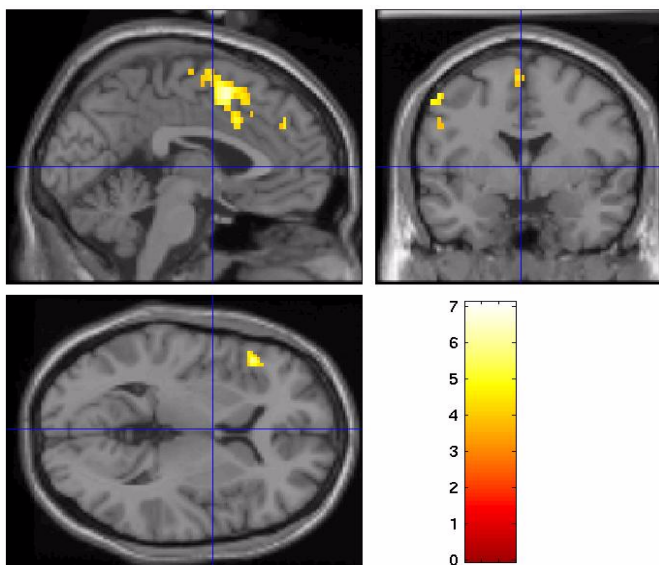


Figure 1. Les régions actives obtenues lors de la comparaison des sujets contrôles avec les patients; l'image représente trois sections (transversale, coronale et sagittale) présentée en convention neurologique (la gauche est à gauche). L'échelle de couleurs représente le score Z de l'activation.

L'analyse comparative des activations chez les **bipolaires** par rapport aux témoins a souligné une hypoactivation du cortex frontal inférieur gauche, du cingulaire antérieur gauche, en concordance avec l'hypothèse de Blumberg d'une perturbation des circuits fronto-striataux, anomalie qui semble acquise durant le développement du sujet (Blumberg et al., 2003b). On n'a pas mis en évidence d'activation significativement plus importante chez les bipolaires par rapport aux témoins, ce qui peut suggérer l'absence de recrutement de ressources neurales additionnelles par rapport à ces derniers dans l'accomplissement de la tâche cognitive analysée

Concernant les **schizophrènes**, la comparaison avec les témoins confirme l'hypoactivation préfrontale, plus étendue que chez les bipolaires (cortex dorsolatéral préfrontal bilatéral, frontal inférieur gauche, cingulaire antérieur et frontal médial gauches), en cohérence avec une hypofrontalité plus importante dans la schizophrénie que dans le trouble bipolaire ainsi qu'avec les résultats d'autres études d'imagerie fonctionnelle (Curtis et al., 2001; Rubia et al., 2001; Weinberger et al., 1986). D'autres régions sont également concernées par cette « déactivation » par rapport aux témoins : le gyrus fusiforme gauche, qui serait impliqué dans la pathologie schizophrénique dès la première décompensation (Lee et al., 2002), le lobule pariétal inférieur gauche (gyrus supramarginal) et l'aire motrice supplémentaire gauche

La comparaison **bipolaires - schizophrènes** a mis en évidence des différences d'activation des régions frontales comme le cortex préfrontal dorsolatéral et frontal médial droit, cingulaire antérieur droit mais aussi l'hippocampe gauche, le lobule pariétal inférieur (gyrus angulaire) gauche et le thalamus droit (Figure 2). L'activation frontale plus intense chez les bipolaires versus les schizophrènes est concordante avec les résultats neuropsychologiques et d'imagerie évoqués plus haut et qui sont en faveur d'un déficit plus marqué chez les schizophrènes (Hill et al., 2009).

La comparaison inverse, entre les sujets **schizophrènes versus bipolaires** relève des activations dans des régions comme l'insula droite, le gyrus temporal moyen gauche, le lobule pariétal inférieur (gyrus supramarginal) gauche, le gyrus frontal moyen droit.

Ces résultats ont fait l'objet de communications au Congrès de Human Brain Mapping en

2004 et au Congrès de l'American Psychiatric Association, New York, 2004, Congrès de l'Encéphale, Paris, janvier 2005.

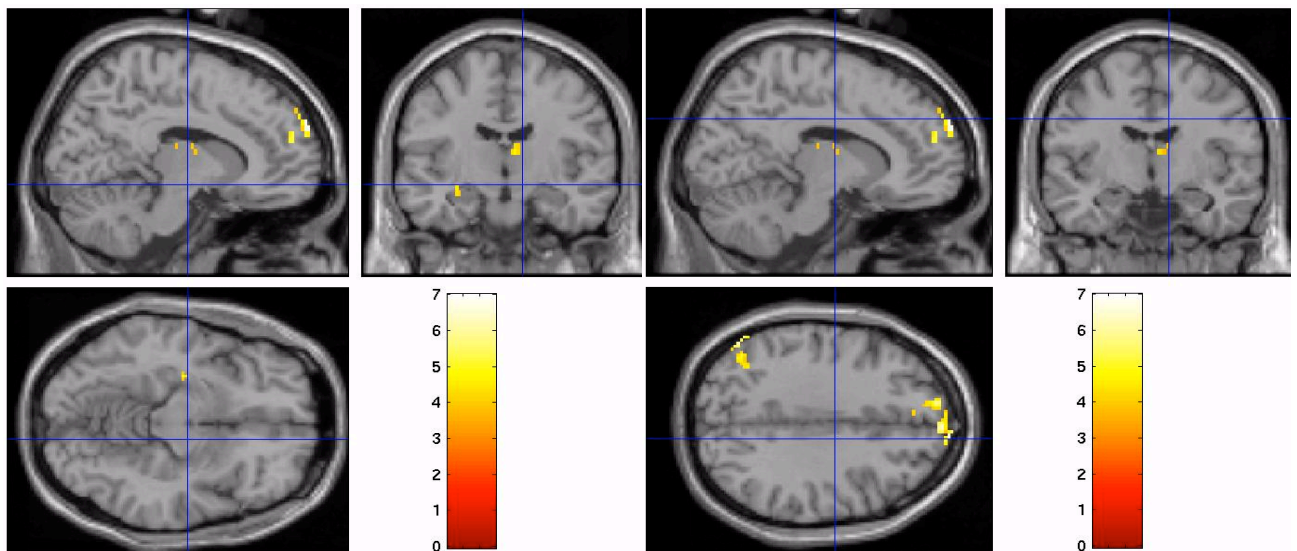


Figure 2. Les régions actives obtenues lors de la comparaison des patients bipolaires avec les patients schizophrènes; l'image représente trois sections (transversale, coronale et sagittale) présentée en convention neurologique (la gauche est à gauche). L'échelle de couleurs représente le score Z de l'activation.

En résumé les résultats indiquent que le processus exécutif évalué par notre tâche est soutenu non pas par la dysfonction d'une seule région mais d'un réseau de régions cérébrales dont le pattern d'activation est anormal (différent) par rapport aux sujets témoins mais la composition généralement similaire, en accord avec les résultats d'autres études, dont une méta-analyse récente (Mead et al., 2002; Minzenberg et al., 2009). Les deux groupes de patients ont été caractérisés par une hypofrontalité, plus accentuée dans la schizophrénie au niveau des régions préfrontales dorsolatérale, cingulaire antérieure et frontale médiale. De manière comparative, une moindre activation s'est étendue en dehors du secteur préfrontal, comprenant, pour les patients schizophrènes, des régions temporales internes (hippocampe), pariétale inférieure gauche (gyrus angulaire), et thalamique, en cohérence avec les données d'une étude

récente dans la schizophrénie (Kanahara et al., 2009) ; alors que pour les patients bipolaires une moindre activation par rapport aux schizophrènes est constatée dans des régions temporales (moyenne gauche), pariétales (gyrus supramarginal gauche) et insulaire (droite). L'activation plus importante de certaines régions par rapport aux régions frontales peut être interprétée comme compensatrice à la dysfonction préfrontale (Whalley et al., 2008). Cette dysfonction préfrontale corticale paraît reliée à la disponibilité et l'efficacité à traiter les exigences du test par d'autres régions cérébrales, notamment corticales postérieures, pariétales (Quintana et al., 2003). Cette différence d'activation antéro-postérieure serait due à un recrutement excessif des systèmes neuronaux postérieurs lors de l'exécution d'une tâche cognitive (Ramsey et al., 2002)

En conséquence, le dysfonctionnement frontal, exécutif, connu dans ces troubles psychiatriques, semble sous-tendu par des réseaux et particularités fonctionnelles différents qui s'étendent au-delà des lobes frontaux. Les résultats sont compatibles avec une dysfonction différente des circuits préfronto-temporaux, dont l'intégrité fonctionnelle est nécessaire pour assurer la modulation dynamique, flexible du contrôle exécutif préfrontal en lien avec d'autres structures corticales ou sous-corticales (Funahashi, 2001).

Les différences retrouvées entre les patients schizophrènes et bipolaires en termes de neurocircuits sous-tendant le contrôle exécutif ont permis de différencier les deux pathologies, appuyant ainsi l'intérêt d'une dichotomie bipolaires – schizophrènes.

Au terme de ce chapitre, nous avons décrit les différences et similitudes à plusieurs niveaux, clinique, neuropsychologique, neurophysiopathologique et thérapeutique, entre les troubles bipolaires et schizophréniques et rappelé l'enjeu d'un diagnostic différentiel précis dès les premières phases de la maladie. On a montré l'utilité de l'imagerie fonctionnelle dans l'étude comparative des différences de pattern d'activation suggérant les différences en terme de mécanismes neurophysiopathologiques, de dysfonctionnement de certains circuits cortico-souscorticaux et cortico-corticaux.

Ces données préliminaires permettent ainsi de supposer que le dysfonctionnement frontal est sous-tendu par des circuits neuronaux différents. Alors cette différence devrait se refléter aussi au niveau d'autres fonctions cognitives, dont la cognition sociale et plus particulièrement, la théorie de l'esprit (ToM).

On se propose ainsi d'étudier la ToM dans les troubles bipolaires et schizophréniques, et plus encore, comment celle-ci influence l'hypofrontalité (le dysfonctionnement exécutif) dans ces pathologies.

Dans la schizophrénie un nombre conséquent d'études montre qu'il existe un déficit de la ToM. Par contre, dans les troubles bipolaires, ceci est suggéré par un nombre plus réduit d'études. De plus il persiste une certaine controverse concernant la persistance du déficit ToM, observé durant les épisodes aigus, pendant la phase intercritique, euthymique. Ainsi, après une partie introductive sur le concept de théorie de l'esprit, on abordera la question des troubles de la ToM chez les sujets schizophrènes ainsi que chez les sujets bipolaires avec la présentation des résultats de l'étude que nous avons effectuée chez ces patients, en phase euthymique.

3. Cognition sociale et troubles bipolaires et schizophréniques

3.1 Cognition sociale et théorie de l'esprit

Définie de manière large, la cognition regroupe tous les processus mentaux associés à la pensée. Elle fait référence aux processus par lesquels les choses sont connues, comme la perception, l'attention, la mémoire, la reconnaissance, le langage, le raisonnement, la planification, le jugement, l'imagination. La cognition est le processus qui permet de donner un sens aux différentes entrées sensorielles, qui permet la mémorisation des événements et des procédures, qui permet de faire des généralisations, analogies et qui permet de développer les sens de la communication. Les troubles cognitifs représentent une caractéristique essentielle du tableau clinique des patients souffrant de troubles mentaux. Ces troubles concernent tant des fonctions cognitives simples, basiques, comme l'attention, le langage, la mémoire, que des fonctions plus complexes, comme les fonctions exécutives, l'intelligence sociale et la motivation, ayant tous un retentissement significatif au niveau de l'intégration sociale.

La cognition sociale a comme objet d'étude comment les gens pensent d'eux-mêmes et des autres dans le monde social, comment l'information est traitée dans un contexte social. Le terme est né dans le cadre de la psychologie sociale durant la « révolution cognitive » des années '60- début '70. La cognition sociale est un domaine vaste et comprend les différentes compétences qui interviennent dans la connaissance et le comportement sociaux, incluant l'adaptation sociale, le contrôle des impulsions, le développement d'une empathie pour les autres, le comportement en société et dans les relations interpersonnelles. Elle fait intervenir ainsi toutes les fonctions qui contribuent à la naissance de la réponse comportementale dans une interaction sociale, comme la perception des signaux sociaux, la motivation, l'émotion, l'attention, la mémoire, la capacité de prise de décision (Adolphs, 2001).

3.1.1 La théorie de l'esprit

La théorie de l'esprit (theory of mind – ToM), de même que des notions très proches comme la lecture de l'esprit (« mind reading ») selon Baron-Cohen, ou la mentalisation (« mentalizing ») selon Uta Frith ou la position intentionnelle (« intentional stance »)

selon Dennet, représentent un aspect particulier de la cognition sociale. La théorie de l'esprit (ToM) désigne la capacité de se représenter et d'attribuer à autrui des intentions, des croyances, des désirs, des émotions etc., plus généralement un état mental qui permet de comprendre le comportement d'autrui et, également, de l'anticiper. Elle ne renvoie pas à la télépathie ou à la « clairvoyance ». La théorie de l'esprit apparaît comme une fonction essentielle à la vie humaine au quotidien, aux interactions sociales, afin de comprendre l'autre et de se coordonner avec lui, et de ce fait, elle serait une faculté particulièrement développée chez l'être humain. Elle ne saurait résumer tous les processus nécessaires à la compréhension d'autrui, toute « intersubjectivité », mais elle joue un rôle central dans la cognition sociale. Il s'agit d'un concept emprunté aux primatologues (Premack and Woodruff, 1978), ayant suscité un vif intérêt dans la communauté scientifique, regroupant plusieurs disciplines comme la psychologie cognitive, la neurobiologie, la neuropsychologie, la psychopathologie et la psychologie du développement, la philosophie etc.

Au sein de ces différents débats, on est confronté d'emblée à la question de la nature de ces états mentaux, comme par exemple, les croyances ou les intentions, de même qu'aux difficultés de les individualiser des processus de traitement de ces états mentaux. La représentation de l'état mental d'autrui doit s'appuyer sur une grille de lecture et de compréhension basée sur des concepts mentaux. Dès lors qu'on considère que les états mentaux peuvent déterminer le comportement, qu'ils en représentent les raisons, on doit admettre que ces états doivent respecter certaines exigences logiques. En tant que « raisons » potentielles d'une action, les philosophes de l'esprit s'accordent sur l'idée que ces états mentaux incluent la propriété de « rationalité ». Cette consistance logique se manifeste dans les rapports entre les croyances et l'action, mais également au sein de ce « réseau » de croyances et de désirs. Il est effectivement plus approprié de parler de « réseau » de croyances/ désirs, compte tenu de l'interdépendance d'une croyance à un certain nombre d'autres croyances (Pachoud, 2006).

La théorie de l'esprit suppose qu'on puisse se représenter les représentations mentales des autres, donc suppose que l'on dispose de capacités métacognitives, qui pourraient être prises en charge par des modules cognitifs spécifiques, dont le dysfonctionnement entraînerait une altération de cette capacité.

Dans un cadre cognitiviste, on s'accorde à considérer la ToM comme une capacité cognitive spécifique, reposant sur des composantes innées, étendues à peu d'espèces à

part l'espèce humaine (Baron-Cohen, 1997). Des recherches phylogénétiques ont suggéré le développement de cette capacité secondairement à la pression de l'environnement social, de la complexité des interactions sociales sur le développement du cerveau des primates. Cette « pression » sociale a conduit à l'évolution de la cognition sociale. Différents travaux (in (Brune and Brune-Cohrs, 2006) sur les primates, animaux qui sont caractérisés par une forte interdépendance réciproque et des interactions complexes, ont montré que l'émergence de la ToM a permis une meilleure adaptation sociale, notamment la possibilité d'identifier des sujets potentiellement coopérateurs et, le contraire, qui tentent de « tricher ». Par ailleurs, cette stratégie de « frauder », de tromperie tactique peut s'avérer comme une stratégie gagnante, d'autant plus si l'autre individu pense que la coopération serait réciproque. En conséquence, dans un groupe social dont les membres sont dans une relation d'interdépendance, il apparaît intéressant d'identifier les potentiels « fraudeurs » versus coopérateurs (Trivers, 1971), afin de renforcer justement la coopération. Dans une perspective évolutionniste, ceci pourrait avoir favorisé le développement d'une telle capacité comme la ToM et, plus largement, de la cognition sociale. Il est facile à concevoir que les interactions sociales complexes entre les individus ainsi que le besoin vital de distinguer l'attitude de coopération versus celle « d'abandon » aient joué un rôle majeur dans les premières sociétés humaines, dans l'évolution de la cognition du primate et de l'homme.

En psychologie du développement, il est établi que déjà dès l'âge de 14-18 mois, l'enfant est capable de diriger sa tête vers l'endroit supposé d'un objet et indiqué par le regard de quelqu'un. Il commence donc à comprendre l'état mental d'intention, de désir et de faire le lien entre les émotions et les intentions/ objectifs d'une personne (Saxe et al., 2004). Entre 18-24 mois il comprend la distinction entre réalité et prétexte. Mais c'est seulement entre 3-6 ans que l'enfant commence à distinguer ses croyances et connaissances du monde de celles d'autrui, à comprendre que quelqu'un peut avoir des fausses croyances et qu'il peut avoir des croyances sur les croyances d'une autre personne (croyances de second ordre) (Frith and Frith, 1999). Entre l'âge de 6-7 ans, l'enfant peut être capable de percevoir l'ironie et la métaphore, au-delà du sens littéral d'une expression, de même que comprendre les blagues et les mensonges. Il ne serait pas capable de correctement identifier « le faux pas » commis par une personne et qui blesse/lèse quelqu'un, avant l'âge de 9-11 ans. (Tableau 2).

Age	Aptitudes acquises
2 mois	Différenciation entre un visage avec yeux ou sans yeux
6 mois	Intérêt accentué pour les visages dont les yeux sont dirigés vers l'enfant
9 – 14 mois	Développement de l'attention partagée
18 mois	Capacité à jouer, à faire semblant Capacité de ré-exécuter un comportement intentionnel d'autrui qui n'est pas arrivé à son terme
24 mois	Prise en compte des désirs d'autrui Apparition de mots liés aux perceptions, aux émotions, aux désirs Compréhension du lien entre réalisation d'un désir et l'état émotionnel d'autrui Compréhension de la distinction entre réalité et prétexte
3 ans	Capacité à distinguer le monde réel et le monde mental (un biscuit réel permet de se rassasier, mais un biscuit imaginaire permet d'en changer la forme ou la couleur) Début de la représentation des intentions d'autrui Prédiction du comportement d'autrui en fonction de ce qu'il pense tant que cela n'entre pas en contradiction avec ce que l'on sait soi-même Apparition de mots en rapport avec les états mentaux de haut niveau (se souvenir, savoir, penser...) Capacité de se rappeler ses propres changements de désirs, d'intentions mais pas de croyances
3-4 ans	Références dans le langage aux croyances et fausses croyances
4 ans	Capacité à passer les tests d'attribution de fausses croyances (Ann et Sally) Apparition de comportements de tromperie tactique Compréhension que plusieurs personnes ont des représentations différentes de la réalité selon leurs points de vue
4- 5 ans	Capacité de comprendre que les autres peuvent avoir des actions non-intentionnelles, commettre des erreurs Reconnaître qu'autrui peut être privé d'une information qu'il détient (attribuer à autrui un état d'ignorance) Capacité d'attribuer à autrui une fausse croyance
5 ans	Capacité d'imaginer que les croyances peuvent induire des états émotionnels chez autrui Capacité à appréhender une réalité différente des apparences
6 ans	Capacité de comprendre qu'un message ambigu ne puisse être compris par autrui
6-7 ans	Compréhension de l'ironie, de la métaphore Compréhension du sens d'une blague, d'un mensonge
Tableau 2 : Phases de développement des aptitudes de la théorie de l'esprit dans l'enfance (réadapté de Brunet, 2003 et (Frith and Frith, 1999)	

Il existe donc une certaine évolution de cette capacité cognitive, un développement de différentes aptitudes en parallèle avec le développement de l'individu et de la complexité de ses interactions sociales. Mais le développement de cette capacité est soumis à l'interférence des différents processus pathologiques, qui a eu comme conséquence l'implication de la ToM dans différentes pathologies, notamment troubles neuropsychiatriques. Différents travaux ont montré que cette ToM peut être sélectivement affectée, de manière plus ou moins autonome par rapport aux autres fonctions cognitives. Les premières recherches ont ciblé les troubles autistiques, suivies de celles mettant en évidence des troubles de la ToM dans la schizophrénie, ainsi que dans les troubles bipolaires, la psychopathie (personnalité antisociale), la personnalité borderline, la démence fronto-temporale et d'autres maladies neurodégénératives (Parkinson, Huntington, ...) ou des lésions cérébrales. Avant d'approfondir les troubles de la ToM dans les troubles psychotiques, notamment dans la schizophrénie et les troubles bipolaires, on expose brièvement, dans le paragraphe qui suit, les différentes conceptualisations de la théorie de l'esprit.

3.1.2. Concepts de la théorie de l'esprit

La ToM représente un concept qui s'est imposé fortement dans un large panel de sous-disciplines de la psychologie (psychologie du développement, psychopathologie, neuropsychologie, neurosciences, éthologie) et la philosophie, et a suscité de nombreux débats, controverses concernant sa conceptualisation, ses mécanismes de fonctionnement. On peut identifier deux grands courants théoriques du fonctionnement de la théorie de l'esprit – la théorie de la théorie (la plus ancienne) et la théorie simulationniste. Avant de décrire les principes de chaque courant, on évoque la question de la modularité de la théorie de l'esprit, qui est en faveur d'une spécificité de cette aptitude dans la reconnaissance des états mentaux.

3.1.2.1 Théories cognitivistes

La conception modulaire

Selon Fodor (Fodor, 1983), l'esprit humain aurait une organisation modulaire, promouvant un cloisonnement des fonctions cognitives avec une distinction entre les fonctions cognitives spécialisées (systèmes périphériques) et les fonctions cognitives

générales, qui peuvent prendre en considération tout type d'information (les systèmes centraux). La fonction cognitive modulaire est, selon cette théorie, spécifique à un domaine, « cloisonnée », traitant une seule classe d'informations. Or la ToM est individualisée comme un module cognitif autonome, qui est censé traiter que l'information de type inférence sociale et dont le dysfonctionnement se manifeste de manière caractéristique, en lien avec la défaillance d'un système cérébral particulier. Les résultats des études expérimentales, avec une mention particulière pour les études en psychopathologie, en psychologie du développement, sont en faveur d'un certain degré de modularité. Les études d'imagerie fonctionnelle ont permis de confirmer l'existence de mécanismes cérébraux spécifiques des cognitions sociales, en identifiant des régions plus particulièrement impliquées dans les processus nécessitant la reconnaissance et l'attribution de l'état mental à autrui. Selon cette théorie modulaire, le développement de la théorie de l'esprit dépend principalement de la maturation des structures cérébrales impliquées. L'expérience pourrait activer les mécanismes de la théorie de l'esprit, mais ne représente pas le mécanisme en soi.

Néanmoins, la thèse de la modularité n'est pas acceptée par tous, notamment la question du « cloisonnement » du traitement des données et leur spécificité à un domaine. R. Corcoran (2006) a proposé un modèle différent où la théorie de l'esprit ferait appel à des fonctions moins spécifiques, comme le raisonnement, la mémoire. Ce modèle se baserait sur le raisonnement conditionnel (« si...alors... ») et sur la comparaison de la situation à analyser avec des situations acquises durant la vie du sujet et stockées dans la mémoire autobiographique.

Les travaux en psychopathologie et neuroimagerie ont apporté des arguments en faveur de cette thèse en montrant un dysfonctionnement associé à une anomalie fonctionnelle cérébrale dans certains troubles psychiatriques, comme c'est le cas de la schizophrénie.

La théorie de la théorie

Elle postule que les concepts (contenus) mentaux s'inscrivent dans une organisation plus large des connaissances (Gopnik and Astington, 1988). L'aptitude à prédire et expliquer l'action de l'autre repose sur l'utilisation de certaines règles, d'une théorie de fonctionnement de l'esprit (« folk psychology » ou psychologie de sens commun) qui est basée sur différents processus d'attention, de perception, de croyances, intentions et désirs, et qui relierait les contenus mentaux à l'action. Les différents « ingrédients » de la

théorie de l'esprit seraient interconnectés, ce qui faciliterait la possibilité de reconnaître que nos croyances peuvent avoir un impact sur ce que l'on perçoit (Flavell, 1999). Cette théorie peut être innée ou acquise. Elle pourrait ainsi se former au fur et à mesure de l'expérience de l'individu, lors de ses interactions sociales, en confirmant ou pas des hypothèses concernant le comportement d'autrui (un raisonnement inductif). Contrairement à la théorie modulaire, la théorie « métareprésentationnelle » de la théorie accorde donc une place plus importante à l'expérience individuelle dans la formation de la théorie de l'esprit, dans l'alimentation du « savoir » avec des nouvelles informations qui permettent de revoir et réorganiser ce « savoir ». La détermination de l'état mental d'autrui est fondée sur une « théorie » du fonctionnement de l'esprit, en partie basée sur l'expérience passée de la personne et des règles qu'il en a retirées (Leslie, 1987).

Cette théorie a été essentiellement développée par des philosophes et postule que les individus seraient capables d'extraire de l'expérience d'autrui un savoir implicite sur les règles qui gèrent les différents comportements sociaux, rendant ainsi possible leur explication et anticipation. Une critique qui est faite à cette théorie est liée au caractère probablement insuffisant de l'exposition à la réalité pour que toutes les règles de mentalisation soient intégrées. D'autres données, comme la vitesse d'attribution de l'état mental, ainsi que la découverte de « neurones miroir » chez le primate, qui s'activent lors de la simple observation de l'action d'autrui (Rizzolatti et al., 1996), ont mis en question cette théorie.

Pourtant, d'un point de vue psychopathologique, cette théorie peut s'articuler aisément avec les conceptions neuropsychologiques de certains troubles mentaux, comme la schizophrénie – en particulier le modèle de Frith (déficit des représentations mentales) ou de Hardy-Baylé (déficit de traitement contextuel).

La théorie de la simulation

Le fondement de la théorie de la simulation s'appuie sur le processus de simulation imaginaire, qui contribuerait ainsi à la compréhension sociale ; « on se met virtuellement à la place de l'autre », sans avoir recours à un savoir organisé comme dans la théorie précédente (Gordon R.M., 1986 ; Heal J., 1995). La reproduction virtuelle des indices comportementaux ou verbaux observés chez autrui nous permettrait de nous mettre à la place de l'autre et d'émettre une hypothèse sur l'état mental d'autrui.

La perception d'une action, de l'intention de celui qui l'a produite (agent) ainsi que l'attribution de l'action à soi ou à autrui seraient liées à une fonction particulière qui est celle de représentation de l'action et seraient sous-tendues par un même système cérébral. Percevoir une action active le même système cérébral que celui impliqué dans la représentation de l'action, dans l'imagination, et dans l'exécution de la même action par soi-même. Effectivement l'intervention d'un « comparateur » permet d'attribuer à soi ou à l'autre (en les distinguant) les informations sensorielles et les « copies d'efférence » en jeu lors de l'exécution d'une action (Decety, 2004). Cette théorie suppose une représentation similaire, isomorphe de soi et d'autrui (Perani et al., 2001; Decety et al., 1994; Rizzolatti et al., 1996; Grafton et al., 1996). Via un processus de « simulation inverse », on arriverait à partir de l'action, de sa représentation, à son intention, à l'état mental qui l'a déterminée. Ainsi, on n'aurait aucun recours à un « know-how », aux règles générales d'inférence regroupées dans un corpus de connaissances, comme postulé par la théorie de la théorie, mais à la capacité d'introspection et la possibilité « d'emprunter » la perspective de l'autre sur le monde. Dans cette théorie simulationniste, l'on observe toujours la prise en compte du principe de rationalité conformément auquel les états mentaux sont conçus comme des « raisons » de l'action. Ceci suppose donc un principe « utilitariste » de la vie mentale, en considérant que toute action volontaire aurait une rationalité, aussi minime qu'elle soit. Ce principe serait mis à mal lors de l'analyse des actes insensés, qui se verraient ainsi forcément reliés à des croyances « insensées », alors qu'ils peuvent ne pas répondre réellement à une rationalité. Les découvertes liées en neurobiologie aux neurones « miroir » viennent étayer cette hypothèse, offrant une explication possible sur l'évolution de la capacité d'imiter l'action de l'autre vers la capacité de simuler l'état mental d'autrui (Williams et al., 2001).

3.1.2.2 Théorie comportementaliste

La théorie des cadres relationnels

Alors que la théorie de l'esprit fait l'objet d'une littérature riche en psychologie cognitive depuis deux décennies, l'analyse du comportement a abordé cette question seulement récemment, via la Théorie des Cadres Relationnels (TCR) (Barnes-Holmes et al., 2004). Cette approche consiste à analyser le langage et la cognition en termes de « réponses

relationnelles dérivées arbitrairement applicables » afin, notamment, de rendre compte de leurs propriétés symboliques. Initialement proposée pour analyser les activités langagières, la TCR s'appuie sur le mécanisme de dérivation (par symétrie ou transitivité, par exemple) des relations qui peuvent être établies entre des événements/stimuli, en se fondant sur leurs propriétés arbitraires, non-physiques. Ces propriétés peuvent être définies ou changées par convention, par le langage. Les relations dégagées par dérivation ne sont pas apprises directement et peuvent être nombreuses, rendant compte de la complexité des processus cognitifs comme le raisonnement ou la résolution de problèmes (Villatte et al., 2010).

Le modèle proposé par la TCR pour expliquer la théorie de l'esprit repose sur le principe que l'attribution d'états mentaux est sous-tendue par les habiletés de prise de perspective qui correspondent à une classe particulière de réponses relationnelles, les réponses relationnelles déictiques (Villatte et al., 2010). Cette catégorie particulière de réponses relationnelles est à la base de l'habileté à adopter un point de vue et à en changer et comporte donc trois cadres déictiques: le cadre de perspective interpersonnelle « Je-Vous », de perspective spatiale « Ici - Là-bas » et de perspective temporelle « Maintenant - Tout à l'heure ». Ces habiletés de perspective se développeraient au travers l'expérience d'interactions sociales requérant l'abord de tels indices contextuels. On a pu retrouver une certaine compatibilité avec les modèles cognitivistes de la théorie de l'esprit, notamment un parallélisme entre les étapes de développement de la théorie de l'esprit selon l'approche cognitive et celle des cadres relationnels (McHugh et al., 2004), des points communs avec la théorie de la théorie (le rôle de l'exposition aux interactions sociales) et avec la théorie de la simulation (postulat similaire de la capacité de changer de point de vue du sujet).

Les études d'évaluation des cadres relationnels déictiques dans des populations connues pour présenter des troubles de la théorie de l'esprit (autisme, schizophrénie) ont mis en évidence des troubles de ces réponses relationnelles, en cohérence avec les résultats cognitivistes. Les premières applications en termes de remédiation, par entraînement aux réponses relationnelles déictiques, se sont avérées utiles dans l'amélioration du comportement des patients autistes (Villatte et al., 2009). Ainsi, les premiers résultats avec cette approche semblent prometteurs et suggèrent l'utilité d'une analyse fonctionnelle de la théorie de l'esprit, concept par excellence du registre de la psychologie cognitive

En résumé, on observe que le débat entre les adeptes de l'une ou de l'autre des théories cognitivistes, qui ne s'excluent pas mutuellement, a conduit progressivement à un mélange hybride qui postule le recours à un corpus de connaissances théoriques ainsi qu'à des mécanismes de simulation dans l'exercice de la théorie de l'esprit. La théorie comportementaliste est encore dans la phase où elle doit prouver son intérêt.

En conclusion, les différentes conceptualisations théoriques de la théorie de l'esprit peuvent avoir un intérêt tout particulier en psychopathologie, en éclairant d'une nouvelle manière des symptômes ou en étant à la base de modélisations des pathologies, comme c'est le cas dans la schizophrénie, l'autisme. Il apparaît ainsi important de pouvoir évaluer cette fonction ainsi que le substratum neuronal qui la sous-tend dans d'autres troubles psychiatriques, comme les troubles affectifs. L'évaluation d'une fonction dépend du choix des modalités employées, des tests utilisés. La partie qui suit permet de souligner quelques dimensions particulières de la théorie de l'esprit, qui découlent des conceptions déjà évoquées, ainsi que de passer en revue les différents tests utilisés pour explorer la théorie de l'esprit.

3.1.3. Dimensions, perspectives et mesures de la théorie de l'esprit

3.1.3.1 Perspectives égocentrique et allocentrique

Certains auteurs proposent de distinguer entre la théorie de l'esprit impliquée dans la compréhension de l'état mental d'autrui lors d'une interaction entre soi et autrui, ainsi que lors d'une interaction entre deux personnes « externes ». Il revient ainsi à poser la question de la cible (soi ou autrui) et, en corollaire, de la perspective sur l'environnement : « la mienne » ou « celle d'un autre ». En plus, en s'appuyant sur la cognition spatiale, certains auteurs discutent également deux autres perspectives : « égocentrique » (l'autre dans sa relation à soi) et « allocentrique » (l'autre indépendant de soi) de la théorie de l'esprit (Frith and de Vignemont, 2005). On soulève ainsi deux questions : celle de la cible, qui concerne « à qui j'attribue » l'état mental, alors que la deuxième, celle de la perspective, concerne le point de vue adopté sur la personne à qui j'attribue l'état mental.

Lors de l'attribution d'un état mental, la cible du processus de théorie de l'esprit peut être représentée par soi-même (théorie de l'esprit en 1^{ère} personne) ou par autrui (théorie de l'esprit en 3^{ème} personne) (Vogeley et al., 2001).

La distinction entre la perspective « egocentrique » et « allocentrique » se reflète également au niveau du langage, lorsque l'on présente autrui : « toi/tu » quand l'autre est compris à partir d'un point de référence egocentrique, et « il/elle » quand le point de référence est allocentrique (Figure 3).

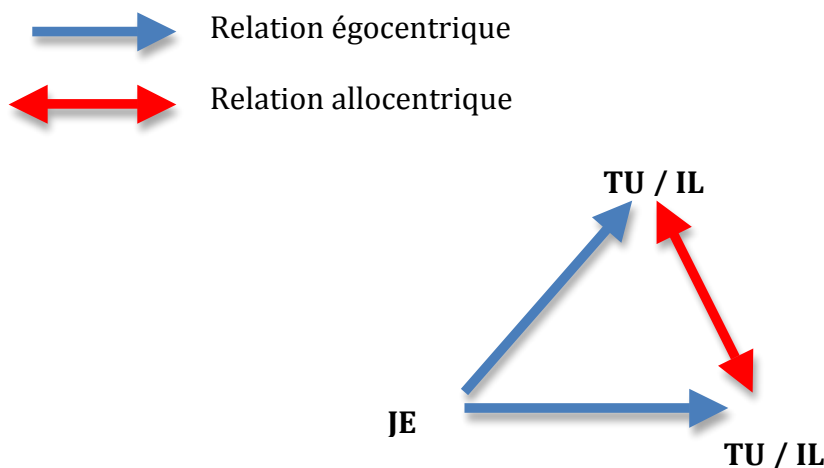


Figure 3 . Le triangle des relations sociales (d'après de Vignemont, 2006)

La perspective egocentrique est adoptée lorsque l'autre est dans une relation plus ou moins directe avec soi et lorsque je me sens concerné par son état mental (via les conséquences potentielles que celui-ci pourrait avoir sur moi). La perspective allocentrique est mise en place lorsque l'autre est indépendant du sujet, donc la théorie de l'esprit s'approche dans ce cas de la théorie de la théorie.

Il est ainsi crucial de choisir le paradigme à utiliser afin de mettre en évidence des éventuelles dysfonctions des différentes dimensions de la théorie de l'esprit. En conséquence, selon cette grille de lecture, les tests des fausses croyances, un paradigme très utilisé dans les études pour évaluer la ToM, n'analyse qu'une seule perspective de celle-ci (quel est l'état mental d'autrui), par rapport à soi, et donc leurs résultats ne peuvent concerner qu'une partie de la ToM.

3.1.3.2 Dimensions cognitive et affective

Classiquement, la ToM désigne un ensemble de processus métacognitifs par lesquels nous comprenons autrui, nous nous représentons son état mental, en lui attribuant des intentions qui permettent ainsi de prédire son comportement, donc une partie cognitive de la ToM. En dehors des intentions, on peut inférer, reconnaître et interpréter des désirs, des croyances, des connaissances, on peut comprendre des allusions ou des sous-entendus, des métaphores ou l'ironie de certains propos, de même que des situations d'interaction sociale comportant une tromperie, une simulation etc.

Mais le concept de théorie de l'esprit apparaît comme un élément multidimensionnel. Une acception plus large de la ToM, promue par certains auteurs (Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz, 2007), intègre la représentation des perceptions et des émotions d'autrui, l'interprétation de la prosodie. Cet élargissement du cadre de la ToM peut être corrélé avec le fait que l'attribution d'états mentaux à autrui peut résulter du traitement d'un nombre illimité d'informations de différents domaines (caractère holistique de la théorie de l'esprit). L'intrication entre attribution d'intentions et attribution d'émotions a été déjà évoquée par Frith, les émotions étant considérées comme des états mentaux. Ainsi le concept de ToM peut se recouper avec celui de l'empathie (« Einfühlung »). Alors que certains tests de ToM comme les tests des fausses croyances de second ordre, nécessitent la compréhension de la différence entre la connaissance de l'orateur et celle de l'auditeur (inférence des croyances), dans le test de Faux-pas, par exemple, l'on doit comprendre, en plus de l'identification du « faux-pas », l'appréciation empathique de l'état émotionnel d'un personnage (inférence des émotions). La capacité d'imaginer des représentations affectives de l'état mental d'autrui est corrélée à la capacité d'empathie (Shamay-Tsoory et al., 2003), mais n'est pas liée à la capacité de reconnaissance émotionnelle faciale, par exemple (in (Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz, 2007)). La distinction entre la ToM affective (« chaude ») et cognitive (« froide ») a été proposée déjà par Brothers & Ring (Brothers and Ring, 1992) qui ont suggéré également des corrélations anatomo-fonctionnelles en reliant la composante émotionnelle (« chaude ») de la ToM au fonctionnement du cortex préfrontal médial et orbital.

La dissociation entre les aspects cognitif et affectif de la ToM est étayée par des observations cliniques (patients souffrant de syndrome d'Asperger) qui mettent en évidence l'absence d'un déficit de la reconnaissance affective, exprimée via la prosodie ou l'expression faciale, coexistant avec une difficulté de se représenter les émotions des

autres et pas avec un déficit général de la ToM. L'inférence concernant l'état mental d'autrui concerne tant la connaissance des pensées et croyances d'autrui que la connaissance et la compréhension empathique des états émotionnels et sentiments de l'autre. Ceci pourrait ainsi expliquer la différence dans ces cas entre les bonnes performances aux tests de fausses croyances (ToM cognitive) et le déficit au test de Faux-Pas (explorant tant la ToM cognitive que celle affective) (Stone et al., 1998).

La relation entre ToM et empathie n'est pas claire pour tous les auteurs et reste encore à déterminer. Selon la théorie psychodynamique l'empathie était considérée comme le processus d'expérimenter le vécu intérieur de l'autre sans l'objectivité (Kohut, 1982), alors que la conception humaniste, selon Rogers, s'approche de celle cognitive : l'empathie implique sentir les émotions de l'autre comme si l'on était cet « autre » (Rogers, 1957). L'empathie était considérée comme notre réaction face à l'observation des expériences des autres (Davis, 1983). Plus récemment, l'empathie a pu être définie comme la capacité d'inférer et de partager le vécu émotionnel d'autrui (Gallese, 2003). L'empathie ne représenterait pas un système unitaire mais plutôt un ensemble de systèmes neurocognitifs dissociables ; l'empathie représenterait plutôt la réponse à l'état de l'autre, plus particulièrement la réponse émotionnelle ressentie devant l'état émotionnel d'autrui (Blair, 2005), donc une question de perspective différente avec la ToM. La théorie de la simulation présume que la simulation sous-tend les deux fonctions, la ToM et l'empathie, alors que d'autres travaux ont soutenu l'idée d'une dissociation entre elles (Blair et al., 1996). Toujours est-il que l'absence de frontière nette a conduit certains auteurs à ne pas faire de distinction claire entre ces deux concepts (Baron-Cohen et al., 2001; Kaland et al., 2002). La théorie de l'esprit initialement rapprochée de l'empathie cognitive, pourrait bien avoir une structure similaire avec une composante cognitive et affective. La ToM cognitive représente la capacité de faire des inférences sur les croyances et intentions d'autrui, donc reliée à l'empathie cognitive, alors que la ToM affective représenterait la capacité de faire des inférences sur l'état émotionnel de l'autre et serait, en conséquence reliée à l'empathie cognitive et affective (Shamay-Tsoory et al., 2009).

Certains auteurs ont mis au point des tests explorant les deux dimensions de la ToM, en se basant sur les tests classiques de la ToM : le test des fausses croyances affectives de 2^{ème} ordre, par exemple, le test d'ironie affective (Shamay-Tsoory and Aharon-Peretz, 2007). Certains travaux chez des sujets sains et des patients cérébrolésés et des patients

schizophrènes confirment cette distinction, les deux composantes étant sous-tendues par des neurocircuits différents même s'ils partagent certaines régions cérébrales communes (Shamay-Tsoory et al., 2005a; Shamay-Tsoory et al., 2007; Shamay-Tsoory et al., 2006; Shamay-Tsoory et al., 2005b; Vollm et al., 2006).

3.1.3.3 Tests utilisés dans les études sur la théorie de l'esprit

La conceptualisation de la ToM a ouvert un large domaine de recherche, visant l'étude des interactions sociales et des troubles de la relation et de la communication, de même que les troubles de la représentation de soi et d'autrui, des troubles du langage et de symbolisation (accès à la métaphore, au sens), souvent rapportés dans les troubles psychotiques.

Les premières études sur la ToM ont été effectuées chez les enfants autistes. Par la suite, l'intérêt s'est étendu à d'autres troubles neuropsychiatriques, comme les troubles schizophréniques, thymiques, neurodégénératifs (démence fronto-temporale), troubles de personnalité (antisociale, borderline), les sujets cérébrolésés etc., démontrant ainsi que le dysfonctionnement de la théorie de l'esprit n'est pas une spécificité absolue pour un trouble en particulier.

La méthode expérimentale des études reflète la complexité des concepts étudiés. Le matériel utilisé pour évaluer la ToM peut impliquer plusieurs modalités : verbale, non-verbale ou perceptive (visuelle, surtout) et mixte, de même que la réponse exigée, qui peut être verbale ou manuelle (sélection de la réponse). Ceci a une importance certaine, plusieurs études ayant suggéré que la modalité par laquelle le test explore la ToM influence les performances des sujets. Ainsi la modalité verbale, par exemple, pourrait améliorer les performances en théorie de l'esprit des sujets schizophrènes lors d'un test d'histoires logiques (Sarfati et al., 2000).

Le type d'état mental exploré peut également revêtir plusieurs aspects – intentions, croyances, désirs...etc ; de plus, on peut évaluer des inférences « basiques » en explorant seulement un seul type d'état mental, alors que via des tâches plus complexes, on pourrait explorer des états mentaux mélangés, qui se rapprocheraient mieux, selon certains auteurs, des conditions d'interaction sociale.

Afin d'explorer différents aspects de la théorie de l'esprit, un nombre large de tests a déjà été et peut être encore développé. Les paradigmes expérimentaux sont constitués

de tests neuropsychologiques nécessitant l'attribution de manière explicite d'états mentaux à des personnages qui interagissent entre eux ou dans des contextes ambigus.

On peut distinguer les tâches en fonction des degrés de complexité des représentations requises : les tests de théorie de l'esprit de **1^{er} ordre** étudient la représentation d'un sujet sur le monde (Dennett, 1978; Josef, 1983), alors que les tests de théorie de l'esprit de **2^{ème} ordre**, plus difficiles, analysent la représentation qu'un premier sujet peut avoir sur les états mentaux d'un deuxième sujet (« le personnage X pense que le personnage Y croit que... »). D'un point de vue ontogénétique, les tests de ToM de 1^{er} ordre peuvent être réalisés par des enfants à partir de l'âge de 4 ans, alors que les tests de ToM de 2^{ème} ordre à partir de 6 ans (Perner and Wimmer, 1985)

Les exemples classiques de tests explorant les états mentaux de 1^{er} ordre sont les tests de fausses croyances de 1^{er} ordre (le classique test de Sally and Ann, les autres versions), le test des allusions (sous-entendus) ou des intentions implicites (Hinting Task), les tâches de jugement moral, de séquençage d'images, d'images humoristiques (compréhension des plaisanteries), des métaphores (complétion d'un texte).

Les tâches de 2^{ème} ordre regroupent les tests des fausses croyances de 2^{ème} ordre (Ice Cream Van et les autres versions), les maximes gricéennes (des maximes concernant les règles de communication proposées par Grice en 1975 : deux maximes de quantité, une maxime de qualité, de politesse et de relation), des tests de parole indirecte, qui explorent la compréhension des inférences en se basant sur le langage dans des situations sociales (comme les tests de compréhension de l'ironie, du sarcasme, métaphores ou plaisanteries). Les enfants arrivent à comprendre les tests de parole indirecte à partir de l'âge de 7-9 ans.

Le test de détection du faux-pas social (Stone et al., 1998) nécessite la reconnaissance de la « maladresse » de quelqu'un (« faux-pas ») qui a pu dire quelque chose de blessant ou inapproprié à une autre personne, sans le réaliser. La particularité de cette tâche est d'explorer en plus de l'inférence cognitive, l'état émotionnel de la personne qui « subit » le faux-pas. En conséquence, le test de Faux-Pas évalue les deux dimensions de la ToM : cognitive et émotionnelle. Les enfants arrivent à réaliser correctement ce test à partir de 9-11 ans. Le test de Faux-Pas sera détaillé lors de la présentation de l'étude de la ToM chez les patients bipolaires.

Un autre célèbre test développé par Baron-Cohen est celui de « Lecture de l'état d'esprit dans le regard », autrement dit Reading the Mind in the Eyes - (Baron-Cohen et al., 2001)

qui a l'intérêt d'utiliser la modalité non-verbale dans l'exploration de la ToM (figure 4). Ce test sera également détaillé plus loin dans ce travail.



Figure 4. Exemple tiré de Reading the Mind in the Eyes Test, décrit par Baron-Cohen et col. (Baron-Cohen et al., 2001) La consigne est de choisir un mot sur quatre, censé refléter de manière la plus rigoureuse l'état mental de la personne (ici, choisir parmi les mots « pensive » (correct), irritée, impatiente, consternée)

Les tests de fausses croyances, représentant le test de la théorie de l'esprit par excellence, sont considérés comme étant des tests de ToM de « bas niveau », plus faciles à comprendre, alors que les tests de parole indirecte, le test de faux-pas social, sont considérés des tests de ToM de « haut niveau ». Les sujets peuvent ainsi réussir les tests d'inférences basiques, de « bas niveau », alors que les tests de « haut niveau » peuvent être échoués, comme c'est le cas des patients souffrant de schizophrénie ou troubles autistiques (Apperly et al., 2007).

Plus récemment ont été utilisés des tests plus complexes, censés étudier la ToM et des états mentaux « de haut niveau », dans des conditions plus proches de la réalité, donc plus « écologiques », car requérant des inférences plus complexes dans des scénarii socialement plus riches, comme par exemple, des jeux (The Ultimatum Game ; The Prisoner's Dilemma Game) (Rilling et al., 2004) ou de séquences vidéo (Movie for Assessment of Social Cognition) (Montag et al., 2009) supposant l'adoption de certains états mentaux qui régissent des rapports inter-humains de confiance, réciprocité, coopération etc.

Il est important de rappeler la difficulté de comparer les différents tests entre eux, quand bien même ils sont censés, d'un point de vue théorique, explorer une même

fonction. Certaines études ne retrouvent pas forcément de corrélation entre les résultats des différents tests utilisés. Il faut cependant tenir compte de l'hétérogénéité des modalités d'évaluation, des dimensions de la théorie de l'esprit, dont la structure ne paraît pas unidimensionnelle.

Différents facteurs peuvent venir influencer et interférer avec les performances aux tests de théorie de l'esprit, dont les principaux étudiés sont la capacité cognitive générale (QI), différentes autres fonctions cognitives parmi lesquelles celles exécutives, mnésiques (mémoire de travail), mais également des facteurs liés à la pathologie explorée comme certains symptômes cliniques (la désorganisation et les symptômes négatifs dans la schizophrénie, par exemple), la durée et la phase (aiguë ou pas) d'évolution de la maladie, le contexte émotionnel, le traitement médicamenteux etc.

La capacité cognitive générale peut masquer un éventuel déficit d'inférence intentionnelle, alors qu'un faible QI peut contribuer, en plus de la maladie, à aggraver les performances (Doody et al., 1998).

Les médicaments psychotropes (antipsychotiques, par exemple), au même titre que le QI, peuvent influencer les compétences en ToM, sans expliquer le dysfonctionnement de la ToM.

L'évaluation des modifications de performances de théorie de l'esprit avec l'évolution d'une maladie soulève pose la question du lien entre la maladie et le dysfonctionnement de la théorie de l'esprit : s'agit-il d'une caractéristique trait ou état de la maladie respective. Or c'est précisément une des questions auxquelles les différents travaux réalisés dans les troubles schizophréniques et affectifs ont tenté d'y répondre.

En conclusion, les différentes dimensions de la ToM, les différentes méthodes d'évaluation ouvrent des perspectives d'exploration variées de cette compétence dans différents champs de la psychopathologie. Le prochain chapitre aborde la question essentielle des rapports qu'entretient la théorie de l'esprit avec les autres fonctions cognitives élémentaires, reflétant ainsi le problème de l'articulation entre les « hauts » et les « bas » niveaux de traitement cognitif, avec une focalisation particulière sur les fonctions exécutives, dont l'intrication avec la théorie de l'esprit fait souvent débat.

3.2 Théorie de l'esprit et fonctionnement exécutif

La cognition sociale établit des liens entre l'action et la perception, les représentations de soi et des autres, et se situe à l'interface du traitement émotionnel et cognitif, alors que la neurocognition est relativement neutre d'un point de vue affectif (Adolphs, 2003). Selon sa conceptualisation, la ToM apparaît comme une fonction cognitive de haut niveau, supposant une attribution de sens, un raisonnement, une interprétation. Ainsi, on peut concevoir qu'elle est en rapport étroit avec des fonctions cognitives plus élémentaires, comme celles impliquées dans la perception, dans le monitoring de l'action, dans l'exécution de l'action. Il est ainsi envisageable qu'il y ait un lien entre les troubles cognitifs de « bas niveau » (troubles du contrôle de l'action, p. ex.) rencontrés dans différentes conditions psychopathologiques comme les troubles schizophréniques, autistiques etc, et la théorie de l'esprit. La vision modulaire de la théorie de l'esprit permet de concevoir une atteinte isolée de cette compétence. La notion de théorie de l'esprit confère la possibilité d'étudier justement le lien entre des fonctions cognitives « simples », élémentaires, de « bas niveau », comme celles impliquées dans la perception, l'action, et des fonctions de « haut niveau » de traitement cognitif, comme la genèse des métareprésentations, l'élaboration du sens etc. Les fonctions simples comme la mémoire, le langage, l'inhibition améliorent la théorie de l'esprit, mais ne sont pas nécessairement impliquées dans l'attribution de croyances (Brune and Brune-Cohrs, 2006). Selon Baron-Cohen (Baron-Cohen, 1991) la ToM se développe progressivement, nécessitant des fonctions cognitives élémentaires qu'il identifie comme précurseurs de la ToM : le système détecteur de l'intentionnalité (Intentionality Detector), le système détecteur de la direction du regard (Eye Direction Detector) et le mécanisme d'attention partagée (Shared Attention Mechanism). Ces systèmes contribueraient à la mise en place de la capacité de métareprésentation, condition d'attribution d'un état mental à autrui ou soi-même.

La question de la spécificité du dysfonctionnement de la théorie de l'esprit a été abordée dans différentes études, en particulier de savoir si celui-ci s'encadre dans un déficit cognitif généralisé ou s'associe à des dysfonctions cognitives particulières, comme les dysfonctions exécutives, par exemple. Le lien entre état cognitif général, évalué par le test de QI, et la théorie de l'esprit a fait l'objet de différents travaux avec des résultats controversés. En fait, c'est la structure modulaire de la ToM qui est encore ouverte aux débats, de même que la question de son indépendance des autres fonctions

psychologiques, comme les fonctions exécutives (Perner and Lang, 1999). Il semble consensuel que la mémoire de travail est habituellement sollicitée par les tâches de ToM (Dennis et al., 2009), que le traitement émotionnel, affectif peut être impliqué dans certains tests (comme le Faux-Pas) (Shamay-Tsoory et al., 2005b), mais la question des FE est toujours objet de controverses.

Des études développementales, ont ainsi souligné le lien qui pourrait s'établir dès le jeune âge, comme chez l'enfant âgé de 2 - 3 ans, entre la ToM et les fonctions exécutives (Carlson et al., 2004a). Ceci est également valable chez des enfants plus grands, entre 3-4 ans, plus particulièrement pour la fonction exécutive d'inhibition que pour la fonction de planification (Carlson et al., 2004b). Chez des enfants en âge préscolaire, les performances exécutives individuelles prédisent les performances en ToM, ceci indépendamment de la culture des enfants (Sabbagh et al., 2006). Les fonctions exécutives (FE) pourraient être nécessaires à la mise en place et au développement de la ToM. Par ailleurs, avec l'âge, que ce soit les FE ou la ToM, elles ont une évolution similaire, déclinant de manière progressive (German and Hehman, 2006; Langenecker et al., 2004; Maylor et al., 2002).

Selon certains auteurs (Langdon et al., 2001) le déficit en ToM pourrait être sous-tendu par une dysfonction exécutive dans la population générale (saine) ou clinique (malades). En s'appuyant sur la théorie de la simulation et la perspective allocentrique, la naissance du concept de simulation allocentrique (Langdon and Coltheart, 2001) forme la base d'une théorie explicative du déficit en ToM. Ils considèrent que la mentalisation déficitaire chez l'adulte peut s'expliquer par un déficit de prise de perspective (visuelle et/ou cognitive).

Les fonctions exécutives représentent une catégorie de fonctions cognitives de « haut » niveau qui permettent à l'individu de planifier et exécuter des actions dirigées vers un but. Selon ces auteurs, la ToM nécessite la capacité de se désengager et inhiber une information saillante, afin de permettre à une information moins saillante, comme l'état mental d'autrui, d'être traitée ; de plus, elle imposerait également la capacité de manipuler des représentations de situations hypothétiques afin d'alimenter le raisonnement secondaire et la prédiction d'une situation, d'un comportement. Ces deux fonctions, de désengagement et de planification, peuvent être explorées par certains tests exécutifs connus, comme le Wisconsin Card Sorting Test, le Stroop, Trail Making Test B et, respectivement, le test de la Tour de Londres, Zoo Map. Une revue de la

littérature (Pickup, 2008) analyse 17 études faites chez les patients schizophrènes, dont les résultats trouvent une corrélation, dans une certaine mesure (65% des cas), entre la ToM et les fonctions exécutives (FE). Mais l'on retrouve une méthodologie adaptée à l'exploration de ce lien par des statistiques multivariées, seulement dans 8/17 études analysées. Elles confirment toutes qu'il existe un déficit dans les deux domaines, mais que la dysfonction ToM restait prédictive de la pathologie même quand la variable « fonctionnement exécutif » était contrôlée. Cette indépendance entre ToM et FE est étayée par les études en neuroimagerie fonctionnelle qui mettent en évidence la distinction des régions cérébrales impliquées de manière prépondérante dans les deux fonctions : rôle significatif du cortex préfrontal médial, surtout cingulaire antérieur, dans la ToM, et rôle du cortex préfrontal dorsolatéral, essentiellement impliqué dans les FE (Gallagher and Frith, 2003; Stone et al., 1998). Des études lésionnelles viennent éclairer davantage ce rapport entre FE et ToM (Channon and Crawford, 2000; Henry et al., 2006; Stuss et al., 2001), même si pas toujours de manière consensuelle, d'autres auteurs mettant en question ce lien (Fine et al., 2001). L'absence de réplification de résultats en faveur de la corrélation FE- ToM est constatée dans d'autres études (Channon and Crawford, 2000; Snowden et al., 2003) ; (Martin-Rodriguez and Leon-Carrion, 2010)

Néanmoins cette possible intrication entre les fonctions exécutives et ToM est mieux approchée par l'utilisation de tâches duelles. Ainsi on a pu mettre en évidence l'interférence de la mise à jour des informations avec des performances à des tests de théorie de l'esprit, l'effet étant plus marqué pour la ToM plus complexe, de 2^{ème} versus de 1^{er} ordre (McKinnon and Moscovitch, 2007). En adoptant cette approche méthodologique, Bull et al (Bull et al., 2008) ont confirmé l'implication des processus exécutifs dans des tâches ToM plus simples, comme la compréhension des émotions à partir des stimuli visuels, de même que pour des tâches plus complexes, qui nécessitent des perspectives différentes, l'inhibition des connaissances personnelles, la considération des croyances en lien avec le traitement des émotions et actions d'autrui. Ces études expérimentales confirment ainsi le lien entre FE et ToM retrouvé dans les études développementales, chez les enfants, de même que dans la population âgée (German and Hehman, 2006).

Parmi les différentes fonctions exécutives, comme l'inhibition (GoNoGo test), la flexibilité mentale (Switching test) et la mise à jour des informations (1-back task), seule l'inhibition paraît interférer particulièrement avec la ToM, lors d'une évaluation par the

Eyes Test en condition d'évaluation duelle FE- ToM (Bull et al., 2008). Une autre étude, chez des cérébrolésés, étaye l'absence d'association significative entre le déficit de flexibilité mentale et la ToM (détection de l'ironie et duperie)(Martin and McDonald, 2005).

Néanmoins ces paradigmes explorent les deux domaines, FE et ToM, de manière alternative, chacun avec un test spécifiquement dédié à la fonction respective et pas réellement en même temps. On peut effectivement imaginer modifier le paradigme en utilisant une « contextualisation » d'un test. La « contextualisation » impliquerait donc avoir recours de manière implicite à une fonction (ToM, par exemple) lors de l'exécution d'un test qui explore l'autre fonction (exécutive, p ex.). La construction d'un tel paradigme a été utilisée pour les travaux que nous avons réalisés en imagerie fonctionnelle, afin d'identifier la modulation qui peut exister entre les neurocircuits sous-tendant les deux fonctions.

Un autre facteur peut alimenter l'absence de cohérence dans les résultats de différentes études : la manière d'évaluer les deux fonctions. Effectivement, les tests de ToM pourraient ne pas être si « purs » et impliquer une composante exécutive (Leslie and Thaiss, 1992). Ceci pourrait en conséquence expliquer l'absence de dissociation entre les performances ToM et FE des individus étudiés. Par ailleurs les perturbations des FE et ToM pourraient être en fait une co-occurrence sans relation directe entre elles, hypothèse supportée par des travaux réalisés chez des patients cérébrolésés au niveau de l'hémisphère droit (Champagne-Lavau and Joanette, 2009). Par ailleurs, la ToM a une structure multidimensionnelle, ce qui permet de discuter une association à certaines fonctions exécutives de seulement certaines dimensions de la ToM. En tous cas, c'est ce que les résultats d'une étude effectuée chez les enfants autistes suggère, en proposant la distinction d'une partie cognitivo-linguistique, de « haut niveau » de la ToM, reliée aux fonctions de contrôle exécutif, et une partie fondamentale, comprenant les processus socio-perceptifs impliqués dans l'appréhension des informations sur l'état mental via les traits du visage, les yeux, la voix (Joseph and Tager-Flusberg, 2004).

Globalement, on peut affirmer que la littérature reste encore contradictoire et sans réponse consensuelle à ce sujet. Il est néanmoins évident que les deux fonctions (ToM et exécutives) ont un impact sur l'ajustement du comportement et donc sur les compétences sociales et le pronostic social. L'interaction ToM- FE prédit mieux le pronostic social que la ToM seule (dans une considération plus écologique des

différentes composantes cognitives qui peuvent interférer avec l'ajustement du comportement à la réalité et aux changements environnants), de la même manière que cela prédit mieux des déficits « pragmatiques » comme le langage non-littéral (Champagne-Lavau and Joannette, 2009). Cela explique l'intérêt que nous avons porté à cette intrication FE-ToM, qui devrait se refléter également au niveau des réseaux neuronaux qui sous-tendent les deux domaines cognitifs.

Dans le domaine de la pathologie, cette question est encore plus complexe, la symptomatologie clinique influençant les troubles ToM (Bora et al., 2008a). Cette clinique est néanmoins changeante en fonction de l'évolution de la maladie, de ses différentes phases, aiguës, intercritiques, de rémission. En considérant les troubles schizophréniques et bipolaires, caractérisés par des fluctuations symptomatiques durant l'évolution de la maladie, de même que par des dysfonctions neurocognitives de type exécutif, on a souhaité tout d'abord éclaircir la question des troubles de la théorie de l'esprit.

En conséquence, la partie suivante du manuscrit aborde la question du dysfonctionnement de la théorie de l'esprit dans les deux troubles – schizophréniques et bipolaires. En effet, la littérature abonde d'études concernant des travaux dans les troubles envahissants du développement, les troubles autistiques, ainsi que les troubles schizophréniques. De part les difficultés des compétences sociales et du pronostic social dans les troubles bipolaires, il apparaît légitime de s'interroger sur un dysfonctionnement de la théorie de l'esprit dans cette pathologie également. Par contre, cette question fait l'objet d'un nombre limité de travaux jusqu'à présent, dont les résultats peuvent être controversés de certains points de vue, et justifient ainsi l'intérêt qu'on a porté à l'évaluation comportementale de la théorie de l'esprit chez ses patients bipolaires.

3.3 La théorie de l'esprit dans les troubles schizophréniques

Nombreux travaux ont montré que les patients souffrant de schizophrénie présentent un déficit en théorie de l'esprit, en comparaison aux sujets contrôles sains et que ce déficit est plus accentué que celui constaté dans d'autres troubles psychiatriques, comme la dépression non-psychotique. L'approche expérimentale est multiple et différente, en particulier les tests utilisés, qui explorent ainsi la compréhension des

fausses croyances, des allusions (hints), des métaphores, de l'ironie, des intentions, des faux-pas, la capacité à faire semblant, à tromper, ...etc (Harrington et al., 2005). La complexité de ces épreuves est variable ; elles explorent aussi bien la théorie de l'esprit de 1^{er} et 2^{ème} ordre, les dernières étant plus subtiles, donc potentiellement plus discriminantes.

On distingue principalement deux modèles permettant de rendre compte de ce déficit en ToM : le modèle de Londres (Frith) et le modèle de Hardy-Baylé (Versailles).

Selon Frith et l'école de Londres, le déficit en théorie de l'esprit est un processus pathologique qui se manifeste précocement dans l'évolution de la schizophrénie, théoriquement présent dès le premier épisode, et dont l'intensité diminue après la régression des symptômes paranoïdes, en période de rémission (Pickup and Frith, 2001). Ce trouble s'intègre dans un modèle global d'anomalies de l'attribution et du contrôle de représentations complexes ; il est notamment évalué au moyen d'épreuves verbales (i.e. le test des fausses croyances). Frith et coll. (Frith, 2004) ont utilisé une classification clinique en fonction de son modèle, en distinguant quatre groupes de patients : le groupe des signes comportementaux positifs (incohérence du discours et de la pensée, incongruité des affects), le groupe des signes comportementaux négatifs (retrait social, pauvreté du discours, émoussement affectif, trouble de la volition), le groupe paranoïde (délire de persécution, délire de référence, hallucinations acoustico-verbales à la troisième personne) et le groupe présentant le syndrome de passivité (syndrome d'influence, de pensées imposées, hallucinations acoustico-verbales à la deuxième personne). Ainsi Frith a relié le déficit en théorie de l'esprit aux différents symptômes rencontrés dans la schizophrénie : l'avolition et plus généralement les troubles de l'action volontaire, recouvrant les symptômes négatifs et de désorganisation ; les perturbations du monitoring de soi, comme le délire d'influence (contrôle de soi par autrui), les hallucinations à la 3^{ème} personne (commentaires hallucinatoires) et les autres symptômes du syndrome de passivité ; les troubles du monitoring des pensées des autres, comme le délire persécutif, et de référence.

Pour Hardy-Baylé les troubles de la théorie de l'esprit seraient secondaires à une défaillance cognitive du traitement sémantique du contexte. Cette défaillance entraînerait, dans le cadre des interactions sociales, une difficulté, voire une incapacité, à inférer l'intention adéquate de l'interlocuteur, lors d'une ambiguïté de la situation sociale. Ce dysfonctionnement peut être exploré par des tests d'attribution d'intentions

via une modalité non verbale et serait lié à la dimension de désorganisation (Sarfati et al., 1999). La classification clinique utilisée dans ce modèle s'appuie sur la TLC d'Andreasen qui évalue l'importance des troubles de la pensée (Andreasen, 1979a, b) et donc de cette dimension de désorganisation du langage et de la pensée.

3.3.1 Théorie de l'esprit et symptomatologie clinique dans la schizophrénie

Alors que l'existence du déficit en ToM dans la schizophrénie est unanimement reconnu, le rapport entre ce déficit et la symptomatologie clinique, selon les deux modèles, apparaît controversé, car ils aboutissent à des résultats différents. Ainsi, selon Frith et coll. (Corcoran et al., 1995; Frith and Corcoran, 1996; Pickup and Frith, 2001) les patients présentant le plus de symptômes comportementaux (behavioral signs) sont ceux qui ont les performances les plus basses aux tests de ToM (compréhension de sous-entendus, attribution de fausses croyances et comportements trompeurs). Par ailleurs, selon le modèle de Hardy-Baylé et Sarfati (Sarfati and Hardy-Bayle, 1999) on pointe un résultat similaire, concernant les patients souffrant d'un haut niveau psychopathologique général et, surtout, de désorganisation - qui avaient, donc, les performances les plus détériorées. Le lien avec la dimension de désorganisation a été conforté par des travaux plus récents, qui ont également souligné le faible lien avec les symptômes négatifs et absent avec les symptômes positifs (Abdel-Hamid et al., 2009). Mais une différence entre ces modèles explicatifs concerne les patients de type paranoïde, qui ont soit un moindre déficit que les autres (Corcoran et al., 1995), soit pas de déficit du tout (Sarfati et al., 1997). Les patients paranoïdes pourraient compenser leurs difficultés de théorie de l'esprit par les compétences de résolution de problèmes sociaux complexes, même si le niveau cognitif global, reflété par le QI, ne permet pas d'expliquer les résultats. Au total, des arguments empiriques sont venus étayer soit l'un soit l'autre des deux modèles (Brune, 2005).

Dans le cas du délire, le déficit en ToM permet un regard physiopathologique nouveau, intégratif, en prenant en considération les styles attributifs, qu'il modifierait, en empêchant la tendance d'attribution situationnelle (Bentall et al., 2001). Le style d'attribution représente la manière d'expliquer les causes des événements négatifs ou positifs qui émaillent la vie. En général, les personnes s'attribuent à elles-mêmes les raisons des événements positifs, alors que les événements négatifs sont attribués à des

causes extérieures, à autrui. Le style attributif a fait l'objet de recherches dans la schizophrénie concernant surtout le délire persécutif ou paranoïde. Dans ces cas, l'attribution des événements négatifs se focalise sur des personnes plutôt que des situations, style attributif connu comme le « biais de personnalisation » (Bentall et al., 2001). Ce style peut ainsi alimenter une estime de soi, compte tenu que les intentions et les éléments sociaux négatifs sont attribués à autrui, à « l'extérieur ». En conséquence, on assiste à une sur-perception négative d'autrui, qui n'est pas corrigée dans le cadre de la paranoïa ou d'un délire persécutoire par les infirmations de la responsabilité ou culpabilité des autres. Ceci conduit ainsi à des croyances délirantes persécutrices, paranoïdes. Le déficit en théorie de l'esprit peut y contribuer, en favorisant les attributions à des personnes extérieures, selon Randall et collaborateurs (Randall et al., 2003). Il existe certainement d'autres mécanismes contributifs à la genèse des idées délirantes paranoïdes, comme des biais de raisonnement de type « saut aux conclusions » (« jumping to conclusions »), représentant le jugement ou la décision pris avant d'avoir l'intégralité des informations, ou alors un « biais de confirmation », lorsque l'individu recherche plutôt la confirmation d'une croyance que des preuves contraires. Ces biais de raisonnement interfèrent avec des traitements émotionnels et des expériences « anormales » conduisant ainsi à l'émergence des idées délirantes (Freeman, 2007).

Globalement, l'interférence des symptômes cliniques, même à un niveau résiduel durant les phases de stabilisation/ rémission de la schizophrénie, avec l'identification d'un déficit ToM est probable (tableau 3). Ceux-ci pourraient influencer l'amplitude du déficit ToM, qui serait plus importante en ce qui concerne les niveaux plus complexes de ToM (explorés avec des tests comme le Faux-Pas, d'ironie) par rapport à des niveaux plus basiques de ToM (explorés avec les tests de fausses croyances) (Bora et al., 2009b). A plusieurs reprises ce déficit a pu être confronté au lien avec des déficits neurocognitifs, comme la mémoire de travail (Bora et al., 2008a), les fonctions exécutives ou le niveau cognitif général.

3.3.2 Théorie de l'esprit et neurocognition dans la schizophrénie

Le déficit en ToM est indépendant de la condition du patient (hospitalisé ou pas) et ne peut pas être expliqué par un déficit cognitif général ou des dysfonctions attentionnelles,

de flexibilité mentale, mnésiques (Ba et al., 2008; Lee et al., 2004). La classique question des rapports entre la ToM et la neurocognition a été abordée par certains auteurs de manière plus nuancée chez des patients psychotiques incluant des degrés variés de vulnérabilité à la psychose (patients psychotiques avérés, sujets avec un risque familial de psychose, des sujets « prodromiques » avec un risque psychométrique élevé) ; les résultats ont permis de renforcer l'hypothèse d'une indépendance entre les domaines de la cognition sociale et ceux de la neurocognition au regard de la vulnérabilité à la psychose (van Hooren et al., 2008). Ces rapports ToM – neurocognition pourraient être différents aux stades de début de la maladie (après un premier épisode psychotique aigu), quand certains auteurs retrouvent un impact modéré des déficits neurocognitifs (raisonnement, mémoire verbale, QI verbal) sur les performances ToM (Koelkebeck et al., 2010). Le déficit cognitif général pré-morbide (QI), se traduisant par des difficultés d'apprentissage, pourrait aggraver le déficit en ToM lié à la psychose, par un effet « cumulatif » (Doody et al., 1998). Ces résultats étayaient l'hypothèse selon laquelle un déficit plus spécifique, de mentalisation, conduirait les patients à recourir à des compétences cognitives plus générales dans la relation à l'autre et dans la détection de l'état mental d'autrui, rendant ainsi la ToM corrélée au QI dans certaines conditions d'évaluation et cliniques. Par ailleurs, le QI peut avoir un impact sur les performances des sujets aux tâches « contrôle », non mentalistes (Doody et al., 1998), en diminuant leur performances, et donc mettant en question le contraste avec les performances de mentalisation.

La discussion des liens entre ToM et les autres fonctions cognitives, qui sont caractérisées par une certaine fluctuation avec les phases de la maladie, n'est pas close à ce jour, compte tenu des différentes variables confondantes dans les études disponibles. Par ailleurs, elle suscite inévitablement la question de la variabilité du déficit de la ToM avec l'évolution de la schizophrénie.

3.3.3 Théorie de l'esprit – marqueur trait ou marqueur d'état de la schizophrénie

Malgré la relative indépendance de la ToM par rapport à la neurocognition, le déficit en ToM suivrait néanmoins l'évolution clinique de la schizophrénie, avec une majoration lors des recrudescences aiguës et des performances proches de la normale lors des

phases de rémission (Anselmetti et al., 2009; Corcoran et al., 1995; Pickup and Frith, 2001), suggérant donc que la ToM représente un **marqueur d'état** plutôt qu'un trait constant tout le long de la maladie. Ceci est néanmoins contredit par d'autres études (Tableau 3), dont une méta-analyse plus récente de 36 études, qui montre la persistance d'un déficit ToM durant la phase de rémission, même si d'intensité moins importante que durant les phases aiguës ; de plus, le niveau cognitif général (QI) contribuerait au déficit ToM seulement durant la rémission (Bora et al., 2009a). Ces autres résultats suggèrent donc le caractère **trait** du dysfonctionnement de la ToM dans la schizophrénie. Afin de mieux préciser cette question dans les études à venir, il apparaît ainsi essentiel de considérer dans le calcul du déficit ToM tant l'effet potentiel du QI que celui des symptômes résiduels qui peuvent émailler la phase de rémission et qui peuvent influencer la détection d'un dysfonctionnement ToM ainsi que son amplitude. Le dysfonctionnement de la ToM serait présent dès les phases précoces, initiales de la maladie (Kettle et al., 2008) et même après la rémission du premier épisode psychotique aigu. Selon Frith (Frith, 1992), la ToM se développerait normalement avant le premier épisode psychotique aigu chez les patients schizophrènes, qui deviennent déficitaires par la suite, en contraste avec les patients autistes qui n'arrivent même pas à acquérir cette capacité. La variabilité de la ToM avec la phase aiguë ou en rémission de la schizophrénie débutante est également retrouvée, mais le lien entre le déficit en ToM et des symptômes positifs est encore controversé, dépendant de la complexité et la charge cognitive de la méthodologie utilisée (Inoue et al., 2006a; Koelkebeck et al., 2010). Ces arguments alimentent néanmoins le débat sur la valeur de marqueur d'état ou trait - ou les deux à la fois - du déficit de la ToM, qui ne paraît pas tranché à ce jour.

Tableau 3 : Etudes du déficit en théorie de l'esprit des sujets schizophrènes en rémission (inspiré de Bora et al, 2009)

Etude	Échantillon	Appariement	Tests ToM	Critères rémission	Mesures cognitives	Outcome
(Corcoran et al., 1995)	8 SZ 30 C		Hinting	Asymptomatique	QI = 0,66 ES C > SZ	Pas différence ES = 0,06
(Frith and Corcoran, 1996)	9 SZ		FC1, FC2	Asymptomatique	QI appariés	Pas différence
(Pickup and Frith, 2001)	8 SZ 35 C	Education Plus d'hommes SZ	FC1, FC2	Asymptomatique - 12 ans	QI = 0,03 ES	Pas différence
(Herold et al., 2002)	20 Rem 20 C	Sexe, âge, éducation	FC1, FC2 Ironie	PANSS + <3 PANSS - < 4		SZ déficitaires
(Janssen et al., 2003)	43 SZ /SA 43 C	Sexe, âge, éducation	FC1, Hinting		QI = 0,69 ES C > SZ M, MT, FE,	SZ déficitaires Déficit cog y contribue peu
(Randall et al., 2003)	14 SZ 18 C	Sexe, âge	FC1, FC2	Absence délire	QI = 0,3 ES C > SZ	SZ déficitaires ES : FC1 > FC2
(Kelemen et al., 2005)	17 SZ 30 C		Eyes test	BPRS + absence BPRS - < 3		SZ déficitaires
(Inoue et al., 2006a)	30 SZ 30 C	Sexe,, âge, éducation	FC1, FC2, FC-seq	1 ^{er} épisode en rémission	QI = 0,1 ES C > SZ	SZ déficitaires
(Martino et al., 2007)	29 SZ 22 C	Age, éducation	Faux-pas	Stable pdt 4 mois	QI = 0,45 ES C > SZ M, FE, PD	SZ déficitaires+ même si correction pour QI et M Corrélation avec s. négatifs
(Pousa et al., 2008)	61 SZ 51 C	Sexe, âge, éducation	FC1, FC2, FC-seq	Asymptomatique > 3 mois	QI = 0,27 ES C > SZ	SZ avec s+ uniquement = déficitaires
(Bora et al., 2008a)	91 SZ 55 C	Sexe, éducation	Hinting, Eyes	Stable > 4 mois 1/3 patients = Asymptomatique (PANSS - < 4 PANNS+ < 3)	MT, FE	SZ déficitaires Déficit MT interfère avec déficit ToM chez SZ asymptomatique
(Mo et al., 2008)	29 SZ 22 C	Sexe, âge	FC1, FC2 Ironie	Asymptomatique > 2 sem Déficit QI (ES = 1,74)	QI = 1,8 ES C > SZ	ES : ironie > FC1, FC2

M= mémoire, MT = mémoire de travail ; FE = fonctions exécutives ; FC = fausses croyances (1,2 – 1^{er} ordre, 2^{ème} ordre) ; ES = taille de l'effet; SZ = schizophrènes ; C = contrôles sains ; PD = prise de décision

3.3.4 Théorie de l'esprit et traitement médicamenteux dans la schizophrénie

Compte tenu des variations d'intensité du déficit de la ToM en fonction des phases de la maladie, il apparaît judicieux de se poser la question de l'impact des traitements (psychotropes) sur les compétences cognitives sociales du patient schizophrène, compte tenu qu'ils représentent un facteur primordial dans l'obtention de la rémission des symptômes aigus et que leur prescription est poursuivie de manière longitudinale tout le long de la maladie. Un regard longitudinal porté sur l'évolution des capacités de théorie de l'esprit en parallèle avec celle de la clinique dans un groupe de patients qui commençaient un traitement, a relevé leurs variations, plus marquées durant les premières deux semaines de traitement, mais sans constater d'association entre les deux (Mizrahi et al., 2007). Ceci suggère que, même si ToM et symptômes psychotiques peuvent être reliés, le traitement antipsychotique a un impact indépendant sur chaque dimension, suggérant un possible substratum neurobiologique différent. Cette observation est étayée par une autre étude qui aborde la question du lien entre le système dopaminergique et la ToM en s'appuyant sur des résultats obtenus chez des patients parkinsoniens à des phases d'évolution différentes, donc à des degrés variés d'atteinte du système dopaminergique. Ceci a montré que ce système neurotransmetteur, en particulier les voies nigrostriatale ou mésolimbique, ne semble pas impliqué dans la modulation de la théorie de l'esprit (Peron et al., 2009). Or les antipsychotiques pourraient exercer leur rôle thérapeutique surtout à ces niveaux neuronaux. Cette observation ne vient pas contredire néanmoins le lien développemental qui peut exister entre la dopamine, le développement du cortex préfrontal médial, réputé pour son implication dans la ToM, et le développement des capacités de ToM chez les enfants préscolaires (entre 3-5 ans) (Lackner et al., 2010). L'impact des prises en charge autres que médicamenteuses, comme les thérapies cognitivo-comportementales, les programmes de réhabilitation psychosociale et de remédiation cognitive – dont des programmes d'entraînement métacognitif, peuvent

avoir un impact favorable sur la ToM, qui est d'ailleurs recherché, mais celles-ci sont encore à la phase d'évaluation dans des études spécifiques (Aghotor et al., 2010; Horan et al., 2009; Moritz and Woodward, 2007; Penn et al., 2007).

3.3.5 Théorie de l'esprit : endophénotype et spécificité dans la schizophrénie

Selon une majorité des études sur le sujet, le déficit de la ToM semble constaté aussi chez des **apparentés** de 1^{er} degré des patients schizophrènes, qui ont un score de schizotypie élevé (Bora et al., 2009b). Les parents non-malades (non-psychotiques) des sujets schizophrènes présentent aussi un déficit de la ToM (épreuve de séquençage d'images, de faux-pas social, Reading the Mind in the Eyes), mais qui ne corrèle pas avec l'évaluation neurocognitive et cognitive générale (Anselmetti et al., 2009; de Achaval et al., 2009). De plus, ce déficit est similaire, mais pas identique à celui des patients mêmes : les deux présentent des difficultés dans la détection du faux-pas, mais seuls les parents ont de moins bonnes performances au Reading the Mind in the Eyes (lecture de l'esprit dans le regard).

Certains traits de schizotypie, comme l'anhédonie sociale, sont corrélés à des performances ToM déficitaires (Monestes et al., 2008). Une autre dimension schizotypique, celle de propension psychotique, est associée à une tendance à percevoir un sens, une intention dans le hasard, dans une condition neutre, donc à faire des inférences excessives (apophénie) (Fyfe et al., 2008). Cette capacité de sur-mentaliser (« over-mentalizing ») peut être sous-tendue par un style cognitif particulier, hyper-associatif, représentant l'exacerbation de la tendance normale d'attribution d'un état mental à autrui, plutôt qu'un dysfonctionnement dans l'évaluation de la causalité. D'autres traits schizotypiques, comme le retrait social, l'anxiété sociale, l'émoussement affectif, ont également influencé les performances de ToM (Irani et al., 2006). La différence avec d'autres études, qui ne confirment pas cette relation ToM - schizotypie (Jahshan and Sergi, 2007), peut résider dans les instruments utilisés et l'évaluation globale ou partielle (focalisée sur des traits) de la schizotypie ; de plus, on peut spéculer que seuls certains traits schizotypiques, sus-mentionnés, et pas leur globalité, seraient impliqués dans la dysfonction de la ToM. Au sein des apparentés des patients schizophrènes, de manière similaire aux patients, on peut discuter le rôle contributif des

symptômes résiduels (Marjoram et al., 2006) et des déficits cognitifs (QI) (Kelemen et al., 2004) dans le déficit ToM. La médiation des troubles ToM chez les parents sains des sujets schizophrènes par le niveau cognitif général (QI) traduirait une stratégie compensatrice lors de l'exécution des tâches ToM (Pentaraki, 2008).

Globalement, les résultats des études portant sur la schizotypie confirment l'existence d'une dysfonction ToM et alimentent ainsi l'hypothèse que le déficit ToM pourrait représenter un endophénotype pour la schizophrénie.

La question de la **spécificité** du trouble de théorie de l'esprit à la schizophrénie a été étudiée dès les premiers travaux sur la ToM, en comparant ces patients à des patients dépressifs, maniaques, autistes : dans la schizophrénie, le déficit en ToM s'est avéré inférieur à celui trouvé dans l'autisme, mais supérieur à celui constaté dans la dépression ou la manie (Corcoran et al., 1995; Drury et al., 1998; Pickup and Frith, 2001; Sarfati and Hardy-Bayle, 1999).

Les troubles psychotiques non-schizophréniques présentent des déficits ToM intermédiaires entre les troubles schizophréniques et affectifs (Bonshtein et al., 2006). Mais le déficit de la ToM est plus important dans la schizophrénie que dans les troubles schizo-affectifs (Drury et al., 1998; Fiszdon et al., 2007), ce résultat ne pouvant pas être rattaché à une probable différence en terme neurocognitif, car sur ce plan, les performances sont similaires. Des résultats similaires sont retrouvés lors d'une comparaison avec des troubles affectifs psychotiques, la dimension psychotique positive (hallucinations, délire) et pas négative étant liée aux performances déficitaires en ToM (Marjoram et al., 2005).

Globalement, ces différents résultats indiquent donc l'absence de spécificité des perturbations de la ToM à la schizophrénie, celles-ci pouvant être rencontrées dans d'autres pathologies. A ce jour, les travaux ciblant l'étude de la ToM dans les troubles affectifs, notamment bipolaires, sont peu nombreux, malgré la place que la cognition sociale peut occuper dans l'explication du devenir de ces patients, particulièrement en contraste avec les patients schizophrènes. Ce domaine de recherche encore peu exploré a constitué l'objet d'étude de notre travail présenté dans le prochain paragraphe.

4. Etude 1 : Etude de la théorie de l'esprit dans les troubles bipolaires

4.1 Introduction

En contraste avec la schizophrénie, dans les troubles affectifs, la théorie de l'esprit reste un domaine de recherche encore peu et insuffisamment exploré. Pourtant, des travaux plus récents ont permis de souligner le caractère péjoratif de l'évolution de la maladie sur le plan fonctionnel, neurocognitif, de l'autonomie, des relations sociales (Sanchez-Moreno et al., 2009) qui s'étendent, avec une intensité différente, des phases aiguës à la phase intercritique des troubles bipolaires.

Sur un plan clinique, les troubles de la pensée, tant du contenu, que de la forme, peuvent être rencontrés dans les troubles bipolaires, suggérant ainsi l'existence potentielle d'un dysfonctionnement de la théorie de l'esprit. La première étude centrée sur les troubles affectifs n'a pas permis de conclure à une différence par rapport aux sujets sains concernant la capacité d'apprécier l'état mental d'autrui (Doody et al., 1998). En distinguant les phases de la maladie, Kerr et al. ont trouvé une altération de la théorie de l'esprit chez les sujets en phase aiguë, qu'elle soit dépressive ou maniaque, mais pas lors de la phase de rémission, intercritique (Kerr et al., 2003). Ces résultats ont été partiellement répliqués dans d'autres études, avec des tâches différentes, qui concluent à la persistance d'un déficit ToM lors de la phase de rémission d'un épisode dépressif, unipolaire ou bipolaire, indépendamment de la durée de la maladie, mais ce déficit concerne uniquement le niveau plus complexe de ToM de second ordre (Inoue et al., 2004). De plus, ce déficit ToM peut représenter un facteur pronostique dont il faut en tenir compte, car il peut aggraver le risque de rechute thymique dans les troubles affectifs (Inoue et al., 2006b). Néanmoins, dans ces études, on n'a pas exploré le lien entre ces difficultés de ToM et d'autres dysfonctions cognitives éventuelles, touchant la mémoire de travail, l'attention ou des fonctions exécutives spécifiques.

Alors que les données de la littérature (tableau 4) s'accordent à montrer un dysfonctionnement de la ToM pendant les épisodes thymiques, elles ne sont pas consensuelles sur la persistance d'un trouble ToM durant les phases intercritiques, euthymiques, au-delà des phases aiguës. Plusieurs facteurs peuvent interférer avec la ToM et son évaluation, parmi lesquels les dysfonctions neurocognitives, le niveau symptomatique intercritique résiduel, la précocité du début de la maladie, le nombre de décompensations maniques, les antécédents de symptômes psychotiques. La méthode utilisée pour mettre en évidence les perturbations de la ToM est également essentielle.

Tableau 4 – Etudes du déficit en théorie de l'esprit des sujets bipolaires

Etude	Échantillon	Appariement	Tests ToM	Critères rémission	Mesures cognitives	Résultats
(Doody et al., 1998)	12 D psy 20 C	Patients : plus âgés, plus de femmes	FC1, FC2	Sympto	QI = 0,08 ES C > patients	Pas de déficit Mais ES = 0,92 pour les FC2
(Sarfati and Hardy-Bayle, 1999)	10 M bp 15 C	Patients : plus âgés, plus d'hommes	CIT	Sympto	QI = 0,15 ES C > patients	Pas différence Mais ES = 1,02
(Inoue et al., 2004)	16 D bp 50 C		FC1, FC2 ; FC- séq	Sympto	QI = 0,44 ES C > patients	Déficit ToM
(Kerr et al., 2003)	20 M bp 15 D bp 13 BP eu 15 C	Sexe	FC1, FC2	Sympto + Rémission	Groupe BP eu : QI plus élevé = 0,4 ES > C	Déficit seulement chez Mbp et D bp
(Bora et al., 2005)	43 BP eu 30 C	Sexe, âge, éducation	Hinting Eyes	Rémission HAMD < 7 YMRS < 6	M, FE, Attention Vitesse psychomot	Déficit 2 ToM Pas significatif si correction pour déficit FE
(Oley et al., 2005)	15 BP eu 13 C	Sexe, âge	Histoires Bandes dessinées	Rémission HAMD < 12 YMRS < 12	QI	Déficit seul ToM verbale ToM corrélée à FE
(Marjoram et al., 2005)	15 Tr Aff psy 15 C	Patients : plus âgés, plus de femmes	Hinting	Sympto	QI = 0,4 ES C > patients	Pas de déficit ToM corrélée sympto positive
(Bonshtein et al., 2006)	24 D ou M bp 7 NOS psychot 22 C	Patients : plus d'hommes	FC, CIT	Sympto	QI C > patients	Déficit seul FC2 pour M,D et NOS
(Schenkel et al., 2008)	26 pediatriq bp 20 C	Age, sexe	Hinting Histoires affectives	Sympto	QI = 0,5 ES C > patients	Déficit ToM
(Lahera et al., 2008)	75 BP eu 48 C		Happé test	Rémission Atcd psy		Déficit ToM Atcd psy pas effet
(Montag et al., 2009)	29 BP eu 29 C	âge, sexe, QI verbal	Movie « MASC »	Rémission HAMD 21 < 14 YMRS < 5	QI = 0,27 ES C > SZ	Déficit ToM
(Shamay-Tsoory et al., 2009)	19 BP eu 20 C	Age, sexe éducation,	Empathie – ToM Cog et affective	Rémission HAMD < 9 YMRS < 7	FE (flexibilité, planification)	Déficit ToM /empathie cognitive Corrélé au déficit flexibilité

Tableau 4 - Abréviations : (M bp = sujets bipolaires en phase maniaque ; D bp = sujets bipolaires en phase dépressive ; BP eu = sujets bipolaires en phase euthymique ; psychot = psychotique ; Tr Aff = troubles affectifs ; C = sujets contrôles, sains ; FC1, FC2 = tests de fausses croyances de 1^{er} ordre, respectivement de 2^{ème} ordre ; CIT= character intention task ; sympto = sujets symptomatiques ; ES = taille de l'effet ; M = mémoire ; FE = fonctions exécutives ; Atcd psy = antécédents de symptômes psychotiques)

Globalement les tests de ToM nécessitant des inférences basiques (fausses croyances de 1^{er} ordre) échouent de mettre en évidence des différences avec les sujets sains, surtout lors de la phase euthymique.

L'étude comportementale présentée dans la partie suivante de ce chapitre a pour but d'évaluer la théorie de l'esprit chez des patients bipolaires, en phase euthymique stricte, en comparaison avec un groupe de sujets contrôles, sains. Afin d'améliorer la méthodologie utilisée dans les études antérieures, on a rendu les critères d'inclusion, notamment de rémission clinique et de stabilité de cette rémission plus restrictifs. Les tests utilisés ont permis d'évaluer la ToM dans une approche plus globale, en considérant les principales modalités d'interaction sociale qui sont représentées par la modalité verbale et non-verbale, perceptive. Le choix des tests s'est orienté vers des tâches explorant un niveau complexe de ToM - le test des « Faux-Pas » et le « Reading the Mind in the Eyes », plus à même de discriminer des difficultés plus subtiles de compréhension et interprétation des états mentaux dans des situations s'approchant des situations sociales qu'on peut rencontrer au quotidien, dans la vie « réelle ». Compte tenu de la construction multidimensionnelle de la ToM, la méthode utilisée a visé aussi l'évaluation des dimensions cognitive et affective de la ToM.

Le test de détection du **Faux-Pas** social est encore plus complexe que la tâche de compréhension du sens métaphorique ou ironique, ou alors la compréhension des blagues et mensonges (Brune and Brune-Cohrs, 2006). Il évalue la capacité du sujet à comprendre, dans une histoire, une situation d'interaction sociale entre deux personnages caractérisée par une inadéquation sociale, un faux-pas réalisé par l'un d'entre eux (annexes). Le faux-pas est commis lorsque quelqu'un dit quelque chose qu'il n'aurait pas du dire, qui risque de blesser ou irriter l'autre, sans réaliser l'erreur commise, donc sans mauvaise intentionnalité. La compréhension du faux-pas nécessite une ToM avancée, suffisamment complexe, car elle nécessite la représentation simultanée de deux états mentaux : la perspective de celui qui fait le faux-pas et celle du personnage qui subit le faux-pas, en étant « blessé » ou irrité par ceci. Cette compétence

ne serait acquise et le test correctement appréhendé, selon Baron-Cohen, qu'après l'âge de 9-11 ans (Baron-Cohen et al., 1999).

Les performances au test de Faux-Pas sont influencées par l'intégrité des fonctions frontales, la lésion du lobe frontal pouvant rendre compte de 86% de la variance (Martin-Rodriguez and Leon-Carrion, 2010). Ce test nécessite également des fonctions exécutives ainsi que des capacités de traitement de l'information affective, comme le suggèrent des études chez des patients cérébrolésés (Bird et al., 2004; Shamay-Tsoory et al., 2003). Ainsi, le test de Faux-Pas explore tant la dimension cognitive, qu'affective de la ToM. Effectivement les questions de théorie de l'esprit explorent la détection du faux-pas ainsi que la compréhension de l'état émotionnel du personnage « blessé ». Donc le sujet doit, d'un côté, comprendre qu'il y a une différence entre l'état cognitif, la connaissance du personnage qui parle (ToM cognitive) et l'état cognitif de l'interlocuteur, ainsi que, de l'autre côté, apprécier l'impact émotionnel sur ce dernier personnage de l'affirmation du premier personnage (ToM affective). Le test comprend dix histoires avec un Faux-Pas (qui évaluent donc les compétences de théorie d'esprit) et dix histoires « contrôle » qui ne comprennent pas de Faux-Pas. Toutes les histoires comprennent des questions « contrôle » qui évaluent la compréhension basique de l'histoire, via des questions qui ne nécessitent pas d'inférence d'intentions etc. (voir questions dans l'article).

Le test de **Reading the Mind in the Eyes** (version révisée) utilise la modalité non-verbale dans l'exploration de la ToM (Baron-Cohen et al., 2001). Il est constitué de 36 images de l'étage facial comprenant les yeux, le regard exprimant différents états d'esprit émotionnels. Le sujet doit choisir une des quatre propositions qui lui sont faites afin de décrire de manière la plus adaptée l'état mental (ressenti) du personnage exposé. Selon Baron-Cohen, l'individu doit comparer, à un niveau inconscient, rapide, automatique, le regard illustré dans le test avec des expressions de regard stockées dans la mémoire et constatées lors de certains états mentaux, afin de juger et choisir le terme exprimant au mieux l'état mental illustré dans le test. Plus exactement ce test évalue l'attribution d'un état mental, mais ne nécessite pas d'inférence supplémentaire, notamment sur le contenu de cet état mental et sa justification (exemple : on attribue une émotion à un regard, sans juger du lien potentiel entre cette émotion et un éventuel évènement de vie). Afin de limiter l'implication de la mémoire de travail, la liste explicative des termes utilisés pour décrire l'état mental reste à la disposition de

l'individu évalué pendant toute la durée du test. Comme tâche contrôle, il a été proposé d'utiliser la reconnaissance faciale du sexe du personnage illustré. Les performances au test sont indépendantes du QI, suggérant l'indépendance des compétences explorées du niveau cognitif général (non-social).

Les troubles bipolaires sont également caractérisés par des dysfonctions neurocognitives qui persistent durant la phase intercritique (revue dans (Bora et al., 2008b). De plus, vu le débat encore controversé sur les liens entre les fonctions neurocognitives et la ToM, il était essentiel d'évaluer dans notre étude les fonctions neurocognitives exécutives, ainsi que le niveau cognitif général afin d'étudier leurs corrélations avec les performances ToM.

Ce travail a été soumis à « Bipolar Disorders » et nous incluons le manuscrit dans la section suivante

4.2. Etude 1 :

Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients: to be or not to be impaired

Polosan M.^{1CA}, Baciú M.², Fredembach B.¹, Lhommée E.¹, Perrone M.²,
Segebarth C.³, Bougerol T.¹

¹ Pôle de Psychiatrie et Neurologie, CHU Grenoble, France

² Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, UMR CNRS 5105
Université Pierre Mendès-France, Grenoble, France

³ Equipe "Neuro-imagerie Fonctionnelle et Métabolique" Grenoble Institut de
Neurosciences, France

CA, Corresponding Author:

Dr Mircea Polosan

Address: Pôle de Psychiatrie et Neurologie, CHU Grenoble

BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09, France

Email: MPolosan@chu-grenoble.fr

Tél : 00 33-4 76 76 53 83

Fax : 00 33-4 76 76 52 25

Total number of words : 6981

Abstract

BACKGROUND: Patients with bipolar disorder (BD) show impaired social outcome that might be related to the deficit of theory of mind (ToM) function. It is broadly accepted that ToM deficit characterizes the acute phase of BD but little is known about its impairment during the euthymic periods. Furthermore, the correlation between ToM impairment, clinical symptoms and the overall cognitive functioning is not clearly established in BD patients.

AIM: This study aims to assess the emotional (“what other feels”) and the cognitive (“what other thinks/intends to do”) components of ToM in euthymic BD patients.

METHODS: Eighteen euthymic BD outpatients and 18 matched healthy subjects were examined using two ToM tests. One explored the emotional and the cognitive ToM components in verbal modality (“Faux Pas” test) and the other one explored the cognitive ToM component (“Reading the Mind in the Eyes” test) in non-verbal modality. The performances have been statistically analyzed and two objectives have been followed: (a) detect the impairment of the cognitive and emotional ToM components and (b) assess possible impairment and the correlation to ToM function of other cognitive functions (sustained attention, verbal fluency, executive functions) in BD patients with respect to healthy participants.

RESULTS AND CONCLUSION: Our results showed that euthymic BD patients presented ToM dysfunction. Moreover, only the cognitive ToM component has been altered with an excessive mental state inference (overmentalizing). This ToM dysfunction was not related to the neurocognitive deficit, but to the number of past hyperthymic episodes. These results additionally suggest that ToM dysfunction is related to the bipolar disorder course.

Key words: Theory of Mind, bipolar disorder, euthymic, faux pas, reading the mind in the eyes, overmentalizing.

Introduction

A fundamental characteristic of the human being is the ability to interact with other congener members and to establish social interactions. These interactions reshape the structure and regulate the brain functions during the life span (see (1). Social interactions mostly rely on social intelligence defined as the result of multiple sensory, cognitive, emotional and motor processes (2). Overall, the social intelligence is broadly based on cognitive functioning (executive functions, verbal and nonverbal memory, speed processing). A specific social cognitive function is the Theory of Mind (ToM), which is the ability to make inferences about the mental and emotional states of other individuals (intentions, emotions and actions) (3), (4). In general, the ToM ability is closely related to executive functions and specifically to inhibitory control in a reciprocal inter-connection (5); (6,7). Moreover ToM function represents a highly evolved and complex psychological capacity with multidimensional structure. We can thus distinguish two components of ToM, the “emotional”/”affective” (ability to infer one’s emotional states) and the “cognitive” side (ability to infer one’s thoughts, intentions and other cognitive processes) (8,9). ToM ability seems to be particularly important to optimize and adjust the social behavior, according to various social interactions. The inability to adjust and adapt the behavior to social situations characterizes several mental disorders and among them, the bipolar disorder (BD). The BD is associated with significant impairment of several functioning domains such as occupational and leisure time, cognitive, interpersonal relationships and autonomy. Although the psycho-social deficit has been mostly mentioned during the acute phase (hyper and hypothymic

episodes) of BD, the euthymic phases would be also impaired (10). Moreover, this impairment has been detected since the very early/premorbid stages of the BD (11). The BD psychosocial impairment would be related to at least three factors: (a) the number of the previous affective episodes (acute phases), (b) the sub-syndromal depressive symptoms during euthymic phases (12) and (c) the cognitive dysfunctions observed in all the phases of the illness. The third factor, the cognitive deficit, represents the principal longitudinal predictor of BD functioning and evolution (13), (14,15). The cognitive deficit involves the impairment of several functions and among them, that of ToM ability which is involved in the impairment of social interactions.

ToM impairment seems to be correlated in BD patients, with the deficit of general cognition (general intelligence, as reflected by IQ tests) (16-18) and of executive functions (19,20). Moreover, the early onset of the illness and the number of manic relapses, correlate positively with the degree of ToM impairment (21,22). Another interfering factor in ToM is the history of psychotic symptoms (delusions, negative symptoms, thought disorder), which do not correlate in BD with the degree of ToM impairment (20) as they do in schizophrenia (23-27). The negative impact of positive psychotic symptoms (delusions and hallucinations) on ToM, has been demonstrated only in psychotic affective disorders (27). It has also been shown that psychotic symptoms in an affective disorder such as the unipolar depressive disorder are associated to poorer ToM performances, compared to non-psychotic depressed patients (28).

In BD patients, the ToM impairment interferes with clinical and social outcome (29) and increases the risk of recurrence of affective episodes. Growing evidence points the poor ToM performance during both depressive (hypo-thymic) and manic (hyper-thymic) episodes in pediatric (22) and adult (17) BD patients. During the remission euthymic BD

phase, the ToM function may be variable but recent evidence tends to prove the persistence of ToM deficit (20,21,30).

Overall, these studies, focused on BD patients, do not provide clear evidence on ToM evolution with the BD phases, namely if ToM impairment concerns only the acute thymic episodes or the euthymic phases, too, and which ToM components are involved. This topic should be clarified, as the characteristics of euthymic BD phases are, more than those of the acute episodes, the best marker predictors for the illness's evolution or relapse.

One explanation of the controversial results of ToM deficit in BD according to the illness phases may be the lack of considering all dimensions of ToM deficit (i.e. emotional, cognitive). In this context, the tasks would have not been sufficient to evaluate all these dimensions. Moreover, the ToM assessment should consider the two main social interaction modalities, language and perception.

The classical ToM tasks (basic inferences) such as "false beliefs" showed controversial results in BD patients (16,17,31). However, the use of more complex and difficult ToM tasks - such as "*Faux pas*" test, "*Movie for the Assessment of Social Cognition*", the *Hinting task* - provided more coherent results and showed ToM deficit in these patients (19,21,30). Actually, the first mentioned tests explore particularly the cognitive aspect of ToM, whereas the second category of more complex tasks evaluate both cognitive and emotional components of ToM in more ecological, "real-like" social situations and interactions. Consequently, it is essential to use tasks, which explore both the emotional and cognitive aspects of ToM.

For instance, a global assessment of these two dimensions could be provided by using the association of the "Faux-pas" (32,33) and the "Reading the Mind in the Eyes" test (known as "Eyes" test) (34). The "Faux pas" detection task explores in verbal (language)

modality, both affective and cognitive dimensions of ToM (35). The Eyes test explores in non-verbal (perceptive) modality the affective side of ToM deficit (34).

In the present study we examined euthymic BD patients in order to assess possible ToM dysfunction with respect to healthy subjects and furthermore, to identify the affective and/or the cognitive components of this ToM impairment. The “Faux pas” and the “Eyes” tests have been used. A secondary aim was to identify the impairment of executive functions such as mental flexibility, psychomotor speed, verbal fluency and mental reasoning and their correlation with ToM dysfunction.

Materials and Methods

a. Participants

Eighteen outpatients with euthymic bipolar disorder according to DSM IV criteria (Structured Clinical Interview for DSM-IV, (36) have been included in the study. The clinical symptoms have been assessed by using the Young Mania Rating Scale (YMRS, (37) and the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-21; (38). The patients were included during the remission phase defined by a stabilized clinical state for at least 2 months and clinical scores YMRS < 6; HDRS < 8. The patients task performance has been compared to those recorded in a group of eighteen healthy controls, matched with patients on demographical variables such as age, gender and global intelligence assessment (Table 1). Only subjects with intact reading-comprehension abilities have been included in the study. All participants were screened during structured interviews in order to exclude (a) DSM axis-I or axis-II comorbid disorders, excepted bipolar disorder for the patients group, (b) organic brain disease and (3) other major medical and neurological disorders. We evaluated and excluded all recent substance abuse

(M.I.N.I, (39). The local Ethic Committee of Grenoble Hospital approved the study and all participants provided written informed consent.

b. ToM Tests

Two tests have been used: the “Faux Pas” test to explore the affective and cognitive components and “Reading the Mind in the Eyes” (“Eyes” test to explore the affective dimension of ToM ability.

b.1. The “Faux Pas” (FP) test explores the ToM ability in social interaction by using the language (verbal) modality. The tested person should detect the “faux pas” in short stories, based on the description of a social situation by means of a dialogue between two characters. The “faux pas” is the inappropriateness of social behavior and is noticed when one of the characters gives an inappropriate reply (defined as something that he should not say, what hurts or insults the other character). Moreover, he is not aware or does not understand his error. The participant is asked to detect the “faux pas” based on the emotional reaction of the character who is supposed to feel hurt or insulted. The “Faux pas” test explores both affective and cognitive components of ToM ability as the participant should detect and understand simultaneously the emotional states and the intentions of both characters (32). The test has the form of 20 short stories that participants had to read without time limit and as many times as necessary for comprehension. Ten of them contain “faux pas” (“target stories”) and ten do not (“control stories”). In order to detect the Faux pas, the participants were asked the following question :

“Did someone say something she/he should not have said or that sounds awkward?” (“Faux pas” detection question). For each Faux pas correctly detected, the three following supplementary questions were asked:

- ***“Who said something she/he should not have said or that sounds awkward?”***
- ***“Why she/he should not have said it or why was it sounds awkward?”***
- ***“Why do you think she/he said that?”***

The next two questions aimed to investigate the “cognitive” (intention attribution) and the “emotional” (emotion attribution) components of ToM:

- ***“Did X know that Y ... ?”*** - “cognitive ToM component” question
- ***“How X felt about it ?”*** - “emotional ToM component” question

Two final control questions were asked in order to check the comprehension of the story.

Based on Stone’s scoring system (33) the performance for each question has been assessed as following: 1 point for each “*faux pas*” correctly identified (***correct hit***) and 2 points for “*non-faux pas*” correctly rejected (***correct reject***). Several sub-scores were calculated for “cognitive” and “affective” ToM components, respectively. The correct answer at each question provided 1 point, excepting control stories where the ToM question was quoted 2. The maximum possible score (meaning that ToM ability is not impaired) for all the ToM questions in the «target stories» was 60, calculated as following; FP60 =10 stories x 6 questions each x 1 point = 60). Maximum possible score for ToM questions in “control stories” was 20, calculated as following: FP20 =10 stories x 1 question each x 2 points (correct reject) = 20. Maximum possible score for the control questions was 40 (FP40 = overall 20 stories x 2 control questions each x 1 point = 40).

b.2. The “Reading the Mind in the Eyes, RME” (“Eyes”) test

This test is considered ToM test and evaluate the ability to infer the affective mental states of other persons in non-verbal (perceptual) modality (looking eyes). The test consists of 36 pictures of various emotional expressions of the eyes (Figure 1).

Rieuse

Troublée



Désirante

Persuadée

Figure 1.

Example of a figure used in the Reading the Mind in the Eyes Test

A French adaptation of the revised version of the RME has been used (40). For each picture, the participant was required to choose one (“target word”) among four words (emotion labels). The target word was the most appropriate word to describe what the

individual in the picture “feels” (34,41). Before performing the test, all participants were informed or remind about the meaning of words, by means of a glossary, which remains at the disposition of participants during the whole period of examination. The test was performed without time limit with a maximum score of 36. The control was a gender identification task in the same pictures. The “ToM score” has been calculated as the number of correct identifications of emotional states (maximum 36, meaning correct ToM ability). The “gender score” has been calculated as the number of correct identifications of the gender (maximum 36, meaning correct gender identification ability).

c. Clinical evaluation

The clinical assessment included the mood evaluation by HAMD and YMRS (37,38);. Demographical variables such as age, gender, education, as well as medical history and psychotic symptoms history have been recorded. As some evidence suggests that BD patients in euthymic phase show emotional hyper-reactivity (42), we further characterized the euthymic BD phase of the patients by using the *Affective Lability Scale* and the *Affective Intensity Measure* (43,44).

d. Neuropsychological assessment

A short battery of neurocognitive tests has been administered. The attention and concentration performances were assessed using the *Trail making test (part A)* (45). The cognitive status (global intelligence, IQ estimation) was measured by using *PM38* (46). The executive functions were assessed by using the modified version of the *Wisconsin Card Sorting Test* (47), the *Trail Making Test* (48) and the *Categorical and Literal Verbal fluency tasks* (49). The verbal fluency has been explored by using the timed *Generation of*

words starting with “P” letter and the timed *Generation of words belonging to “animal” category*.

Results

The performances values obtained for ToM and neuropsychological tests for BD patients and for control subjects have been compared by using t-tests. The correlations between behavioural performances and clinical variables have been calculated by using Spearman’s correlations. The *p value* has been considered significant for $p < .05$.

a. “Faux-Pas” test

No significant difference has been obtained between patients and controls, as the scores for correct hits and correct rejections, for emotion and intention attributions, as well as the comprehension scores, were equivalent (Table 1). Nevertheless, a tendency ($p = .067$) for “faux pas” detection suggesting an over-attribution (overmentalizing) of intentions (exaggeration of the cognitive ToM component), has been noticed in patients with respect to control, although the control stories did not contained “faux pas”.

b. “Reading the Mind in the Eyes” test:

No significant difference has been found between groups, neither for ToM nor for control condition (Table 1).

The history of psychotic symptoms did not interfere with ToM performances, neither at “Reading the Mind in the Eyes” nor at “Faux Pas” tests (Table 2).

	BD (n=18)		CTRL (n=18)		Statistical Value	P-value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.		
Faux Pas Stories (FP60)	49.7	9.5	50.5	8.8	-0.273	.8
Control Stories (FP20)	18.9	1.5	19.7	0.8	-1.891	.067
Control Questions (FP40)	39.7	0.5	39.8	0.7	-0.272	.8
RME	24.2	3.4	25.4	3.1	-1.123	.26

Table 1

Performances on ToM tasks (i.e. “Faux pas recognition test” –FP and “Reading the Mind in the Eyes” test -RME). Differential effects between the two groups are reported (Student Test). *Abbreviations:* BD = patients with bipolar disorder; CTRL = Healthy Control subjects.

	BD with HPS (n=9)		BD without HPS (n=9)		Statistical value	p-Value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.		
RME	24,8	2,9	23,5	3,9	-0,749	.46
Faux Pas task						
Correct hits (FP60)	50,4	8,1	48,9	11,1	-0,338	.74
Correct rejects (FP20)	18,7	1,9	19,3	1	1,22	.24
Faux Pas story control questions (FP40)	39,8	0,4	39,7	0,5	-0,5	.62
Intention attribution (cognitive ToM)	7,8	1,1	8	1,9	0,3	.77
Emotion attribution (affective ToM)	8,9	1,7	8,4	2,5	-0,441	.67

Table 2

Performances on ToM tasks of two patient groups, with and without history of psychotic symptoms (i.e. “Faux pas recognition” test – FP- and “Reading the Mind in the Eyes” test-RME). Differential

effects between the two groups are reported (Student Test). *Abbreviations:* BD = patients with bipolar disorder; HPS = history of psychotic symptoms

c. Neuropsychological assessment

No significant difference ($p = 0.2$) between groups has been obtained at PM38 but significant difference in the education level has been noticed (Table 3) with higher education for control (1.9 years difference). We obtained significant difference between groups for verbal fluency, attentional set-shifting and planning/reasoning, with lower performances for BD patients (Table 4).

	BD (n=18)			CTRL (n=18)			Statistical Value	P-value
	Mean	S.D.	Range	Mean	S.D.	Range		
Sexe (M/F)	7M/11F			6M/12F			-	-
Age (years)	45.17	11.51	26-64	43.9	12.5	26-60	0.318	.75
Education (years)	13	2.83	9-17	14.9	2.17	12-20	-2.25	.03*
Age at illness onset (first episode)	30	10.96	18-49	-	-	-	-	-
Total of Previous Thymic Episodes	15	15.63	4-62	-	-	-	-	-
YMRS	4.67	4.25	0-14	-	-	-	-	-
MADRS	6.6	3.27	1-12	-	-	-	-	-

Table 3

Clinical and demographic data for patients and controls. Differential effects between the two groups are reported (Student Test). *Abbreviations:* YMRS = Young Mania Rating Scale; MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; BD = patients with bipolar disorder; CTRL = Healthy Control subjects.

	BD (n=18)		CTRL (n=18)		Statistical Value	P-value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.		
PM38 (IQ)	105	10.4	110.3	14.4	-1.273	.2
TMT						
A	32.3	7.4	26.9	7.9	2.111	.04*
B	79.8	20.7	62.2	16.3	2.840	.008*
B-A	47.5	16.5	35.3	14.8	2.354	.02*
Verbal Fluency						
Categorical	30.8	4.4	36.3	8.5	-2.423	.02*
Phonemic	20.3	7.3	26.3	6.5	-2.593	.01*
WCST						
Number of categories	BP (n=18)		CTRL (n=16)			
Number of perseverations	5.4	1.1	6	0	-2.086	.04*
Number of errors	16.7	12.7	7.8	2.2	2.549	.02*
	29.3	20.1	14.8	5	2.614	.01*

Table 4

Neuropsychological data for patients and controls. Differential effects between the two groups are reported (Student Test). *Abbreviations:* PM 38 = Progressive Matrice 38; TMT = Trail Making Test; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; BD = patients with bipolar disorder; CTRL = Healthy Control subjects.

d. Correlations

For BD patients, we found positive correlation ($r = 0.833$, $p = .0381$) between emotional score obtained with the “Faux Pas” test and the “RME” score. Additionally, the RME scores were negatively correlated with the scores obtained at *Affective Liability Scale* for “Depression” ($r = -0.863$, $p = .0237$), “Elation” ($r = -0.894$, $p = .0124$) and “Anxiety-Depression” items ($r = -0.785$, $p = .0669$). However, no significant correlation between ToM performances and the *Affective Intensity Measure* scores has been obtained.

We obtained negative correlation between the number of previous manic and hypomanic episodes and the emotion attribution score of “Faux Pas” test ($r = -0.548$, $p = .0172$) and between the correct hits score of “Faux pas” test and the number of previous affective episodes ($r = -0.509$, $p = .0356$).

Discussion

Recent evidence indicates that social outcome in bipolar disorders are poorer than previously considered (50), and they present functional deficit of social interactions (51). The impairment of social skills, which persists during euthymic phases of the illness, affects the patient’s behavior in relation to other people and, consequently, the quality of life (15). In order to understand the social dysfunction mechanisms, the possible deficit of the ability to decode mental states should be identified. This ability to decode the mental states of other persons, to understand and interpret another person’s beliefs, emotions, and intentions, known as the Theory of Mind, is essentially involved in social functioning (52). The studies performed in BD patients in order to understand if ToM deficit characterizes only the affective acute periods or euthymic phases too, led to controversial results. Unlike schizophrenia, there are only few studies on ToM abilities in BD. The current study explored ToM performances in patients with bipolar disorder in a euthymic phase, with respect to healthy controls. Two ToM tasks have been used which explored the cognitive and the emotional components of ToM in verbal and non-verbal modality. One of them was the “Faux pas” test supposed to reflect in verbal modality the cognitive and emotional dimensions of ToM ability, and the other one was the “Reading the Mind in the Eyes” test supposed to explore in non-verbal (perceptual) modality the emotional dimension of ToM.

Our results revealed that euthymic BD patients performed both ToM tasks as well as the controls suggesting correct ToM ability (absence of a ToM deficit or “undermentalizing”). This result is in disagreement with some previous studies (19,21,30,31) but in agreement with others (17). The results showing ToM global impairment in euthymic BD patients may be explained by incomplete clinical BD remission with persistence of residual symptoms (53); furthermore, the clinical symptoms may explain a major part of the variance in ToM performances (54). Moreover, the divergent results may be also explained by differences in the ToM tasks, which have been used in these studies (false beliefs, cartoons, hinting test, RME, Faux Pas and movie)

In general, ToM dysfunction may be due to undermentalizing (not sufficient mental state attribution) or overmentalizing (excessive mental state attribution) processes. In BD, this distinction was not clear and ToM impairment was only globally mentioned in previous studies (see for review (53). Only Montag et al. (21) focused on the qualitative ToM dysfunction in euthymic remitted BD patients, highlighting “undermentalizing” strategies.

In this study, we found a trend towards significance in the control stories of the “Faux Pas” test that highlights the tendency of patients with BD to infer mental states (a faux pas) in excess (cognitive “overmentalizing”). According to our findings, the ToM dysfunction appears therefore not due to a deficit in ToM skills, but specifically to an “overmentalizing” tendency, a capacity to overdetect mental states and intentions in situations where none was mentioned and which thus may lead to a wrong interpretation of “neutral” social contexts. So far, this kind of dysfunction has been more precisely noticed in psychotic disorders like schizophrenia, schizotypy or in Asperger syndrome (55-57). As delusion ideation may be related to poor ToM performances (58),

overmentalization has been related to paranoid symptoms (56) and delusion proneness may predict overmentalizing (55), it was evident that history of psychotic symptoms (delusions, hallucinations) was an interesting potentially confounding factor in our study. We thus examined the impact of the history of psychotic symptoms (mainly, delusional ideas or hallucinations) on ToM performances. History of psychotic symptoms was assessed in a retrospective manner, depending on the follow-up or hospitalizations reports, and completed by a specific assessment at the time of our study medical evaluation. There was no significant difference on ToM performances between the two groups of remitted euthymic bipolar patients with and without history of psychotic symptoms. Moreover, as they were in remission, none of the patients presented current psychotic symptoms (Table 2), which could have had an impact on ToM, as suggested by Wang et al. in the psychotic depression (28). Our result is consistent with a previous study, which reached, by using another ToM task (Advanced Test by Happe), to the same conclusion (20).

Overmentalizing may play a role in the genesis of psychotic symptoms (delusions), as shown in schizophrenic spectrum disorders (55). Although the psychotic symptoms have been revealed in the previous acute phases of a sub-group of our bipolar patients, they were not noticed anymore in the euthymic phase, despite the ToM dysfunction. This suggests that the intensity and type of this ToM dysfunction is not sufficient for the persistence of psychotic symptoms in the euthymic phase of bipolar disorder.

As ToM dysfunction appears to be not specific to the “psychotic” BD patients sub-group that supports the conception of ToM not as a trait-marker, but only as a state-marker of psychosis in bipolar disorder. Several studies in schizophrenia are in line with this hypothesis, showing changes of ToM deficit with the phase of the illness: the affected ToM performances in the acute phase are turning back to baseline in the remission state

of the illness (59,60). As it has a transversal design, our study lacks of ToM assessment in the acute phases (relapses) of BD, data that could have thus better defined the evolution of ToM performances with the illness fluctuations and confirm the above hypothesis.

Nevertheless, our findings further suggest that euthymic phase of BD may be characterized by a dysfunction particularly in the “cognitive” ToM abilities, but not in the “emotional” aspects. As inference of others’ mental states includes knowledge regarding their thoughts, intentions, beliefs, but also understanding their emotional states, a distinction of an affective (“hot”) and a cognitive (“cold”) component of ToM has already been suggested (61). Recent data confirmed this ToM dichotomy, which may be underlain by different neural networks (9) and may be differentially impaired in pathological conditions, such as schizophrenia (62).

In our study, the differential dysfunction of ToM components in BD confirms the very few recent reported results (21,63), which suggest an intact emotional ToM and an altered cognitive ToM in the remission phase of BD. This is in contrast with data in schizophrenia (particularly high level of negative symptoms schizophrenia), in which ToM deficit seems predominant in the emotional than the cognitive aspects (62). Based on Frith’s model (56), Shamay-Tsoory proposed that tendency to “undermentalize” (ToM deficit), which seems better corresponding to schizophrenia with negative features, is affecting the emotional ToM, while “overmentalizing”, showed by patients with paranoid symptoms, impairs specifically the cognitive aspects of ToM. According to our results and the previous studies on ToM in BD, we can further speculate that in bipolar disorder ToM dysfunction may fluctuate between the different phases of the illness, with a tendency towards cognitive ToM dysfunction in remission phase and a more pronounced, extended general ToM dysfunction, involving both the emotional and

cognitive component, in acute phases. These fluctuations of ToM with illness evolution may be underlain by different mechanisms, of which dopamine system. Dopamine is involved in bipolar disorder pathophysiology, with persisting dopaminergic disturbances even in euthymic phase (64), as well as in ToM mechanisms (65,66).

Actually, there is little experimental information about the effects of the course of bipolar disorder on ToM. We have thus investigated the effects of depressive or manic episodes on ToM abilities by analyzing the relationship between the number of previous affective episodes and ToM performances. We did find a negative correlation between the number of previous affective episodes, particularly the manic and hypomanic episodes, and ToM skills: more severe the course of the illness was (higher number of thymic relapses), more difficult to detect a faux-pas was, the previous hyperthymic episodes affecting particularly the emotional ToM assessed by Faux-pas test. This result is in agreement with findings of the only previous study analyzing this correlation (21). In other terms, the severity of the illness, reflected by the number of relapses and not its duration, correlates with poor ToM performances. Moreover, ToM performances (RME scores) are negatively correlated to the affective lability. Overall, these correlations highlight the evolution of ToM dysfunction with the illness progression, mainly with its propensity for emotional instability, which is reflected by the number of acute thymic episodes and the intercritical affective lability level.

Or these findings raise an essential question about the relation between ToM, an essential social cognitive function, and the general neurocognitive dysfunction in bipolar disorder, which depends on the illness progression, too. The link between neurocognition, mainly executive functioning, and ToM is still controversial in the available literature (6,67-70). Interestingly, our study confirmed previous findings of neurocognitive dysfunction persisting even in euthymic phase of BD, beyond the acute

episodes (71), as showed by lower performances comparing to controls on different cognitive executive functions such as psychomotor speed, mental flexibility, verbal fluency, planning and reasoning, despite an equivalent IQ level between the groups (Table 3). Therefore ToM dysfunction, expressed here by an overmentalizing tendency and not a deficit, appears in the context of a more global cognitive deficit concerning different executive and attentional functions, which are known to predict illness outcome (14). The executive deficit is thus not univocally accompanied by a deficit in ToM. Or the same kind of relationship can be noticed also for other social cognition domains, such as affective empathy, which seems to be elevated (hyperempathy) in euthymic phase of BD, whereas executive functioning is deficient (63). This divergence supports the hypothesis of, at least partly, distinct neural networks underlying the subcomponents of social cognition and neurocognition (72,73), even if they may have a reciprocal impact on each other. ToM tasks, like Faux Pas detection and Reading the Mind in the Eyes, are linked to the integrity of orbito-frontal/ ventro-medial prefrontal cortex (33,74), whereas the neurocognitive tasks we used are depending more on prefrontal dorsolateral cortex. Hence, neurocognition may have less impact on ToM abilities comparing to clinical symptomatology, in a similar manner to patients with schizophrenia (54).

However, our findings require replication, as they depend on the sensitivity of ToM instruments. Considering the ToM tasks used in the different studies, Olley et al. (19) have noticed that verbal ToM tasks were more useful (sensitive) for revealing dysfunction in BD than the non-verbal tasks. Indeed, our results for the non-verbal ToM task, such as Reading the Mind in the Eyes, showed preserved abilities. Therefore, we can speculate that ToM abilities are more sensitive to verbal skills (speech interpretation), but this needs further investigation for confirmation. While correlation

between the two ToM tasks (Faux Pas and Eyes test) seems controversial (75,76), we found that Reading the Mind in the Eyes score positively correlated with the score on the emotional attribution of Faux-Pas test ($r= 0.833$, $p = .0381$), but not with the intention attribution subscore. Or this observation represents thus an additional argument promoting the affective – cognitive ToM components dissociation. These conclusions should be further tested by different tasks inquiring into emotional and cognitive aspects of ToM.

The current study had several other potential shortcomings that need to be addressed. First of all, the small sample size of the groups limited the statistical power of the analysis. Larger sample would probably permit to support the founded noteworthy results. Second, despite correct match of the two groups of participants, we couldn't preclude the confounding factor of medication. Indeed, all patients were under stable medication, since at least 1 month and all patients were in clinical remission since at least 2 months before entering the study. As medication comprised different classes of mood stabilizers, antipsychotics, we couldn't have a minimal number of subjects per each type of treatment in order to statistically analyze the impact of each treatment on social cognition. In our sample only one patient was medication free at the time of testing.

Antipsychotics' impact on ToM is not yet clearly established, but their effect may be mediated by dopamine functioning (65); nevertheless, doubts subsist concerning involvement of mesolimbic or nigrostriatal dopaminergic pathways in ToM (66). Some authors tend to prove positive effects on ToM after antipsychotic treatment was started (77), effects which seem independent of the clinical effect on psychotic symptoms. Moreover, all antipsychotics are not equivalent in terms of effect on ToM, the atypical ones probably inducing more beneficial effect than the typical antipsychotics (78).

Regarding mood stabilizers, lithium might not modify in an important proportion the cognitive functions in bipolar disorders (79). In our groups, as the general cognitive level was controlled for, we can exclude the possibility of a major cognitive deficit explaining our results.

Conclusion

Hence, this is the first study tending to demonstrate that ToM dysfunction in euthymic phase of bipolar disorder concerns particularly the cognitive component of theory of mind and that it may recover the aspect of over-mentalizing, therefore explaining the patients' dysfunction in interpreting real-life social situations. This trend is highlighted within the framework of some neurocognitive deficits and despite normal overall intelligence. Moreover, this ToM dysfunction appeared related to the clinical course of the illness, but not to the history of psychotic symptoms. Future research will aim at clarifying the topics of this study in order to better understand the relation between theory of mind dysfunction and social outcome in bipolar disorder and thus optimizing therapeutic strategies, meanly cognitive remediation and psychosocial interventions.

References

1. Cozolino L: The neuroscience of human relationships: Attachment and the developing social brain. Norton London, 2006.
2. Karmiloff-Smith A, Klima E, Bellugi U, Grant J, Baron-Cohen S: Is there a social module? Language, face processing, and theory of mind in individuals with Williams Syndrome. *Journal of cognitive Neuroscience* 1995;7:196-208.
3. Premack D, Woodruff G: Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science* 1978;202:532-535.
4. Frith CD, Frith U: Interacting minds--a biological basis. *Science* 1999;286:1692-1695.
5. Carlson SM, Mandell DJ, Williams L: Executive function and theory of mind: stability and prediction from ages 2 to 3. *Dev Psychol* 2004;40:1105-1122.
6. Carlson SM, Moses LJ, Claxton LJ: Individual differences in executive functioning and theory of mind: An investigation of inhibitory control and planning ability. *J Exp Child Psychol* 2004;87:299-319.
7. Sabbagh MA, Xu F, Carlson SM, Moses LJ, Lee K: The development of executive functioning and theory of mind. A comparison of Chinese and U.S. preschoolers. *Psychol Sci* 2006;17:74-81.
8. Hynes CA, Baird AA, Grafton ST: Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* 2006;44:374-383.
9. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J: Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia* 2007;45:3054-3067.
10. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL: Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009;78:285-297.
11. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A, Murray RM: Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry* 1997;154:1544-1550.
12. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E: Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 2009;11:401-409.
13. Jabben N, Arts B, van Os J, Krabbendam L: Neurocognitive functioning as intermediary phenotype and predictor of psychosocial functioning across the psychosis continuum: studies in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*.
14. Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gomez-Beneyto M, Vieta E: Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 2008;109:286-299.
15. Dias VV, Brissos S, Martinez-Aran A, Kapczinski F: [Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar type I disorder]. *Acta Med Port* 2008;21:527-538.
16. Doody GA, Gotz M, Johnstone EC, Frith CD, Owens DG: Theory of mind and psychoses. *Psychol Med* 1998;28:397-405.

17. Kerr N, Dunbar RI, Bentall RP: Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 2003;73:253-259.
18. Sarfati Y, Hardy-Bayle MC: How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:613-620.
19. Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M: Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7 Suppl 5:43-52.
20. Lahera G, Montes JM, Benito A, Valdivia M, Medina E, Mirapeix I, Saiz-Ruiz J: Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Res* 2008;161:309-317.
21. Montag C, Ehrlich A, Neuhaus K, Dziobek I, Heekeren HR, Heinz A, Gallinat J: Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2009.
22. Schenkel LS, Marlow-O'Connor M, Moss M, Sweeney JA, Pavuluri MN: Theory of mind and social inference in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychol Med* 2008;38:791-800.
23. Brune M: "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull* 2005;31:21-42.
24. Bora E: [Theory of mind in schizophrenia spectrum disorders]. *Turk Psikiyatri Derg* 2009;20:269-281.
25. Mazza M, De Risio A, Surian L, Roncone R, Casacchia M: Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;47:299-308.
26. Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Brunet E, Widlocher D: Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophr Res* 1999;37:183-190.
27. Marjoram D, Gardner C, Burns J, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EC: Symptomatology and social inference: a theory of mind study of schizophrenia and psychotic affective disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 2005;10:347-359.
28. Wang YG, Wang YQ, Chen SL, Zhu CY, Wang K: Theory of mind disability in major depression with or without psychotic symptoms: a componential view. *Psychiatry Res* 2008;161:153-161.
29. Inoue Y, Yamada K, Kanba S: Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression. *J Affect Disord* 2006;95:125-127.
30. Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M, Eryavuz A: Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:110-116.
31. Inoue Y, Tonooka Y, Yamada K, Kanba S: Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord* 2004;82:403-409.
32. 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* 1999;29:407-418.
33. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT: Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 1998;10:640-656.
34. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I: The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:241-251.

35. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Goldsher D, Aharon-Peretz J: Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cogn Behav Neurol* 2005;18:55-67.
36. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J: Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-patient edition (SCID-I/P, Version 2.0). Biometric Research, New York State Psychiatric Institute, New York 1995.
37. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA: A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435.
38. Hamilton M: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-296.
39. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:22-33.
40. Cohen R, Berardi A, Le Vaou P: French adaptation of two "theory of mind" tests for adults: A study with normal adults and patients with schizophrenia. In Paper presented at the 2nd Meeting of the European Societies of Neuropsychology Toulouse, France, 2006.
41. Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M: Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:813-822.
42. M'Bailara K, Demotes-Mainard J, Swendsen J, Mathieu F, Leboyer M, Henry C: Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2009;11:63-69.
43. Harvey PD, Greenberg BR, Serper MR: The affective lability scales: development, reliability, and validity. *J Clin Psychol* 1989;45:786-793.
44. Larsen R, Diener E, Emmons R: Affect intensity and reactions to daily life events. *Journal of Personality and Social Psychology* 1986;51:803-814.
45. Reitan RM: The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 1955;19:393-394.
46. Raven J: The Raven Progressive Matrices: A review of national norming studies and ethnic and socioeconomic variation within the United States. *Journal of Educational Measurement* 1989;26:1-16.
47. Nelson HE: A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976;12:313-324.
48. Partington J, Leiter R: Partington pathways test. *Psychological Services Center Bulletin* 1949;1:9-20.
49. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y: Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude = Semantic and Formol Lexical evocation in normal subjects. Performances and dynamics of production related to sex, age, and education level. *Acta neurologica belgica* 1990;90:207-217.
50. Angst J: Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;57:5-13.
51. Pope M, Dudley R, Scott J: Determinants of social functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:38-44.
52. Bora E, Eryavuz A, Kayahan B, Sungu G, Veznedaroglu B: Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental

- state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Res* 2006;145:95-103.
53. Bora E, Yucel M, Pantelis C: Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:253-264.
 54. Shur S, Shamay-Tsoory SG, Levkovitz Y: Integration of emotional and cognitive aspects of theory of mind in schizophrenia and its relation to prefrontal neurocognitive performance. *Cogn Neuropsychiatry* 2008;13:472-490.
 55. Fyfe S, Williams C, Mason OJ, Pickup GJ: Apophenia, theory of mind and schizotypy: perceiving meaning and intentionality in randomness. *Cortex* 2008;44:1316-1325.
 56. Frith CD: Schizophrenia and theory of mind. *Psychol Med* 2004;34:385-389.
 57. Zalla T, Sav AM, Stopin A, Ahade S, Leboyer M: Faux pas detection and intentional action in Asperger Syndrome. A replication on a French sample. *J Autism Dev Disord* 2009;39:373-382.
 58. Pickup GJ: Theory of mind and its relation to schizotypy. *Cogn Neuropsychiatry* 2006;11:177-192.
 59. Pousa E, Duno R, Brebion G, David AS, Ruiz AI, Obiols JE: Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res* 2008;158:1-10.
 60. Pickup GJ, Frith CD: Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med* 2001;31:207-220.
 61. Brothers L, Ring B: A neuroethological framework for the representation of minds. *Journal of cognitive Neuroscience* 1992;4:107-118.
 62. Shamay-Tsoory SG, Shur S, Barcai-Goodman L, Medlovich S, Harari H, Levkovitz Y: Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;149:11-23.
 63. Shamay-Tsoory S, Harari H, Szepeswol O, Levkovitz Y: Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:59-67.
 64. Chang TT, Yeh TL, Chiu NT, Chen PS, Huang HY, Yang YK, Lee IH, Lu RB: Higher striatal dopamine transporters in euthymic patients with bipolar disorder: a SPECT study with [Tc] TRODAT-1. *Bipolar Disord*;12:102-106.
 65. Lackner CL, Bowman LC, Sabbagh MA: Dopaminergic functioning and preschoolers' theory of mind. *Neuropsychologia*;48:1767-1774.
 66. Peron J, Vicente S, Leray E, Drapier S, Drapier D, Cohen R, Biseul I, Rouaud T, Le Jeune F, Sauleau P, Verin M: Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009;47:406-414.
 67. Rowe AD, Bullock PR, Polkey CE, Morris RG: "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain* 2001;124:600-616.
 68. Charlton RA, Barrick TR, Markus HS, Morris RG: Theory of mind associations with other cognitive functions and brain imaging in normal aging. *Psychol Aging* 2009;24:338-348.
 69. Henry JD, Phillips LH, Crawford JR, Ietswaart M, Summers F: Theory of mind following traumatic brain injury: the role of emotion recognition and executive dysfunction. *Neuropsychologia* 2006;44:1623-1628.
 70. Pickup GJ: Relationship between Theory of Mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology* 2008;41:206-213.

71. Martinez-Aran A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gasto C: Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002;71:39-46.
72. Satpute AB, Lieberman MD: Integrating automatic and controlled processes into neurocognitive models of social cognition. *Brain Res* 2006;1079:86-97.
73. van Hooren S, Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I, a Campo J, Mengelers R, van Os J, Krabbendam L: Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophr Res* 2008;103:257-265.
74. Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, Hodges JR: Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002;125:752-764.
75. Spek AA, Scholte EM, Van Berckelaer-Onnes IA: Theory of mind in adults with HFA and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*;40:280-289.
76. Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, Clark L, Bekinschtein T, Roca M, Calcagno ML, Manes F: The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia* 2007;45:342-349.
77. Mizrahi R, Korostil M, Starkstein SE, Zipursky RB, Kapur S: The effect of antipsychotic treatment on Theory of Mind. *Psychol Med* 2007;37:595-601.
78. Savina I, Beninger RJ: Schizophrenic patients treated with clozapine or olanzapine perform better on theory of mind tasks than those treated with risperidone or typical antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2007;94:128-138.
79. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M: Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:262-270.

4.3 Synthèse des résultats et discussion

Des travaux récents ont permis de montrer que dans les troubles bipolaires le dysfonctionnement de la théorie de l'esprit peut rendre compte des troubles de l'adaptation sociale, des difficultés sociales. La plupart des études sont consensuelles concernant la perturbation de la ToM lors des décompensations thymiques aiguës, de polarité dépressive ou maniaque, mais des interrogations persistent concernant les intervalles « libres », euthymiques. L'hétérogénéité des résultats peut s'expliquer tant par la méthodologie d'évaluation de la ToM différente, que par des différences en termes de population étudiée, notamment sur le plan clinique, de même que par la correction due à des déficits neurocognitifs, exécutifs en particulier.

Dans notre étude on a fait le choix de tests de ToM permettant une approche plus globale d'un niveau complexe de ToM, tant dans la dimension cognitive qu'affective et aussi bien via une modalité verbale que perceptive. Nos résultats sont en faveur d'une dysfonction de la ToM dans la phase euthymique des troubles bipolaires. De plus, ces résultats permettent d'étayer la distinction entre la composante cognitive et affective de la ToM. Ils suggèrent que le dysfonctionnement serait situé au niveau de la composante cognitive, en accord avec une étude antérieure qui a évalué cette distinction (Montag et al., 2009), alors que la ToM affective serait intègre dans cette phase de la maladie. Cette dysfonction différentielle entre les dimensions cognitive et affective de la ToM est retrouvée de la même manière pour l'empathie des sujets bipolaires euthymiques (Shamay-Tsoory et al., 2009), alors qu'elle apparaît prédominer sur la composante affective versus cognitive dans la schizophrénie, surtout en cas de prépondérance de symptômes négatifs (Shamay-Tsoory et al., 2007).

Dans notre étude, cette dysfonction ToM n'apparaît pas revêtir la forme d'un déficit (under-mentalizing), contrairement à certaines études antérieures, mais plutôt la forme d'un excès de mentalisation (over-mentalizing), d'inférence intentionnelle avec une sur-détection de faux-pas dans les histoires contrôle du test (différence proche de la significativité statistique). Dans les travaux antérieurs, en fonction de la méthodologie utilisée pour évaluer la ToM, de la conception des tests (p. ex. dans le Hinting Task, bandes dessinées), on n'était pas en mesure de mettre en évidence le « sens » de la dysfonction, la plupart se résumant à souligner le dysfonctionnement par rapport aux capacités des sujets sains.

La tendance à la mentalisation excessive (over-mentalizing) retrouvée dans notre étude a une importance potentielle dans l'explication des difficultés d'ordre social des patients bipolaires, malgré l'obtention d'une bonne stabilité thymique. Effectivement cette dysfonction ToM peut conduire à une interprétation erronée de contextes sociaux neutres, en s'approchant du concept d'apophénie, qui est la tendance à percevoir un sens, une intention dans le hasard, dans une condition neutre, donc à faire des inférences excessives. De plus, la capacité de sur-mentalisation (over-mentalizing) représente un des mécanismes impliqués dans la genèse des symptômes psychotiques, comme démontré dans les troubles du spectre schizophrénique (Fyfe et al., 2008), étant corrélée à la propension délirante et aux symptômes paranoïdes (Frith, 2004). Comme les patients étaient en phase de rémission, donc indemnes de symptôme psychotique, on peut donc faire l'interprétation que la dysfonction ToM retrouvée n'est pas suffisante, ou ne représente pas le seul mécanisme, pour l'émergence des symptômes psychotiques dans les troubles bipolaires.

Ces corrélations ont incité à analyser la relation entre les performances ToM et les antécédents de symptômes psychotiques (positifs, à savoir délire et hallucinations). Or l'absence de corrélation vient conforter le résultat similaire retrouvé dans une autre étude (Lahera et al., 2008) ; de plus l'absence de spécificité de la dysfonction ToM pour le sous-groupe « psychotique » de bipolaires supporte l'hypothèse que la dysfonction ToM n'est pas une caractéristique trait, qui aurait pu ainsi distinguer spécifiquement ce sous-groupe, mais plutôt un marqueur d'état de la dimension psychotique dans les troubles bipolaires. D'ailleurs l'évolution et la sévérité de la maladie ont également un impact sur les performances ToM, car celles-ci sont retrouvées corrélées, de manière négative, au nombre d'épisodes affectifs, en particulier au nombre d'épisodes hyperthymiques. Ceci est en accord avec l'autre étude antérieure qui a étudié cette relation (Montag et al., 2009). De plus, même en phase euthymique, les patients bipolaires sont caractérisés par une hyperréactivité émotionnelle avec hyperlabilité affective (M'Bailara et al., 2009), dont la mesure corrèle négativement avec les performances ToM (au Eyes test) attestant de l'impact de la maladie sur la ToM au-delà des phases aiguës, même en phase euthymique. L'évaluation de l'impact de la maladie sur les performances ToM nous a amenés à nous interroger sur les rapports existants avec les dysfonctions neurocognitives, qui sont inhérentes aux troubles bipolaires.

Or les dysfonctions exécutives, illustrant l'hypofrontalité comportementale, n'étaient

pas corrélées aux performances ToM, en accord avec d'autres auteurs. Cette « dissension » ToM – neurocognition supporte l'hypothèse avancée d'une séparation, au moins partielle, des neurocircuits sous-tendant les deux domaines cognitifs (Satpute and Lieberman, 2006; van Hooren et al., 2008), impliquant le cortex orbito-frontal/ ventromédial préfrontal pour les tests de ToM et, respectivement, le cortex préfrontal dorsolatéral pour les tests neurocognitifs exécutifs.

Dans notre étude, l'absence de corrélation entre les différents tests neurocognitifs, surtout évaluant la persévération (WCST), et les performances ToM ne peut ainsi justifier un éventuel impact de la persévération (qui est plus accentuée chez les patients) sur la détection de prétendus « faux-pas » dans les histoires neutres, « contrôles » du test. Par ailleurs la manière aléatoire de faire ces inférences excessives dans les histoires neutres durant le déroulement du test des Faux-Pas n'est pas en faveur d'une éventuelle empreinte persévérative sur la stratégie cognitive de théorie de l'esprit.

En résumé, malgré certaines limites (taille des groupes étudiés, traitement médicamenteux concomitant), nos résultats montrent que la période euthymique des troubles bipolaires n'est pas forcément caractérisée par un déficit en ToM, comme des études antérieures ont pu le suggérer. Elle peut se distinguer par une dysfonction particulière de la dimension cognitive de la ToM avec une tendance à sur-mentaliser (over-mentalizing), qui est indépendante des antécédents psychotiques ou du déficit neurocognitif (hypofrontalité) co-existant, mais corrélée à la sévérité de la maladie (reflétée par l'instabilité affective). La dimension affective de la ToM apparaît préservée durant la phase euthymique. Mais sa dépendance de la symptomatologie clinique émotionnelle (labilité affective, nombre d'épisodes affectifs) laisse penser qu'elle est perturbée durant les phases aiguës de la maladie. En conséquence, on peut supposer que la dimension affective de la ToM est un marqueur d'état dans les troubles bipolaires, mais ceci doit être vérifiée par des études longitudinales, comprenant les différentes phases de la maladie.

Ces données ont un intérêt évident sur un plan thérapeutique. Effectivement elles doivent être prises en compte dans le développement de programmes de réhabilitation psychosociale et remédiation cognitive différents de ceux existants pour la schizophrénie, afin d'enrichir de manière spécifique l'arsenal thérapeutique des troubles bipolaires.

Mais elles ont également un intérêt en termes de physiopathologie et, implicitement, sur le plan du diagnostic différentiel avec les troubles schizophréniques. Les dimensions affective et cognitive de la ToM permettraient de distinguer les deux troubles. Dans la schizophrénie on aurait ainsi une under-mentalisation émotionnelle (surtout dans la forme négative de schizophrénie) et une over-mentalisation cognitive (liée surtout aux symptômes psychotiques positifs). Dans les troubles bipolaires, on aurait, en phase euthymique, une mentalisation émotionnelle adaptée et une perturbation de la mentalisation cognitive, soit dans le registre de l'over-mentalisation (selon notre étude), soit dans un registre déficitaire (selon d'autres études, même si la distinction de la composante cognitive dans celles-ci est moins claire, compte tenu des tests utilisés – cf tableau 3).

Néanmoins les différents travaux indiquent l'intrication entre les fonctions exécutives et la ToM, la correction de la différence entre la population pathologique et contrôle au niveau ToM par le facteur « déficit exécutif » pouvant modifier les résultats et leur significativité statistique (Bora et al., 2009b). Ceci justifie ainsi l'exploration conjointe de ces domaines cognitifs afin de mieux approcher l'impact que ceux-ci peuvent avoir au niveau du comportement social, d'autant plus que les troubles schizophréniques et bipolaires sont caractérisés par des déficits exécutifs (hypofrontalité comportementale). De plus, ces données comportementales laissent présager une interférence au niveau des réseaux neuronaux qui sous-tendent la ToM et les fonctions exécutives. Or c'est précisément l'objet des travaux qui seront présentés par la suite dans ce manuscrit, chez des sujets sains et dans des groupes de sujets souffrant de troubles schizophréniques et bipolaires.

Après avoir analysé la théorie de l'esprit sur un plan comportemental, la suite de ce travail est centrée sur l'exploration en imagerie fonctionnelle de la théorie de l'esprit avec une approche expérimentale plus complexe, plus « écologique » qui tient compte de ses rapports particuliers avec le système exécutif, mettant ainsi mieux en évidence les particularités fonctionnelles cérébrales corrélées au comportement social dans des pathologies psychiatriques comme les troubles bipolaires et schizophréniques.

5. Etudes 2 et 3 : Théorie de l'esprit et fonctionnement exécutif - bases anatomo-fonctionnelles

L'adaptation du comportement à l'environnement et en particulier à un contexte social fait appel à des capacités neurocognitives et de cognition sociale. On a évoqué plus haut (chapitre 3.2) les rapports qu'entretient le système exécutif avec celui de la théorie de l'esprit sur un plan comportemental. La théorie des cadres relationnels, ainsi que celle de la simulation insistent sur l'implication des processus de prise de perspective (de soi, d'autrui) dans la théorie de l'esprit. De plus, lors du processus d'attribution d'une intention, d'une émotion, plus généralement d'un état mental à autrui, en plus de la nécessité de faire un choix, de sélectionner la réponse la plus pertinente compte tenu du contexte social etc. il faut inhiber les réponses prépotentes, non-pertinentes. Il existe donc une intrication entre les fonctions de théorie de l'esprit et de contrôle exécutif.

Les études présentées dans ce chapitre ont eu comme objet d'étude les bases neuroanatomiques de cette interaction entre le système exécutif d'inhibition et celui de la théorie de l'esprit, d'abord chez des sujets sains puis, de manière comparative, chez des patients souffrant de troubles bipolaires et schizophréniques.

Une première partie de ce chapitre aborde la question du substratum neuronal de la théorie de l'esprit telle qu'elle ressort des données de la littérature, avant de continuer avec une section sur l'intérêt de l'IRMf comme méthode d'exploration anatomo-fonctionnelle, méthode qui a été utilisée dans les deux études expérimentales présentées par la suite.

5.1 - Bases anatomo-fonctionnelles de la théorie de l'esprit

Des nombreuses études ont abordé la question du substratum neuronal de la théorie de l'esprit, tenant compte de la conception modulaire de la ToM (Leslie et al., 2004) qui postule l'existence d'une organisation cérébrale spécifique pour cette capacité cognitive d'inférence sociale, en accord avec Frith (Frith, 1999) qui suggérait une anomalie modulaire, spécifique dans la schizophrénie.

Les tâches expérimentales utilisées dans les études de neuroimagerie nécessitent une représentation correcte de l'état mental d'autrui afin d'être réalisées. On peut distinguer ainsi différents types de tâches : les plus utilisées sont les histoires écrites ou des bandes dessinées (Berthoz et al., 2002; Brunet et al., 2000; Gallagher et al., 2000; Gobbini et al., 2007; Saxe and Kanwisher, 2003; Vogeley et al., 2001; Walter et al., 2004). D'autres

études ont utilisé le Reading the Mind in the Eyes, imposant de faire des inférences à partir des stimuli physiques compris dans les images de l'étage facial des yeux (Baron-Cohen et al., 1999) ou des mouvements de formes géométriques (Castelli et al., 2000; Gobbini et al., 2007). Certaines études ont approché la question en utilisant des paradigmes impliquant l'interaction entre le participant et un autre agent (Gallagher et al., 2002; McCabe et al., 2001; Rilling et al., 2004).

Ces études ont mis en évidence la contribution de certaines régions, comme le sillon temporal supérieur, le pôle temporal, le cortex préfrontal médial etc., dans la théorie de l'esprit mais leurs rôles spécifiques ne sont pas encore bien élucidés.

Le sillon temporal supérieur serait impliqué dans la détection de l'agentivité (Frith and Frith, 2003) et dans l'analyse initiale des mouvements biologiques comme la direction du regard, les mouvements de la bouche, des mains, du corps (Allison et al., 2000; Emery, 2000). L'observation des mouvements intentionnels, même suggérés par une image statique, active spécialement cette région du sillon temporal supérieur (Kourtzi and Kanwisher 2000). Le monitoring des mouvements biologiques est également relié à l'activité de cette aire cérébrale (Grossman and Blake, 2002; Kourtzi and Kanwisher, 2000).

Une autre région retrouvée en lien avec les processus de ToM est le pôle temporal, qui est associé à l'enrichissement par des associations stockées dans la mémoire du contexte sémantique et épisodique des stimuli à traiter. De plus, les travaux aboutissant à la découverte des neurones « miroir » dans le cortex temporal, d'abord chez le primate non -humain, puis chez l'humain, ont conforté l'interprétation de leur rôle dans la compréhension des actions dirigées vers un but (Umiltà et al., 2001). Ces résultats des recherches chez le primate et chez l'humain permettent une explication de l'évolution de la capacité d'imiter les actions des autres vers la capacité de simuler les états mentaux des autres (Williams et al., 2001).

La région cérébrale dont le rôle dans la ToM est constamment mis en évidence est le cortex préfrontal médial, qui serait impliqué dans l'élaboration de la représentation de l'état mental d'autrui et de soi, en s'appuyant sur l'analyse des stimuli appropriés (Gallagher and Frith, 2003). Selon d'autres auteurs, ces rôles se précisent et le cortex préfrontal médial serait plus particulièrement impliqué dans différents composantes de la cognition sociale, comme celles suscitées par les interactions sociales dans des buts collectifs et la représentation des informations sociales et émotionnelles pertinentes

d'autrui, alors que la jonction temporo-pariétale serait associée à la représentation du contenu de l'état mental d'autrui comme les croyances et les pensées (Saxe and Powell, 2006).

L'apport des études lésionnelles, chez des patients cérébrolésés est essentiel dans la précision des corrélations anatomo-fonctionnelles. Les lésions sélectives du lobe frontal (Rowe et al., 2001), de la capsule antérieure, coupant ainsi les voies fronto-souscorticales (Happe et al., 2001) conduisent à des déficits en ToM. De plus, Bird et al (Bird et al., 2004) ont rapporté le cas d'une patiente présentant des lésions étendues bilatérales du cortex frontal médial qui avaient des déficits exécutifs, sans dysfonctions de la théorie de l'esprit (plusieurs types d'épreuves), prouvant la dissociation entre les deux domaines cognitifs. Par ailleurs cette observation, disqualifiant l'idée d'une région particulière impliquée dans la ToM, est en faveur de l'existence d'un réseau distribué de régions assurant ces processus. Les résultats d'autres travaux sont en faveur d'une spécialisation de certaines régions dans le traitement de certains stimuli sociaux plus spécifiques (Becchio et al., 2006; Ciaramidaro et al., 2007; Walter et al., 2004). Ainsi la jonction temporo-pariétale droite, ainsi que le precuneus seraient associés au traitement de l'état mental d'autrui dans la mesure où celui-ci n'est pas impliqué dans une interaction sociale, au traitement de tous les types d'intentions (Ciaramidaro et al., 2007). Si l'on observe quelqu'un dans le cadre d'une interaction sociale, le cortex préfrontal médial devient nécessaire pour la compréhension des intentions d'autrui, en association avec le cortex temporo-pariétal gauche. Par ailleurs, une subdivision fonctionnelle des différentes sous-régions du cortex préfrontal médial a été proposée (Amodio and Frith, 2006), en s'appuyant sur les résultats aux épreuves cognitives et émotionnelles (Figure 5). Le rôle du cortex préfrontal médial apparaît donc plus complexe. La subdivision orbitale du cortex préfrontal médial (PFMo) serait impliquée dans le monitoring de l'objectif et résultat des actions, associés à une récompense ou une punition. La subdivision postéro-rostrale serait associée au monitoring de l'action et aux tâches cognitives. Et la subdivision antéro-rostrale présenterait des activations reliées à la théorie de l'esprit et à la cognition sociale. Les mêmes auteurs font l'hypothèse que ce cortex médial pourrait avoir un rôle intégratif des différentes représentations complexes et serait impliqué dans la détermination du comportement futur, adapté sur l'anticipation de la valeur.

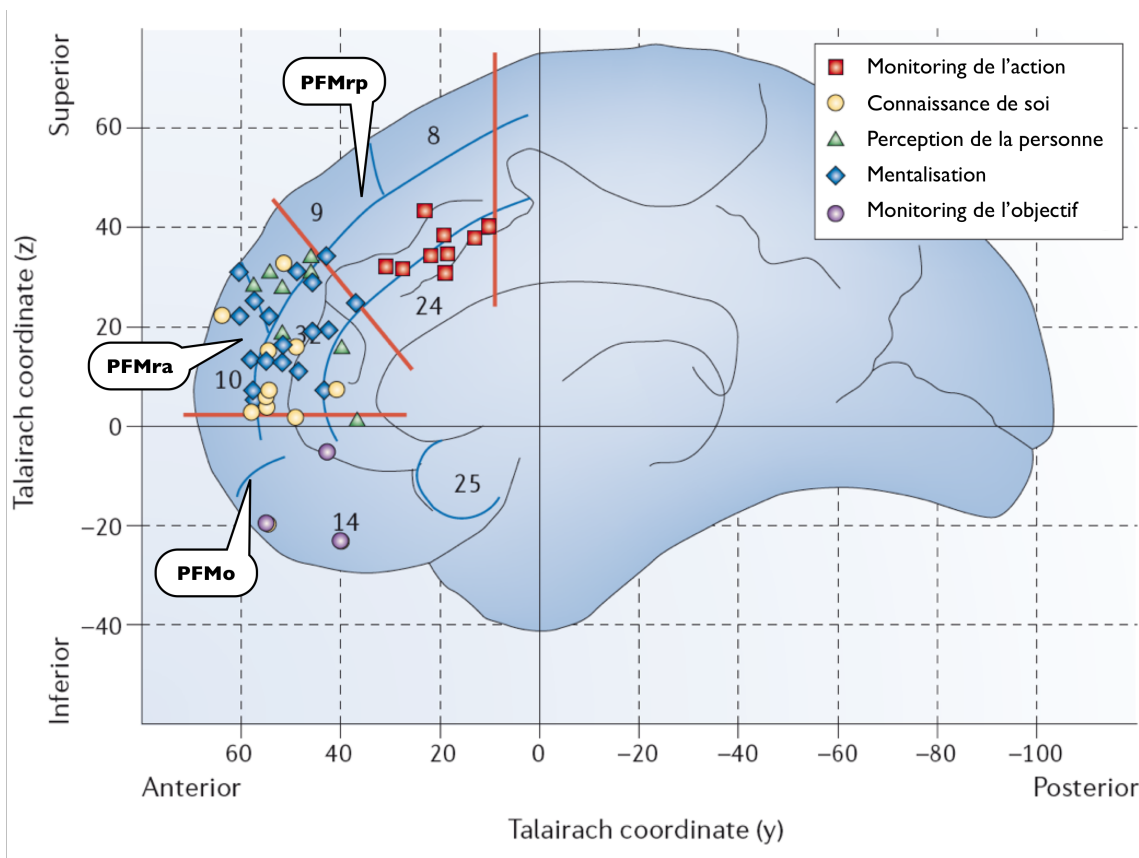


Figure 5 : Rôle du cortex préfrontal médial (PFM) dans la cognition sociale – méta-analyse d’Amodio & Frith (2006). Localisation des activations durant le monitoring de l’action, la cognition sociale, monitoring de l’objectif. La subdivision antéro-rostrale du cortex PFM est impliquée dans les tâches de mentalisation (adaptée d’Amodio & Frith, 2006). PFM = cortex préfrontal médial ; o = orbital ; ar = antéro-rostral ; pr = postéro-rostral.

Il existerait un gradient antéro-postérieur avec une majoration du niveau d’abstraction des informations traitées avec la progression vers les régions plus antérieures : pour les parties caudales la valeur est associée aux actions, alors que pour les parties antérieures/orbitales, la valeur est associée au résultat/objectifs de l’action, impliquant donc des capacités métacognitives.

D’autres modèles suggèrent que le cortex préfrontal médial est impliqué dans la manipulation des différentes représentations mentales et ferait intervenir des processus d’inhibition lorsque les contenus mentaux ne coïncident pas. Les régions postérieures sont associées dans la représentation de l’état mental de soi et d’autrui, alors que les

régions plus antérieures sont principalement en charge d'assurer le contrôle de ce processus de mentalisation (Abu-Akel, 2003).

Une autre question est celle de la spécialisation hémisphérique dans les compétences de ToM. Traditionnellement l'hémisphère droit a été relié à la cognition sociale (Happe et al., 1999; Ruby and Decety, 2001) et l'analyse de sujets présentant des lésions cérébrales droites, même dans des régions non superposables à celles retrouvées en imagerie fonctionnelle, ont relevé des déficits spécifiques en ToM (attributions intentionnelles de 2^{ème} ordre) (Griffin et al., 2006). Néanmoins, d'autres études lésionnelles ont trouvé un déficit en ToM secondaire à des lésions hémisphériques gauches (Channon and Crawford, 2000) et l'absence de différence en fonction de la latéralité droite ou gauche de la lésion cérébrale (Shamay-Tsoory et al., 2005b). En conséquence, malgré les observations initiales en faveur de l'implication particulière de l'hémisphère droit, cette question de la latéralisation apparaît actuellement plus floue, l'hémisphère gauche pouvant contribuer à certains processus de la théorie de l'esprit.

Une approche méthodologique différente a permis de préciser davantage les spécificités fonctionnelles des différentes régions du réseau de théorie de l'esprit. La plupart des études antérieures ont évalué les compétences ToM de manière rétrospective (mentalisation « off-line »), après la demande explicite faite aux participants d'attribuer un état mental à autrui. Néanmoins, dans la vie réelle, qui nécessite une prédiction constante (« on-line ») des comportements des autres lors des interactions sociales, la mentalisation est un processus implicite, qui se réalise sans demande particulière. Ainsi quelques études ont évalué la théorie ToM « on-line », sollicitée pendant des jeux interactifs qui étaient utilisés pour reproduire certaines particularités des interactions sociales (Babiloni et al., 2007; McCabe et al., 2001). Ces travaux ont souligné le rôle du cortex préfrontal médial. Les paradigmes utilisés mobilisent des processus motivationnels de récompense/ punition (associés à la finalité de l'action et sa valeur pour soi dans le contexte d'interaction sociale), en contraste avec les méthodes évaluant la mentalisation « off-line ». Ces observations ont fait naître l'hypothèse que les processus de mentalisation « off-line », explicite, et « on-line », implicite, pourraient faire intervenir des réseaux neuronaux différents (Assaf et al., 2009). Ainsi, Assaf et al. ont tracé le contour d'un réseau neuronal pour le processus de mentalisation « on-line », plus appropriée au contexte d'interactions sociales de la vie réelle, comportant la jonction temporo-pariétale, le pôle temporal, le cortex préfrontal médial, le gyrus

fusiforme droit, ainsi que le cuneus (cf tableau résultats). Ces régions sont également impliquées dans le réseau déjà décrit de la mentalisation « off-line », explicite. La distinction avec le processus de motivation, permettrait d'isoler plus spécifiquement les régions du cortex préfrontal médial et le pôle temporal pour l'attribution d'états mentaux à autrui durant les interactions sociales. Les autres régions (comme la jonction temporo-pariétale, le gyrus fusiforme) contribueraient néanmoins, mais de manière moins sélective, plus générale, à cette fonction. Certaines limitations peuvent être évoquées néanmoins dans la méthodologie et l'interprétation des résultats de cette étude. Basée sur la différence d'interaction du participant contre un humain versus contre une machine (ordinateur) pour relever l'implication de la ToM lors de l'exécution d'un jeu interactif, il était essentiel que le participant puisse faire la distinction entre les adversaires. Or, selon les mesures à l'échelle de Likert, les participants n'ont pas toujours réalisé la valence humaine ou non de l'adversaire contre lequel ils étaient en train de jouer, avec lequel ils interagissaient. Or l'implication d'un processus d'attribution d'état mental intervient seulement lorsque l'on pense interagir avec un humain (Krach et al., 2008). De plus, le paradigme utilisé – le jeu de Domino- implique, en plus du processus principal de mentalisation, d'autres processus cognitifs comme la mémoire de travail, la prise de décision, l'anticipation du résultat (Kahn et al., 2002).

Dans les paradigmes des études de neuroimagerie centrées sur la théorie de l'esprit d'autres régions ont pu être mises en évidence, contribuant au processus d'attribution de l'état mental à autrui : l'amygdale, intervenant dans la reconnaissance des expressions émotionnelles faciales, dans le codage de la saillance (émotionnelle) des stimuli, l'insula, le cortex pariétal inférieur (Siegal and Varley, 2002).

Effectivement dans la simulation des états mentaux d'autrui, conformément à la théorie simulationniste élaborée par Frith, il est essentiel de pouvoir faire la distinction entre le comportement déterminé par soi et par autrui. Or une région particulièrement impliquée dans cette capacité est le cortex pariétal inférieur. La recherche a permis de préciser le rôle du cortex pariétal inférieur droit comme étant responsable de l'adoption de la perspective de la 3^{ème} personne - allocentrique, et le cortex homologue gauche de la perspective de soi - egocentrique (1^{ère} personne) (Ruby and Decety, 2001). Ainsi, ces résultats sont en faveur de l'hypothèse du rôle contributif du cortex pariétal inférieur droit dans l'élaboration de la représentation des propres états mentaux et celui gauche dans la représentation des états mentaux d'autrui (Brune and Brune-Cohrs, 2006).

Région cérébrale	Fonction / action
Cortex préfrontal médial	Raisonnement social subtil Etats mentaux liés à soi Analyse de la duperie Duper les autres
Cortex préfrontal dorsolatéral	Actions et buts Abstraction des données Adoption d'une perspective visuelle
Cortex cingulaire antérieur	Duper les autres
Sillon temporal supérieur	Agents, buts, résultats Analyse de la direction du regard
Amygdale	Adoption d'une perspective Eveil affectif Elaborer une représentation interne de l'autre
Lobe pariétal	Connexion des actions, intentions, buts
Hémisphère droit	Mentalisation autour d'un sujet Adoption d'une perspective visuelle
Hémisphère gauche	Raisonnement autour d'un sujet

Tableau 5: Régions cérébrales impliquées dans la théorie de l'esprit (d'après Cozolino, 2006)

En conclusion, ces nombreux travaux en imagerie fonctionnelle, principalement en IRMf, ont dessiné le contour d'un réseau cérébral assez étendu essentiel au développement de la théorie de l'esprit (tableau 5). Ce réseau comprend des régions dont la fonction et le degré d'activation, et même la localisation anatomique précise, peuvent varier en fonction du paradigme utilisé, donc de la modalité verbale ou perceptive utilisée, de la présence ou pas d'un mouvement, du caractère implicite ou explicite des consignes etc., ces différents paramètres rendant compte d'une certaine variabilité des résultats. De ce

fait, la question du lien anatomo- fonctionnel en théorie de l'esprit n'est pas encore épuisée.

On peut concevoir l'activation de ces régions comme l'expression d'une évolution à partir de processus pré-existants comme la distinction entre objets animés ou pas, entre soi et autrui, de même que la capacité de se représenter des actions dirigées vers un but (Gallagher and Frith, 2003). Or ceci rappelle le lien existant entre la théorie de l'esprit et d'autres fonctions cognitives. Différents travaux ont suggéré le lien entre le développement des fonctions frontales, exécutives en particulier, et la construction de la théorie de l'esprit. En effet, on vient de l'évoquer chez le sujet sain, cette capacité implique des neurocircuits comportant, entre autres, des régions frontales (cortex préfrontal médial et cingulaire, mais aussi orbitofrontal, préfrontal dorsolatéral). Ainsi les régions cérébrales sous-tendant la cognition sociale seraient également importantes pour d'autres fonctions cognitives, comme les fonctions exécutives (Stone and Gerrans, 2006).

Dans les chapitres suivants, nous nous sommes proposés d'étudier l'impact de la théorie de l'esprit sur le fonctionnement neurocognitif frontal, en particulier le fonctionnement exécutif, illustrant ainsi l'optimisation du fonctionnement exécutif, dans un contexte social, plus précisément la modulation du fonctionnement exécutif par l'intervention de la ToM dans un contexte social, ce processus contribuant à l'adaptation/ optimisation du comportement dans le contexte social. On a réalisé cette étude dans une population de sujets sains, volontaires ; par la suite, on a étudié cette interaction entre le fonctionnement exécutif et la ToM chez les patients bipolaires et schizophrènes, particulièrement les différences en termes de bases anatomo-fonctionnelles. Cette question peut ainsi contribuer à élucider les différences d'adaptation socio-professionnelle de ces patients bipolaires et schizophrènes.

La méthode d'imagerie utilisée pour explorer le substratum neuronal dans ces deux études s'est appuyée sur l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. La section suivante rappelle les principes de cette technique d'imagerie et son intérêt.

5.2 IRM fonctionnelle – instrument d'évaluation

Avec la disponibilité de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), des progrès rapides ont été réalisés en neurosciences cognitives dans l'identification des corrélats neuronaux des processus cognitifs, émotionnels du cerveau humain. Ceci a permis le développement de modèles de cognition normale. De plus, cette recherche a été transposée à des applications en clinique de manière de plus en plus étendue, l'IRMf devenant un instrument d'exploration essentiel en psychiatrie – psychopathologie, psychopharmacologie et génétique. Certains résultats se sont ainsi imposés comme « robustes », ayant été répliqués lors de différentes études, un exemple étant l'hypofrontalité dans la schizophrénie, en d'autres termes, l'activation réduite du cortex préfrontal dorsolatéral (Glahn et al., 2005; Manoach et al., 2000; Snitz et al., 2005; Yoon et al., 2008) même si ceci n'est pas unanimement retrouvé (Manoach et al., 2000).

En fait l'on peut distinguer deux types d'études IRMf : des études qui cherchent à délimiter le substrat neuronal des principales caractéristiques des maladies et d'autres études qui tentent de promouvoir l'intérêt de l'IRMf comme instrument diagnostique, en démontrant les différences existantes entre groupes cliniques de sujets. Ces types d'études sont néanmoins complémentaires : l'élucidation des mécanismes sous-tendant des processus psychopathologiques pourraient s'avérer plus sensibles pour distinguer les groupes de patients et l'identification de profils neuronaux spécifiques à une maladie conduit à une meilleure compréhension des processus pathologiques. Plusieurs facteurs sont essentiels dans la construction d'une étude en IRMf : le design de l'étude, les participants, la méthode comportementale et la méthode d'imagerie (Carter et al., 2008). Dans ce chapitre on se propose de détailler les principes de l'IRMf, de la construction des paradigmes et du traitement des données fonctionnelles ainsi acquises. En neuroimagerie fonctionnelle, l'idéal serait d'avoir à disposition une méthode permettant d'allier une bonne résolution spatiale et une bonne résolution temporelle pour la mesure de l'activité du cerveau mais également que cette mesure puisse être réalisée de manière non traumatique pour le sujet. Or, une telle méthode n'existe pas. Néanmoins, nous disposons désormais de toute une panoplie de techniques permettant de privilégier tel ou tel aspect de l'architecture et du fonctionnement du cerveau (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). La mise au point de techniques d'imagerie de l'organisation cérébrale fonctionnelle fût une révolution dans les années 1990. Ces

techniques peuvent être directes comme l'électro-encéphalographie (EEG) et la magnéto-encéphalographie (MEG) ou indirectes comme la Tomographie par Emission de Positons (TEP) et l'imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf).

L'IRMf permet la création d'images de l'espace anatomique du cerveau ce qui confère à cette technique une très grande précision spatiale (quelques millimètres), mais avec une résolution temporelle relativement médiocre (quelques secondes à plusieurs minutes). A la différence de la TEP, l'IRMf est une méthode non invasive. Quant à l'EEG et la MEG, ce sont des techniques qui renseignent peu sur l'espace anatomique du cerveau mais plutôt sur le déroulement temporel des événements dans le cerveau c'est à dire qu'elles ont une mauvaise résolution spatiale (quelques millimètres à un centimètre) mais une excellente résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde) (GOSSERIES et al., 2008). Dans ce travail, nous nous intéresserons en particulier à l'IRMf qui est la méthode que nous avons employée dans nos évaluations, compte tenu des avantages énoncés.

5.2.1 Principe neurophysiologique de l'IRMf : le contraste BOLD

L'image en IRM s'appuie sur les temps de relaxation (T1, T2) des protons lors de l'application d'un champ magnétique extérieur à une fréquence de « résonance » (fréquence de précession). Ces temps de relaxation dépendent de l'environnement tissulaire et du champ magnétique local et rendent ainsi possible une image qui dépend des propriétés tissulaires.

Une augmentation de l'activité neuronale lors d'une tâche psychomotrice s'associe d'une augmentation du débit sanguin régional, fait connu depuis plus d'une centaine d'années (couplage neurovasculaire). L'IRMf repose non pas sur la mesure directe de cette augmentation (comme c'est le cas de la TEP), mais sur les modifications fonctionnelles concomitantes des propriétés magnétiques du sang, au niveau des capillaires et du réseau veineux, en aval des neurones activés (i.e. couplage entre activité neuronale et les variations de paramètres cérébrovasculaires (Roy and Sherrington, 1890). Les contrastes obtenus sur la base de ces propriétés ont été baptisés "BOLD" (Blood Oxygen Level Dependent ; (Ogawa et al., 1993). Cet effet repose sur deux éléments majeurs de la réponse cérébro-vasculaire (ou réponse hémodynamique). Tout d'abord sur le fait que le transporteur d'oxygène dans le sang - l'hémoglobine (Hb) - a des propriétés magnétiques différentes selon que de l'oxygène (O₂) est couplé ou non à ce

transporteur. L'oxyhémoglobine (HbO₂) est diamagnétique, comme la plupart des tissus biologiques, c'est-à-dire qu'elle ne perturbe pas le champ magnétique externe appliqué aux tissus. La désoxyhémoglobine (Hb) est paramagnétique, c'est à dire qu'elle perturbe le champ magnétique extérieur appliqué aux tissus¹. Le deuxième élément est le "découplage" existant lors d'une activation neuronale entre l'augmentation locale du débit sanguin et la consommation en oxygène : l'augmentation relative du débit sanguin (de l'ordre de quelques dizaines de pourcents) est nettement supérieure à l'augmentation de la consommation en oxygène par les neurones activés. Il résulte de ce déséquilibre entre ces deux paramètres physiologiques une diminution de la concentration de la désoxyhémoglobine en aval des neurones activés (cf. figure 6. Partie supérieure). Dans le cas du contraste BOLD, le paramètre biophysique auquel le signal IRM est rendu sensible est la différence de susceptibilité magnétique entre les espaces intravasculaires et extravasculaires. La différence de susceptibilité magnétique entre ces deux milieux est induite par la désoxyhémoglobine présente dans le sang. Plus sa concentration est élevée, plus la différence de susceptibilité magnétique est importante. Cette différence de susceptibilité magnétique induit l'existence, autour des vaisseaux, d'un champ magnétique perturbateur qui se superpose au champ magnétique statique (figure 6. Partie inférieure). L'activation d'une population de neurones induira localement une diminution de la concentration de la désoxyhémoglobine, donc une diminution de la différence de susceptibilité magnétique entre les espaces intravasculaires et extra-vasculaires, et par conséquent, une diminution de l'intensité du champ magnétique perturbateur par rapport à l'état de repos. Cette diminution prolonge le temps de relaxation transversale T₂* et entraîne une augmentation de l'intensité du signal IRM mesuré.

Le contraste BOLD reflète donc des modifications hémodynamiques locales telles que les changements locaux de débit sanguin cérébral, du volume sanguin cérébral et des susceptibilités magnétiques intravasculaires, sans fournir des réponses sur la relation intime entre ces changements hémodynamiques et l'activité neuronale.

¹ Un milieu est dit diamagnétique si le champ résultant de l'application d'un champ magnétique est inférieur au champ appliqué. A l'inverse, un tissu est dit paramagnétique si le champ résultant de l'application d'un champ magnétique est supérieur au champ appliqué.

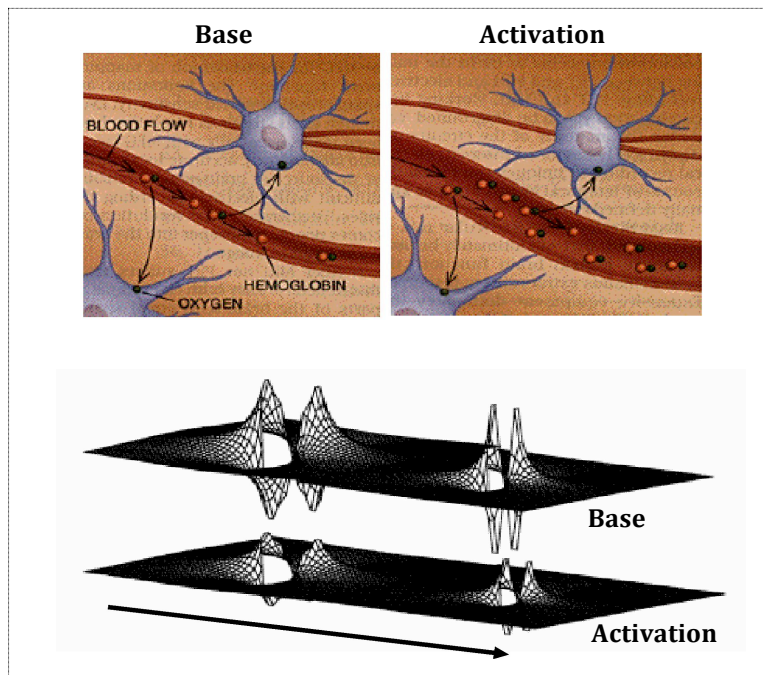


Figure 6 : Le contraste BOLD

Partie supérieure: Quand des neurones passent d'un état de base (image de gauche) à un état d'activation (image de droite), le débit sanguin augmente localement, tandis que la consommation en oxygène des neurones augmente plus faiblement. La diminution relative de la concentration en désoxyhémoglobine induit une diminution de la différence de susceptibilité magnétique entre les espaces intravasculaire et extravasculaire par rapport à l'état de repos, diminution qui entraîne une augmentation de l'intensité du signal RMN (Figure adaptée de (Raichle et al., 1994).

Partie inférieure : Intensité de la perturbation du champ magnétique statique induite autour de deux vaisseaux par des différences de susceptibilité magnétique entre les espaces intra- et extravasculaires. Les deux vaisseaux sont orientés verticalement, mais ne sont pas explicités sur ce schéma. La direction du champ magnétique statique (la flèche) est perpendiculaire à l'orientation des deux vaisseaux. La figure du haut représente la condition basale et la figure du bas, la condition d'activation (Figure adaptée de (Warnking et al., 2002) (Peyrin et al., 2003).

5.2.2 Paradigmes expérimentaux

Les paradigmes expérimentaux en IRMf sont basés sur la mise au point de méthodes de comparaison entre des mesures faites dans différentes conditions. Il faut donc mettre en place des paradigmes « de différence » (méthode de soustraction cognitive). L'objet d'étude qui est l'activité corticale va donc résulter de la soustraction entre deux états cognitifs différents. Le paradigme le plus utilisé en IRMf est le paradigme de type

«Block». Il consiste en une alternance de conditions expérimentales. Ces conditions sont en général des phases de tâches et des époques de repos. La comparaison de l'amplitude des signaux obtenus respectivement pendant les phases de tâche et les phases de contrôle permet d'isoler les composantes fonctionnelles spécifiques à chaque condition. Ce type de paradigme ne permet pas d'identifier les réponses associées à des événements individuels ayant lieu à un moment particulier de l'exploration. On n'acquiert donc pas d'information sur la chronométrie des activations cérébrales puisque l'on obtient la moyenne de l'activité cérébrale au cours d'un bloc qui comprend plusieurs événements sommés. Grâce à la sommation des réponses on arrive à optimiser le rapport signal/bruit ; par ailleurs le « block » minimise les changements de tâches dans un protocole « actif ».

Afin de mesurer les réponses hémodynamiques à des événements individuels, le paradigme de type « événementiel » (IRMf-Ev) a été mis en place. Ce paradigme se base sur l'observation des changements hémodynamiques rapides intervenant quelques secondes après des événements neuronaux relativement brefs, espacés dans le temps. La réponse hémodynamique est enregistrée à chaque événement d'intérêt. Cependant, cette réponse est lente (après un temps de latence de 0-3sec, la réponse hémodynamique atteint sa valeur maximale au bout de 5-9 sec puis revient à sa position initiale d'équilibre après 10-15 sec). Pour rendre ces observations possibles, les événements sont effectués pendant un bref intervalle de temps (quelques secondes) et suivies par un événement contrôle d'une durée suffisamment longue (de 12 à 20 secondes) ce qui permet l'enregistrement de la réponse correspondant à la tâche. La présentation aléatoire du stimulus minimise l'anticipation et l'habituation qui peuvent survenir lors d'un paradigme de type précédent.

5.2.3 Traitements des données IRMf

Pour les traitements IRMf de ce travail, nous allons utiliser la méthode SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Londres, R.U. – (Friston et al., 1995) qui permet d'effectuer des analyses statistiques individuelles et de groupe. L'analyse des données a donc été effectuée avec le logiciel SPM2 sur un ordinateur PC dans un environnement Matlab.

a. Traitement spatial

Le traitement SPM d'un examen comprend les étapes suivantes. Lors d'une acquisition fonctionnelle, les différentes coupes d'un même volume ne sont pas acquises simultanément, mais successivement (en mode séquentiel ou en mode entrelacé) pendant une durée égale au temps de répétition (TR). Evidemment, l'impact de ce décalage est particulièrement important pour les acquisitions. La première correction est donc appelée « slice timing » et consiste à « ramener », par interpolation temporelle, l'instant d'acquisition de toutes les coupes à un instant commun, qui est l'instant d'acquisition d'une des coupes du volume (que l'on considère comme coupe de référence). La série des volumes fonctionnels est ensuite réalignée sur le premier volume acquis afin de corriger les mouvements de la tête des sujets (recalage). Après le recalage, les volumes anatomiques sont déformés ("normalisés") à l'aide d'une opération non-linéaire afin qu'ils puissent se confondre avec un volume de référence ("template") issu du MNI (Montréal Neurologic Institute). Les paramètres de normalisation ont été, ensuite, appliqués aux volumes fonctionnels.

Le traitement spatial s'achevait par un lissage spatial des volumes fonctionnels normalisés. Il consistait à appliquer un filtre Gaussien sur les images. Ce filtrage permettait d'augmenter le rapport signal sur bruit et de s'affranchir, dans une certaine mesure, de la variabilité inter-individuelle lors des analyses de groupe. Les coordonnées MNI des foyers d'activations étaient finalement transformées dans l'espace stéréotaxique de Talairach afin de permettre l'identification des régions cérébrales activées en termes d'aires de Brodmann (BA).

b. Traitement statistique

Le modèle linéaire général (GLM, Général Linear Model) est alors utilisé afin d'effectuer les tests univariés appropriés au niveau de chaque voxel. Des inférences quant aux effets qui ont été introduits délibérément dans l'expérience ou à un effet de non intérêt sont basées sur des statistiques de type t de Student ou de type F de Fischer. Différentes analyses peuvent être ensuite envisagées.

(1) Ainsi, l'analyse en fonction de la méthode « classique » repose sur le calcul des contrastes entre la tâche et le contrôle : [T vs. C]. Les cartes fonctionnelles issues de ces contrastes sont ensuite établies et analysées afin d'en dégager les régions d'intérêt (ROI).

(2) La méthode d'extraction des paramètres estimés (changement de signal) peut être indépendamment utilisée sur les ROI extraites des cartes fonctionnelles issues des contrastes [T vs. C] (donc l'analyse de groupe).

En effet, cette méthode permet de calculer le pourcentage de changement de signal pour une région d'intérêt à partir de la valeur des paramètres estimés « bêtas » fournie par SPM. L'interprétation des résultats par les valeurs directes des bêtas nous permet de faire une analyse sur n'importe quels voxels sans passer obligatoirement par un test t qui oblige à définir un seuil. En effet, dans le Model Linéaire Généralisé (MLG) que SPM effectue pendant l'analyse statistique ($Y = X \beta + \epsilon$), un paramètre β est estimé, qui reflètera le niveau de comparaison, pour un voxel, entre le signal recueilli Y et le modèle que nous avons défini, X . Pour une condition, c'est-à-dire un régresseur de la matrice de dessin X , ce paramètre reflète le niveau d'implication de ce voxel par rapport à la condition choisie. De plus, dans le modèle, est ajoutée automatiquement, une colonne qui reflètera directement la moyenne temporelle du signal en termes de valeur de β . Il s'agit d'un régresseur que l'on appelle régresseur constant et qui est représenté par une colonne de 1. Ainsi pour un voxel donné, on peut interpréter les activations de SPM via la représentation de la valeur du paramètre β pour une condition donnée par rapport au β moyen. C'est ce que l'on appelle le « % signal change » et son calcul est caractérisé par la formule : [% signal change = beta (condition) x 100 / beta (régresseur constant)]. Ce calcul correspond au pourcentage local du signal (i.e. local signal change). En effet, le paramètre estimé bêta représente uniquement ce qui est appelé le pourcentage global de changement car SPM normalise automatiquement les données de chaque voxel par le facteur $100/g$ où g correspond à la moyenne de l'ensemble des voxels de tous les volumes de la session (cette opération est appelé le « grand mean scaling »). Ainsi, pour avoir le « pourcentage signal change » réel, il faut normaliser le bêta de chaque voxel par rapport au bêta moyen de la session.

Une représentation de l'activation du voxel est alors obtenue pour la condition donnée en termes de pourcentage d'activation par rapport à la moyenne du signal dans la session. La modalité est identique pour chaque session et on peut ainsi effectuer des comparaisons inter-session et inter-sujets pour une ou plusieurs régions données. L'avantage de cette méthode est le fait qu'elle permet de s'affranchir du seuil puisque la valeur des paramètres estimés est la valeur directe de l'activation du voxel en termes de pourcentage d'activation.

En résumé, cette méthode consiste donc à réaliser (a) une analyse de groupe comprenant les sujets de l'étude pour identifier les régions d'intérêts activées pendant la tâche et (b) de réaliser un calcul sur la valeur des paramètres estimés dans chaque région et pour chaque sujet (i.e. analyse individuelle).

Il existe donc différentes possibilités pour établir les résultats d'un examen en IRMf. Chacune de ces méthodes à certains avantages et inconvénients, il est donc nécessaire de les évaluer afin d'en choisir la méthode la plus appropriée pour mesurer les activations reliées aux processus cognitifs recherchés.

5.3 Etude 2 - Théorie de l'esprit et fonctionnement exécutif – bases anatomo-fonctionnelles chez les sujets sains

5.3.1 Introduction

Le cerveau humain est un organe « social » composé d'un croisement de réseaux neuronaux dédiés à la réception, au traitement et la communication des informations à caractère social, informations qui interviennent ainsi de manière automatique ou non dans l'interaction avec les autres congénères.

Les bases neuroanatomiques de la cognition complexe s'appuient classiquement sur la modélisation du fonctionnement cérébral proposée par Alexander (1986), à savoir les boucles fronto-subcorticales : le fonctionnement exécutif est suggéré comme soustendu par la boucle préfrontale dorsolatérale, la cognition sociale par la boucle orbitofrontale latérale et la motivation et l'expérience consciente des émotions par la boucle cingulaire antérieure. L'organisation de ces circuits, qui est en réalité probablement plus complexe que celle suggérée initialement par Alexander et à ce jour insuffisamment connue, implique l'émergence d'un syndrome comportemental de type frontal en lien avec des lésions ou dysfonctionnements de localisation variée le long de ces neurocircuits. L'interruption ou l'altération à n'importe quel niveau de ces circuits peut provoquer un syndrome du « lobe frontal » d'allure similaire, même en absence d'une localisation lésionnelle spécifique aux lobes frontaux mêmes. De plus, la lésion d'une région peut retentir sur une fonction cognitive indirectement, sans que cette région ne participe directement au traitement de l'information requis par cette fonction.

Sans adopter une logique lésionnelle qui associerait une lésion cérébrale à des symptômes et qui relierait la clinique des troubles psychiatriques, schizophréniques et bipolaires, à des troubles cérébraux localisés, la neuropsychopathologie cognitive nous apparaît intéressante pour approcher les dysfonctionnements de l'adaptation du comportement social et d'intégration sociale rencontrés chez ces patients.

De plus le cerveau se situe dans une relation de causalité bidirectionnelle avec l'expérience, celle-ci modulant la construction du cerveau « social » et, vice-versa, celui-ci détermine le comportement social. Selon la neurobiologie interpersonnelle (Cozolino, 2006), les interactions sociales représentent une source de régulation et de développement cérébral, via les processus neuroplastiques qui peuvent ainsi modifier la structure cérébrale.

La conception du cerveau comme « organe social » date des années '70 avec des travaux lésionnels chez l'animal qui tentaient d'identifier les réseaux neuronaux sous-tendant le comportement social. Néanmoins, les recherches menées dans ce domaine ne retiennent pas la cognition sociale comme le résultat d'un module singulier du cerveau, mais plutôt comme une somme de différentes voies impliquées dans les processus sensoriels, moteurs, cognitifs et émotionnels (Karmiloff-Smith et al., 1995).

De plus, la contribution de certains domaines cognitifs, comme le niveau cognitif général et les fonctions exécutives, aux performances cognitives sociales, plus précisément de théorie de l'esprit, selon les travaux sur certaines populations cliniques – souffrant de troubles bipolaires et schizophréniques (Bora et al., 2009b), peut suggérer que des régions cérébrales impliquées dans la cognition sociale sont également impliquées dans certaines fonctions neurocognitives, comme les fonctions exécutives. Autrement dit, il peut y avoir un recoupement (au moins partiel) des réseaux neuronaux sous-tendant la neurocognition et la théorie de l'esprit (Stone and Gerrans, 2006), traduisant un impact réciproque entre ces fonctions. Or cet impact pourrait être mieux relevé en étudiant des interactions sociales, se rapprochant ainsi des circonstances de la vie réelle qui module la connectivité fonctionnelle cérébrale, que par des tests « statiques ». Il a été effectivement montré que les performances à un test de sélection, par exemple, peuvent être modifiées si les règles abstraites du test sont changées par un scénario social (Cosmides, 1989).

Dans notre travail, nous avons ainsi souhaité utiliser un paradigme impliquant une interaction sociale afin d'approcher de manière plus fidèle la question de l'interaction implicite entre les fonctions exécutives et la théorie de l'esprit lors de l'adaptation du comportement aux exigences de l'interaction.

Un nombre large de publications ont ciblé la coopération, étant une interaction particulièrement pertinente pour la théorie de l'esprit d'un point de vue développemental. Effectivement d'un point de vue phylogénétique, l'interdépendance et la complexité des interactions au sein des groupes de primates non-humains ont conduit au développement de la cognition sociale, de la théorie de l'esprit, qui était nécessaire à la différenciation et identification d'une tendance à la coopération versus la fraude chez un congénère (Brune and Brune-Cohrs, 2006). Néanmoins, dans les interactions sociales inter-humaines, la coopération s'est souvent accompagnée de compétition, un versant

moins exploré du comportement humain, pourtant tout aussi répandu. La compétition nécessite une adaptation rapide aux changements environnementaux, facilitée par le fonctionnement exécutif, impliquant une flexibilité mentale, de même qu'une inhibition des réponses « automatiques » et inappropriées, et un monitoring de l'action afin de cibler les objectifs de l'interaction avec un compétiteur. En plus de ce fonctionnement exécutif, la compétition sociale nécessite la capacité de bien comprendre les intentions, les stratégies de l'autre, donc des compétences de théorie de l'esprit. Donc une interaction sociale de type compétitif représente un modèle de l'intrication des fonctions cognitives tant exécutives que de mentalisation. On s'est ainsi proposé de se focaliser sur cet aspect du comportement social dans nos études.

La modélisation des interactions sociales peut se réaliser via des paradigmes employant des jeux interactifs qui impliquent le type d'interaction souhaitée, dont les principaux sont le jeu du pierre/feuille/ ciseau (McCabe et al., 2001), Ultimatum Game (prise de décision dans un contexte de coopération potentielle entre deux joueurs) (Rilling et al., 2004), Prisoner's Dilemma (qui met en jeu la coopération versus la trahison) (Babiloni et al., 2007).

Un type de paradigme particulier impliquant des jeux interactifs avec des adversaires humains et non-humains (ordinateur, le plus souvent) a pu être utilisé par un nombre restreint de travaux ciblant ainsi des aspects spécifiques à l'interaction interhumaine (Assaf et al., 2009; Gallagher et al., 2002; McCabe et al., 2001; Rilling et al., 2004; Zaki et al., 2010). Cette méthodologie permet tant une approche plus « écologique » de la théorie de l'esprit que surtout l'exploration de sa dimension implicite, « on-line », le processus de mentalisation pouvant ainsi ne pas être requis de manière explicite par la tâche, mais favorisé par les consignes et les objectifs de jeu. Or c'est bien ce type de processus de mentalisation qui survient de manière courante dans les interactions sociales. De plus, ces paradigmes permettent de relever des rôles plus spécifiques des différentes régions du réseau de la ToM dans le processus de mentalisation (Hampton et al., 2008).

5.3.2 Construction de la tâche

On s'est fixé comme objectif d'étudier comment, lors d'une interaction sociale, l'intervention implicite de la théorie de l'esprit modifie, en optimisant, le fonctionnement du réseau cérébral exécutif, afin de mieux adapter le comportement au

contexte social. En se basant sur l'observation de Stone (Stone and Gerrans, 2006), on a supposé que cette interaction implique, et c'est l'hypothèse qu'on a faite dans cette étude, qu'il y a des régions cérébrales sous-tendant des fonctions exécutives qui sont également impliquées, modulées par l'intervention de la théorie de l'esprit.

Afin de mieux préciser les particularités de cette interaction entre les fonctions exécutives et la ToM au niveau cérébral, on a conçu une tâche en se basant sur le test de Stroop, qui est un test par excellence exécutif, évaluant l'inhibition par la mesure d'un effet d'interférence entre des processus automatiques (de lecture) et des processus volontaires (consigne de dénomination de la couleur de l'encre des mots). Le choix de l'inhibition s'est faite en rapport avec son implication potentielle dans la ToM, et en accord avec la modélisation de la ToM par l'adoption d'une perspective allocentrique aux dépens de la perspective egocentrique dans certaines interactions sociales. Ce test de Stroop, qui reflète le degré d'hypofrontalité, a été enrichi par un contexte de compétition sociale, le participant étant amené à concourir de manière virtuelle avec des adversaires différents, soit de type humain, soit de type « machine ». Les particularités de cette tâche ont été développées dans l'article qui suit, mais l'on rappelle certaines caractéristiques.

L'implémentation de la tâche ainsi construite en IRM en vue de son utilisation pour l'IRMf a nécessité la distinction classique en deux types de condition – congruente (la couleur de l'encre coïncidait avec le mot indiquant la couleur) et incongruente (la couleur de l'encre était différente de celle indiquée par le mot), le paradigme IRMf choisi étant de type block. Le choix s'est orienté vers ce type de paradigme IRMf car il permet une bonne identification du signal avec un bon rapport signal sur bruit grâce à la sommation des réponses cérébrales, la minimisation des changements de tâche – « active » versus « contrôle »; de plus, on n'avait pas d'intérêt particulier pour une information temporelle des processus étudiés. Les conditions expérimentales étaient également différentes en fonction du type d'adversaire – humain ou machine. En conséquence on a pu identifier quatre types de conditions expérimentales, en croisant le type d'adversaire avec le type de stimulus « Stroop » : HI (interaction avec un adversaire Humain et stimuli Incongruents), HC (interaction avec un adversaire Humain et stimuli Congruents), MI (interaction avec un adversaire Machine et stimuli Incongruents) et MC (interaction avec un adversaire Machine et stimuli Congruents). Ces conditions différaient donc par les processus d'intérêt : le contrôle exécutif inhibiteur, reflété par

l'interférence et, donc, par le contraste « Incongruent – Congruent », et le deuxième processus d'intérêt, interférant avec le premier, qui était représenté par le processus de mentalisation implicite et suscité par l'interaction avec l'adversaire Humain, alors qu'il n'intervenait pas durant l'interaction avec la Machine (donc reflété par le contraste « Humain – Machine »).

Les consignes étaient données de manière à susciter le recours à la théorie de l'esprit lors de l'interaction avec « l'Humain », à savoir qu'ils allaient devoir jouer de manière compétitive contre un adversaire, dont les stratégies, modalités de réponse etc n'étaient pas connues, mais soumises aux aléas de la subjectivité, de l'intentionnalité, de la personnalité et du mode de pensée dans le cas de l'opposant humain. Dans le cas de la machine, dépourvue d'état mental, d'intention particulière, les modalités de réponse suivaient toujours une stratégie fixe, dépendante de certains paramètres du style de réponse du participant. Il a été montré dans les quelques études antérieures ayant utilisé le paradigme similaire (interaction homme-machine), que la théorie de l'esprit était surtout engagée lors d'une interaction avec un opposant considéré comme « humain » et pas lorsque l'on interagit avec une « machine », à condition que celle-ci n'ait pas de morphisme humanoïde. Effectivement, on a plutôt tendance à attribuer des actions, intentions, désirs à un humain qu'à une machine. La tendance à imaginer, à modéliser un état mental et à l'attribuer à autrui dépend de l'aspect humanoïde, biologique, perçu chez l'autre (Krach et al., 2008). En conséquence, pour notre étude, on a bien suggéré l'adversaire « machine » via un icône illustrant un ordinateur stylisé, abstrait et sans trait/ forme humanoïde, ceci en contraste avec la suggestion de l'adversaire « humain », illustré par une silhouette humaine, qui n'a néanmoins pas été centrée sur le visage humain.

Afin de renforcer l'impression d'interaction sociale et de compétition, un feed-back sous la forme d'un émoticon était prévu après la réponse du sujet à chaque stimulus (mot de couleur). L'émoticon était censé illustrer la performance comparative du sujet versus son adversaire. La réponse était donnée de manière manuelle (pour éviter les artefacts dus à une verbalisation dans le scanner) via un dispositif avec 3 boutons pour les trois possibilités de réponse : le sujet devait réaliser le test de Stroop et donc indiquer la couleur de l'encre de chaque mot qui dénommait une des trois couleurs utilisées (rouge, bleu, vert). Pour diminuer la sollicitation de la mémoire de travail durant la réponse à chaque stimulus, les trois possibilités de réponse étaient suggérées par des initiales

(« R » pour « rouge, « B » pour bleu et « V » pour vert) et rappelées en bas de chaque écran contenant le stimulus. Les participants étaient informés que le feed-back dépendait de la comparaison de leurs performances avec celles de « l'adversaire », tenant compte de l'exactitude et la rapidité de réponse ; ils étaient également informés que ces paramètres dépendaient, chez l'adversaire humain, de son style de compétition, de ses intentions, de sa stratégie de réponse (favoriser, par exemple, soit la rapidité de réponse, soit l'exactitude) en sachant que la machine avait une stratégie fixe de réponse. Le feed-back pouvait ainsi être soit « souriant », évoquant ainsi un rapport favorable des performances versus l'adversaire, soit « triste », évoquant un rapport inverse. En réalité, les feed-backs étaient soit fixés par le protocole, soit dépendants de l'exactitude de la réponse du sujet, avec un contre-balancement des deux.

Les conditions expérimentales ont été contrebalancées lors de la projection du test, afin d'éviter un éventuel effet de l'ordre de présentation. Au début de chaque type d'interaction (interhumaine ou humain-machine) la présentation de courte durée de l'icône « humain » ou « machine » informait le sujet sur l'adversaire contre lequel il allait jouer ; cet icône était ensuite retranscrit, de manière minimisée et dans un coin périphérique de l'écran de feed-back, après sa réponse au stimulus, afin de rappeler au sujet le type d'adversaire contre lequel il était en train de jouer. Cette « astuce » s'est avérée nécessaire conformément aux observations d'une étude comportementale préliminaire que nous avons effectuée avant l'implémentation en IRM. Ce rappel permettait d'éviter une certaine confusion qui pouvait naître chez le participant, durant la progression du jeu, concernant la nature de l'adversaire et qui aurait pu ainsi affaiblir nos résultats.

Les participants étaient tous entraînés à la réalisation du test de Stroop avant de rentrer dans le scanner de l'IRM. A la fin du protocole d'imagerie, le sujet était questionné sur le déroulement du test, sa participation, son ressenti. On leur demandait de préciser leur ressenti à l'égard de l'adversaire, en fonction de son type (humain ou machine), de comparer les difficultés subjectives lors des différentes phases de l'interaction compétitive : jouer contre l'adversaire humain ou machine, congruence des stimuli présentés. Les sujets n'avaient pas réalisé qu'il n'y avait pas en réalité de différence entre les deux types d'interaction suggérés. Ils ont tous adhéré au jeu alternant les « adversaires » et suivi les consignes avec une bonne implication jusqu'à la fin du protocole.

Les résultats comportementaux et d'imagerie de ce travail sont présentés sous la forme d'un article qui a été soumis à Brain & Cognition et qui représente la partie qui suit de ce manuscrit. Ces résultats ont fait l'objet d'une communication affichée lors du Congrès de Human Brain Mapping, Barcelone, 2010.

5.3.3 Etude 2 :

An fMRI study of the social competition in healthy subjects

Polosan, M.^{1CA}, Baciú, M.², Cousin, E.², Perrone, M.², Pichat, C.²,

Segebarth, C.³ & Bougerol, T.¹

¹ Pôle de Psychiatrie et Neurologie, CHU Grenoble

² Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, UMR CNRS 5105

Université Pierre Mendès-France, Grenoble

³ Equipe "Neuro-imagerie Fonctionnelle et Métabolique" Grenoble Institut de
Neurosciences

CA, Corresponding author:

Dr Mircea Polosan

Address : Pôle de Psychiatrie et Neurologie, CHU Grenoble

BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France

Email: MPolosan@chu-grenoble.fr

Abstract

Social interactions require classical executive functions but also the ability to infer other's mind state (Theory of Mind -ToM). ToM should be then approached in social situations that necessitate this ability. This fMRI study aimed to identify the executive regions modulated by ToM in a social competition interaction. We used a conflict resolution task (Stroop) performed in virtual situation of competition. We first identified regions highlighted by the executive functions (Stroop) and second, the executive regions modulated by ToM (competition). The ToM involvement was varied by alternating the type of competitor, either Human-like or Machine. Our results showed that several executive regions, such as fusiform gyrus, anterior cingulate gyrus and insula, were modulated by ToM. This paradigm may be a useful tool to explore the cerebral correlates related to social adjustments in patients with psychiatric disorders characterized by executive and social dysfunctions.

Key-words: theory of mind, social, executive, Stroop, competition, human, machine, fMRI, healthy

1. Introduction

Human interactions are based on various cognitive and emotional abilities unified within the concept of social cognition. This concept mainly relies on the ability to imagine what others think, feel or intend to do in social situations or interactions (Adolphs, 2001), in other words, the capacity to make inferences about the mental state of other persons, function called Theory of Mind (ToM) (Premack, 1978). Although many neuroimaging studies explored the cerebral substrate of ToM in various social situations, very few approached this ability during specific interactions such as competition and cooperation. The social behavior in between-humans interactions requires not only executive control functions but also ToM abilities, crucial during the interactions between persons.

According to the evolutionary theory, the social competition would be essential to natural selection and social organization (Bowles, 2006; Nowak, 2006). Social competition operates in synergy with another essential social interaction mode, which is cooperation, for shaping the human social behavior. Thus, it has been shown that between-group competition increases the within-group cooperation (Puurttinen and Mappes, 2009), while the within-group competition reduces the cooperation between non-relatives (West, 2006).

The competition interactions imply different executive and control mental processes, such as: *mental flexibility* which is the rapid mental adaptation to environmental changes; *decision-making* in order to make the appropriate response choice; *inhibition* of pre-potent and non-relevant responses; *on-going action monitoring* in order to target the strategies of the opponent competitor (Shallice, 1998). Besides this executive processing during between-humans competition interaction, each competitor should

imagine and anticipate the other's mind state and behavior and thus engage, in other words, a ToM process.

A large number of studies explored the cerebral substrate of social interactions (Baron-Cohen, 1994; Baron-Cohen, 1999; Brunet, 2000; Castelli, 2000; Gallagher, 2000; Gallagher, 2002; Goel, 1995; McCabe, 2001; Vogeley, 2001; Ciaramidaro, 2007; Hampton, 2008; Assaf, 2009; Zaki, 2010). Nevertheless, only few studies focused on social competition's neural correlates. For instance, Gallagher et al. (2002) studied social competition by using PET in healthy subjects involved in a competition video game. They highlighted the role of the anterior cingulate gyrus, the medial frontal cortex and the inferior parietal lobule, regions also mentioned by other authors for the same topic and question (Decety, 2004). During a decision-making task in social competition, Halko et al. (2009) reported the activation of temporo-parietal junction and the inferior frontal gyrus, both related to the ability to make inferences about the other partner's intentions (Rilling, 2004). During social interactions like competition, the medial prefrontal cortex and temporal pole play a more specific role in "on-line" (implicit) ToM process (Assaf, 2009). Other areas such as posterior cingulate gyrus, precuneus, superior temporal sulcus, hippocampus, hypothalamus and thalamus, have also been reported during social interaction tasks and were particularly related to ToM. Number of regions belonging to this large network was often reported as related to executive control processes (Carter, 1999; Langenecker, 2004; Mead, 2002). Within this framework and given that acting under social competition needs a large panel of executive control abilities, it is difficult to distinguish the regions specifically activated by the executive control functions from those related to the competition situation by itself and to ToM ability.

ToM is a complex cognitive function, incompletely understood and probably related to executive and control operations (Goukon, 2006; Perner, 2002) and thus involved in harmonious social interactions. A significant correlation between ToM abilities and the inhibitory control has been suggested by different studies since an early (preschooler) age (Carlson, 2004a; Carlson, 2004b; Hughes and Ensor, 2005; Rasmussen, 2009; Yang, 2009). This correlation is robust and independent of subjects' culture (Sabbagh, 2006). At the adulthood, the relationship between executive/control functions and ToM is more controversial. Several neuropsychological observations in patients with frontal lobe lesions did not report correlation between executive function and performances of ToM (Rowe, 2001), while other studies found such a correlation (Charlton, 2009; Saltzman, 2000). Nevertheless, as performances decrease with aging for both, ToM abilities and executive-control functions, it has been accepted that in some way, they should be correlated (Langenecker, 2004; Maylor, 2002).

Social competition is experimentally simulated by using interactive video games such as *Ultimatum Game* (Rilling, 2004; Sanfey, 2003) or *Prisoner's Dilemma game* (Babiloni, 2007; Hauert and Stenull, 2002; Kiesler, 1996). Given that these games simulate cooperation rather than competition interactions, we used in this study a paradigm focused on the competition behavior evaluation. Our experimental paradigm was based on a cognitive color naming Stroop test (Stroop, 1935) modified by adding a virtual context of social competition. To test competition, the participants were asked to perform the color naming interference test by competing against an adversary who was either a human or a machine. Consigns about test and "adversary" were given in order to induce an "on-line", implicit mentalizing process while performing the task. A visual feedback has been sent after each response in order to inform participants about their performance relative to the opponent's. ToM abilities have been evaluated by comparing

human-to-human *versus* human-to-machine interactions. The human-to-machine interactions can be assimilated to human-to-computer interactions, paradigm which was already used in other studies (Gallagher, 2002; McCabe, 2001; Rilling, 2004; Assaf, 2009).

By using this original paradigm, the aim of this fMRI study performed in healthy subjects was to explore the cerebral correlates of the interference Stroop in social competition and identify those executive regions, which are modulated by ToM function.

2. Materials and Methods

Participants

We examined 14 right-handed healthy volunteers (10 females), mean of age 35.9y (SD = 7.2y). The handedness was determined by means of a modified version of Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Participants were recruited from the university and hospital staff and had no history of psychiatric, neurological or other major medical disorder. All of them provided written informed consent and the study has been approved by the local Ethic Committee of Grenoble Hospital.

Task and Stimuli

The participants were instructed to perform a classical Stroop test that was adapted to a virtual situation of competition. Specifically, the subjects were told to perform a classical color naming task by competing against an adversary, human or machine. In order to increase the competition feeling, participants were instructed to play for winning, by responding as fast and correct, as possible. Moreover, they were told to be aware of the opponent's intentions and strategies of response. They were informed that the

computer's strategy of competition depended on some initial parameters of the participant's "competition style" (number of errors, reaction time ...); these parameters helped the computer "guessing" the participant's intentions/ strategies. In addition, the participants were told that the computer was programmed in order to react within a fixed strategy style, contrasting with the "human" adversary, able to change his intentions, strategies, behaviors. Each response has been followed by a visual feedback in order to inform the participant about his/her performance with respect to adversary. At the end of the experiment, all participants were debriefed and asked to provide information about their specific feelings while performing the task. Overall, they were asked about their attitudes and feelings toward the adversary according to its type, human-like or machine, as well as the amount of effort and motivation and the possible strategies they have developed for each condition. The stimuli were French written color words used in cognitive Stroop interference, according to two conditions, congruent and incongruent. In the congruent condition, the word ink color and the word name were the same (e.g., the word "blue" was written in blue ink). In the incongruent condition, the word ink color and the word name were different (e.g., the word "red" was written in green). The incongruent stimuli were designed by combining three colors (« red », « blue » and « green »).

Four experimental conditions have been tested: Human Congruent (HC), Human Incongruent (HI), Machine Congruent (MC) and Machine Incongruent (MI). Each condition was presented once during the experimental paradigm illustrated in Figure 1. The condition included 21 stimuli, pseudo-randomly presented. Each stimulus (word) was centered on the middle of a black screen and written in "Courier New" font, size 24. The stimulus presentation time was 1500 ms, with 500 ms fixation point between items. A 500 ms visual feedback has been sent after each stimulus in order to emphasize the

competition and motivation feelings of subjects. Participants were told that the feedback depends on both, accuracy (% correct responses, CR) and speed (RT, response time). Thus, compared to the adversary partner, correct and faster responses generated a positive feedback (« happy » emoticon), while false and/or slower responses generated a negative feedback (« sad » emoticon). Furthermore, in order to remind the type of interaction, human or machine, the emoticon was associated in a peripheral corner of the screen to a standing person or computer picture, respectively.

All visual stimuli were displayed on a computer monitor by using the E-prime software (E-prime Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, USA). The monitor was connected to a video-projector (Epson EMP 8200) permitting the transmission of visual stimuli into the magnet. The subject was able to visualise the stimuli by means of a projection screen situated behind the magnet and a mirror centered above the participant's eyes. The participants were instructed to give manual instead of vocal responses, in order to avoid movement artifacts generated articulation (Zysset, 2001). The responses were generated by means of three response keys (three types of responses were possible according to three colors). In order to reduce memory demands, a written instruction (c.f., Figure 2) for reminding responses was permanently displayed on the screen, below the stimuli.

The manual responses have been recorded, analyzed and the task performance has been evaluated according to conditions (Congruent, Incongruent) and the type of interaction (Human, Machine).

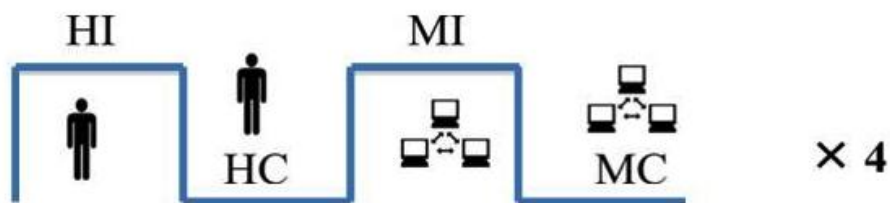


Figure 1

The experimental paradigm alternated four experimental conditions: HI-Human Incongruent, HC-Human Congruent, MI-Machine Incongruent, MC-Machine Congruent. The paradigm was presented during the fMRI scan and four fMRI scans have been acquired during fMRI session.

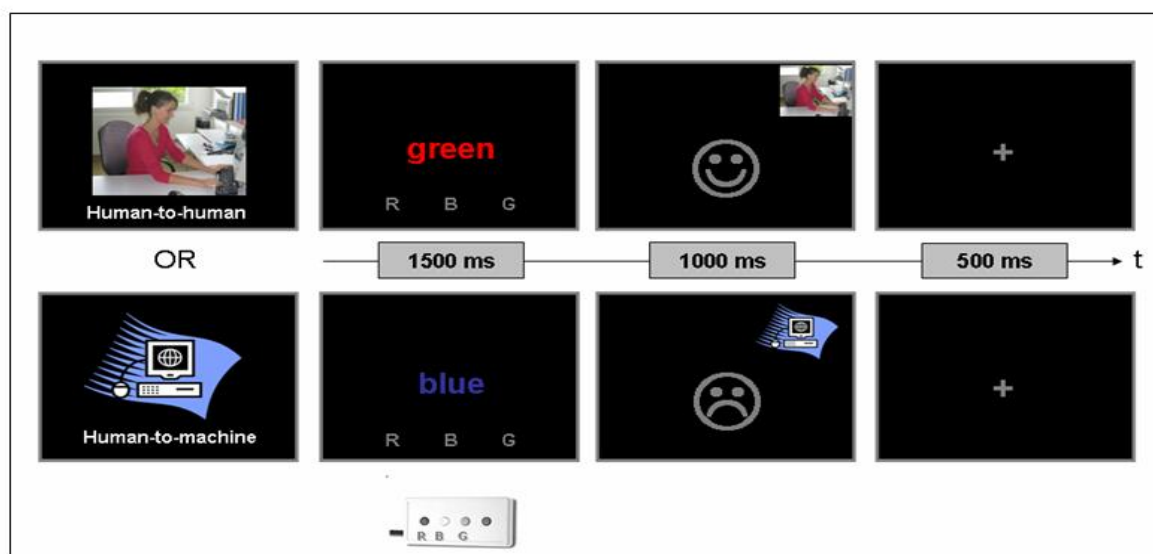


Figure 2 Each epoch included 21 events. An event was composed of 1500 ms stimulus (congruent or incongruent) presentation, 500 ms visual feedback and 500 ms fixation. Each event lasted 2.5s. The 3 s instruction screen was presented only once at the beginning of each epoch and illustrated the type of interaction (Human or Machine). The visual feedback informed the volunteer about the task performance.

fMRI paradigm

A “block” design has been used during the fMRI session. Four runs have been measured during the fMRI session. Each run was composed of four periods, one for each experimental condition. During each period, after 3 s instruction screen presentation, the 21 events have been shown. Each event was composed of 1500 ms stimulus (congruent or incongruent), 500 ms visual feedback and 500 ms fixation. Each event lasted 2.5 s. An event example is presented in Figure 2. The periods were randomly presented across runs and subjects. The total duration of each run was 4 min 30. During each run, we measured 86 times the whole brain volume. The functional MRI acquisition lasted 18 min. Before entering into the magnet the participants were trained to perform the task. In order to reinforce the task learning, the participants underwent a second short training period inside the magnet, just before the MR acquisition.

MR acquisition

The experiment was performed in a whole-body 3T MR scanner (Bruker MedSpec S300) with 40 mT/m gradient strength. For runs, the manufacturer- provided gradient-echo/T2* weighted EPI method was used. Thirty-nine adjacent axial slices parallel to the bi-commissural plane were acquired in interleaved mode. Slice thickness was 3.5 mm. The in-plane voxel size was 3×3 mm (216×216 mm field of view acquired with a 72×72 pixels data matrix; reconstructed with zero filling to 128×128 pixels). The main sequence parameters were: TR=3 s, TE=30 ms, flip angle=77°. To correct images for geometric distortions induced by local B₀-inhomogeneity, a B₀ fieldmap was obtained from two gradient echo data sets acquired with a standard 3D FLASH sequence ($\Delta TE=9.1$ ms). The fieldmap was subsequently

used during data processing. Finally, a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume was acquired, by using a 3D Modified Driven Equilibrium Fourier Transform (MDEFT) sequence (field of view=256×224×176 mm; resolution: 1.333×1.750×1.375 mm; acquisition matrix: 192×128×128 pixels; reconstruction matrix: 256×128×128 pixels).

Data analysis

➤ *Spatial pre-processing*

Data analysis was performed by using the general linear model as implemented in SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) where each event is modelled using a hemodynamic function model. Data analysis started with several spatial pre-processing steps. First, the functional volumes were time-corrected (slice timing) with the 19th slice as reference, in order to correct effects induced by the different acquisition time of each slice within the functional volume. Subsequently, all volumes were realigned to correct head motion using rigid body transformations. After discarding the four first slices, meant for the scanner to reach equilibrium, the first volume of the first ER-fMRI session was taken as reference volume (i.e. this volume was originally the fifth volume). Unwarping was performed by using the individually acquired fieldmaps, to correct for interaction between head movements and EPI distortions (Andersson, 2001)-weighted anatomical volume was co-registered to mean images created by the realignment procedure and was normalized to the MNI space using a trilinear interpolation. The anatomical normalization parameters were subsequently used for the normalization of functional volumes. Finally, each functional volume was smoothed by an 8-mm FWHM (Full Width at Half Maximum) Gaussian kernel to ameliorate differences in intersubject localization.

Time series for each voxel were high-pass filtered (1/128 Hz cutoff) to remove low-frequency noise and signal drift.

➤ *Statistical analysis*

Considering the type of competition (Human, Machine) and the congruence word - ink color (Congruent, Incongruent) we defined four experimental conditions: HI, HC, MI and MC. These conditions were modeled as four regressors and convolved with the canonical form of the hemodynamic response function (HRF). Moreover, movement parameters derived from realignment corrections (3 translations and 3 rotations) were also taken into account in the design matrix, as additional factors.

We performed first a statistical analysis at the individual level. The general linear model was used to generate the parameter estimates of activity at each voxel, for each condition, and each subject.

Secondly, we performed a random-effect group analysis on the contrast images from the individual analyses (Friston, 1995), using one-sample t-tests. The linear contrast of interest, calculated for each subject, was entered into one-sample t-tests. Clusters of activated voxels were then identified, by using an empirically defined threshold ($P < 0.001$ uncorrected, $T > 3.95$, cluster size ≥ 5 voxels). To identify the cerebral regions activated by the Stroop interference (conflict resolution) in social competition we performed the contrast $[I(H+M) \text{ vs. } C(H+M)]$. Also, the opposite contrast $[C(H+M) \text{ vs. } I(H+M)]$ has been calculated. The anatomical location of the activated regions was determined by using the Talairach and Tournoux (1988) atlas. An in-house modification of the "spm_list.m" file including a non linear transformation of MNI to Talairach (<http://imaging.mrcbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>) allowed visualizing both, MNI and Talairach coordinate of the SPM results. All identified regions were considered

regions of interest and composed the “competition network” during Stroop interference task. The peak of activation for each region was used to define ROI based on spm clusters by using Marsbar (<http://marsbar.sourceforge.net>). For each participant and for each ROI we measured the % of MR signal intensity variation (parameter estimates) between conditions during the contrast [I(H+M) vs. C(H+M)]. The corresponding values of the parameters have been included in a t-test with the Type of interaction (Human, Machine) as within-subject factor.

3. Results

➤ *Behavioral results*

Behavioral data from one subject has been lost due to technical problems. We finally took into account 13 subjects for performing this analysis. We checked first that Correct Responses Rates (% CR) for the main condition (Incongruent vs. Congruent) were above the chance level. The results are reported in Table 1. Then, the Reaction Times (RTs) for correct responses were collapsed over the 4 experimental conditions and submitted to a repeated-measure analysis of variance (ANOVA) with Type of interaction (Human, Machine) and Word congruence (Congruent, Incongruent) as within-subject factors. The analysis revealed significant congruence effect (Incongruence: 795.47 ms, Congruence: 682.24 ms; $F_{1, 12} = 32.08$, $P < 0.0005$; Figure 3) suggesting a significant interference Stroop (conflict resolution) effect. We did not obtain significant effect of the type of interaction (Human: 751.65 ms, Machine: 726.06 ms; $F < 1$) meaning that both types of interaction were equivalent in terms of difficulty. No interaction has been obtained between Congruence and Type of interaction ($F < 1$). Thus, we considered that interference effect was similar for two types of interaction, human or machine. During the post-experiment debriefing phase, all participants confirmed their high motivation

to perform the task. They felt equally engaged and motivated to perform the task, whatever the condition (H or M). However, they reported more difficulties to respond to incongruent than to congruent items. All participants confirmed that during H condition, they tried to “guess” the “opponent’s” state of mind and they needed to understand which was the strategy of the adversary and detect possible switches from one strategy to another. During M condition, the participants rather focused on their own responses instead of the computer’s behaviour as they have been told that the computer follows always a fixed strategy. They felt motivated and incited to win by the feedback emoticons.

Word congruence	Congruent		Incongruent	
	H	M	H	M
Type of Interaction				
<i>n</i> participants	13	13	13	13
Mean correct response (%)	85.1 %	85.3 %	78.2 %	80.4 %
Standard error (%)	6 %	9.3 %	9.1 %	11 %
t-value (<i>against chance level</i>)	21.13	13.7	11.11	9.98
<i>p</i> value	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005

Table 1 Shows the Mean Correct Responses Rates (% CR) for Congruence and Incongruence conditions (n=13) for each Type of interaction (Human, H or Machine, M) during the Stroop interference task. The p values corresponding to t-test against the chance level are reported.

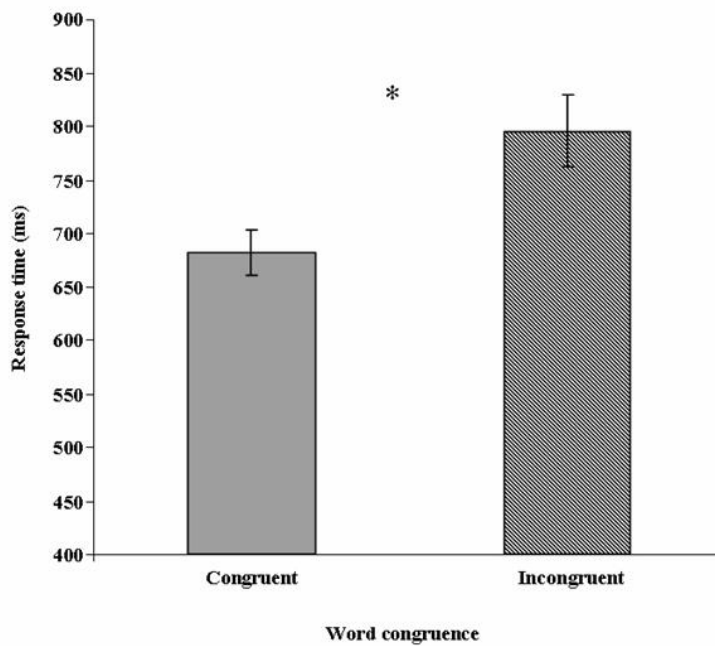


Figure 3

Shows the word congruence effect in terms of mean reaction time (mRT, ms) of $n = 13$ subjects. The subjects provided significantly faster responses for congruent than for incongruent condition. The gray bar indicates the congruent condition, the crossed bar indicates the incongruent condition.

➤ *fMRI results*

a. Cerebral regions driven by the Interference Stroop in situation of competition

The cerebral regions revealed by the contrast Incongruent vs. Congruent, independently of the type of interaction are summarized in the Table 2 and showed in Figure 3. The activated regions provided by the contrast [I(H+M) vs. C(H+M)] constitute the “competition network” during Stroop interference task. They were represented by the

anterior cingulate gyrus (BA 24, 32), the superior (BA 10), middle (BA 6), medial (BA 32) and inferior (BA 44, 45) frontal gyri, the insula, the inferior parietal lobule (BA 39, 40), the precuneus (BA 7), the cuneus (BA 19) and the fusiform gyrus (BA 37). The opposite contrast [C(H+M) vs. I(H+M)] did not revealed supra-threshold voxels.

Contrast	Regions	H	BA	k	x	y	z	T
[I(H+M) vs. C(H+M)]	FRONTAL CORTEX							
	Superior frontal	R	6	65	12	6	67	6.65
	Superior frontal	R	10	25	33	53	20	5.29
	Medial frontal	R	32	9	6	8	45	4.22
	Middle frontal	L	6	13	-39	-0	48	4.58
	Inferior frontal	R	45	7	48	18	6	4.21
	Anterior cingulate	R	32	12	15	30	18	4.02
	Insula	R	13	10	33	27	12	5.09
	PARIETAL CORTEX							
	Inferior parietal	R	40	7	36	-59	45	4.58
	Superior parietal	L	7	7	-27	-49	61	4.99
	OCCIPITO-TEMPORAL CORTEX							
	Fusiform	R	37	526	45	-65	-11	5.60
	Precuneus	L	7/19	201	-12	-73	49	6.31
	Precuneus	L	7	14	-3	-53	51	5.11
Cuneus	R	19	17	12	-96	8	4.66	
[C(H+M) vs. I(H+M)]	<i>No supra-threshold voxels</i>							-

Table 2

Shows the activated regions for Stroop interference (conflict resolution) in social competition, provided by the contrast [I(H+M) vs. C(H+M)] and the contrast [C(H+M) vs. I(H+M)]. The anatomical location, the number of voxels, the statistical values of the peak of activation and the Talairach coordinates (x, y, z) are mentioned for each region.

Abbreviations: H = Hemisphere; R = right hemisphere; L = left hemisphere; BA = Brodmann area; k = number of voxels/cluster; H = Human Interaction; M = Machine Interaction, I = Incongruent condition, C= congruent condition.

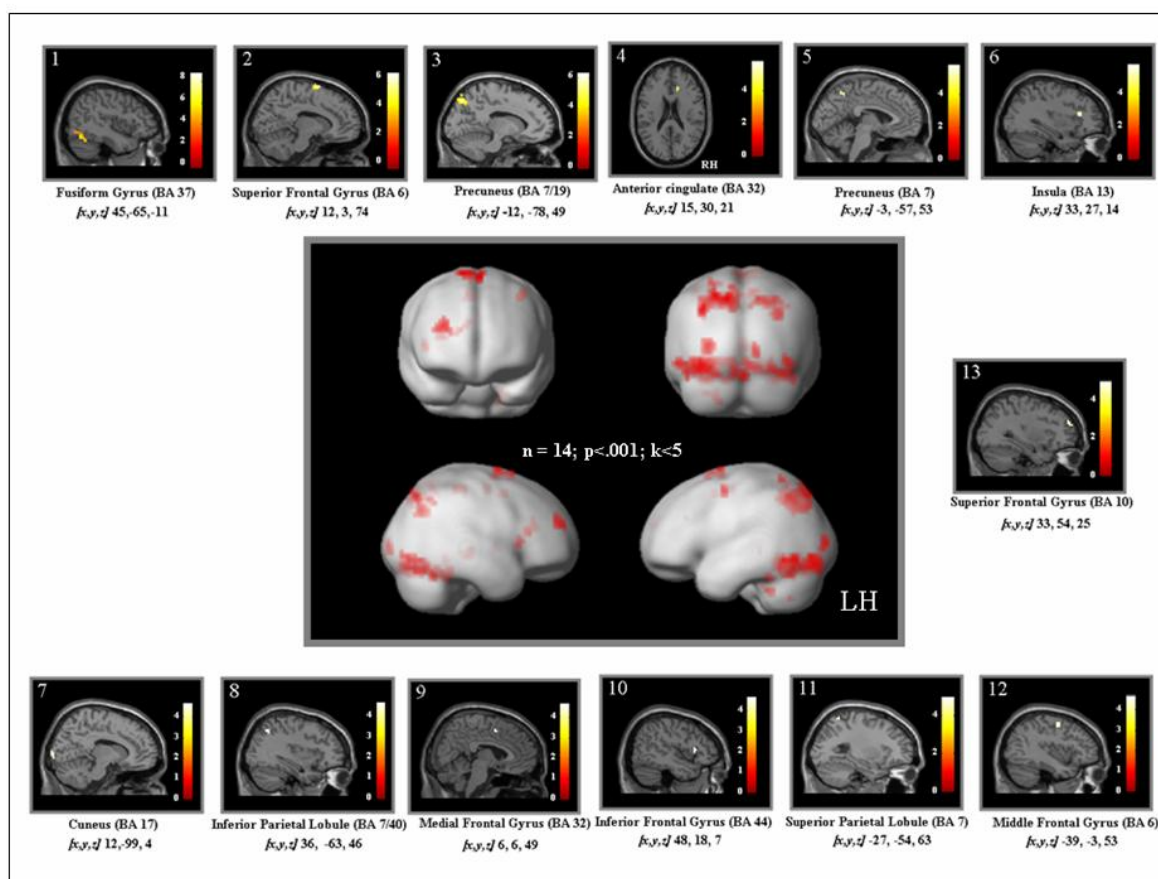


Figure 4

Shows (i) cerebral activated regions involved in Stroop interference in social competition. These regions were provided by a random-effect group analysis (n=14) by the contrast [I(H+M) vs. C(H+M)]. The activation were projected onto 3D-anatomical template (radiological convention: left is right) for and (ii) the regions of interest projected onto 2D anatomical slices.

b. Cerebral regions driven by ToM function

The t-test analysis according to the Type of interaction on the parameter estimates values measured in each ROI showed the regions modulated by the type of interaction (Figure 5). This analysis showed three right hemisphere regions which were significantly more activated for Human than for Machine interaction: fusiform gyrus (BA 37), [$T_{1,13} = 6.68, P < 0.0005$]; anterior cingulate gyrus (BA 32), [$T_{1,13} = 5.54, P < 0.0005$]

and insula (BA 13), [$T_{1, 13} = 5.11, P < 0.0005$]. One region, the left precuneus (BA 7) was significantly more activated for Machine than for Human interaction [$T_{1, 13} = 2.84, P < 0.01$].

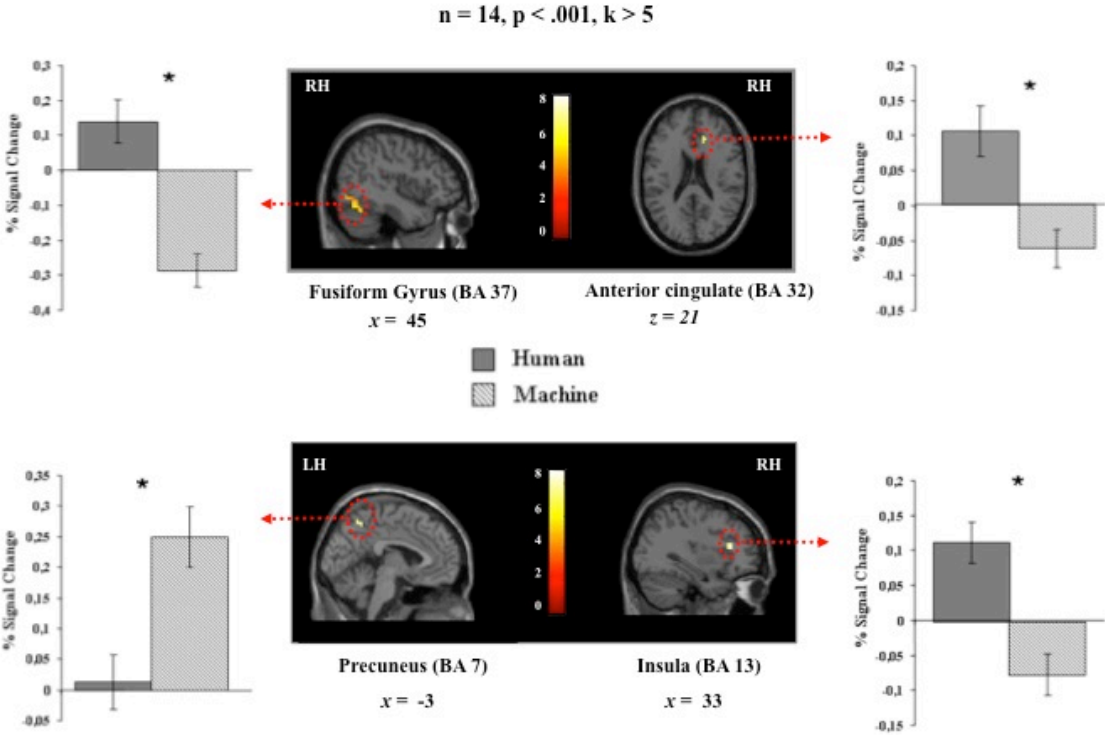


Figure 5

Shows cerebral regions of interest modulated by the Type of Interaction (Human, Machine). Three of them were Human interaction dependent and situated to the right (fusiform gyrus, insula, anterior cingulated), while one was Machine interaction dependent and situated to the left (precuneus). The modulation is represented by significant difference (t-test) between the parameters estimate (% signal change) values for each type of interaction.

5. Discussion

Various social interactions involve executive control mental processes such as the decision making, the mental flexibility, the suppression of irrelevant responses, but also the ability to make inferences about the other persons' mental state, cognitive function known as Theory of Mind (ToM) (Premack and Woodruff, 1978). It has been shown that this function is crucial for between-humans interactions (Adolphs, 2001). A specific type of social interaction, the competition, requires not only the permanent optimization of performances by a rapid mental shifting and suppression of irrelevant responses, in order to win the competition, but also the capacity to understand and predict the adversary intentions. There is a permanent interaction and interdependence between cognitive executive control operations and ToM abilities, meaning that the cerebral network of executive control functioning should be, at least partially, modulated by the ToM ability.

In the present fMRI study performed in healthy subjects we asked participants to perform a classical color naming Stroop interference test, modified by inducing a virtual situation of competition. Participants were instructed to play for winning either against a human or a machine adversary partner and the participant instructions reinforced ToM involvement, as they had to be aware of the opponent's play strategy/ intentions. By using this original experimental paradigm, we focused on two aspects: the Stroop interference (conflict resolution, i.e. Incongruent vs. Congruent) in social competition and the ToM ability (Human vs. Machine).

a. Executive function regions driven by Interference Stroop in situation of competition

Our results showed that Stroop interference (conflict resolution) in situation of

competition activated the anterior cingulate gyrus (BA 24/32), superior (BA 10), middle (BA 6) and inferior (BA 44, 45) frontal gyri, the insula, the inferior parietal lobule (BA 39, 40), the precuneus (BA 7), cuneus (BA 19) and the fusiform gyrus (BA 37). These results are in agreement with other studies reporting results for the cognitive Stroop test (Roberts and Hall, 2008). The anterior cingulate gyrus (BA 24, 32) can be related to conflict monitoring (Botvinick, 1999; Botvinick, 2001; Carter, 1999; Carter, 2000; Cohen, 2002; Kerns, 2004), error detection (see review by Bush, 2000) and response selection (Erickson, 2004; Milham, 2003a; Milham, 2003b; Paus, 2001). The activation of superior (BA 6), medial (BA 10) middle (BA 46) frontal gyri and insula could be related to interference processes (Harrison, 2005). The regions reported by our study can be specifically driven by the competition feature, predominant of this work. Overall, the interference-related activity (Incongruent vs. Congruent) reflects the executive control network in competition interaction (“competitive network”). We did not obtain the activation of the premotor cortex, as reported by previous cognitive Stroop studies (Melcher and Gruber, 2009). The premotor cortex can be related to the participants effort to overcome the interference and to ensure an adequate task performance. In our study, the performance (response accuracy) of congruent and incongruent conditions was similar, meaning that the effort need to perform the task was relatively the same for both conditions and it may explain the lack of a premotor activation.

Overall, the activated regions reported in the present study can be grouped in (a) an anterior system including the dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus, particularly involved in conflict resolution (processing relevant vs. irrelevant information) and (b) a posterior system including the inferior parietal regions and the precuneus, particularly related to selective attention processes (Casey, 2000; Roberts and Hall, 2008) in competitive interaction. These results are in agreement with those

reported by Decety et al. (2004). Additionally to Decety et al. results, we reported the activation of temporo-occipital regions such as right fusiform gyrus (BA 37) and right cuneus (BA 17/19) probably due to differences of the experimental paradigms used in these two studies.

The right inferior parietal lobule (BA 40) may be involved in the perception of self and the distinction between self- and other-generated actions (Farrer and Frith, 2002). Its functional role also includes the identification of one's action and its visual consequences (Farrer, 2003). All these processes are particularly required during social competition interaction. The left precuneus and the cuneus activation have been reported by Halko et al. (2009) during a competition interaction experiment. The authors suggested that this region reflects the subject's efforts to predict strategies, intentions and performances of the competitor partner.

The right inferior frontal gyrus (BA 45) activation suggests the access to successful inhibitory control and reward-expectation which interacts with the competitive situation (Chambers, 2007; Langenecker, 2004; Rubia, 2003). The insula may be related to executive control (Melcher and Gruber, 2009; Roberts and Hall, 2008) and emotional aspects of competition behavior (Levens, 2010).

b. Executive function regions modulated by ToM ability

The contrast human-to-human vs. human-to-machine revealed those regions of the executive control network which were modulated by ToM. Four of these regions seemed to be modulated by the Type of interaction (Human, Machine). Specifically, three of them were situated in the right hemisphere and were driven by the Human-interaction condition: anterior insula, fusiform gyrus and anterior cingulate gyrus. They can be

considered ToM-modulated regions. One region, the left precuneus, has been driven by the Machine-interaction condition.

The right hemisphere predominance of Human-interaction regions is supported by earlier neuropsychological observations in patients with right frontal, temporo-parietal and basal ganglia lesions which induced specific deficit in attributing intentional states and particularly, those involving second-order mental states such as the attribution of a mental state related to the representation of another person's mental state (Champagne-Lavau and Joannette, 2009; Griffin, 2006). Contrary to our results, Halko et al. (2009) mentioned the inferior frontal gyrus (BA 45) as a ToM related region. A possible explanation of the lack of activation in our study can be related to the experimental paradigm. If Halko et al. paradigm explored decision-making in social competition, we rather explored more general executive-control mental processes in social competition. Moreover, supplementary results suggest that inferior frontal gyrus would be more related to the action observation and goal pursuit, rather to the social feature of action (Iacoboni, 1999; Johnson-Frey, 2003).

Thereafter, we comment the possible role of the regions modulated by the Type of interaction.

➤ ***ToM-modulated executive regions (Human interaction)***

- *Right anterior insula (BA 13)* belongs to social cognitive network (Rilling, 2008a) and would be involved in agency and attribution of actions to self (Farrer, 2003; Farrer and Frith, 2002). The activity of this region is modulated by the social context. This region may be also related to other cognitive processes such as emotional and arousal processing (Craig, 2009) particularly relevant in between-humans

competition, unreciprocated cooperation (Rilling, 2008b), decision-making under competition (Halko, 2009) and decision associated with risk (Xue, 2010).

- *Right fusiform gyrus (BA 37)* has been classically reported for face discrimination, face identification processing (Grill-Spector, 2004; Haxby, 1994) and eye-gaze perception (Haxby, 2000). More recent studies suggest the implication of this region in social interactions (Iacoboni, 2004). In our study, the task does not include any human face processing. However, a mental imagery of the adversary face could have occurred, mainly during human interaction condition. The mental representation of the human face seems to be crucial for understanding the other's intentions in social context.
- *Right anterior cingulate gyrus (BA 32)* would be related to empathic interaction (Schulte-Ruther, 2007) and to monitoring of actions in conflict situations (Rushworth, 2005). With respect to our paradigm, the competition interaction requires permanent detection and processing of errors followed by subsequently adaptation of behavior in order to optimize performance. All these processes may partially depend on the anterior cingulate gyrus (de Bruijn, 2009; Ridderinkhof, 2004a; Ridderinkhof, 2004b). Furthermore, between-humans interaction needs the identification of self, which may elicit the activation of the anterior cingulate gyrus (Newman-Norlund, 2009).

➤ ***Machine-interaction modulated executive region***

- *Left precuneus (BA 7)* was significantly more activated in Machine than in Human interaction. Classically, this region is related to the processing of “self” and particularly to self-relatedness evaluation and distinction (Legrand and Ruby, 2009). The perception of self and the self-relatedness distinction seem to be more

pronounced in human-machine than in between-humans interaction. Moreover, the precuneus is related to the allocation of visuo-attentional resources and to visuo-spatial imagery (Cavanna and Trimble, 2006). These processes would be differentially engaged with their supplementary involvement in Machine than in Human interaction. Machine interaction may necessitate supplementary visuo-attentional and visual imagery resources and this seems to be coherent with the participants feeling who reported that interacting with a Machine was more difficult than interacting with a Human adversary. The majority of participants reported this feeling, despite any objective difference in performance between Human and M interactions. Supplementary evidence is necessary in order to elucidate the role of the precuneus in social competition.

Overall, our results suggest that conflict resolution during Stroop interference in social competition activate a “competitive network” composed of regions which are quasi-identical to those reported by the classical cognitive Stroop and performed without any competition environment. Additionally, the executive-control functioning in social competition needs a supplementary mental operation, the ToM ability. The ToM modulates the activity of several regions of the “competitive executive network”. The ToM modulation was represented by regions particularly activated in between-humans interaction. They were the anterior cingulate gyrus (BA 32), the insula (BA 13) and the fusiform gyrus (BA 37). All were right hemisphere predominant.

The permanent flexibility and dynamic of social interactions need permanent adjustments of the interaction between regions belonging to the executive-control functioning network. According to our interpretation, ToM abilities would be involved in these adjustments and changes and particularly in the situations of competition, in order

to optimize the whole executive functioning and to satisfy the competition requirements. The present study provides preliminary evidence and support of strong interdependence and interaction between executive-control functioning and theory of mind in social interaction, as suggested by developmental studies (Carlson, 2009; Sabbagh, 2006).

6. Conclusions

The present social competition fMRI study shows that ToM modulates the activity of several regions belonging to executive-control network. We used an original paradigm which may be a useful tool for studying the cerebral network involved in social adjustment of patients with psychiatric disorders, such as bipolar disorder and schizophrenia characterized by both, executive and social dysfunction (Green, 2006; Tabares-Seisdedos, 2008).

References

- Adolphs R (2001). The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*; 11: 231-9.
- Andersson J, Hutton C, Ashburner J, Turner R, Friston K (2001). Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage*; 13: 903-919.
- Assaf M, Kahn I, Pearlson GD, Johnson MR, Yeshurun Y, Calhoun VD, Hendler T (2009). Brain Activity Dissociates Mentalization from Motivation During an Interpersonal Competitive Game. *Brain Imaging and Behavior*; 3(1):24-37.
- Babiloni F, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, Tocci A, Tarantino A, et al. (2007). Cortical activity and connectivity of human brain during the prisoner's dilemma: an EEG hyperscanning study. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*: 4953-6.
- Baron-Cohen S, Ring H, Moriarty J, Schmitz B, Costa D, Ell P (1994). Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *British Journal of Psychiatry*; 165: 640-9.
- Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *The European Journal of Neuroscience*; 11: 1891-8.
- Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*; 402: 179-81.
- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*; 108: 624-52.
- Bowles S. Group competition, reproductive leveling, and the evolution of human altruism (2006). *Science*; 314: 1569-72.
- Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Decety J. A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task (2000). *Neuroimage*; 11: 157-66.
- Bush G, Luu P, Posner M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex (2000). *Trends in Cognitive Sciences*; 4: 215-222.

- Carlson SM (2009). Social origins of executive function development. *New Directions for Child and Adolescent Development*; 2009: 87-98.
- Carlson SM, Mandell DJ, Williams L (2004a). Executive function and theory of mind: stability and prediction from ages 2 to 3. *Developmental Psychology*; 40: 1105-22.
- Carlson SM, Moses LJ, Claxton LJ (2004b). Individual differences in executive functioning and theory of mind: An investigation of inhibitory control and planning ability. *Journal of Experimental Child Psychology*; 87: 299-319.
- Carter CS, Botvinick MM, Cohen JD (1999). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Reviews in the Neurosciences*; 10: 49-57.
- Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, Ross LL, Stenger VA, Noll D, et al (2000). Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of U S A*; 97: 1944-8.
- Casey BJ, Thomas KM, Welsh TF, Badgaiyan RD, Eccard CH, Jennings JR, et al (2000). Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of U S A* ; 97: 8728-33.
- Castelli F, Happe F, Frith U, Frith C (2000). Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage*; 12: 314-25.
- Cavanna AE, Trimble MR (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*; 129: 564-83.
- Chambers CD, Bellgrove MA, Gould IC, English T, Garavan H, McNaught E, et al (2007). Dissociable mechanisms of cognitive control in prefrontal and premotor cortex. *Journal of Neurophysiology*; 98: 3638-47.
- Champagne-Lavau M, Joanette Y (2009). Pragmatics, theory of mind and executive functions after a right-hemisphere lesion: Different patterns of deficits. *Journal of Neurolinguistics*; 22: 413-426.

- Charlton RA, Barrick TR, Markus HS, Morris RG (2009). Theory of mind associations with other cognitive functions and brain imaging in normal aging. *Psychology and Aging*; 24: 338-48.
- Ciaramidaro A, Adenzato M, Enrici I, Erk S, Pia L, Bara BG, Walter H (2007). The intentional network: how the brain reads varieties of intentions. *Neuropsychologia*;45(13):3105-13
- Cohen L, Lehericy S, Chochon F, Lemer C, Rivaud S, Dehaene S (2002). Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the Visual Word Form Area. *Brain*; 125: 1054-1069.
- Craig AD (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews. Neuroscience*; 10: 59-70.
- de Bruijn ER, de Lange FP, von Cramon DY, Ullsperger M (2009). When errors are rewarding. *The Journal of Neuroscience*; 29: 12183-6.
- Decety J, Jackson PL, Sommerville JA, Chaminade T, Meltzoff AN (2004). The neural bases of cooperation and competition: an fMRI investigation. *Neuroimage*; 23: 744-51.
- Erickson K, Milham M, Colcombe S, Kramer A, Banich M, Webb A, et al (2004). Behavioral conflict, anterior cingulate cortex, and experiment duration: Implications of diverging data. *Human Brain Mapping*; 21: 98-107.
- Farrer C, Franck N, Georgieff N, Frith CD, Decety J, Jeannerod M (2003). Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage*; 18: 324-33.
- Farrer C, Frith CD (2002). Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage*; 15: 596-603.
- Friston, K., Holmes, A., Worsley, K., Poline, J., Frith, C., Frackowiak, R (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* ; 2 : 189-210.

- Gallagher HL, Happe F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith CD (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*; 38: 11-21.
- Gallagher HL, Jack AI, Roepstorff A, Frith CD (2002). Imaging the intentional stance in a competitive game. *Neuroimage*; 16: 814-21.
- Goel V, Grafman J, Sadato N, Hallett M (1995). Modeling other minds. *Neuroreport*; 6: 1741-6.
- Goukon A, Ohuchi T, Kikuchi T, Hirano M, Noguchi K, Hosokawa T (2006). Developmental order driving the relationship between executive functions and theory of mind: a case study. *Psychological Reports*; 98: 662-70.
- Green MF (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*; 67 Suppl 9: 3-8; discussion 36-42.
- Griffin R, Friedman O, Ween J, Winner E, Happe F, Brownell H (2006). Theory of mind and the right cerebral hemisphere: refining the scope of impairment. *Laterality*; 11: 195-225.
- Grill-Spector K, Knouf N, Kanwisher N (2004). The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nature Neuroscience*; 7: 555-562.
- Halko ML, Hlushchuk Y, Hari R, Schurmann M (2009). Competing with peers: mentalizing-related brain activity reflects what is at stake. *Neuroimage*; 46: 542-8.
- Hampton, A. N., Bossaerts, P., & O'Doherty, J. P. (2008). Neural correlates of mentalizing-related computations during strategic interactions in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of U S A*, 105(18), 6741-6746.
- Harrison BJ, Shaw M, Yucel M, Purcell R, Brewer WJ, Strother SC, et al (2005). Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage*; 24: 181-91.
- Hauert C, Stenull O (2002). Simple adaptive strategy wins the prisoner's dilemma. *Journal of Theoretical Biology*; 218: 261-72.
- Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*; 4: 223-233.

- Haxby JV, Horwitz B, Ungerleider LG, Maisog JM, Pietrini P, Grady CL (1994). The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *The Journal of Neuroscience* ; 14: 6336-53.
- Hughes C, Ensor R (2005). Executive function and theory of mind in 2 year olds: a family affair? *Developmental Neuropsychology*; 28: 645-68.
- Iacoboni M, Lieberman MD, Knowlton BJ, Molnar-Szakacs I, Moritz M, Throop CJ, et al (2004). Watching social interactions produces dorsomedial prefrontal and medial parietal BOLD fMRI signal increases compared to a resting baseline. *NeuroImage*; 21: 1167-1173.
- Iacoboni, M., Woods, R.P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J.C., Rizzolatti, G (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*; 286: 2526-2528.
- Johnson-Frey SH, Maloof FR, Newman-Norlund R, Farrer C, Inati S, Grafton ST (2003). Actions or hand-object interactions? Human inferior frontal cortex and action observation. *Neuron*; 39: 1053-8.
- Kerns J, Cohen J, MacDonald III A, Cho R, Stenger V, Carter C (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*; 303: 1023.
- Kiesler S, Sproull L, Waters K (1996). A prisoner's dilemma experiment on cooperation with people and human-like computers. *Journal of Personality and Social Psychology*; 70: 47-65.
- Langenecker SA, Nielson KA, Rao SM (2004). fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *Neuroimage*; 21: 192-200.
- Legrand D, Ruby P (2009). What is self-specific? Theoretical investigation and critical review of neuroimaging results. *Psychological Review*; 116: 252-282.
- Levens SM, Phelps EA (2010). Insula and Orbital Frontal Cortex Activity Underlying Emotion Interference Resolution in Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience.*, Jan. epub.
- Maylor EA, Moulson JM, Muncer AM, Taylor LA (2002). Does performance on theory of mind tasks decline in old age? *British Journal of Psychology*; 93: 465-85.

- McCabe K, Houser D, Ryan L, Smith V, Trouard T (2001). A functional imaging study of cooperation in two-person reciprocal exchange. *Proceedings of the National Academy of Sciences of U S A*; 98: 11832-5.
- Mead LA, Mayer AR, Bobholz JA, Woodley SJ, Cunningham JM, Hammeke TA, et al (2002). Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? *Journal of the International Neuropsychological Society*; 8: 735-42.
- Melcher T, Gruber O (2009). Decomposing interference during Stroop performance into different conflict factors: an event-related fMRI study. *Cortex*; 45: 189-200.
- Milham M, Banich M, Barad V (2003a). Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the Stroop task. *Cognitive Brain Research*; 17: 212-222.
- Milham M, Banich M, Claus E, Cohen N (2003b). Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. *Neuroimage*; 18: 483-493.
- Newman-Norlund RD, Ganesh S, van Schie HT, De Bruijn ER, Bekkering H (2009). Self-identification and empathy modulate error-related brain activity during the observation of penalty shots between friend and foe. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*; 4: 10-22.
- Nowak MA (2006). Five rules for the evolution of cooperation. *Science*; 314: 1560-3.
- Oldfield, R.C (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*; 9: 97-113.
- Paus T (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews Neuroscience*; 2: 417-424.
- Perner J, Lang B, Kloo D (2002). Theory of mind and self-control: more than a common problem of inhibition. *Child Development*; 73: 752-67.
- Premack D, Woodruff G (1978). Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science*; 202: 532-5.
- Puurtinen M, Mappes T (2009). Between-group competition and human cooperation. *Proceedings. Biological Sciences/ The Royal Society*; 276: 355-60.

- Rasmussen C, Wyper K, Talwar V (2009). The relation between theory of mind and executive functions in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*; 16: e370-80.
- Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S (2004a). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*; 306: 443-7.
- Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ, Carter CS (2004b). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition*; 56: 129-40.
- Rilling JK, Dagenais JE, Goldsmith DR, Glenn AL, Pagnoni G (2008a). Social cognitive neural networks during in-group and out-group interactions. *Neuroimage*; 41: 1447-61.
- Rilling JK, Goldsmith DR, Glenn AL, Jairam MR, Elfenbein HA, Dagenais JE, et al (2008b). The neural correlates of the affective response to unreciprocated cooperation. *Neuropsychologia*; 46: 1256-66.
- Rilling JK, Sanfey AG, Aronson JA, Nystrom LE, Cohen JD (2004). The neural correlates of theory of mind within interpersonal interactions. *Neuroimage*; 22: 1694-703.
- Roberts KL, Hall DA (2008). Examining a supramodal network for conflict processing: a systematic review and novel functional magnetic resonance imaging data for related visual and auditory stroop tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience* ; 20: 1063-78.
- Rowe AD, Bullock PR, Polkey CE, Morris RG (2001). "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain*; 124: 600-16.
- Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage*; 20: 351-8.
- Rushworth MF, Kennerley SW, Walton ME (2005). Cognitive neuroscience: resolving conflict in and over the medial frontal cortex. *Current Biology*; 15: R54-6.

- Sabbagh MA, Xu F, Carlson SM, Moses LJ, Lee K (2006). The development of executive functioning and theory of mind. A comparison of Chinese and U.S. preschoolers. *Psychological Science*; 17: 74-81.
- Saltzman J, Strauss E, Hunter M, Archibald S (2000). Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*; 6: 781-8.
- Sanfey AG, Rilling JK, Aronson JA, Nystrom LE, Cohen JD (2003). The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. *Science*; 300: 1755-8.
- Schulte-Ruther M, Markowitsch HJ, Fink GR, Piefke M (2007). Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *Journal of Cognitive Neuroscience*; 19: 1354-72.
- Shallice, T. (1998). *From Neuropsychology to Mental Structure*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Stroop J (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology: General*; 18: 643-662.
- Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, et al (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*; 109: 286-99.
- Talairach, J., Tournoux, P., (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme New York.
- Vogeley K, Bussfeld P, Newen A, Herrmann S, Happe F, Falkai P, et al (2001). Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage*; 14: 170-81.
- West SA, Gardner A, Shuker DM, Reynolds T, Burton-Chellow M, Sykes EM, et al (2006). Cooperation and the scale of competition in humans. *Current Biology*; 16: 1103-6.
- Xue G, Lu Z, Levin IP, Bechara A (2010). The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: The role of the insula. *Neuroimage*, epub.

Yang J, Zhou S, Yao S, Su L, McWhinnie C (2009). The relationship between theory of mind and executive function in a sample of children from mainland China. *Child Psychiatry and Human Development*; 40: 169-82.

Zaki J, Hennigan K, Weber J, Ochsner KN (2010). Social cognitive conflict resolution: contributions of domain-general and domain-specific neural systems. *Journal of Neuroscience*. Jun 23;30(25):8481-8.

Zysset S, Muller K, Lohmann G, von Cramon DY (2001). Color-word matching stroop task: separating interference and response conflict. *Neuroimage*; 13: 29-36.

5.3.4 Synthèse des résultats et discussion

La question de la relation entre les fonctions exécutives et la théorie de l'esprit, plus précisément de leurs corrélats neuronaux, a été abordée dans le cadre d'une interaction sociale de compétition. L'hypothèse évoquée était que l'activité de certaines régions cérébrales du réseau exécutif était modulée par la théorie de l'esprit, en particulier par la théorie de l'esprit implicite. On a étudié ainsi la modulation du réseau neuronal exécutif (« Stroop ») par la manipulation du contexte, qui a été enrichi d'une « interaction sociale » virtuelle, requérant ainsi l'implication de la théorie de l'esprit. La théorie de l'esprit a pu être mise en évidence par la comparaison du contexte de compétition sociale (interhumaine) versus informatique (avec une machine). Même si le paradigme utilisé n'est pas un test classique de théorie de l'esprit, l'implication de celle-ci a été suscitée par le climat interactif, les consignes qui ont « encadré » l'exécution de la tâche et la modalité de construction de cette tâche. Le débriefing réalisé à la fin du protocole pour chaque sujet a confirmé l'implication de chaque participant selon les attentes, en particulier le besoin de faire des inférences sur l'état mental de l'adversaire, sur son intention dans l'adoption d'une certaine stratégie de réponse, donc le recours à un processus de mentalisation lors de l'interaction avec l'adversaire « humain ». Lors de l'interaction avec la « machine », les sujets s'étaient majoritairement concentrés sur leur manière de répondre, leurs performances, sans faire d'inférence à l'égard de la machine. L'investissement dans la réalisation du test a été le même, indépendamment du type d'interaction, entretenu par les émoticônes. En conséquence, les deux conditions d'interaction ne différaient que par le processus engagé de mentalisation. Ces données comportementales nous ont permis d'utiliser la soustraction entre les deux types d'interaction comme modalité de mettre en évidence la théorie de l'esprit.

Le traitement des données a pu ainsi révéler le réseau cérébral sous-tendant l'effet Stroop (effet d'interférence) en condition de compétition, plus précisément le réseau sous-tendant le contrôle exécutif inhibiteur en condition de compétition. La composition de ce réseau est généralement en accord avec les données de la littérature sur le réseau Stroop classique (Roberts and Hall, 2008). Par ailleurs, nos données sont concordantes avec les révélations faites par Decety et al. lors de l'étude du substratum neuronal de la compétition sociale (Decety et al., 2004) qui met en exergue la contribution des régions exécutives ainsi que celle plus spécifique (par rapport à la coopération) du cortex

préfrontal médial dans ce type d'interaction sociale. La mise en évidence par notre étude du rôle du precuneus gauche dans le cadre compétitif est en accord avec les résultats d'une autre étude centrée sur la compétition (Halko et al., 2009). Dans notre analyse, ces régions exécutives ont été ensuite définies comme régions d'intérêt et analysées afin de détecter l'existence d'une modulation par le type d'interaction. On a ainsi découvert une activation plus importante en condition d'interaction interhumaine (donc comprenant le processus de mentalisation) versus l'interaction avec la machine dans trois régions cérébrales, latéralisées à droite : le cortex cingulaire antérieur (BA32), l'insula (BA13) et le gyrus fusiforme (BA37).

Le cortex **cingulaire antérieur** appartient au cortex préfrontal médial, réputé pour son implication dans la théorie de l'esprit, avec une mention particulière pour une région proche (cf. coordonnées Talairach) de celle relevée dans notre étude – le cortex antérieur paracingulaire, associée à la compréhension d'intentions sociales (Ciaramidaro et al., 2007). Le cortex cingulaire antérieur contribue aussi à l'identification du self, processus indispensable à une interaction compétitive, afin de se distinguer mieux et plus vite des actions de l'adversaire (Newman-Norlund et al., 2009). Cette région cérébrale est également associée au contrôle exécutif, au monitoring de l'action dans des situations de conflit (Carter et al., 1999; Rushworth et al., 2005). La modulation ToM dépendante de la région cingulaire antérieure (CCA) suscite plusieurs interprétations possibles de part les différentes fonctions que cette région assume. On peut ainsi attribuer ce résultat aux rôles du CCA dans le jugement des intentions sociales à l'égard de soi (Grezes et al., 2004) et des jugements de soi par rapport à l'autre (Benoit et al., 2010; Kozel et al., 2004a; Kozel et al., 2004b) processus nécessaires dans une interaction sociale. De plus et de manière cohérente avec l'interprétation concernant le gyrus fusiforme, l'activité du CCA peut aussi être reliée à l'attribution d'une intention de duperie au compétiteur humain (Kozel, Padgett et al. 2004 ; Kozel, Revell et al. 2004), en concordance avec les affirmations relevées lors de la phase de débriefing post-test. Le compétiteur « machine » n'était pas considéré comme capable d'une telle intention, étant une machine et, en plus, suivant une stratégie fixe de jeu.

L'activation de l'**insula** peut être corrélée à son implication dans l'attribution des actions à soi et dans l'agentivité (Farrer et al., 2003; Farrer and Frith, 2002), processus importants dans une compétition afin d'ajuster de manière adaptée son comportement. Son rôle dans une interaction de compétition a déjà été suggéré et relié à la contribution

de la prédiction du comportement du compétiteur (Halko et al., 2009). De plus, son activation pourrait être renforcée par d'autres processus émotionnels et d'éveil suscités par le contexte social compétitif (Craig, 2009; Rilling et al., 2008; Xue et al., 2010).

Compte tenu de son rôle dans les processus de traitement des informations faciales ou de la direction du regard (Haxby et al., 2000), la mise en évidence du gyrus **fusiforme** pourrait être rapprochée à une représentation mentale liée à l'aspect humain de l'adversaire dans le processus de mentalisation intervenant lors de l'interaction interhumaine, alors que la machine, représentée par un ordinateur et n'ayant aucun trait morphique humanoïde ni « d'état mental », n'a pas suscité de processus similaire. Ce processus de représentation faciale humaine est probablement requis pendant l'interaction sociale et suscité par le fait que le participant ne voit pas l'adversaire en face (étant dans le scanner de l'IRM). Le participant est ainsi probablement amené à se représenter l'adversaire et à lui attribuer des intentions. Ce processus d'attribution d'intention nécessiterait au préalable la représentation de l'autre et pour l'adversaire humain ceci se ferait sous la forme de la représentation du visage, fonction qui implique la région fusiforme. De plus, cette région est également impliquée dans le jugement de fiabilité que l'on peut ressentir par rapport à un sujet humain (Pinkham et al., 2008). Or l'on peut interpréter ceci comme relié au caractère peu fiable que les participants ont pu attribuer à l'adversaire humain, étant informés que celui-ci pouvait changer de stratégie par rapport à la machine.

L'activation du précuneus (BA7) est constatée lors du contraste M-H. Cette région est intégrée au réseau de repos (default network) impliqué dans les relations sociales (Iacoboni et al., 2004) ; son activité est reliée aussi au traitement de l'information liée à soi, dans des processus de distinction de soi (Legrand and Ruby, 2009) qui est davantage marqué lors de l'interaction entre le participant et la machine.

En conclusion, notre étude montre que lors de l'exécution d'une tâche de contrôle exécutif dans une interaction compétitive, le contexte social peut conduire à la modulation de l'activité de certaines régions exécutives par le biais de la théorie de l'esprit. L'interaction de la théorie de l'esprit avec le système exécutif pourrait être un des mécanismes d'ajustement optimal du comportement, expliquant ainsi la corrélation trouvée en psychologie sociale entre contexte de compétition et optimisation des performances comportementales (Tauer and Harackiewicz, 2004). Il est aisé d'imaginer l'intérêt pour une compétition de comprendre facilement et rapidement les intentions

d'autrui, d'anticiper le comportement de l'adversaire, en un mot – la théorie de l'esprit. Dans notre étude, la motivation étant la même indépendamment du type d'interaction, elle ne pouvait pas rendre compte des résultats.

Les interactions de compétition, au même titre que la coopération, génèrent des changements comportementaux tant au niveau du groupe que de la société (Elliott and Kiel, 2002) et ceci peut avoir un impact sur l'insertion et l'adaptation sociale. Il est essentiel de comprendre la dynamique de ce comportement social dans le contexte d'un monde en inter-connexion croissante afin de contribuer à élucider le handicap social des patients souffrant de troubles psychiatriques, notamment les troubles schizophréniques et bipolaires.

Après avoir exploré avec ce paradigme des sujets sains, on a souhaité l'employer pour explorer les réseaux neuronaux sous-tendant l'interaction entre le dysfonctionnement exécutif et la ToM dans des populations de sujets souffrant de troubles schizophréniques et bipolaires. En effet, ces patients psychiatriques sont caractérisés par des troubles de l'adaptation sociale, ainsi que par des dysfonctions exécutives et, comme notre étude antérieure a pu le confirmer pour les patients bipolaires, par des dysfonctions de la théorie de l'esprit. La partie suivante de ce travail présente donc une étude en IRMf qui explore les particularités des bases anatomo-fonctionnelles de l'interaction entre les fonctions exécutives et la théorie de l'esprit dans deux groupes de sujets bipolaires et schizophrènes versus un groupe de sujets contrôles.

5.4 Etude 3 - Théorie de l'esprit et fonctionnement exécutif – bases anatomo-fonctionnelles chez les patients bipolaires et schizophrènes

5.4.1 Introduction

Les interactions sociales ont un rôle majeur, même si encore peu connu, dans le neurodéveloppement, en particulier dans le développement des fonctions exécutives (Carlson, 2009). Par ailleurs ces interactions sociales s'appuient sur les compétences de cognition sociale, notamment de théorie de l'esprit. Le lien entre les fonctions exécutives et la théorie de l'esprit durant les différentes phases de développement a déjà été étudié et fait l'objet encore de certaines controverses (Carlson et al., 2004a; Hughes and Ensor, 2005; Perner et al., 2002). Et parmi les fonctions exécutives, la fonction d'inhibition semble plus particulièrement reliée à la théorie de l'esprit (Carlson et al., 2004b). Néanmoins il apparaît évident que tant les fonctions exécutives, que la fonction de théorie de l'esprit, et surtout leur interaction, contribuent à l'ajustement du comportement et à l'adaptation sociale.

En psychiatrie, l'inadaptation sociale est un problème majeur des patients, qui aggrave le retentissement subjectif des maladies psychiatriques et contribue à leur stigmatisation. Dans les troubles schizophréniques, le sombre pronostic social est reconnu depuis longtemps. Depuis plus récemment, les troubles bipolaires ont fait l'objet d'études qui ont mis l'accent sur l'existence d'un déficit fonctionnel et des perturbations du comportement social, de l'insertion socio-professionnelle et familiale (Green, 2006a; Sanchez-Moreno et al., 2009). Par ailleurs, dans les deux catégories de troubles psychiatriques on a mis en évidence des déficits neurocognitifs, dont ceux du registre frontal, exécutif en particulier (Martinez-Aran et al., 2002). Les troubles schizophréniques sont aussi caractérisés par des troubles de la ToM, qui persistent durant les phases de rémission, au delà des phases d'exacerbation symptomatique (Bora, 2009). Concernant les troubles bipolaires, l'exploration de la ToM a été insuffisante, mais les résultats disponibles dans la littérature, de même que l'étude qu'on a menée au niveau comportemental, sont favorables à l'existence d'un dysfonctionnement de la ToM tant durant les épisodes aigus, que pendant la phase de rémission. La relation entre les fonctions exécutives et la ToM dans ces troubles psychiatriques est encore sujet de débat et mérite d'être mieux élucidée (Majorek et al., 2009; Pickup, 2008).

On a fait l'hypothèse que le déficit social dans ces troubles schizophréniques et bipolaires est dû pas tant à l'impact du dysfonctionnement de l'un ou de l'autre des ces domaines cognitifs, qu'au retentissement de l'interaction entre les fonctions exécutives et ToM. Pour appréhender cette interaction fonctionnement exécutif – ToM de manière la plus « écologique » possible, on l'a étudiée lors d'une interaction sociale de type compétitif, la compétition sollicitant de manière évidente les deux types de fonctions. Un autre avantage d'utiliser la compétition comme type d'interaction sociale dans cette étude des patients psychiatriques est conféré par le stress qui est suscité implicitement et la condition de défaite sociale qui en découle de cette interaction. Or ceci pourrait donc révéler les difficultés des patients, compte tenu de la vulnérabilité au stress qui caractérise les troubles schizophréniques et bipolaires et le rôle de la « défaite sociale » comme mécanisme physiopathologique potentiel dans ces maladies (Malatynska and Knapp, 2005; Pillmann, 2001; Selten and Cantor-Graae, 2007; van Winkel et al., 2008).

Cette interaction sociale compétitive a été modélisée afin de l'adapter à un paradigme IRMf afin d'étudier le substratum neuronal de cette interaction entre le fonctionnement exécutif et ToM. Plus précisément on a souhaité identifier les régions du réseau exécutif dont l'activité est modulée par la ToM, dans le cadre de l'interaction sociale de compétition. Le même type de paradigme que celui présenté pour l'étude précédente a été utilisé pour cette étude. Afin d'étudier les particularités fonctionnelles cérébrales contribuant à cette intrication système exécutif – système de mentalisation dans les pathologies ciblées on a comparé trois groupes de sujets : un groupe de patients bipolaires, un autre de patients schizophrènes et un groupe contrôle, de sujets sains. On a fait l'hypothèse que certaines régions cérébrales appartenant au réseau exécutif sont impliquées différemment chez les patients bipolaires et schizophrènes, entre eux et par rapport aux témoins.

Les résultats comportementaux et d'imagerie de ce travail sont présentés sous la forme d'un article qui a été soumis à « Social Cognitive and Affective Neuroscience » et qui représente la partie qui suit de ce manuscrit.

5.4.2 Etude 3 :

Executive functions and Theory of mind in social competition. fMRI evidence in bipolar disorder and schizophrenia

**Polosan M.^{1CA}, Baciú M.², Cousin E.², Perrone M.², Pichat C.²,
Segebarth C.³, Bougerol T.¹**

¹ Pôle de Psychiatrie et Neurologie, CHU Grenoble

² Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, UMR CNRS 5105

Université Pierre Mendès-France, Grenoble

³ Equipe "Neuro-imagerie Fonctionnelle et Métabolique" Grenoble Institut de
Neurosciences

CA, Corresponding Author:

Dr Mircea Polosan

Address: Pôle de Psychiatrie et Neurologie, CHU Grenoble

BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09, France

Tél : 0033-476765383; Fax : 0033-476765225

Email: MPolosan@chu-grenoble.fr

Abstract

The abnormal social interactions are one of the main dysfunctional domains in psychiatric disorders. Appropriate social interactions are mainly based on the interaction between the executive functions and the Theory of Mind (ToM) ability. This interaction should be reflected by the ToM modulation of the executive regions activity. ToM is the capacity to imagine what the others think, feel or intend to do in social situations. This ability is impaired in schizophrenia and bipolar disorder, although the degree of the deficit varies across these pathologies. In the present study, the pattern of this modulation was determined first in healthy subjects. With respect to these healthy subjects, our hypothesis was that the integrity of ToM abilities in patients should be reflected by similar patterns of modulation as for healthy subjects. Different patterns of modulation and/or lack of ToM modulation of executive regions, suggest the impairment of ToM ability. The aim of this fMRI study was to evaluate the ToM modulation pattern of executive regions in psychiatric patients, with respect to controls. In order to answer this question we have used a modified version of the executive Stroop test, which was performed in a virtual competitive interaction. The Stroop test was specifically used to highlight the executive network, while the competition situation has been created in order to increase the ToM requirement. In healthy subjects, our results indicate that the activity of several right hemisphere executive regions has been modulated by ToM: fusiform, anterior cingulate and angular gyri, as well as insula. Similar to controls, the patients with bipolar disorder showed ToM modulation of right anterior cingulate and fusiform gyri, only. No modulation of cerebral activity was obtained in patients with schizophrenia. Our results suggest that ToM modulation of executive regions (1) may reflect the ability to adapt to various social interactions and (2) may contribute to the psychopathological evolution of a vulnerability state of psychosis, towards either bipolar disorder or schizophrenia.

Key-words: executive, Theory of Mind, competition, schizophrenia, bipolar disorder.

Introduction

Social interactions are based upon various cognitive and emotional abilities unified within the concept of social cognition. Social cognition and behavior allow humans to permanently maintain relationships and interact with other people. According to the interpersonal neurobiology and social neuroscience approach, which emphasizes a link between interpersonal experience and biological growth, the social interactions are fundamental for brain and for cognition development (Adolphs, 2003).

Broadly speaking, the social interactions are based upon various cognitive, emotional, action and perception abilities. One of the social interactions which seem to be crucial to the organization of behavior (Nowak, 2006) and brain regulation (Cozolino, 2006) is the social competition. Among various social abilities required in such a situation, the capacity to imagine or to “guess” what the others think, feel or intend to do in social situations and interactions, is essential. This capacity to make inferences about someone else’s mental states and intentions is known as Theory of Mind (ToM) (Premack and Woodruff, 1978; Frith and Frith, 1999). Several studies have shown that social competition involves on the one hand ToM abilities and on the other hand, executive functions such as: mental flexibility (rapid mental adaptation to environmental changes), decision-making (making the appropriate choice of response), inhibition of pre-potent and non-relevant responses, on-going action monitoring in order to target the goal of the adversary competitor (Decety *et al.*, 2004). Although the specific way of interaction is still unclear, the executive functions and ToM abilities seem to interact closely and they cannot be dissociated in situations of social competition.

The anatomical substrate of social competition has been explored in neuroimaging (Decety *et al.*, 2004; Gallagher *et al.*, 2002; Halko *et al.*, 2009); and a large network composed of several regions has been reported: anterior cingulate, medial frontal,

inferior parietal, posterior cingulate, precuneus, superior temporal sulcus, hippocampus, hypothalamus and thalamus. Regions of this network has been also related to executive functions (“executive network”) needed in social interaction (Carter *et al.*, 1999; Henry *et al.*, 2006; Langenecker *et al.*, 2004; Mead *et al.*, 2002; Rowe *et al.*, 2001). Furthermore, Halko *et al.* (2009) have reported during the competitive interaction, two specific activated regions, the temporo-parietal junction and the inferior frontal gyrus, related to decision making in situations of competition.

The neural system involved in executive functions and action representations (“dorsal” system) described by Frith & Frith (1999) may be also involved in ToM development and function. In specific pathological conditions, the dysfunction of “dorsal” system may be detrimental for social functioning and may induce social impairments. It is the case of specific psychiatric disorders (Brune and Brune-Cohrs, 2006). Thus this dysfunction may be particularly revealed in situations of competition, as it supposes a social stress and a “social defeat”. The “social defeat” might be a physiopathology key mechanism for several psychiatric disorders (van Winkel *et al.*, 2008) and could explain the vulnerability for schizophrenia (Selten and Cantor-Graae, 2007; van Winkel *et al.*, 2008) and the dominance-submissiveness modeling for affective disorders (Malatynska and Knapp, 2005; Pillmann, 2001; Selten and Cantor-Graae, 2007). Nevertheless, recent data showed that social decline and impairment can be identified in bipolar disorder (Pope *et al.*, 2007; Sanchez-Moreno *et al.*, 2009). Thus both schizophrenia and bipolar disorder are characterized by social disability and negative impact on social adjustment (Green, 2006). These impairments are noticed very early on, during pre-morbid and initial stages of the illness (Couture *et al.*, 2006; Cannon *et al.*, 1997). ToM impairment has been noticed very early in schizophrenia, during the first psychotic episode (Bora *et al.*, 2009; Kettle *et al.*, 2008) and may persist during the remission phase. Also, this deficit

has been noticed in pediatric bipolar patients (Schenkel *et al.*, 2008), as well as in adult bipolar patients during the acute thymic phase (Kerr *et al.*, 2003). According to several studies, the ToM deficit has been also observed during the remission phase of bipolar disorder (Lahera *et al.*, 2008; Montag *et al.*, 2009) but this is still controversial. Although broadly admitted that executive functions and ToM ability predict functional outcome and social impact in these two psychiatric disorders (Bora *et al.*, 2006; Tabares-Seisdedos *et al.*, 2008), the specific mechanisms and interactions between them are still a matter of debate (Majorek *et al.*, 2009; Pickup, 2008).

To distinguish bipolar disorder and schizophrenia in a longitudinal perspective, the social impairment and the functional outcome are currently considered to be the most accurate criteria, in line with the initial Kraepelinian classification (Angst, 2002). Although similar kinds of executive dysfunctions have been noticed in both schizophrenia and bipolar disorder (Fiszdon *et al.*, 2007), the impairment of ToM ability seems to vary gradually in these two pathologies. Thus, a higher degree of dysfunction was observed in schizophrenia with respect to bipolar disorder (Bazin *et al.*, 2009; Marjoram *et al.*, 2005). Moreover, according to previous behavioral results (unpublished personal data), patients with bipolar in euthymic remission phase, do not consistently show ToM deficit.

As the social competition specifically requires both executive functions and ToM ability in the present fMRI experiment we have included a virtual environment of competition. Specifically, a classical Stroop interference color naming task (Stroop, 1935) has been performed in competitive situation. The Stroop is classically used to evaluate executive functions and not ToM. However, as we asked participants to perform the Stroop while they competed against an adversary, the ToM aspect induced by this characteristic of the paradigm was also evaluated. Built in this way and based on specific instructions

provided to participants, the experimental paradigm allowed exploration of the interaction between these two system, executive functions and ToM. The main objective was to identify the cerebral correlates elicited by executive functions and to identify which of them may be modulated by ToM. Three groups of participants have been evaluated, healthy subjects and patients with schizophrenia and bipolar disorder. Furthermore, according to our previous behavioral observations and other previous studies, the ToM deficit seems to be more important in patients with schizophrenia than in patients with bipolar disorder. Thus, a supplementary aim of our study was to distinguish impact of various degrees of ToM deficits on the executive network in these two psychiatric disorders.

2. Materials and Methods

Participants

We examined 12 right-handed healthy volunteers (10 females), mean of age 35.9 y (SD = 7.2 y), 12 right-handed patients with euthymic bipolar disorder (8 females); mean of age 47.3 y (SD = 10.5 y) and 12 right-handed patients with schizophrenia (3 females); mean of age 36.7 y (SD = 7.9 y). The handedness was determined by means of a modified version of the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Healthy participants were recruited from the community, university and hospital staff and had no history of psychiatric, neurological or other major medical disorder. The patients have been addressed by consultant psychiatrists across the Grenoble community and the diagnosis was made and confirmed by using the Structured Clinical Interview (SCID) for DSM IV. The clinical symptoms were assessed by means of Young Mania Rating Scale (YMRS), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) and Positive and Negative Syndrome Scale

(PANSS). The patients have been included in this study during their remission phase, defined as a stabilized clinical state for at least 3 months and clinical scores YMRS < 6; HDRS < 8; PANSS < 65. All participants gave their written informed consent and the study has been approved by the local Ethic Committee of Grenoble Hospital.

Task and Stimuli

The participants were instructed to perform a Stroop test adapted to a virtual situation of competition. Specifically, they were told to perform a color naming task by competing against an adversary, either human-like or machine (computer). In order to increase the sense of competition, the participants were instructed to play in order to win, to take into account the adversary's strategy and to respond as fast and correct as possible. The responses were followed by a visual feedback in order to inform the participants about their performances, with respect to that of the adversary. Participants were told to keep in mind that the machine (computer) always follow a fixed strategy of play, while a human-like adversary may experience different states of mind and strategies, which may vary during the test. Although the Stroop test is not classically used for the ToM assessment, the competition context added to Stroop, as well as the instructions given to participants, allowed a mentalizing process (involving ToM ability).

The stimuli used during Stroop test were French written color words. According to Stroop interference, two conditions have been created, one congruent and another incongruent. In the congruent condition, the ink color and the word name were the same (e.g., word "blue" written in blue). In the incongruent condition, the ink color and the word name were different (e.g., word "red" written in green). Three colors have been used, « red », « blue » and « green ».

Four experimental conditions were included in the experiment and explored: Human

Congruent (HC), Human Incongruent (HI), Machine Congruent (MC) and Machine Incongruent (MI). Each condition was presented only once during the experimental paradigm (Figure 1). Each condition included 21 stimuli, pseudo-randomly presented. Each stimulus (word) was centered in the middle of a black screen and has been written in "Courier New" font, size 24. The stimulus (item) presentation time was 1500 ms, with 500 ms fixation cross between items. A 500 ms visual feedback was sent after each stimulus in order to emphasize the feeling of competition and to motivate subjects to imagine, to guess or to understand the states of mind of the adversary. Participants were told that the feedback depends on their accuracy (% Correct Responses, CR) and speed (RT, Response time): when they provide correct and/or faster responses than the partner, a positive feedback (« happy » emoticon) will appear on the screen; if they provide false and/or slower responses than the partner, a negative feedback (« sad » emoticon) will be shown. In this way they could adapt their strategy of playing. In order to remind participants of the type of interaction, human-like or machine, the emoticon was associated with a small image illustrating a person standing (for human-like partner condition) or a computer (for machine condition) and was displayed in a peripheral corner of the screen. At the end of the experiment, all participants were debriefed and asked to provide information about their specific feelings while performing the task. Overall, they were asked about their attitudes and feelings toward the adversary according to its type, human-like or machine; the amount of effort expended; the motivation and the potential use (development) of responding strategies for each condition. All participants confirmed their high motivation to perform the task. They reported more difficulties in responding to incongruent than congruent items. All participants confirmed that they tried to "guess"/ find out the attitude/ feelings of the "adversary", his response strategy and intentions during human phases. The feedback

emoticons motivated and incited them to play to win. The majority of controls and participants with bipolar disorder reported that they felt greater difficulty in competing against a machine partner, although they were equally motivated for competition. In terms of difficulty and compared to patients with bipolar disorder and controls, the patients with schizophrenia did not report difference between human and machine interactions.

All visual stimuli were displayed on a computer monitor by using E-prime software (E-prime Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, USA). The monitor was connected to a video-projector (Epson EMP 8200) permitting the transmission of visual stimuli into the magnet. The subject was able to visualise the stimuli by means of a projection screen situated behind the magnet and a mirror centered above the participant's eyes. The participants were instructed to give manual instead of vocal responses, in order to avoid movement artifacts generated by the articulation (Zysset *et al.*, 2001). The responses were generated by means of three response keys corresponding to the three types of responses, one for each of the colors used. In order to reduce memory demands, a written instruction (Figure 2) was permanently displayed below the stimuli. The manual responses have been recorded, analyzed and the task performance has been evaluated according to conditions (Congruent, Incongruent) and the type of interaction (Human, Machine).

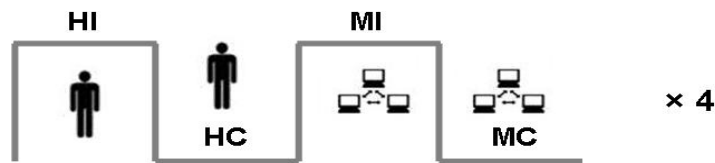


Figure 1

The experimental paradigm alternated four experimental conditions: HI-Human Incongruent, HC-Human Congruent, MI-Machine Incongruent, MC-Machine Congruent. The paradigm was presented during one fMRI session including four runs, each run being composed of four periods corresponding to the experimental conditions.

fMRI paradigm

A “block” design paradigm has been used during one fMRI session including four runs. Each run was composed of four periods, one for each experimental condition. During each period and after 3 sec of instruction presentation which informed the participant about the type of partner, 21 events have been shown. Each event was composed of 1500 ms stimulus (congruent or incongruent), 500 ms visual feedback and 500 ms fixation. Each event lasted 2.5 sec. An example of the event is illustrated in Figure 2. The periods were randomly presented across runs and participants. The whole brain volume has been measured 86 times during each run. The total duration of each run was 4 min 30 sec and the functional MRI acquisition lasted 18 min. Before entering into the magnet

the participants were trained to perform the task. In order to reinforce the task learning the participants underwent a second short training period inside the magnet, just before MR acquisition.

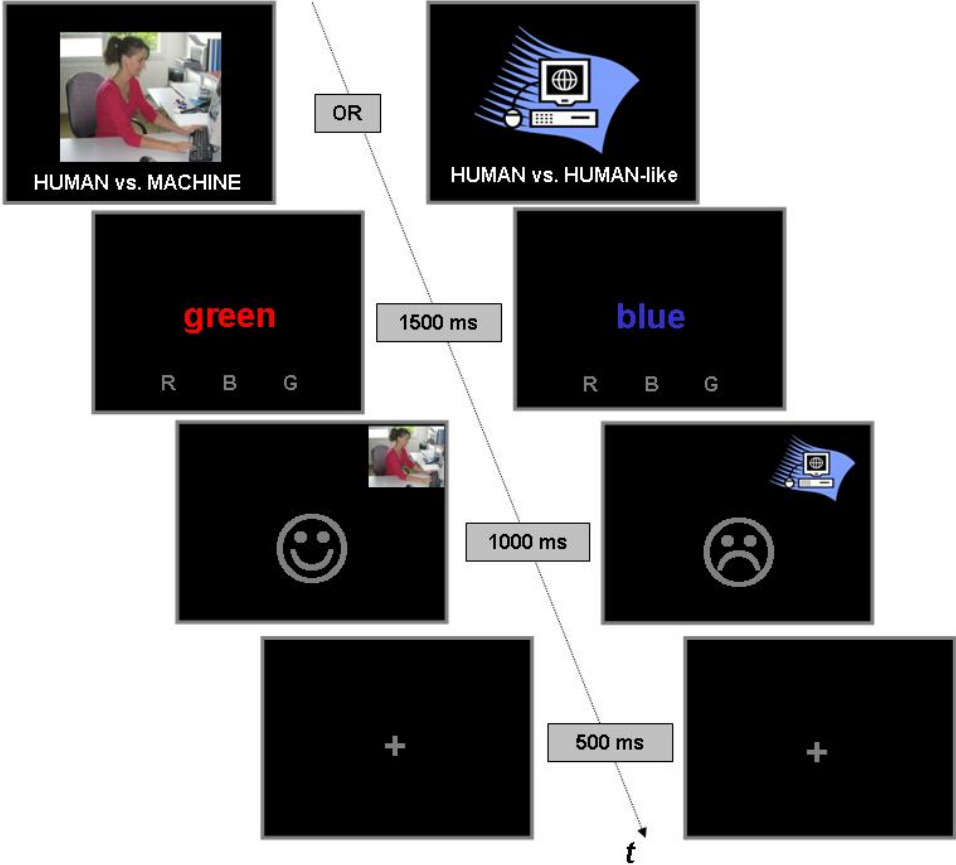


Figure 2

Each period included 21 events. An event was composed of 1500 ms stimulus (congruent or incongruent) presentation, 500 ms visual feedback and 500 ms fixation. Each event lasted 2.5s. The 3 s instruction screen was presented only once at the beginning of each period and illustrated the type of interaction (human or machine). The visual feedback informed the participant about the task performance

MR acquisition

A whole-body 3T MR scanner (Bruker MedSpec S300) with 40 mT/m gradient strength has been used. To acquire functional scans, manufacturer-provided gradient-echo/T2* weighted EPI method has been used. Thirty-nine adjacent axial slices, parallel to the bi-commissural plane, were measured in an interleaved mode. The slice thickness was 3.5 mm. The in-plane voxel size was 3×3 mm (216×216 mm field of view acquired with a 72×72 pixels data matrix; reconstructed with zero filling to 128×128 pixels). The main sequence parameters were: TR=3 s, TE=30 ms, flip angle=77°. To correct images for geometric distortions induced by local B0-inhomogeneity, a B0 fieldmap was obtained from two gradient echo data sets acquired with a standard 3D FLASH sequence ($\Delta TE=9.1$ ms). The fieldmap was subsequently used during data processing. Finally, a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume was measured by using a 3D Modified Driven Equilibrium Fourier Transform (MDEFT) sequence (field of view=256×224×176 mm; resolution: 1.333×1.750×1.375 mm; acquisition matrix: 192×128×128 pixels; reconstruction matrix: 256×128×128 pixels).

Data analysis

➤ Spatial pre-processing

The data analysis was performed by using the general linear model implemented in SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) and each event has been modelled by using a hemodynamic function model. The analysis started with the spatial pre-processing steps. First, the functional volumes were time-corrected (slice timing) with the 19th slice as reference, in order to correct effects induced by the different acquisition time of each slice within the functional volume. Subsequently, all volumes were realigned to correct head motion using rigid body transformations. After discarding the four first slices, meant for the

scanner to reach equilibrium, the first volume of the first ER-fMRI session was taken as reference volume (i.e. this volume was originally the fifth volume). The unwarping was performed by using the individually acquired fieldmaps, to correct for interaction between head movements and EPI distortions (Andersson *et al.*, 2001)-weighted anatomical volume was co-registered to mean images created by the realignment procedure and was normalized to the MNI space using a trilinear interpolation. The anatomical normalization parameters were subsequently used for the normalization of functional volumes. Finally, each functional volume was smoothed by applying an 8-mm FWHM (Full Width at Half Maximum) Gaussian kernel to ameliorate differences in intersubject localization. Time series for each voxel were high-pass filtered (1/128 Hz cutoff) to remove low-frequency noise and signal drift.

➤ Statistical analysis

Based upon the type of competition (Human, Machine) and the congruence (Congruent, Incongruent) we defined four experimental conditions: HI, HC, MI and MC. These conditions were modeled as four regressors and convolved with the canonical form of the hemodynamic response function (HRF). Moreover, the movement parameters derived from realignment corrections (3 translations and 3 rotations) were taken into account in the design matrix, as additional factors. We performed first a statistical analysis at the individual level for all healthy participants and patients. The general linear model was used to generate the parameter estimates of activity at each voxel, for each condition, and each subject. Secondly, we performed a random-effect group analysis with healthy subjects, using the contrast images provided by their individual analyses (Friston *et al.*, 1995) and using one-sample t-tests. We identified clusters of activated voxels based upon empirically defined thresholds ($P < 0.001$ uncorrected, $T > 3.95$, cluster size ≥ 5 voxels). The cerebral regions activated by Stroop interference

(conflict resolution) in social competition were revealed by the contrast [I(H+M) vs. C(H+M)]. The opposite contrast [C(H+M) vs. I(H+M)] has also been calculated. The anatomical location of the activated regions was determined using Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988) atlas. An in-house modification of the “spm_list.m” file including a non-linear transformation of MNI to Talairach (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>) allowed to visualize both, MNI and Talairach coordinate of SPM results. The following steps have been followed:

- (i) The regions identified in healthy participants were considered regions of interest (ROI) and composed the “competition network” as assessed by Stroop interference task. By using Marsbar software (<http://marsbar.sourceforge.net>), the peak of activation for each region has been used to define ROI.
- (ii) For each healthy subject and for each ROI, we measured the % of MRI signal intensity variation for the contrast [I(H+M) vs. C(H+M)]. All values were submitted to a t-test between machine (M) and human-like (H) conditions. This procedure allows identification of regions driven by (a) Stroop interference in situation of competition (Incongruent vs. Congruent); (b) ToM ability (Human vs. Machine) and (c) pathological condition (Healthy, Bipolar Disorder, Schizophrenia).
- (iii) For each participant (healthy or patient) and for each ToM-modulated executive region, we measured the % of MR signal intensity variation for [I(H+M) vs. C(H+M)]. The corresponding values have been included in a 2*3 ANOVA with the *Type of Interaction* (Human, Machine) as within-subject factor and the *Pathological condition* (Healthy, Bipolar Disorder, Schizophrenia) as between-subject factor.

3. Results

➤ *Behavioral results*

To perform the behavioral analysis we took into account the 3 groups of participants (healthy, patients with bipolar disorder and patients with schizophrenia). We checked first that the Correct Response Rate (% CR) for the main condition (Congruent, Incongruent) was above the chance level for each group. Then, the Reaction Time (RT) for correct responses was collapsed over the 4 experimental conditions and submitted to a repeated-measure analysis of variance (2*2*3 ANOVA) with Type of interaction (Human, Machine) and Word congruence (Congruent, Incongruent) as within-subject factors and pathological condition (Healthy, Bipolar Disorder, Schizophrenia) as between-subject factor. The analysis revealed a significant effect of Word congruence for each group as indicated by the planned comparisons for (i) Healthy (Incongruence: 804.80 ms, Congruence: 688.23 ms; $F_{1, 33} = 17.61, P < 0.0005$), (ii) Patients with Schizophrenia (Incongruence: 892.87 ms, Congruence: 728.45 ms; $F_{1, 33} = 25.81, P < 0.0005$) and (iii) Patients with Bipolar disorder (Incongruence: 910.04 ms, Congruence: 774.90 ms; $F_{1, 33} = 38.20, P < 0.0005$) and illustrated in Figure 3. These results suggest significant Stroop effect for each group. The Type of interaction had no significant effect neither in Healthy (Human: 759.02 ms, Machine: 744.01 ms; $F < 1$) nor in patients with bipolar disorder (Human: 845.37 ms, Machine: 839.57 ms; $F < 1$) or schizophrenia (Human: 818.70 ms, Machine: 802.62 ms; $F < 1$). This result suggests that for each group of participants, both types of interaction, human-like or machine, were equivalent in terms of difficulty and performance. No interaction has been obtained between Pathological condition, Word Congruence and Type of interaction ($F < 1$) indicating that Stroop effect was similar according to the type of interaction and pathological condition.

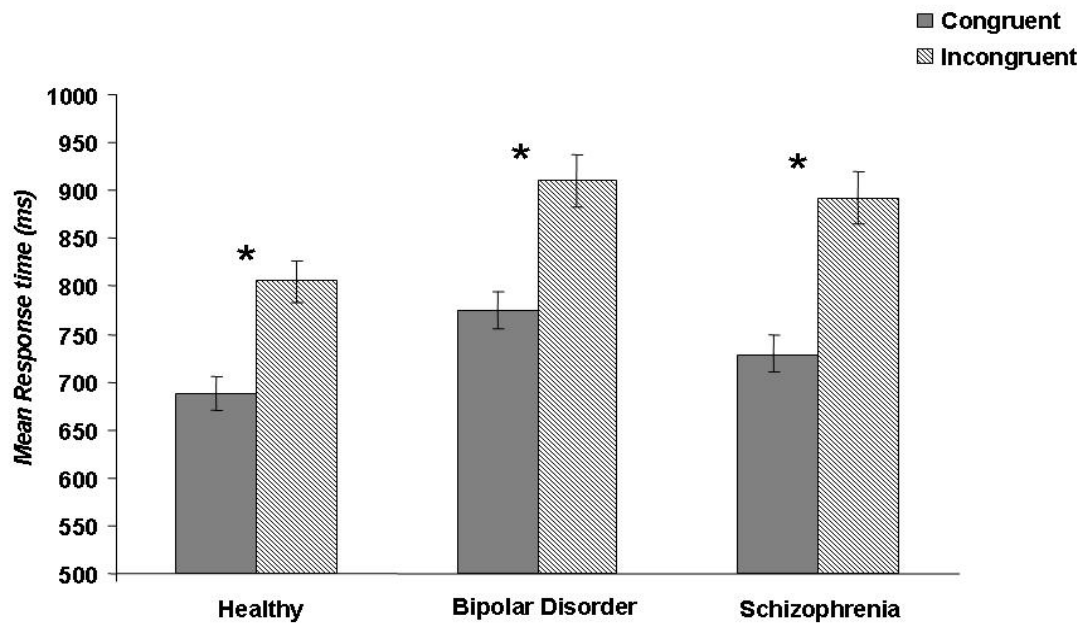


Figure 3

Shows the word congruence effect in terms of mean reaction time (mRT, ms) of n=12 subjects for each group of participants – healthy subjects, patients with bipolar disorder and patients with schizophrenia. The subjects provided significantly faster responses for congruent than for incongruent condition. The gray bar indicates the congruent condition, the crossed bar indicates the incongruent condition.

<i>(i) Healthy participants</i>				
Word congruence	Congruent		Incongruent	
Type of Interaction	H	M	H	M
<i>n</i> participants	12	12	12	12
Mean correct response (%)	79%	79%	72%	72%
Standard error (%)	20%	20%	17%	22%
t-value (<i>against chance level</i>)	5.07	5.02	4.41	3.57
<i>p</i> value	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005
<i>(ii) Participants with bipolar disorder</i>				
Word congruence	Congruent		Incongruent	
Type of Interaction	H	M	H	M
<i>n</i> participants	12	12	12	12
Mean correct response (%)	82%	81%	64%	70%
Standard error (%)	6%	8%	15%	18%
t-value (<i>against chance level</i>)	17.51	14.34	3.28	3.70
<i>p</i> value	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005
<i>(iii) Participants with Schizophrenia</i>				
Word congruence	Congruent		Incongruent	
Type of Interaction	H	M	H	M
<i>n</i> participants	12	12	12	12
Mean correct response (%)	83%	84%	72%	72%
Standard error (%)	10%	7%	14%	13%
t-value (<i>against chance level</i>)	11.90	17.79	5.45	5.93
<i>p</i> value	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005	< 0.0005

Table 1

Shows the Mean Correct Responses Rates (% CR) for congruence effect (n=12 for each group of participants) for each Type of interaction (Human, H or Machine, M) during the Stroop interference task. The corresponding *p* values are reported.

➤ *fMRI results*

a. “Competitive executive functions” regions: cerebral regions driven by the competitive Stroop

The cerebral regions revealed by the contrast Incongruent vs. Congruent, collapsed across the types of interactions in healthy participants, are summarized in Table 1 and illustrated in Figure 4. They show the “competition executive network” provided by the contrast [I(H+M) vs. C(H+M)]. The regions driven by Stroop interference are: anterior cingulate (BA 32), middle and medial frontal gyri (BA 6), insula, angular gyrus (BA 39), precuneus (BA 7), middle/inferior temporal (BA 21/37) and fusiform (BA 19/37) gyri. The opposite contrast [C(H+M) vs. I(H+M)] did not reveal supra-threshold activated voxels.

Contrast	Regions	H	BA	k	x	y	z	T
[I(H+M) vs. C(H+M)]	FRONTAL CORTEX							
	Medial Frontal gyrus	R	6	27	21	27	39	7.01
	Middle Frontal gyrus	R	6	57	39	-9	49	5.78
	Middle Frontal gyrus	L	6	47	-36	-6	53	6.52
	Insula	R	13	104	45	15	0	6.63
	PARIETAL CORTEX							
	Angular gyrus	R	39	23	36	-66	32	5.44
	OCCIPITO-TEMPORAL CORTEX							
	Fusiform gyrus	R	37	366	30	-42	-18	6.99
	Inferior/Middle Temporal gyrus	R	31	40	54	-48	-11	4.51
	Superior Temporal gyrus	L	21/22	12	-57	-54	11	4.14
	Precuneus	R	7	27	18	-63	46	4.27
	Precuneus	L	7	170	-24	-66	49	6.09
	LIMBIC LOBE							
	Anterior Cingulate Cortex	R	32	8	12	30	25	5.89
[C(H+M) vs. I(H+M)]	<i>No supra-threshold voxels</i>							

Table 2 Shows the activated regions for Stroop interference (conflict resolution) in social competition, provided by the contrast [I(H+M) vs. C(H+M)] and the contrast [C(H+M) vs. I(H+M)]. The anatomical location, the number of voxels, the statistical values of the peak of activation and the Talairach coordinates (x, y, z) are mentioned for each region.

Abbreviations: H = Hemisphere; R = right hemisphere; L = left hemisphere; BA = Brodmann area; k = number of voxels/cluster; H = Human Interaction; M = Machine Interaction, I = Incongruent condition, C= congruent condition.

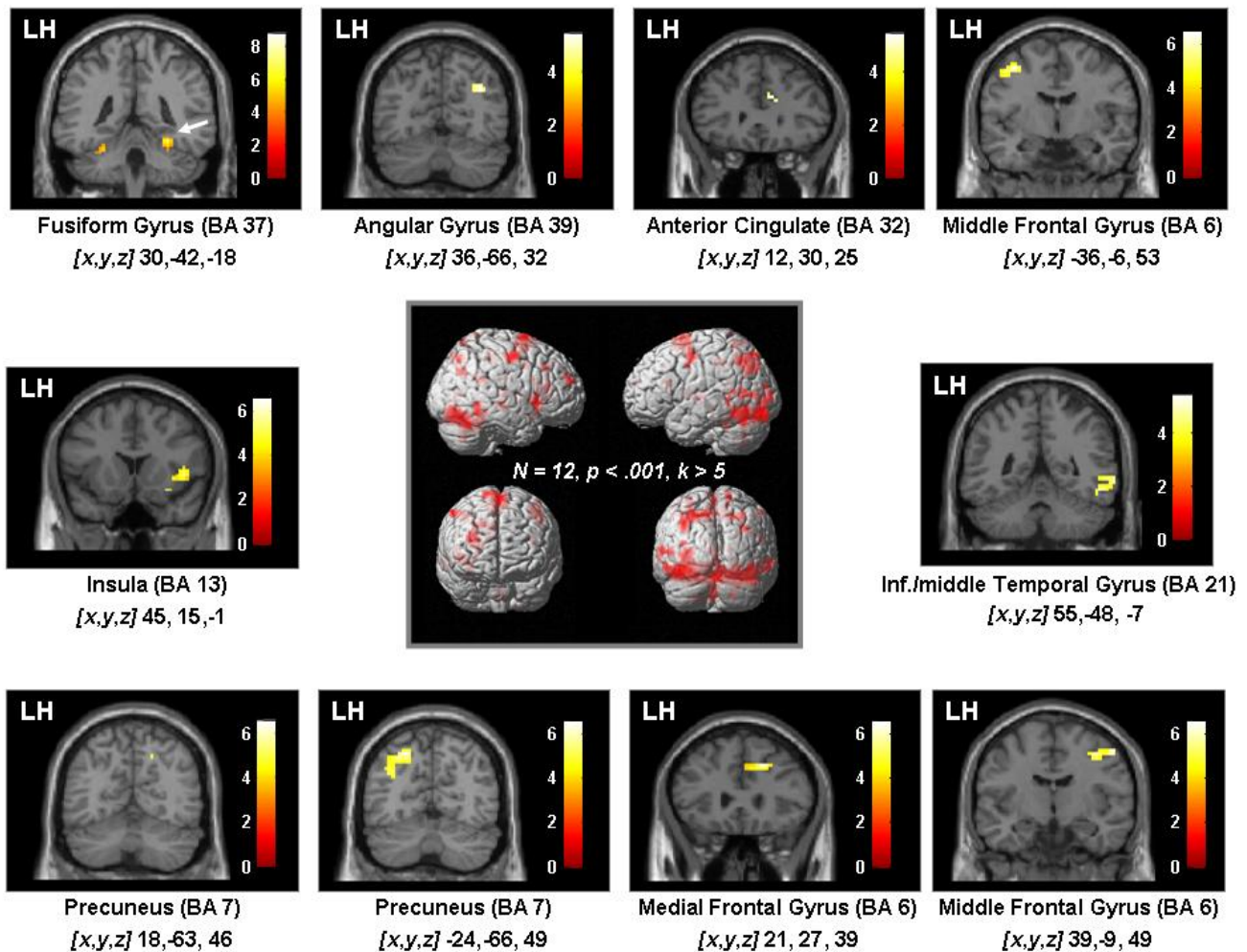


Figure 4

Shows (i) cerebral activated regions involved in Stroop interference in social competition (“competition executive network”) in healthy subjects. These regions were provided by a random-effect group analysis (n=12) by the contrast [I(H+M) vs. C(H+M)]. The activations were projected onto 3D-anatomical template (radiological convention: left is right) and (ii) the regions of interest (#1 to #10) projected onto 2D anatomical slices.

b. “ToM driven regions”: executive regions modulated by the ToM ability

According to our hypotheses, these regions should be particularly involved when participants perform the task in the condition “human-like interaction” and when they are supposed to have between-human interactions. They are revealed by the contrast Human vs. Machine and they are considered ToM driven regions. Based upon statistical analyses on values of the parameter estimates in ROI, this contrast showed four right hemisphere ToM driven regions (Figure 5): the fusiform gyrus (BA 37), [$T_{1,11} = 7.36, P < 0.0005$], the anterior cingulate gyrus (BA 32), [$T_{1,11} = 4.65, P < 0.0005$], the insula (BA 13), [$T_{1,11} = 9.06, P < 0.0005$] and the angular gyrus (BA 39), [$T_{1,11} = 6.11, P < 0.0005$].

Subsequently, we explored how the activity of these regions was modulated by the psychiatric condition. As illustrated in Figure 6, participants with bipolar disorder showed significant modulation of two executive function regions, the anterior cingulate (BA 32), [$F_{1,33} = 2.60, MSe = 0.02, P < 0.05$] and the fusiform gyrus (BA 37), [$F_{1,33} = 2.60, MSe = 0.03, P < 0.08$]. The modulation pattern was similar to that showed by healthy participants. The patients with schizophrenia did not show any modulation of executive regions by ToM.

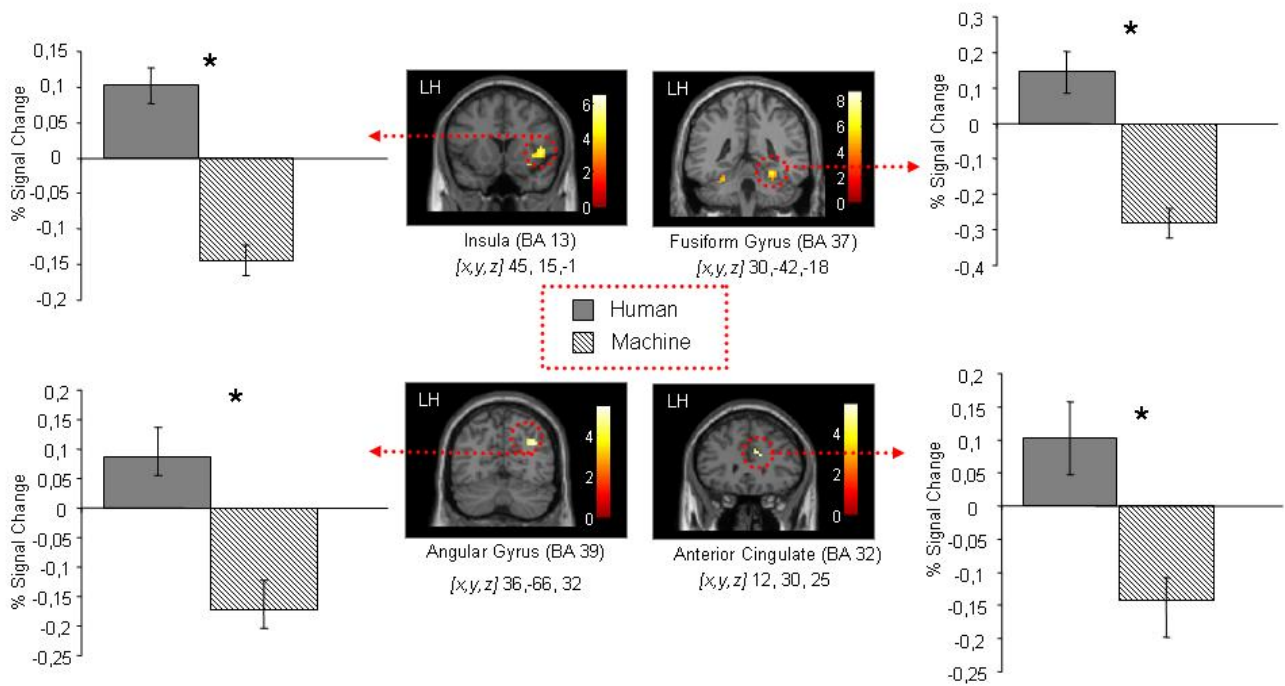


Figure 5 Shows cerebral regions of interest modulated by the Type of Interaction (Human, Machine) in healthy participants. These regions were Human interaction dependent and situated to the right (fusiform gyrus, insula, anterior cingulate, angular gyri). The modulation is represented by significant difference (t-test) between the parameters estimate (% signal change) values for each type of interaction. No region was Machine interaction dependent.

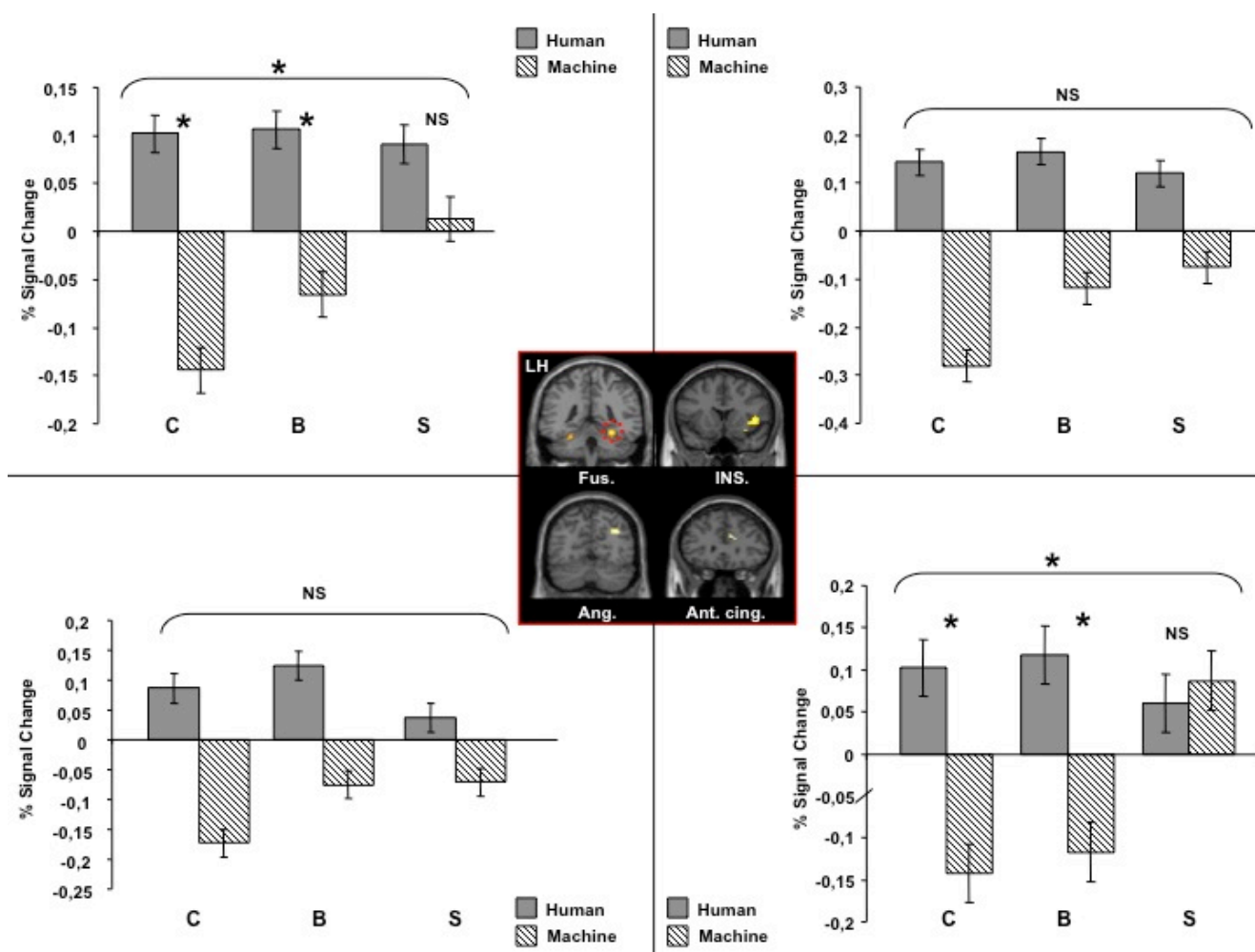


Figure 6

Shows for each ToM-modulated executive region identified in healthy subjects, the comparison of the modulation profile for each participant group (healthy subjects-C, patients with bipolar disorder-B and patients with schizophrenia-S). The modulation is represented by significant difference (t-test) between the parameters estimate (% signal change) values for each type of interaction

4. Discussion

The social interactions are specific to human beings and essential for the behavior development, brain growing and shaping (Cozolino, 2006). According to evolutionary psychology, increasingly complex social interactions induced the development of adaptive responses. They reached the specific human ability to make inferences about

what other people think, feel or intend, in short, the Theory of Mind; (Brune and Brune-Cohrs, 2006; Premack and Woodruff, 1978). In addition, the social interactions facilitate the development of executive functions (Carlson, 2009) such as decision making, mental flexibility and inhibitory control. Many studies explored how executive functions were related to ToM ability (Carlson, Mandell *et al.*, 2004; Hughes and Ensor, 2005; Perner *et al.*, 2002). Among the various executive functions, the inhibitory control seems to be specifically related to ToM performances (Carlson, Moses *et al.*, 2004). This is mainly true for a specific social interaction such as the competition (Decety *et al.*, 2004; Gallagher *et al.*, 2002). During social competition, the ToM ability is essentially required in order to optimize interpersonal functioning (Decety and Jackson, 2004). Consequently, abnormal relationships between executive functions and ToM and/or impairment of ToM ability, are reflected in dysfunctions of social behavior. These dysfunctions have been identified in several pathological conditions, such as the bipolar disorder and schizophrenia and are particularly highlighted in competition interactions leading to “social defeat” situations.

The present fMRI study aimed to evaluate the cerebral substrate of the social dysfunction during virtual competition, in these two categories of psychiatric patients, with respect to healthy subjects. This social dysfunction is supposed to reflect impairment in ToM ability and/or abnormal relationship between ToM and executive functions. The paradigm used was designed to respond to this objective by including a Stroop interference test (in order to explore cerebral correlates of executive functions) in situation of competition against human-like partner (in order to evaluate the modulation by ToM of executive regions) versus machine partner, given that ToM is specifically required in between-human interactions (Krach *et al.*, 2008). Additionally, the participant instructions reinforced ToM involvement.

Executive function regions activated by competitive Stroop in healthy subjects

Revealed by the contrast Incongruent vs. Congruent, they composed the “competition executive network” (Table 2) and they are in agreement with previous reported results (Harrison *et al.*, 2005; Mead *et al.*, 2002; Melcher and Gruber, 2009). They reflect executive functions and mainly the inhibitory control required by this task. Overall, our results are in agreement with the theory considering two subsystems: (a) one anterior, including the dorsolateral prefrontal cortex and the anterior cingulate gyrus, particularly involved in conflict resolution processing and (b) another one posterior, including the inferior parietal regions and the precuneus, particularly related to selective attention processes (Casey *et al.*, 2000; Roberts and Hall, 2008) in competitive interaction. They are also agreement with those reported by Decety *et al.* (2004). In addition to the results of Decety *et al.*, we reported the activation of temporo-occipital regions such as middle/inferior temporal (BA 21/37) and fusiform gyrus (BA 19/37).

The anterior cingulate gyrus (BA 32) may be related to several processes such as conflict monitoring (Botvinick *et al.*, 1999; Botvinick *et al.*, 2001; Carter *et al.*, 1999; Carter *et al.*, 2000; Cohen *et al.*, 2000; Kerns *et al.*, 2004); error detection (see review by Bush *et al.*, 2000) or response selection (Erickson *et al.*, 2004; Milham, Banich, and Barad, 2003; Milham, Banich, Claus *et al.*, 2003; Paus, 2001). The interference processes could be reflected by the activation of premotor cortex (BA 6) (Melcher and Gruber, 2009) and insula (Harrison *et al.*, 2005). The left inferior parietal lobule (BA 39) may be involved in several processes such as perception of self, distinction between self vs. other-generated actions (Farrer and Frith, 2002) and identification of one’s action with respect to visual consequences (Farrer *et al.*, 2003). These processes are particularly required in social interaction of competition. The activation of left precuneus and insula were reported by Halko *et al.* (2009). in competition situation and was related to effort of subjects to

predict strategies, intentions and evaluate the performances of the competitor partner. The majority of these regions involved in healthy subjects were also described in patients with schizophrenia or bipolar disorder (Melcher *et al.*, 2008; Minzenberg *et al.*, 2009), although the intensity of the activation was weaker in patients than in healthy subjects.

All these regions were right hemisphere dominant. This result is supported by earlier neuropsychological observations in patients with frontal, temporo-parietal and basal ganglia lesions situated in the right hemisphere and which induced specific deficits. For instance, these patients showed impairment in attributing intentional states and particularly second-order mental states like the attribution of a mental state about the representation of another person's mental state (Champagne-Lavau and Joanette, 2009; Griffin *et al.*, 2006; Happe *et al.*, 1999). Also, the impairment could be a deficit of visual perspective taking (Stuss *et al.*, 2001). The right hemisphere specialization for ToM ability has already been shown (Frith and Frith, 1999).

Executive function regions modulated by ToM in healthy subjects

After identifying the “competition executive network” we were subsequently interested to identify executive regions which were modulated by ToM. The modulation should occur when the participants perform the task against the “human-like” partner. Our statistical analyses revealed four regions which were modulated by ToM: the fusiform gyrus (BA 37), the anterior cingulate gyrus (BA 32), the insula and the angular gyrus (BA 39). We mention below the specific role of regions modulated by ToM.

Anterior insula (BA 13) belongs to the “social cognitive network” (Rilling, Dagenais *et al.*, 2008) and is responsible for the agency and the attribution of actions to self, with its activity modulated by the social context ((Farrer *et al.*, 2003; Farrer and Frith, 2002). This region may be related to other processes such as the emotional and arousal

processing (Craig, 2009) particularly relevant in between-humans competition, the unreciprocated cooperation (Rilling, Goldsmith *et al.*, 2008), the decision-making under competition (Halko *et al.*, 2009) and the decision associated with risk (Xue *et al.*, 2010). *Fusiform gyrus* (BA 37) was reported for face discrimination and identification tasks (Grill-Spector *et al.*, 2004; Haxby *et al.*, 1994) and eye-gaze perception (Haxby *et al.*, 2000). In our study, the task does not include any face processing. However, a mental imagery process of the partner's face could have occurred when participants performed the task in human-like condition of interaction. In social context, the mental representation of human faces is crucial for understanding intentions. The fusiform gyrus has been reported by Iacoboni *et al.* (Iacoboni *et al.*, 2004) during social judgment of faces. The activation of fusiform gyrus was particularly strong, when subjects were asked to judge a face in terms of untrustworthy vs. trustworthy (Pinkham *et al.*, 2008). In our study, we can further speculate that participants experienced a feeling of untrustworthiness while competing against a human-like adversary in order to infer his intentions, whereas a machine does not engendered such a feeling. This interpretation is supported by participants who related at the end of experiment that they were "convinced" that the machine partner always followed a fixed strategy to compete, whereas the human partner did not and could have experienced various intentions and strategies during competition. We exclude the possibility that the activation of fusiform gyrus could have been induced by the reminder of human-like condition, the illustration of a "standing person". There are at least two reasons for this: the illustration is shown only once at the beginning of each block and repeated only in a peripheral corner of the feedback screen; the image is that of a human silhouette and not a face. Overall, the activation of the fusiform gyrus was not due to face processing. A supplementary

argument for this conjecture is that the peak of our activation does not match with the classical face area of the fusiform gyrus (Tsao and Livingstone, 2008).

Anterior cingulate gyrus (BA 32)- ACG- may reflect empathic interactions (Schulte-Ruther *et al.*, 2007) and monitoring of actions in conflict situations (Rushworth *et al.*, 2005). Other studies revealed the activation of this region for ToM ability (Amodio and Frith, 2006; Brunet-Gouet and Decety, 2006; Gallagher and Frith, 2003; Gallagher *et al.*, 2002; Vogeley *et al.*, 2001), in social interaction (Babiloni *et al.*, 2007). The competition interaction requires permanent detection and processing of errors, followed by subsequent adaptation of behavior in order to optimize the performance. All these processes may partially depend on the anterior cingulate gyrus (de Bruijn *et al.*, 2009; Ridderinkhof, Ullsperger *et al.*, 2004; Ridderinkhof, van den Wildenberg *et al.*, 2004). Furthermore, between-human interactions need the identification of self, which may elicit the activation of the anterior cingulate gyrus (Newman-Norlund *et al.*, 2009). The ACG is also involved in judging the social intentions oriented toward themselves (Grezes *et al.*, 2004) and on self/other judgments (Benoit *et al.*, 2010), as well as in deception behavior (Kozel, Padgett *et al.*, 2004; Kozel, Revell *et al.*, 2004). In our study, higher ACG activity in human situation of competition may reflect a possible participants' interpretation who consider that "human" adversary may have intentions to deceive, in order to win the competition. The machine partner could not manifest such intentions as it follows a "fixed strategy". Moreover, according to Babiloni *et al.* (2007), the ACG may assume a particular role in the "defect" attitude in competition interaction.

It is unlikely that ACG activation was related to unsuccessful attempts of inhibition during task performance (Sharp *et al.*), because the participants did not show differences in performances between human-like and machine conditions.

Angular gyrus (BA 39) was already described as ToM related region (review in Gallagher and Frith, 2003; Malhi *et al.*, 2008). More general, the inferior parietal lobule may be involved in interpersonal interactions, specifically to the perspective adopted by the subject. Furthermore, the first-person perspective implies left inferior parietal lobule while the third-person perspective activates its right homologue (Ruby and Decety, 2001). This capacity to adopt a specific first or third person perspective is a social aspect of the self-monitoring functions. Inferring another's mind state implies ToM abilities as well as adopting a specific perspective. In our study, the ToM involvement in human interaction condition is consistent with a third-person perspective adopted by the subject when competing with a human adversary. Furthermore, the distinct representation of the other's actions and of the self's actions, might have a key role in ToM processing and is elicited by the competition valence of the interaction (Farrer and Frith, 2002).

Subsequently, we evaluated which of these ToM modulated executive regions described previously and identified in healthy participants, were modulated by the pathological condition in patients with bipolar disorder and schizophrenia. Our results have shown that participants with bipolar disorder showed significant ToM modulation of two regions, the anterior cingulate (BA 32) and the fusiform gyrus (BA 37). This modulation was similar to that obtained in healthy subjects. The patients with schizophrenia did not show any modulation of these regions. The ToM deficit is classically reported in schizophrenia and less in bipolar disorder (Bonshtein *et al.*, 2006; Bora *et al.*, 2009; Doody *et al.*, 1998; Sarfati and Hardy-Bayle, 1999). Patients with bipolar disorder show more divergent results and opinions concerning the ToM deficit. Some authors consider that the deficit characterizes the acute phase only (Inoue *et al.*, 2004; Kerr *et al.*, 2003) but other authors think that the euthymic phase shows impairment, too (Bora *et al.*,

2005; Lahera *et al.*, 2008; Montag *et al.*, 2009; Olley *et al.*, 2005). According to other studies, even if ToM impairment exists, it seems less severe than it is in patients with schizophrenia (Fiszdon *et al.*, 2007; Marjoram *et al.*, 2005). In patients, the lack of impairment in ToM ability should be reflected by similar modulation pattern of ToM-related executive regions as that observed in healthy subjects. To the contrary, the impairment in this ability should be reflected either by different patterns of the modulation or by the absence of the modulation effect.

Indeed, the ACG modulation had the same pattern in patients with bipolar disorder as in healthy subjects. This result suggests that euthymic bipolar patients either do not show ToM deficit or their deficit is weaker than in patients with schizophrenia (Fiszdon *et al.*, 2007; Marjoram *et al.*, 2005) as shown by our results. Indeed, the ACG executive region was not modulated by ToM in patients with schizophrenia. This profile of activation reflects abnormal involvement of the intentional stance during competition. Healthy participants and patients with bipolar disorder reported that they “tried to understand” the partner’s thoughts, strategies and intentions only when they played against the “human-like” partner. The patients with schizophrenia did not report such a process either during human or machine conditions of interaction. Nevertheless, all participants reported that they felt motivated to win the competition during all phases of the experiment. A possible different engagement of the attention and monitoring between conditions can not be considered as valid alternative explanation as participants did not show differences in performance between conditions. As far as the ACG activity may be correlated with unsuccessful inhibition process (Sharp *et al.*), we can speculate that patients with schizophrenia cannot inhibit the “own-perspective” in order to switch to the “other-one” perspective. This ability can be identified with ToM and executive functions. The relationship between ACG pathology and social cognition in

schizophrenia has been mentioned (Fujiwara *et al.*, 2007). In agreement with our results, Malhi *et al.* (Malhi *et al.*, 2008) showed particular correlation between ACG activity and ToM in bipolar disorders.

Moreover, with respect to ACG's role in perceiving social intentions toward self (Grezes *et al.*, 2004) and intentions to deceive, the lack of modulation of ACG activity suggest that patients with schizophrenia are not able to detect social intentions and the intentions to deceive, toward themselves.

The different profile obtained for patients with schizophrenia and for those with bipolar disorder, cannot be attributed to differences in executive functions, as performances were not different. Furthermore, the classical ACG sub-region, which is classically related to executive functioning, is located more posterior than the sub-region activated in this study (see the subdivisions of ACG in Amodio and Frith, 2006).

We mentioned previously that facial emotion identification and recognition (Grill-Spector *et al.*, 2004; Haxby *et al.*, 1994) are essential for human interactions (Hari and Kujala, 2009). Also, the dysfunction of fusiform gyrus is associated with impaired facial recognition and misinterpretation of facial expressions in schizophrenia (Streit *et al.*, 1997). In our study, patients with schizophrenia did not show modulation of the fusiform gyrus activity. This result may be explained in terms of mental imagery deficit in face representation, as the patients with schizophrenia show difficulties in interpreting social cues from faces (Marwick and Hall, 2008). The impairment in facial emotion processing has been also noticed for bipolar disorder patients (Rich *et al.*, 2008) and this deficit may be correlated with the impairment of social skills. However, we mention again that the fusiform region showed similar pattern of modulation as for healthy subjects.

We cannot preclude the confounding effect of medication on the cerebral activation. All patients were under medication, including mood stabilizers and antipsychotics. It was difficult to include a significant number of patients undergoing each type of treatment, in order to estimate the impact in each case. For ethical reasons, the withdrawal of the medication for the purpose of this research would have been impossible. Nevertheless, we mention that the treatment was stable for at least 1 month before this study and that all patients were clinically remitted for at least 3 months before participating in this experiment.

5. Conclusions

The executive functions and ToM ability have strong impact on social interactions and mainly in competition situations. This study explored the cerebral correlates of executive and ToM functions during social competition, in patients with bipolar disorder and schizophrenia, with respect to healthy participants. Four “executive network” regions situated in the right hemisphere have been modulated by ToM in healthy subjects. These were the anterior cingulate, fusiform gyrus, angular gyrus and insula. With respect to healthy subjects, patients with bipolar disorder presented the same pattern of modulation but only in two of them, the anterior cingulate and the fusiform gyri. No modulation of executive network regions has been shown by the patients with schizophrenia. Our results suggest that ToM modulation of executive regions (1) may reflect the ability to adapt to various social interactions and (2) contributes to the psychopathological evolution of a vulnerability state of psychosis towards either bipolar disorder or schizophrenia (Kaymaz and van Os, 2009; Murray *et al.*, 2004).

Bibliography

- Adolphs, R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4: 165-78.
- Amodio, D. M., and Frith, C. D. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7: 268-77.
- Andersson, J., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., and Friston, K. Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage.* 2001; 13: 903-19.
- Angst, J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002; 57: 5-13.
- Babiloni, F., Astolfi, L., Cincotti, F., Mattia, D., Tocci, A., Tarantino, A., et al. . Cortical activity and connectivity of human brain during the prisoner's dilemma: an EEG hyperscanning study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007; 2007: 4953-6.
- Barrett SL, Mulholland CC, Cooper SJ, Rushe TM. Patterns of neurocognitive impairment in first-episode bipolar disorder and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2009 Jul;195(1):67-72.
- Bazin, N., Brunet-Gouet, E., Bourdet, C., Kayser, N., Falissard, B., Hardy-Bayle, M. C., et al. . Quantitative assessment of attribution of intentions to others in schizophrenia using an ecological video-based task: a comparison with manic and depressed patients. *Psychiatry Res.* 2009; 167: 28-35.
- Benoit, R. G., Gilbert, S. J., Volle, E., and Burgess, P. W. When I think about me and simulate you: medial rostral prefrontal cortex and self-referential processes. *Neuroimage.* 2010; 50: 1340-9.
- Bonshtein, U., Leiser, D., and Levine, J. Naive theory impairment in schizophrenia: is it domain-specific? *J Nerv Ment Dis.* 2006; 194: 753-9.
- Bora, E., Eryavuz, A., Kayahan, B., Sungu, G., and Veznedaroglu, B. Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Res.* 2006; 145: 95-103.
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, A. S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., et al. . Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2005; 112: 110-6.

- Bora, E., Yucel, M., and Pantelis, C. Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 120: 253-64.
- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., and Cohen, J. D. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature.* 1999; 402: 179-81.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., and Cohen, J. D. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev.* 2001; 108: 624-52.
- Brune, M., and Brune-Cohrs, U. Theory of mind--evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30: 437-55.
- Brunet-Gouet, E., and Decety, J. Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res.* 2006; 148: 75-92.
- Bush, G., Luu, P., and Posner, M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences.* 2000; 4: 215-22.
- Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., Rifkin, L., McKenzie, K., Foerster, A., et al. . Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry.* 1997; 154: 1544-50.
- Carlson, S. M. Social origins of executive function development. *New Dir Child Adolesc Dev.* 2009; 2009: 87-98.
- Carlson, S. M., Mandell, D. J., and Williams, L. Executive function and theory of mind: stability and prediction from ages 2 to 3. *Dev Psychol.* 2004; 40: 1105-22.
- Carlson, S. M., Moses, L. J., and Claxton, L. J. Individual differences in executive functioning and theory of mind: An investigation of inhibitory control and planning ability. *J Exp Child Psychol.* 2004; 87: 299-319.
- Carter, C. S., Botvinick, M. M., and Cohen, J. D. The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Rev Neurosci.* 1999; 10: 49-57.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D., et al. . Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 1944-8.
- Casey, B. J., Thomas, K. M., Welsh, T. F., Badgaiyan, R. D., Eccard, C. H., Jennings, J. R., et al. . Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 8728-33.

- Champagne-Lavau, M., and Joanette, Y. Pragmatics, theory of mind and executive functions after a right-hemisphere lesion: Different patterns of deficits. *Journal of Neurolinguistics*. 2009; 22: 413-26.
- Cohen, J., Botvinick, M., and Carter, C. Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nature neuroscience*. 2000; 3: 421-23.
- Couture, S. M., Penn, D. L., and Roberts, D. L. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*. 2006; 32 Suppl 1: S44-63.
- Cozolino, L. The neuroscience of human relationships: Attachment and the developing social brain. In: ed. Norton London; 2006
- Craig, A. D. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10: 59-70.
- de Bruijn, E. R., de Lange, F. P., von Cramon, D. Y., and Ullsperger, M. When errors are rewarding. *J Neurosci*. 2009; 29: 12183-6.
- Decety, J., and Jackson, P. L. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2004; 3: 71-100.
- Decety, J., Jackson, P. L., Sommerville, J. A., Chaminade, T., and Meltzoff, A. N. The neural bases of cooperation and competition: an fMRI investigation. *Neuroimage*. 2004; 23: 744-51.
- Doody, G. A., Gotz, M., Johnstone, E. C., Frith, C. D., and Owens, D. G. Theory of mind and psychoses. *Psychol Med*. 1998; 28: 397-405.
- Erickson, K., Milham, M., Colcombe, S., Kramer, A., Banich, M., Webb, A., et al. Behavioral conflict, anterior cingulate cortex, and experiment duration: Implications of diverging data. *Hum Brain Mapp*. 2004; 21: 98-107.
- Farrer, C., Franck, N., Georgieff, N., Frith, C. D., Decety, J., and Jeannerod, M. Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage*. 2003; 18: 324-33.
- Farrer, C., and Frith, C. D. Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage*. 2002; 15: 596-603.
- Fiszdon, J. M., Richardson, R., Greig, T., and Bell, M. D. A comparison of basic and social cognition between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2007; 91: 117-21.

- Friston, K., Holmes, A., Worsley, K., Poline, J., Frith, C., and Frackowiak, R. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp.* 1995; 2: 189-210.
- Frith, C. D., and Frith, U. Interacting minds--a biological basis. *Science.* 1999; 286: 1692-5.
- Fujiwara, H., Hirao, K., Namiki, C., Yamada, M., Shimizu, M., Fukuyama, H., et al. . Anterior cingulate pathology and social cognition in schizophrenia: a study of gray matter, white matter and sulcal morphometry. *Neuroimage.* 2007; 36: 1236-45.
- Gallagher, H. L., and Frith, C. D. Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in Cognitive Science.* 2003; 7: 77-83.
- Gallagher, H. L., Jack, A. I., Roepstorff, A., and Frith, C. D. Imaging the intentional stance in a competitive game. *Neuroimage.* 2002; 16: 814-21.
- Green, M. F. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67 Suppl 9: 3-8; discussion 36-42.
- Grezes, J., Frith, C., and Passingham, R. E. Brain mechanisms for inferring deceit in the actions of others. *J Neurosci.* 2004; 24: 5500-5.
- Griffin, R., Friedman, O., Ween, J., Winner, E., Happe, F., and Brownell, H. Theory of mind and the right cerebral hemisphere: refining the scope of impairment. *Laterality.* 2006; 11: 195-225.
- Grill-Spector, K., Knouf, N., and Kanwisher, N. The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nat Neurosci.* 2004; 7: 555-62.
- Halko, M. L., Hlushchuk, Y., Hari, R., and Schurmann, M. Competing with peers: mentalizing-related brain activity reflects what is at stake. *Neuroimage.* 2009; 46: 542-8.
- Happe, F., Brownell, H., and Winner, E. Acquired 'theory of mind' impairments following stroke. *Cognition.* 1999; 70: 211-40.
- Hari, R., and Kujala, M. V. Brain basis of human social interaction: from concepts to brain imaging. *Physiol Rev.* 2009; 89: 453-79.
- Harrison, B. J., Shaw, M., Yucel, M., Purcell, R., Brewer, W. J., Strother, S. C., et al. . Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage.* 2005; 24: 181-91.

- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., and Gobbini, M. I. The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Science*. 2000; 4: 223-33.
- Haxby, J. V., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Maisog, J. M., Pietrini, P., and Grady, C. L. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *J Neurosci*. 1994; 14: 6336-53.
- Henry, J. D., Phillips, L. H., Crawford, J. R., Ietswaart, M., and Summers, F. Theory of mind following traumatic brain injury: the role of emotion recognition and executive dysfunction. *Neuropsychologia*. 2006; 44: 1623-8.
- Hill SK, Reilly JL, Harris MS, Rosen C, Marvin RW, Deleon O, et al. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009 Sep;113(2-3):167-75.
- Hughes, C., and Ensor, R. Executive function and theory of mind in 2 year olds: a family affair? *Dev Neuropsychol*. 2005; 28: 645-68.
- Iacoboni, M., Lieberman, M., Knowlton, B., Molnar-Szakacs, I., Moritz, M., Throop, C., et al. . Watching social interactions produces dorsomedial prefrontal and medial parietal BOLD fMRI signal increases compared to a resting baseline. *Neuroimage*. 2004; 21: 1167-73.
- Inoue, Y., Tonooka, Y., Yamada, K., and Kanba, S. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord*. 2004; 82: 403-9.
- Kaymaz, N., and van Os, J. Murray et al. (2004) revisited: is bipolar disorder identical to schizophrenia without developmental impairment? *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 120: 249-52.
- Kerns, J., Cohen, J., MacDonald III, A., Cho, R., Stenger, V., and Carter, C. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*. 2004; 303: 1023.
- Kerr, N., Dunbar, R. I., and Bentall, R. P. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. 2003; 73: 253-9.
- Kettle, J. W., O'Brien-Simpson, L., and Allen, N. B. Impaired theory of mind in first-episode schizophrenia: comparison with community, university and depressed controls. *Schizophr Res*. 2008; 99: 96-102.
- Kozel, F. A., Padgett, T. M., and George, M. S. A replication study of the neural correlates of deception. *Behav Neurosci*. 2004; 118: 852-6.

- Kozel, F. A., Revell, L. J., Lorberbaum, J. P., Shastri, A., Elhai, J. D., Horner, M. D., et al. . A pilot study of functional magnetic resonance imaging brain correlates of deception in healthy young men. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004; 16: 295-305.
- Krach, S., Hegel, F., Wrede, B., Sagerer, G., Binkofski, F., and Kircher, T. Can machines think? Interaction and perspective taking with robots investigated via fMRI. *PLoS One.* 2008; 3: e2597.
- Lahera, G., Montes, J. M., Benito, A., Valdivia, M., Medina, E., Mirapeix, I., et al. . Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Res.* 2008; 161: 309-17.
- Langenecker, S. A., Nielson, K. A., and Rao, S. M. fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *Neuroimage.* 2004; 21: 192-200.
- Majorek, K., Wolfkuhler, W., Kuper, C., Saimeh, N., Juckel, G., and Brune, M. "Theory of mind" and executive functioning in forensic patients with schizophrenia. *J Forensic Sci.* 2009; 54: 469-73.
- Malatynska, E., and Knapp, R. J. Dominant-submissive behavior as models of mania and depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005; 29: 715-37.
- Malhi, G. S., Lagopoulos, J., Das, P., Moss, K., Berk, M., and Coulston, C. M. A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 943-56.
- Marjoram, D., Gardner, C., Burns, J., Miller, P., Lawrie, S. M., and Johnstone, E. C. Symptomatology and social inference: a theory of mind study of schizophrenia and psychotic affective disorder. *Cogn Neuropsychiatry.* 2005; 10: 347-59.
- Marwick, K., and Hall, J. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br Med Bull.* 2008; 88: 43-58.
- Mead, L. A., Mayer, A. R., Bobholz, J. A., Woodley, S. J., Cunningham, J. M., Hammeke, T. A., et al. . Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? *J Int Neuropsychol Soc.* 2002; 8: 735-42.
- Melcher, T., Falkai, P., and Gruber, O. Functional brain abnormalities in psychiatric disorders: neural mechanisms to detect and resolve cognitive conflict and interference. *Brain Res Rev.* 2008; 59: 96-124.
- Melcher, T., and Gruber, O. Decomposing interference during Stroop performance into different conflict factors: an event-related fMRI study. *Cortex.* 2009; 45: 189-200.

- Milham, M., Banich, M., and Barad, V. Competition for priority in processing increases prefrontal cortex involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the Stroop task. *Cognitive Brain Research*. 2003; 17: 212-22.
- Milham, M., Banich, M., Claus, E., and Cohen, N. Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. *Neuroimage*. 2003; 18: 483-93.
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., and Glahn, D. C. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66: 811-22.
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A., et al. . Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*. 2009;
- Murray, R. M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M., and McDonald, C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2004; 71: 405-16.
- Newman-Norlund, R. D., Ganesh, S., van Schie, H. T., De Bruijn, E. R., and Bekkering, H. Self-identification and empathy modulate error-related brain activity during the observation of penalty shots between friend and foe. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2009; 4: 10-22.
- Nowak, M. A. Five rules for the evolution of cooperation. *Science*. 2006; 314: 1560-3.
- Oldfield, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971; 9: 97-113.
- Olley, A. L., Malhi, G. S., Bachelor, J., Cahill, C. M., Mitchell, P. B., and Berk, M. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005; 7 Suppl 5: 43-52.
- Paus, T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2: 417-24.
- Perner, J., Lang, B., and Kloo, D. Theory of mind and self-control: more than a common problem of inhibition. *Child Dev*. 2002; 73: 752-67.
- Pickup, G. J. Relationship between Theory of Mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology*. 2008; 41: 206-13.
- Pillmann, F. [Social rank and depression--an example of "evolutionary psychopathology"]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2001; 69: 268-77.

- Pinkham, A. E., Hopfinger, J. B., Ruparel, K., and Penn, D. L. An investigation of the relationship between activation of a social cognitive neural network and social functioning. *Schizophr Bull.* 2008; 34: 688-97.
- Pope, M., Dudley, R., and Scott, J. Determinants of social functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 38-44.
- Premack, D., and Woodruff, G. Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science.* 1978; 202: 532-5.
- Rich, B. A., Grimley, M. E., Schmajuk, M., Blair, K. S., Blair, R. J., and Leibenluft, E. Face emotion labeling deficits in children with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Dev Psychopathol.* 2008; 20: 529-46.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., and Nieuwenhuis, S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science.* 2004; 306: 443-7.
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P., Segalowitz, S. J., and Carter, C. S. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn.* 2004; 56: 129-40.
- Rilling, J. K., Dagenais, J. E., Goldsmith, D. R., Glenn, A. L., and Pagnoni, G. Social cognitive neural networks during in-group and out-group interactions. *Neuroimage.* 2008; 41: 1447-61.
- Rilling, J. K., Goldsmith, D. R., Glenn, A. L., Jairam, M. R., Elfenbein, H. A., Dagenais, J. E., et al. . The neural correlates of the affective response to unreciprocated cooperation. *Neuropsychologia.* 2008; 46: 1256-66.
- Roberts, K. L., and Hall, D. A. Examining a supramodal network for conflict processing: a systematic review and novel functional magnetic resonance imaging data for related visual and auditory stroop tasks. *J Cogn Neurosci.* 2008; 20: 1063-78.
- Rowe, A. D., Bullock, P. R., Polkey, C. E., and Morris, R. G. "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain.* 2001; 124: 600-16.
- Ruby, P., and Decety, J. Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nat Neurosci.* 2001; 4: 546-50.
- Rushworth, M. F., Kennerley, S. W., and Walton, M. E. Cognitive neuroscience: resolving conflict in and over the medial frontal cortex. *Curr Biol.* 2005; 15: R54-6.

- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Tabares-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., and Ayuso-Mateos, J. L. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom.* 2009; 78: 285-97.
- Sarfati, Y., and Hardy-Bayle, M. C. How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med.* 1999; 29: 613-20.
- Schenkel, L. S., Marlow-O'Connor, M., Moss, M., Sweeney, J. A., and Pavuluri, M. N. Theory of mind and social inference in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychol Med.* 2008; 38: 791-800.
- Schulte-Ruther, M., Markowitsch, H. J., Fink, G. R., and Piefke, M. Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *J Cogn Neurosci.* 2007; 19: 1354-72.
- Selten, J. P., and Cantor-Graae, E. Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry Suppl.* 2007; 51: 9-12.
- Sharp, D. J., Bonnelle, V., De Boissezon, X., Beckmann, C. F., James, S. G., Patel, M. C., et al. . Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:1-7
- Streit, M., Wolwer, W., and Gaebel, W. Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997; 24: 311-7.
- Stroop, J. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology: General.* 1935; 18: 643-62.
- Stuss, D. T., Gallup, G. G., Jr., and Alexander, M. P. The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain.* 2001; 124: 279-86.
- Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., et al. . Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord.* 2008; 109: 286-99.
- Talairach, J., and Tournoux, P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. In: ed. Thieme New York; 1988
- Tsao, D. Y., and Livingstone, M. S. Mechanisms of face perception. *Annu Rev Neurosci.* 2008; 31: 411-37.

- van Winkel, R., Stefanis, N. C., and Myin-Germeys, I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull.* 2008; 34: 1095-105.
- Vogeley, K., Bussfeld, P., Newen, A., Herrmann, S., Happe, F., Falkai, P., et al. . Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage.* 2001; 14: 170-81.
- Xue, G., Lu, Z., Levin, I. P., and Bechara, A. The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: The role of the insula. *Neuroimage.* 2010;
- Zysset, S., Muller, K., Lohmann, G., and von Cramon, D. Y. Color-word matching stroop task: separating interference and response conflict. *Neuroimage.* 2001; 13: 29-36.

5.4.3 Synthèse des résultats et discussion

Dans l'étude précédente on a exploré le substratum de l'interaction entre le fonctionnement exécutif et la ToM, plus exactement les régions du réseau du contrôle exécutif, sous-tendant la fonction d'inhibition (via l'effet d'interférence Stroop), qui sont modulées par la ToM implicite. On a ainsi identifié quelques régions dont l'activité peut être modulée par la ToM lors d'une interaction sociale, intervenant ainsi dans l'optimisation de l'adaptation aux exigences sociales de l'environnement. Dans le travail présent, on a souhaité explorer cette même interaction entre les deux domaines cognitifs chez les patients bipolaires et schizophrènes, connus tant par un déficit de l'adaptation sociale, que par des dysfonctions de la neurocognition et de la théorie de l'esprit. Ainsi l'on a transposé le même paradigme en comparant les activations obtenues dans trois groupes de sujets : bipolaires, schizophrènes et sujets sains.

Au niveau comportemental, les résultats ont confirmé la robustesse de l'effet Stroop et l'on a constaté lors de la période de débriefing à la fin du protocole la même implication dans l'exécution de la tâche avec la recherche de deviner les intentions et stratégies de jeu de l'adversaire, donc l'implication d'un processus de type théorie de l'esprit. Ce besoin de faire des inférences sur la stratégie adoptée par l'adversaire n'a néanmoins pas été exprimé par les patients schizophrènes, même s'ils se sont déclarés motivés durant tout le protocole. Par ailleurs, les performances comportementales au test de Stroop dans les conditions de notre protocole (% de réponses exactes, par exemple) n'ont pas été statistiquement différentes entre les groupes de sujets, permettant ainsi d'attribuer les différences d'activation cérébrale à la différence de condition pathologique.

Le réseau du contrôle exécutif en condition de compétition (réseau exécutif « compétitif »), identifié chez les sujets sains comprenait des régions concordantes avec celles retrouvées dans la littérature comme étant proche de celui relevé par le test de Stroop « classique ». Ce réseau a permis de définir des régions d'intérêt qui ont été ensuite analysées en fonction de la modulation éventuelle exercée par la théorie de l'esprit, en d'autres termes par le contraste H-M. Ainsi on a relevé quatre régions exécutives modulées par la théorie de l'esprit, toutes latéralisées à droite : le cortex cingulaire antérieur (BA 32), le gyrus fusiforme (BA37), l'insula (BA13) et le gyrus angulaire (lobule pariétal inférieur)(BA 39).

L'analyse de la modulation par la ToM de l'activité de chaque région ainsi identifiée chez les sujets sains, au sein des groupes de patients bipolaires et schizophrènes a mis en évidence les particularités fonctionnelles liées à ces deux pathologies.

La modulation de l'activité du gyrus **fusiforme** par la ToM, retrouvée dans l'étude précédente, pourrait être rapprochée à son rôle dans la représentation mentale du visage humain, représentation suscitée chez le participant par le contexte d'interaction sociale, ainsi qu'au rôle dans le jugement de fiabilité par rapport à un sujet humain (Pinkham et al., 2008). En conséquence l'interprétation supplémentaire qu'on peut donner à ce résultat est l'attribution du caractère peu fiable à l'adversaire humain par nos participants, compte tenu de l'information donnée sur la versatilité potentielle de la stratégie de jeu de celui-ci, en contraste avec la stratégie de jeu « fixe » de la machine.

La modulation ToM dépendante de la région **cingulaire antérieure** (CCA), résultat similaire également à l'étude précédente, peut être attribuée à plusieurs processus, selon les différentes fonctions assumées par cette région. On rappelle encore les rôles du CCA dans le jugement des intentions sociales à l'égard de soi (Grezes et al., 2004) et des jugements de soi par rapport à l'autre (Benoit et al., 2010; Kozel et al., 2004a; Kozel et al., 2004b), processus intervenant dans une interaction sociale. En cohérence avec l'interprétation concernant le gyrus fusiforme et le jugement de fiabilité de l'adversaire, l'activité retrouvée du CCA peut aussi être reliée à l'attribution d'une intention de duperie à l'adversaire humain (Kozel, Padgett et al. 2004 ; Kozel, Revell et al. 2004). En effet, de manière similaire à l'étude précédente, ceci est concordant avec les commentaires faits par les participants sains à l'issue du test. Le compétiteur « machine » n'était pas considéré comme capable d'une telle intention de duperie, étant une machine et, en plus, suivant une stratégie fixe de jeu.

Le gyrus **angulaire** (lobule pariétal inférieur) est une région associée à la théorie de l'esprit (Gallagher and Frith, 2003; Malhi et al., 2008), et ce résultat est concordant avec le rôle particulier de cette région dans la prise de perspective lors de l'interaction sociale et du processus de mentalisation associé (Ruby and Decety, 2001). Le gyrus angulaire droit serait ainsi impliqué dans la perspective à la 3^{ème} personne adoptée par le participant lors de l'exécution du test contre le compétiteur humain.

On rappelle aussi que l'activité de l'**insula** (partie antérieure) peut être reliée à son rôle dans l'agentivité, essentielle dans les actions exécutées intentionnellement (Farrer et al.,

2003; Farrer and Frith, 2002), de même qu'à sa implication dans l'effort de prédiction du comportement du compétiteur (Halko et al., 2009).

Chez les patients bipolaires, la modulation significative par la ToM dans le contexte de l'interaction compétitive) s'opère au niveau de la région cingulaire antérieure et du gyrus fusiforme, avec un profil similaire à celui des sujets sains (figure 6), alors que chez les patients schizophrènes aucune de ces régions n'apparaît modulée de manière significative par la ToM.

Ces résultats peuvent être discutés à la lumière des dysfonctions comportementales rapportées dans la littérature au niveau des compétences de théorie de l'esprit chez ces patients. Selon la littérature, la ToM est déficitaire chez les patients schizophrènes, alors que chez les patients bipolaires, en phase euthymique, cette dysfonction est débattue et, selon les résultats de notre étude antérieure, elle peut revêtir une forme différente, pas déficitaire, mais de type sur-mentalisation. Dans la littérature on retrouve également une différence entre la ToM dans les troubles schizophréniques et les troubles affectifs psychotiques (Marjoram et al., 2005) ou les troubles schizo-affectifs (Fiszdon et al., 2007), laissant penser que la composante affective d'un trouble psychotique serait associée à une perturbation moindre de la ToM. Cette interprétation va donc dans le sens de l'hypothèse que nous suggérons d'une différence de la perturbation de la ToM dans les troubles schizophréniques et les troubles affectifs bipolaires.

Le déficit de la ToM est associé chez nos patients **schizophrènes** à l'absence de modulation par la ToM des régions exécutives retrouvées chez les sujets sains. Dans le cadre référentiel du modèle de Versailles sur le déficit de la ToM dans la schizophrénie, nos résultats peuvent être donc appréhendés par les difficultés du traitement contextuel de ces patients qui conduit à la perturbation de la considération des indices sociaux qui auraient pu les impliquer normalement dans l'interaction de compétition (Houston et al., 2000), dans la considération de la position intentionnelle de l'autre. Compte tenu du rôle du CCA dans la perception des intentions sociales à l'égard de soi (Grezes et al., 2004) et des intentions de duper/tricher, nos résultats suggèrent la difficulté des patients schizophrènes dans de tels processus intentionnels. Une hypothèse supplémentaire est celle liée aux difficultés d'adoption d'une perspective à la 3^{ème} personne, concordant avec l'absence de modulation de la région angulaire droite et en lien avec des difficultés d'inhibition de la perspective de soi, vu le rôle du CCA dans le processus d'inhibition (Sharp et al., 2010). On ne peut pas expliquer ceci uniquement

par un déficit exécutif, neurocognitif, impliquant le CCA, compte tenu de la localisation plus antérieure de la région cingulaire retrouvée dans notre étude, par rapport à celle impliquée dans le processus neurocognitif stricte, d'inhibition (Amodio and Frith, 2006). Par ailleurs, les performances comportementales, exécutives des participants dans notre étude n'ont pas été significativement différentes entre les trois groupes. Cette perturbation de l'adoption de la perspective de l'autre requis par le processus de ToM a été spécifiquement suggéré dans une étude récente (Bailey and Henry, 2010). Le dysfonctionnement observé de l'aire cingulaire antérieure est d'ailleurs concordant avec les différentes études d'imagerie de la ToM chez les patients schizophrènes (revue dans (Brunet-Gouet and Decety, 2006).

L'absence de modulation de la région fusiforme droite chez nos patients schizophrènes peut s'interpréter comme étant corrélée à des difficultés de représentation mentale du visage humain, processus qui est probablement requis pendant l'interaction sociale avec l'adversaire humain et nécessaire, au préalable, pour le processus d'attribution intentionnelle, de théorie de l'esprit dans notre protocole. Or ces processus seraient perturbés dans la schizophrénie. Ces résultats sont concordants avec la découverte relevée par Streit et al. du lien entre la dysfonction de la région fusiforme dans la schizophrénie et la difficulté d'interprétation d'expressions faciales, qui comporte donc un jugement et un processus attributif (Streit et al., 1997). De plus, comme cette région est également impliquée dans la détection de fiabilité d'un jugement (Pinkham et al., 2008), on peut supposer donc que les patients schizophrènes sont en difficulté de déterminer ceci lors d'une interaction sociale, cette interprétation étant concordante avec celle qu'on vient de mentionner pour le CCA concernant leur difficulté de détection d'une intention de duperie.

Ce même déficit en ToM, reconnu chez les patients schizophrènes serait responsable, selon notre interprétation, de l'absence de modulation de l'activité de la région insulaire également. Les troubles de l'agentivité, rapportés chez ces patients (Franck et al., 2001; Synofzik et al., 2010), peuvent très bien justifier nos résultats.

Chez nos patients **bipolaires** le gyrus angulaire ainsi que l'insula ne sont pas modulés par la ToM. On peut ainsi concevoir ce résultat comme le reflet d'une perturbation de l'attribution d'intention, d'une stratégie, ainsi que du résultat de l'action à soi ou à l'adversaire humain (processus proche de l'agentivité), ainsi que de la prédiction de la

stratégie utilisée par l'adversaire humain, seul susceptible de la changer (Halko et al., 2009), secondaire à une perturbation de l'adoption d'une perspective appropriée (la perspective à la 3^{ème} personne) qui peut avoir comme corollaire une certaine confusion dans la détermination de l'agent de l'action (avec possible sur-attribution à soi ou à l'autre du résultat de l'action, si l'on considère la tendance à la sur-mentalisation découverte dans notre étude sur la ToM chez les bipolaires euthymiques). Chez nos patients bipolaires, le fonctionnement adapté en condition requérant la ToM de la région cingulaire, en contraste avec la dysfonction observée pour la région de l'insula, est en accord avec les données relevées lors de la seule étude disponible sur la ToM en IRMf chez des patients bipolaires euthymiques (Malhi et al., 2008).

Nous pouvons néanmoins rappeler quelques limites de cette étude, notamment la question de l'impact du traitement médicamenteux sur l'activité cérébrale. Sur un plan méthodologique, l'IRMf nous a permis de prendre en compte les différences fonctionnelles recalées sur un « template » cérébral, sans que l'on puisse tenir compte précisément des éventuelles modifications morphologiques potentielles chez les patients : variabilité dans la conformation des gyri, anomalies morphologiques anatomiques associées à la pathologie, avec par exemple la question des différences de symétrie du gyrus paracingulaire chez les schizophrènes, même si cela concerne plutôt le cingulaire antérieur gauche (Fornito et al., 2006; Rametti et al., 2010). Une association de l'IRMf à une mesure en VBM aurait rendu possible cette confrontation morpho-fonctionnelle et la prise en compte de l'anatomie individuelle, en évitant ainsi des éventuelles différences dues à la variabilité anatomique. Par ailleurs, concernant le paradigme, on n'a pas pu contrôler « on-line » l'état mental inféré, en étant obligé de s'appuyer sur les révélations des participants obtenues à l'issue du test. Néanmoins celles-ci ont révélé une implication des sujets conformément aux attentes et aux consignes données.

En conclusion, cette étude a permis de montrer que les patients bipolaires et schizophrènes, par rapport à un groupe contrôle de sujets sains, présentent une différence de recrutement et d'activation d'aires cérébrales reflétant une modulation différente et perturbée du système exécutif par la ToM dans le cadre d'une interaction sociale.

Dans un contexte social, les difficultés de mentalisation, intriquées au dysfonctionnement exécutif, qui est souvent constaté dans les troubles schizophréniques et bipolaires, perturbent ainsi l'adoption d'une perspective cognitive appropriée, compromettent la compréhension des intentions d'autrui et peuvent, par extrapolation, retentir sur les capacités d'appréciation de soi, de ses difficultés, de ses symptômes, entravant l'adaptation sociale en général. Les différences relevées dans cette étude peuvent rendre compte des différences de pronostic social entre les deux catégories de pathologies, qui sont néanmoins caractérisées, comme on a pu le voir au début de ce manuscrit, par certains symptômes cliniques communs, par un dysfonctionnement dans les mêmes domaines cognitifs. Nos résultats contribuent ainsi à approfondir les connaissances sur les différences de substratum neuronal de ces troubles psychiatriques.

6. Discussion générale et conclusion

Ce travail s'est inspiré du débat controversé autour de la dichotomie kraepelinienne entre les troubles bipolaires et schizophréniques et a tenté de contribuer à élucider cette question, à l'aube d'une nouvelle version de la classification des maladies mentales (DSM V).

Les progrès enregistrés cette dernière décennie en neurosciences ont permis d'émousser la frontière traditionnelle entre la psychiatrie et les neurosciences, entre les « troubles de l'esprit » et les « troubles du cerveau », organiques, offrant une excellente perspective d'approfondir les mécanismes sous-tendant les différentes dimensions psychopathologiques des troubles psychiatriques.

Ces troubles bipolaires et schizophréniques sont caractérisés par un dysfonctionnement frontal, reflété au niveau comportemental, cognitif par le dysfonctionnement exécutif principalement, et au niveau anatomofonctionnel, par une hypoactivation de certaines régions cérébrales préfrontales. Malgré un nombre conséquent d'études dans chaque trouble, peu d'études les avaient comparé en neuroimagerie. Ainsi nous avons abordé en IRMf la comparaison du substratum neuronal sous-tendant le dysfonctionnement exécutif dans les deux pathologies via le test de Stroop et nous avons constaté des différences en termes de neurocircuits fronto-temporaux et fronto-pariétaux impliqués, allant dans le sens de l'hypothèse d'une dichotomie entre les pathologies. Le concept d'hypofrontalité, dans son acception initiale, est apparu inapproprié, insuffisant sur un plan comportemental car définissant en fait un dysfonctionnement qui dépasse, sur le plan du substratum neuronal, les limites du lobe frontal, et comprend d'autres régions cérébrales corrélées.

Le volet comportemental de l'hypofrontalité est marqué par une désadaptation sociale, présente dans les deux pathologies. Ce déficit social est d'origine complexe. La meilleure compréhension de sa nature, des différences entre les deux troubles peut conduire à développer des stratégies thérapeutiques adaptées dans chaque cas. En raison de l'importance des interactions inter-personnelles sur le développement humain et son comportement, on a considéré que les mécanismes cérébraux qui peuvent sous-tendre ces deux pathologies peuvent être mieux appréhendés par l'analyse des interactions sociales que par l'étude de l'activité cérébrale de sujets analysés de manière individuelle dans des environnements expérimentaux de laboratoire. En effet, l'homme est un être

social, dont l'environnement est constitué et modifié par d'autres humains et qui s'influencent mutuellement.

Etudier la base cérébrale de la cognition sociale lors d'une interaction sociale est susceptible de fournir les informations concernant l'intégration de plusieurs processus, cognitifs, émotionnels etc. qui rendent compte de la dynamique des interactions sociales. Ces interactions sociales permettent le développement du « self », dont l'enfant au début de la vie paraît dépourvu, la perception de l'environnement, du monde, se faisant à travers les émotions, les expressions, la parole des autres personnes qui l'entourent. Une part importante de cette capacité de distinguer entre soi et les autres est la théorie de l'esprit, qui fait référence à la capacité de se représenter les émotions, pensées, croyances et intentions des autres, de les prédire et de les attribuer aux autres. Dans notre travail on a souhaité approfondir l'étude de l'interaction entre le fonctionnement exécutif et la théorie de l'esprit, puisque le fonctionnement social ne peut être entièrement prédit par seul un des deux domaines cognitifs. Plusieurs travaux ont montré l'intrication entre ces deux systèmes durant le développement cérébral pendant la petite enfance. Le rôle de chaque système dans l'adaptation du comportement n'est plus à démontrer, mais l'on ne retrouve pas d'information, surtout à l'âge adulte, concernant l'interaction entre les deux dans l'ajustement du comportement à l'environnement et surtout au contexte naturel des interactions sociales.

Avant de répondre à cette question, on a souhaité éclaircir la question de la dysfonction de la théorie de l'esprit chez les patients bipolaires, insuffisamment explorée, alors que dans la schizophrénie cette dysfonction est établie et unanimement reconnue. Ainsi nos résultats ont montré que cette dysfonction, en phase euthymique, ne concerne que la composante cognitive, pas celle émotionnelle de la théorie de l'esprit et peut comprendre une tendance à la sur-mentalisation, sans corrélation néanmoins avec les fonctions exécutives explorées. On peut donc avoir une dysfonction exécutive et de la théorie de l'esprit, sans corrélation directe entre les deux et avoir ainsi un impact synergique sur l'adaptation au contexte social de l'individu. Cette tendance à la sur-mentalisation (over-mentalizing) a pu être rapportée dans la schizophrénie aussi, où elle a été considérée comme un des mécanismes contribuant à la genèse des symptômes psychotiques positifs. Dans notre population bipolaire cette dysfonction n'a pu être corrélée à une dimension psychotique éventuelle, mais à l'impact de l'évolution de la maladie, notamment de sa sévérité, liée en particulier à l'instabilité affective. Comme

l'interprétation erronée de certains indices contextuels sociaux, secondaire à une théorie de l'esprit dysfonctionnelle, peut conduire à majorer le stress ressenti par le patient et donc le risque de rechute, on peut considérer ces résultats en cohérence avec l'hypothèse de kindling dans les troubles bipolaires. L'analyse des composantes cognitive et émotionnelle de la théorie de l'esprit a permis de mettre en évidence des perturbations différentes entre les troubles bipolaires et schizophréniques, les premiers étant donc caractérisés en phase euthymique par une composante émotionnelle préservée et une dysfonction de la composante cognitive, alors que pour les schizophrènes, en phase de «rémission», les deux composantes sont altérées avec une prédominance similaire dans la forme « positive » (paranoïde) et inverse dans la forme « négative ». On peut donc considérer que les patients bipolaires euthymiques, par rapport aux patients schizophrènes, présentent une atteinte moins sévère, plus partielle, de la théorie de l'esprit.

Après avoir ainsi montré les particularités de la théorie de l'esprit chez les patients bipolaires, en phase euthymique, on a par la suite exploré le substratum neuronal de l'interaction entre le fonctionnement exécutif et la théorie de l'esprit, afin de mieux étudier les rapports entre les deux troubles psychiatriques et de confirmer les différences fonctionnelles des neurocircuits impliqués dans le dysfonctionnement exécutif suggérées par l'étude initiale de « l'hypofrontalité ».

Pour atteindre cet objectif on a construit une tâche pouvant explorer le fonctionnement exécutif et la théorie de l'esprit implicite, requises par le contexte d'une interaction sociale virtuelle. Ce paradigme a montré en IRMf dans un groupe de sujets sains que le processus de mentalisation influence l'activité de certaines régions exécutives, contribuant à l'optimisation de l'adaptation du comportement aux exigences sociales. Dans les troubles psychiatriques étudiés, il est concevable que la différence de déficit social et de pronostic pourrait s'appuyer, de manière non exclusive, sur une interaction différente entre les systèmes cognitifs qui contribuent à l'adaptation du comportement à l'environnement, par exemple entre le système exécutif et celui de la théorie de l'esprit. Cette conception incorpore donc deux versants de la physiopathologie en psychiatrie, rendant l'approche plus complexe, plus heuristique : le versant neurodéveloppemental, à travers les fonctions exécutives, ainsi que le versant social, de l'environnement, compte tenu de la « pression » des interactions sociales, plus ou moins précoces, sur le développement des capacités de théorie de l'esprit. Comme les troubles bipolaires et

schizophréniques sont caractérisés par des dysfonctions exécutives et de la théorie de l'esprit, le paradigme construit et évalué chez les sujets sains a été ensuite utilisé pour étudier de manière comparative la modulation du substratum neuronal exécutif par la théorie de l'esprit chez ces patients. On a ainsi mis en évidence une modulation différente, en termes de régions cérébrales concernées, par rapport aux sujets sains mais également entre les deux catégories de patients. En comparaison avec les sujets sains, le profil d'activité était moins dysfonctionnel chez les bipolaires que chez les schizophrènes, et impliquait plus de régions cérébrales similaires. Ces résultats confirment d'ailleurs une atteinte plus étendue des neurocircuits cognitifs dans la schizophrénie. La théorie de l'esprit, atteinte de manière différente dans ses composantes, cognitive et émotionnelle, chez les patients bipolaires et schizophrènes, exercerait donc une modulation différente du réseau exécutif, contribuant ainsi aux différences d'expression phénotypique et d'adaptation sociale dans les deux troubles psychiatriques.

Nos travaux comportent néanmoins certaines limites. En dehors de celles mentionnées pour les patients dans l'étude n°3 (traitements médicamenteux, certaines particularités morphologiques cérébrales) on peut soulever certaines critiques liées au paradigme, à la complexité de la problématique étudiée, notamment à la difficulté d'évaluer une interaction sociale en milieu virtuel, peu physiologique, la difficulté de reconstituer de vrais rapports sociaux dans les conditions de stress provoquées par la situation d'être dans une machine IRM. On n'a pas pu non plus vérifier et contrôler « on-line » la réalisation de la tâche et l'implication du processus-cible. Une mesure « on-line » de la conductance électrodermale et/ou du pouls, reflétant le stress et l'implication dans l'interaction de compétition et la réalisation de la tâche en IRM, aurait permis de mieux contrôler cet écueil. Néanmoins, grâce aux consignes et aux particularités de construction de la tâche (feed-backs etc.), les sujets sains et les patients ont déclaré avoir adhéré au « test » avec une motivation constante dans l'application des consignes, sans réaliser l'absence réelle d'adversaire. De plus ce débriefing à l'issue du test nous a confirmé à posteriori l'implication d'un processus de mentalisation.

Par ailleurs, un autre écueil, inhérent au traitement des signaux IRM, est constitué par la dépendance de la cartographie d'activation cérébrale du seuil statistique. Ainsi, l'étendue de l'activation peut être illusoire, étant donné la forte dépendance du rapport signal/bruit. La comparaison du changement de l'intensité du signal dans les régions

d'intérêt a tenté de remédier à ce problème. Par ailleurs, l'augmentation de la taille des groupes étudiés contribuerait à rendre les résultats plus robustes.

Une autre limite de notre travail est l'absence de vérification de la vasoréactivité cérébrale des patients en comparaison avec celle des sujets sains. En effet, la technique d'IRMf étant une méthode d'imagerie indirecte de l'activité neuronale, reposant sur la mesure des variations locales de la perfusion cérébrale, elle présuppose une perfusion cérébrale équivalente entre patients et sujets sains lors de leur comparaison. Un trouble de la vasoréactivité entraînerait une baisse du signal BOLD, non liée à la tâche cognitive, constituant un facteur confondant. Or, nous ne disposons pas de données scientifiques nous renseignant sur l'intégrité de la régulation de la perfusion cérébrale chez les patients bipolaires et schizophrènes, ni sur l'effet des différents psychotropes sur la vasoréactivité cérébrale. Une étude de la vasoréactivité cérébrale chez les patients ainsi que de l'influence des traitements psychotropes sur la vasoréactivité serait donc nécessaire.

Pour ces différentes raisons, il apparaît nécessaire de faire valider nos résultats via la réplique des études par d'autres équipes.

En résumé, nos résultats chez les patients bipolaires par rapport aux schizophrènes suggèrent une atteinte moins sévère de la théorie de l'esprit, une modulation moins perturbée (plus de régions cérébrales) du système exécutif par la théorie de l'esprit dans un contexte d'interaction sociale et une implication différente des circuits neuronaux respectifs. Ceci est en faveur donc d'un gradient différent de sévérité du dysfonctionnement des systèmes de cognition sociale et neurocognition entre les troubles bipolaires et schizophrènes.

Ces données ne permettent pas de répondre clairement à la question de la dichotomie kraepelinienne, encore moins de réfuter l'idée d'une vulnérabilité commune, mais conforte la thèse de l'implication différente des neurocircuits dans les deux troubles, notamment d'une composante neurodéveloppementale plus marquée dans la physiopathologie des troubles schizophréniques par rapport aux troubles bipolaires, en accord avec des interprétations et modélisations étiopathogéniques récentes (Kaymaz and van Os, 2009). Par ailleurs, on confirme ainsi l'intérêt du maintien de ces catégories diagnostiques dans la prochaine version des classifications internationales ICD et DSM, qui semble être, jusqu'à présent, la direction envisagée (Fischer and Carpenter, 2009).

Perspectives

Dans l'avenir nous aimerions continuer cette recherche sur la théorie de l'esprit et la question des liens entre les troubles psychotiques et affectifs afin de répondre à plusieurs questions, notamment sur le caractère trait ou état dans les troubles bipolaires, sur les particularités des troubles schizo-affectifs, et sur la possibilité de modifier la modulation du système exécutif par la théorie de l'esprit via la stimulation magnétique transcrânienne répétée sur une région cérébrale cible. Ainsi nous envisageons les études suivantes :

Théorie de l'esprit dans les troubles bipolaires – caractéristique trait ou état de la maladie

Nous avons évalué la théorie de l'esprit chez les patients bipolaires de manière transversale. Il nous apparaît important d'étudier la théorie de l'esprit de manière longitudinale, en phase aiguë et intercritique, afin de déterminer le caractère trait ou état des composantes cognitive et émotionnelle de la théorie de l'esprit. De même on souhaite évaluer les spécificités des composantes de la théorie de l'esprit en fonction des sous-types de troubles bipolaires (de type I, II, à début précoce etc). Cette évaluation sera associée à une évaluation neurocognitive et clinique exhaustive afin de pouvoir corriger les performances de théorie de l'esprit par ces facteurs. Cette évaluation a débuté dans le service de manière longitudinale sur une cohorte de patients et pourra être étendue au niveau national via le réseau de Centres Experts en Troubles Bipolaires de la Fondation FondaMental. Les résultats auront une implication évidente sur le plan thérapeutique dans l'élaboration et l'ajustement du programme de réhabilitation cognitive adapté aux sujets bipolaires qu'on souhaite développer dans notre centre.

Dysfonctionnement frontal et théorie de l'esprit chez les patients schizo-affectifs

Nous envisageons d'étudier les particularités de l'intrication système exécutif – théorie de l'esprit, en utilisant le même paradigme IRMf, chez les sujets schizo-affectifs, afin de les comparer aux données disponibles chez les sujets bipolaires et schizophrènes et donc de préciser la question du continuum ou pas des troubles psychotiques et affectifs, en complétant nos études précédentes.

Optimiser par rTMS l'interaction système exécutif et théorie de l'esprit chez les patients bipolaires et schizophrènes

La rTMS d'une région cérébrale cible s'est avérée un instrument intéressant pour modifier le fonctionnement cérébral, localement mais aussi à distance. Elle a montré un intérêt dans l'amélioration de la composante cognitive de la théorie de l'esprit chez des sujets sains (Kalbe et al, 2010). Nous sommes intéressés à étudier comment la stimulation par rTMS de la même région cible, le cortex préfrontal dorsolatéral droit, en modifiant l'hypofrontalité des patients, peut influencer la modulation exercée par la théorie de l'esprit sur le système exécutif, évaluée par le même paradigme déjà développé.

7. ANNEXES

Test de Faux-Pas

Exemple d'histoire avec Faux-Pas :

1. *Valérie se trouvait dans une fête chez son ami Olivier. Elle parlait à Olivier, quand une autre femme s'approcha d'eux. Cette femme était une voisine d'Olivier. Elle dit, « Bonjour », puis se tourna vers Valérie et dit, « Je ne pense pas qu'on se soit déjà vu, mon nom est Marie, et vous ? ». « Je m'appelle Valérie ». « Est-ce que quelqu'un aimerait quelque chose à boire ? » demanda Olivier à ce moment.*

Quelqu'un a-t-il dit quelque chose de gênant ou qu'il n'aurait pas du dire ?

Si oui, demander :

Qui a dit quelque chose qu'il/elle n'aurait pas du dire ?

Pourquoi il/elle n'aurait pas du le dire ?

Pourquoi pensez-vous qu'il/elle a dit ça ?

Est-ce qu'Olivier savait que Valérie et Marie ne se connaissaient pas ?

Comment pensez-vous que Valérie s'est sentie ?

Question contrôle : Dans cette histoire, où était Valérie ?

Est-ce que Valérie et Marie se connaissaient ?

Exemple d'histoire sans Faux-Pas :

1. *Louise alla chez le boucher pour acheter de la viande. Le magasin, rempli de monde, était bruyant. Elle demanda au boucher, « Avez-vous des poulets de ferme ? ». Il acquiesça et se mis à emballer un poulet rôti pour elle. « Excusez-moi », dit-elle, « J'ai dû mal me faire comprendre, je vous avais demandé si vous aviez des poulets de ferme ». « Oh pardon », dit le boucher, « Non, nous les avons tous vendus ».*

Quelqu'un a-t-il dit quelque chose de gênant ou qu'il n'aurait pas du dire ?

Si oui, demander :

Qui a dit quelque chose qu'il/elle n'aurait pas du dire ?

Pourquoi il/elle n'aurait pas du le dire ?

Pourquoi pensez-vous qu'il/elle a dit ça ?

Quand il s'est mis à emballer un poulet pour Louise, le boucher savait-il qu'elle voulait un poulet de ferme ?

Comment pensez-vous que Louise s'est sentie à ce moment ?

Question contrôle : Dans cette histoire, où Louise est-elle allée ?

Pourquoi le boucher s'est-il mis à emballer un poulet rôti pour elle ?

BIBLIOGRAPHIE

- Abdel-Hamid, M., Lehmkamper, C., Sonntag, C., Juckel, G., Daum, I., Brune, M., 2009. Theory of mind in schizophrenia: the role of clinical symptomatology and neurocognition in understanding other people's thoughts and intentions. *Psychiatry Res* 165, 19-26.
- Abu-Akel, A., 2003. A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Res Brain Res Rev* 43, 29-40.
- Addington, J., Addington, D., 1997. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 23, 197-204.
- Adolphs, R., 2001. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 11, 231-239.
- Adolphs, R., 2003. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat Rev Neurosci* 4, 165-178.
- Aghotor, J., Pfueller, U., Moritz, S., Weisbrod, M., Roesch-Ely, D., 2010. Metacognitive training for patients with schizophrenia (MCT): feasibility and preliminary evidence for its efficacy. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 41, 207-211.
- Allison, T., Puce, A., McCarthy, G., 2000. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci* 4, 267-278.
- Amodio, D.M., Frith, C.D., 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 7, 268-277.
- Andreasen, N.C., 1979a. Thought, language, and communication disorders. I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Arch Gen Psychiatry* 36, 1315-1321.
- Andreasen, N.C., 1979b. Thought, language, and communication disorders. II. Diagnostic significance. *Arch Gen Psychiatry* 36, 1325-1330.
- Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Flaum, M., Nopoulos, P., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D., 1997. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 349, 1730-1734.
- Angst, J., 2007. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry* 190, 189-191.
- Angst, J., Cassano, G., 2005. The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 Suppl 4, 4-12.
- Angst, J., Sellaro, R., 2000. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 48, 445-457.
- Anselmetti, S., Bechi, M., Bosia, M., Quarticelli, C., Ermoli, E., Smeraldi, E., Cavallaro, R., 2009. 'Theory' of mind impairment in patients affected by schizophrenia and in their parents. *Schizophr Res* 115, 278-285.
- Apperly, I.A., Samson, D., Chiavarino, C., Bickerton, W.L., Humphreys, G.W., 2007. Testing the domain-specificity of a theory of mind deficit in brain-injured patients: evidence for consistent performance on non-verbal, "reality-unknown" false belief and false photograph tasks. *Cognition* 103, 300-321.

- Assaf, M., Kahn, I., Pearlson, G.D., Johnson, M.R., Yeshurun, Y., Calhoun, V.D., Hendler, T., 2009. Brain Activity Dissociates Mentalization from Motivation During an Interpersonal Competitive Game. *Brain Imaging Behav* 3, 24-37.
- Ba, M.B., Zanello, A., Varnier, M., Koellner, V., Merlo, M.C., 2008. Deficits in neurocognition, theory of mind, and social functioning in patients with schizophrenic disorders: are they related? *J Nerv Ment Dis* 196, 153-156.
- Babiloni, F., Astolfi, L., Cincotti, F., Mattia, D., Tocci, A., Tarantino, A., Marciani, M., Salinari, S., Gao, S., Colosimo, A., De Vico Fallani, F., 2007. Cortical activity and connectivity of human brain during the prisoner's dilemma: an EEG hyperscanning study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007, 4953-4956.
- Bailey, P.E., Henry, J.D., 2010. Separating component processes of theory of mind in schizophrenia. *Br J Clin Psychol* 49, 43-52.
- Barnes-Holmes, Y., McHugh, L., Barnes-Holmes, D., 2004. Perspective-taking and theory of mind: A relational frame account. *The Behavior Analyst Today* 5, 15-25.
- Baron-Cohen, S., 1991. Precursors to a theory of mind: Understanding attention in others. *Natural theories of mind: Evolution, development and simulation of everyday mindreading*, 233-251.
- Baron-Cohen, S., 1997. *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. The MIT Press.
- Baron-Cohen, S., O'Riordan, M., Stone, V., Jones, R., Plaisted, K., 1999. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 29, 407-418.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I., 2001. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 42, 241-251.
- Barrett, S.L., Mulholland, C.C., Cooper, S.J., Rushe, T.M., 2009. Patterns of neurocognitive impairment in first-episode bipolar disorder and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 195, 67-72.
- Bearden, C.E., Hoffman, K.M., Cannon, T.D., 2001. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 3, 106-150; discussion 151-103.
- Becchio, C., Adenzato, M., Bara, B.G., 2006. How the brain understands intention: different neural circuits identify the componential features of motor and prior intentions. *Conscious Cogn* 15, 64-74.
- Benoit, R.G., Gilbert, S.J., Volle, E., Burgess, P.W., 2010. When I think about me and simulate you: medial rostral prefrontal cortex and self-referential processes. *Neuroimage* 50, 1340-1349.
- Bentall, R.P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., Kinderman, P., 2001. Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev* 21, 1143-1192.
- Berman, K.F., Zec, R.F., Weinberger, D.R., 1986. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry* 43, 126-135.

- Berthoz, S., Armony, J.L., Blair, R.J., Dolan, R.J., 2002. An fMRI study of intentional and unintentional (embarrassing) violations of social norms. *Brain* 125, 1696-1708.
- Bird, C.M., Castelli, F., Malik, O., Frith, U., Husain, M., 2004. The impact of extensive medial frontal lobe damage on 'Theory of Mind' and cognition. *Brain* 127, 914-928.
- Blair, J., Sellars, C., Strickland, I., Clark, F., Williams, A., Smith, M., Jones, L., 1996. Theory of mind in the psychopath. *Journal of Forensic Psychiatry & Psychology* 7, 15-25.
- Blair, R.J., 2005. Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Conscious Cogn* 14, 698-718.
- Blumberg, H.P., Leung, H.C., Skudlarski, P., Lacadie, C.M., Fredericks, C.A., Harris, B.C., Charney, D.S., Gore, J.C., Krystal, J.H., Peterson, B.S., 2003a. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 60, 601-609.
- Blumberg, H.P., Martin, A., Kaufman, J., Leung, H.C., Skudlarski, P., Lacadie, C., Fulbright, R.K., Gore, J.C., Charney, D.S., Krystal, J.H., Peterson, B.S., 2003b. Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: preliminary observations from functional MRI. *Am J Psychiatry* 160, 1345-1347.
- Bonshtein, U., Leiser, D., Levine, J., 2006. Naive theory impairment in schizophrenia: is it domain-specific? *J Nerv Ment Dis* 194, 753-759.
- Bora, E., 2009. [Theory of mind in schizophrenia spectrum disorders]. *Turk Psikiyatri Derg* 20, 269-281.
- Bora, E., Gokcen, S., Kayahan, B., Veznedaroglu, B., 2008a. Deficits of social-cognitive and social-perceptual aspects of theory of mind in remitted patients with schizophrenia: effect of residual symptoms. *J Nerv Ment Dis* 196, 95-99.
- Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., 2008b. [The role and importance of cognitive symptoms in bipolar disorder]. *Turk Psikiyatri Derg* 19, 81-93.
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, A.S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., Eryavuz, A., 2005. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 112, 110-116.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009a. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 109, 1-9.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009b. Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 120, 253-264.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2010. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull* 36, 36-42.
- Borkowska, A., Rybakowski, J.K., 2001. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 3, 88-94.
- Brothers, L., Ring, B., 1992. A neuroethological framework for the representation of minds. *Journal of cognitive Neuroscience* 4, 107-118.

- Brune, M., 2005. "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull* 31, 21-42.
- Brune, M., Brune-Cohrs, U., 2006. Theory of mind--evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 30, 437-455.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Decety, J., 2000. A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *Neuroimage* 11, 157-166.
- Brunet-Gouet, E., Decety, J., 2006. Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res* 148, 75-92.
- Bull, R., Phillips, L.H., Conway, C.A., 2008. The role of control functions in mentalizing: dual-task studies of theory of mind and executive function. *Cognition* 107, 663-672.
- Bullmore, E., Brammer, M., Williams, S.C., Curtis, V., McGuire, P., Morris, R., Murray, R., Sharma, T., 1999. Functional MR imaging of confounded hypofrontality. *Hum Brain Mapp* 8, 86-91.
- Callicott, J.H., Egan, M.F., Mattay, V.S., Bertolino, A., Bone, A.D., Verchinski, B., Weinberger, D.R., 2003. Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160, 709-719.
- Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., Rifkin, L., McKenzie, K., Foerster, A., Murray, R.M., 1997. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry* 154, 1544-1550.
- Carlson, S.M., 2009. Social origins of executive function development. *New Dir Child Adolesc Dev* 2009, 87-98.
- Carlson, S.M., Mandell, D.J., Williams, L., 2004a. Executive function and theory of mind: stability and prediction from ages 2 to 3. *Dev Psychol* 40, 1105-1122.
- Carlson, S.M., Moses, L.J., Claxton, L.J., 2004b. Individual differences in executive functioning and theory of mind: An investigation of inhibitory control and planning ability. *J Exp Child Psychol* 87, 299-319.
- Carter, C.S., Botvinick, M.M., Cohen, J.D., 1999. The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Rev Neurosci* 10, 49-57.
- Carter, C.S., Hecker, S., Nichols, T., Pine, D.S., Strother, S., 2008. Optimizing the design and analysis of clinical functional magnetic resonance imaging research studies. *Biol Psychiatry* 64, 842-849.
- Castelli, F., Happe, F., Frith, U., Frith, C., 2000. Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage* 12, 314-325.
- Champagne-Lavau, M., Joannette, Y., 2009. Pragmatics, theory of mind and executive functions after a right-hemisphere lesion: Different patterns of deficits. *Journal of Neurolinguistics* 22, 413-426.
- Channon, S., Crawford, S., 2000. The effects of anterior lesions on performance on a story comprehension test: left anterior impairment on a theory of mind-type task. *Neuropsychologia* 38, 1006-1017.

- Ciaramidaro, A., Adenzato, M., Enrici, I., Erk, S., Pia, L., Bara, B.G., Walter, H., 2007. The intentional network: how the brain reads varieties of intentions. *Neuropsychologia* 45, 3105-3113.
- Connor, S.E., Ng, V., McDonald, C., Schulze, K., Morgan, K., Dazzan, P., Murray, R.M., 2004. A study of hippocampal shape anomaly in schizophrenia and in families multiply affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Neuroradiology* 46, 523-534.
- Corcoran, R., Mercer, G., Frith, C.D., 1995. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 17, 5-13.
- Cosmides, L., 1989. The logic of social exchange: has natural selection shaped how humans reason? Studies with the Wason selection task. *Cognition* 31, 187-276.
- Couture, S.M., Penn, D.L., Roberts, D.L., 2006. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 32 Suppl 1, S44-63.
- Cozolino, L., 2006. *The neuroscience of human relationships: Attachment and the developing social brain*. Norton London.
- Craig, A.D., 2009. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10, 59-70.
- Curtis, V.A., Dixon, T.A., Morris, R.G., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., Williams, S.C., Sharma, T., Murray, R.M., McGuire, P.K., 2001. Differential frontal activation in schizophrenia and bipolar illness during verbal fluency. *J Affect Disord* 66, 111-121.
- Davis, M., 1983. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology* 44, 113-126.
- de Achaval, D., Costanzo, E.Y., Villarreal, M., Jauregui, I.O., Chiodi, A., Castro, M.N., Fahrer, R.D., Leiguarda, R.C., Chu, E.M., Guinjoan, S.M., 2009. Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia*.
- Decety, J., Perani, D., Jeannerod, M., Bettinardi, V., Tadary, B., Woods, R., Mazziotta, J. C., et Fazio, F., 1994. Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature*, 371 :600-602.
- Decety, J., Jackson, P.L., Sommerville, J.A., Chaminade, T., Meltzoff, A.N., 2004. The neural bases of cooperation and competition: an fMRI investigation. *Neuroimage* 23, 744-751.
- Dennett, D., 1978. Beliefs about beliefs. *Behavioral and Brain Sciences* 1, 568-570.
- Dennis, M., Agostino, A., Roncadin, C., Levin, H., 2009. Theory of mind depends on domain-general executive functions of working memory and cognitive inhibition in children with traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 31, 835-847.
- De Vignemont F., 2006. Une question de perspective : égoïsme et allocentrisme social. In *Théorie de l'esprit. Confrontations psychiatriques n° 46*, Paris.
- Doody, G.A., Gotz, M., Johnstone, E.C., Frith, C.D., Owens, D.G., 1998. Theory of mind and psychoses. *Psychol Med* 28, 397-405.
- Drury, V.M., Robinson, E.J., Birchwood, M., 1998. 'Theory of mind' skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol Med* 28, 1101-1112.

- Elliott, E., Kiel, L.D., 2002. Exploring cooperation and competition using agent-based modeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 Suppl 3, 7193-7194.
- Ellison-Wright, I., Bullmore, E., 2010. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 117, 1-12.
- Emery, N.J., 2000. The eyes have it: the neuroethology, function and evolution of social gaze. *Neurosci Biobehav Rev* 24, 581-604.
- Farrer, C., Franck, N., Georgieff, N., Frith, C.D., Decety, J., Jeannerod, M., 2003. Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage* 18, 324-333.
- Farrer, C., Frith, C.D., 2002. Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage* 15, 596-603.
- Fine, C., Lumsden, J., Blair, R.J., 2001. Dissociation between 'theory of mind' and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain* 124, 287-298.
- Fischer, B.A., Carpenter, W.T., Jr., 2009. Will the Kraepelinian dichotomy survive DSM-V? *Neuropsychopharmacology* 34, 2081-2087.
- Fiszdon, J.M., Richardson, R., Greig, T., Bell, M.D., 2007. A comparison of basic and social cognition between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 91, 117-121.
- Flavell, J.H., 1999. Cognitive development: children's knowledge about the mind. *Annu Rev Psychol* 50, 21-45.
- Fodor, J., 1983. *The modularity of mind*. MIT press Cambridge, MA.
- Fodor, J. A. (1986). *La modularité de l'esprit. Essai sur la psychologie des facultés*. Les Editions de Minuit. Propositions, Paris. Traduit de l'anglais par A. Gerschenfeld.
- Fornito, A., Whittle, S., Wood, S.J., Velakoulis, D., Pantelis, C., Yucel, M., 2006. The influence of sulcal variability on morphometry of the human anterior cingulate and paracingulate cortex. *Neuroimage* 33, 843-854.
- Fornito, A., Yucel, M., Pantelis, C., 2009. Reconciling neuroimaging and neuropathological findings in schizophrenia and bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry* 22, 312-319.
- Franck, N., Farrer, C., Georgieff, N., Marie-Cardine, M., Dalery, J., d'Amato, T., Jeannerod, M., 2001. Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, 454-459.
- Freeman, D., 2007. Suspicious minds: the psychology of persecutory delusions. *Clin Psychol Rev* 27, 425-457.
- Friston, K., Holmes, A., Worsley, K., Poline, J., Frith, C., Frackowiak, R., 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2, 189-210.
- Frith, C.D., 1992. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum, Hove.
- Frith, C.D., 2004. Schizophrenia and theory of mind. *Psychol Med* 34, 385-389.
- Frith, C.D., Corcoran, R., 1996. Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med* 26, 521-530.

- Frith, C.D., Frith, U., 1999. Interacting minds--a biological basis. *Science* 286, 1692-1695.
- Frith, U., de Vignemont, F., 2005. Egocentrism, allocentrism, and Asperger syndrome. *Conscious Cogn* 14, 719-738.
- Frith, U., Frith, C.D., 2003. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358, 459-473.
- Funahashi, S., 2001. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res* 39, 147-165.
- Fusar-Poli, P., Perez, J., Broome, M., Borgwardt, S., Placentino, A., Caverzasi, E., Cortesi, M., Veggiotti, P., Politi, P., Barale, F., McGuire, P., 2007. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 31, 465-484.
- Fyfe, S., Williams, C., Mason, O.J., Pickup, G.J., 2008. Apophenia, theory of mind and schizotypy: perceiving meaning and intentionality in randomness. *Cortex* 44, 1316-1325.
- Gallagher, H.L., Frith, C.D., 2003. Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci* 7, 77-83.
- Gallagher, H.L., Happe, F., Brunswick, N., Fletcher, P.C., Frith, U., Frith, C.D., 2000. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 38, 11-21.
- Gallagher, H.L., Jack, A.I., Roepstorff, A., Frith, C.D., 2002. Imaging the intentional stance in a competitive game. *Neuroimage* 16, 814-821.
- Gallese, V., 2003. The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity. *Psychopathology* 36, 171-180.
- German, T.P., Hehman, J.A., 2006. Representational and executive selection resources in 'theory of mind': evidence from compromised belief-desire reasoning in old age. *Cognition* 101, 129-152.
- Glahn, D.C., Bearden, C.E., Niendam, T.A., Escamilla, M.A., 2004. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 6, 171-182.
- Glahn, D.C., Ragland, J.D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A.R., Bearden, C.E., Velligan, D.I., 2005. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 25, 60-69.
- Gobbini, M.I., Koralek, A.C., Bryan, R.E., Montgomery, K.J., Haxby, J.V., 2007. Two takes on the social brain: a comparison of theory of mind tasks. *J Cogn Neurosci* 19, 1803-1814.
- Goldberg, T.E., 1999. Some fairly obvious distinctions between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 39, 127-132; discussion 161-122.
- Goodwin, G.M., Martinez-Aran, A., Glahn, D.C., Vieta, E., 2008. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 18, 787-793.
- Gopnik, A., Astington, J., 1988. Children's understanding of representational change and its relation to the understanding of false belief and the appearance-reality distinction. *Child Development* 59, 26-37.

- Gordon, R.M., 1986. Folk psychology as simulation. *Mind Lang.* 1, 158– 171.
- GOSSERIES, O., DEMERTZI, A., NOIRHOMME, Q., TSHIBANDA, J., BOLY, M., OP DE BEECK, M., HUSTINX, R., MAQUET, P., SALMON, E., MOONEN, G., 2008. Que mesure la neuro-imagerie fonctionnelle: IRMf, TEP & MEG? *RMLG. Revue mÉdicale de Liège* 63, 231-237.
- Grafton, S. T., Arbib, M. A., Fadiga, L., et Rizzolatti, G., 1996. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography : 2. observation compared with imagination. *Experimental Brain Research*, 112 :103-111.
- Green, M.F., 2006a. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 67, e12.
- Green, M.F., 2006b. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 9, 3-8; discussion 36-42.
- Grezes, J., Frith, C., Passingham, R.E., 2004. Brain mechanisms for inferring deceit in the actions of others. *J Neurosci* 24, 5500-5505.
- Griffin, R., Friedman, O., Ween, J., Winner, E., Happe, F., Brownell, H., 2006. Theory of mind and the right cerebral hemisphere: refining the scope of impairment. *Laterality* 11, 195-225.
- Grossman, E.D., Blake, R., 2002. Brain Areas Active during Visual Perception of Biological Motion. *Neuron* 35, 1167-1175.
- Halko, M.L., Hlushchuk, Y., Hari, R., Schurmann, M., 2009. Competing with peers: mentalizing-related brain activity reflects what is at stake. *Neuroimage* 46, 542-548.
- Hampton, A.N., Bossaerts, P., O'Doherty, J.P., 2008. Neural correlates of mentalizing-related computations during strategic interactions in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 6741-6746.
- Happe, F., Brownell, H., Winner, E., 1999. Acquired 'theory of mind' impairments following stroke. *Cognition* 70, 211-240.
- Happe, F., Malhi, G.S., Checkley, S., 2001. Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery? A single case study of impaired 'theory of mind' in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy. *Neuropsychologia* 39, 83-90.
- Harrington, L., Siegert, R.J., McClure, J., 2005. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cogn Neuropsychiatry* 10, 249-286.
- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I., 2000. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 4, 223-233.
- Heal, J., 1995. How to think about thinking. In: Davies, M., Stone, T. (Eds.), *Mental Stimulation*. Blackwell, Oxford, pp. 33–52.
- Henry, J.D., Phillips, L.H., Crawford, J.R., Ietswaart, M., Summers, F., 2006. Theory of mind following traumatic brain injury: the role of emotion recognition and executive dysfunction. *Neuropsychologia* 44, 1623-1628.
- Herold, R., Tenyi, T., Lenard, K., Trixler, M., 2002. Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol Med* 32, 1125-1129.
- Hill, S.K., Reilly, J.L., Harris, M.S., Rosen, C., Marvin, R.W., Deleon, O., Sweeney, J.A., 2009. A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res* 113, 167-175.

- Hirayasu, Y., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Dickey, C.C., Fischer, I.A., Mazzoni, P., Kislner, T., Arakaki, H., Kwon, J.S., Anderson, J.E., Yurgelun-Todd, D., Tohen, M., McCarley, R.W., 1998. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 155, 1384-1391.
- Hoff, A.L., Shukla, S., Aronson, T., Cook, B., Ollo, C., Baruch, S., Jandorf, L., Schwartz, J., 1990. Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res* 3, 253-260.
- Horan, W.P., Kern, R.S., Shokat-Fadai, K., Sergi, M.J., Wynn, J.K., Green, M.F., 2009. Social cognitive skills training in schizophrenia: an initial efficacy study of stabilized outpatients. *Schizophr Res* 107, 47-54.
- Houston, J.M., Kinnie, J., Lupo, B., Terry, C., Ho, S.S., 2000. Competitiveness and conflict behavior in simulation of a social dilemma. *Psychol Rep* 86, 1219-1225.
- Hughes, C., Ensor, R., 2005. Executive function and theory of mind in 2 year olds: a family affair? *Dev Neuropsychol* 28, 645-668.
- Hultman, C.M., Sparen, P., Takei, N., Murray, R.M., Cnattingius, S., 1999. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ* 318, 421-426.
- Iacoboni, M., Lieberman, M., Knowlton, B., Molnar-Szakacs, I., Moritz, M., Throop, C., Fiske, A., 2004. Watching social interactions produces dorsomedial prefrontal and medial parietal BOLD fMRI signal increases compared to a resting baseline. *Neuroimage* 21, 1167-1173.
- Ingvar, D.H., Franzen, G., 1974. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50, 425-462.
- Inoue, Y., Tonooka, Y., Yamada, K., Kanba, S., 2004. Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord* 82, 403-409.
- Inoue, Y., Yamada, K., Hirano, M., Shinohara, M., Tamaoki, T., Iguchi, H., Tonooka, Y., Kanba, S., 2006a. Impairment of theory of mind in patients in remission following first episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256, 326-328.
- Inoue, Y., Yamada, K., Kanba, S., 2006b. Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression. *J Affect Disord* 95, 125-127.
- Irani, F., Platek, S.M., Panyavin, I.S., Calkins, M.E., Kohler, C., Siegel, S.J., Schachter, M., Gur, R.E., Gur, R.C., 2006. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res* 88, 151-160.
- Jahshan, C.S., Sergi, M.J., 2007. Theory of mind, neurocognition, and functional status in schizotypy. *Schizophr Res* 89, 278-286.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., van Os, J., 2003. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand* 108, 110-117.
- Josef, W., 1983. Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 13, 103-128.

- Joseph, R.M., Tager-Flusberg, H., 2004. The relationship of theory of mind and executive functions to symptom type and severity in children with autism. *Dev Psychopathol* 16, 137-155.
- Kahn, I., Yeshurun, Y., Rotshtein, P., Fried, I., Ben-Bashat, D., Hendler, T., 2002. The role of the amygdala in signaling prospective outcome of choice. *Neuron* 33, 983-994.
- Kaland, N., Moller-Nielsen, A., Callesen, K., Mortensen, E.L., Gottlieb, D., Smith, L., 2002. A new 'advanced' test of theory of mind: evidence from children and adolescents with Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 43, 517-528.
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A.T., Nowak, D.A., Dafotakis, M., Bangard, C., Brand, M., Shamay-Tsoory, S., Onur, O.A., Kessler, J., 2010. Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex* 46, 769-780.
- Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., Sato, T., Uehara, T., Ito, M., Suto, T., Mikuni, M., 2006. Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 29, 172-184.
- Kanahara, N., Shimizu, E., Sekine, Y., Uchida, Y., Shibuya, T., Yamanaka, H., Hashimoto, T., Asaka, T., Sasaki, T., Miyatake, R., Ohkami, T., Fukami, G., Fujisaki, M., Watanabe, H., Shirayama, Y., Hayashi, H., Hashimoto, K., Asano, M., Iyo, M., 2009. Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia?: a cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33, 410-415.
- Kaplan, R.D., Szechtman, H., Franco, S., Szechtman, B., Nahmias, C., Garnett, E.S., List, S., Cleghorn, J.M., 1993. Three clinical syndromes of schizophrenia in untreated subjects: relation to brain glucose activity measured by positron emission tomography (PET). *Schizophr Res* 11, 47-54.
- Karmiloff-Smith, A., Klima, E., Bellugi, U., Grant, J., Baron-Cohen, S., 1995. Is there a social module? Language, face processing, and theory of mind in individuals with Williams Syndrome. *Journal of cognitive Neuroscience* 7, 196-208.
- Kasanin, J., 1994. The acute schizoaffective psychoses. 1933. *Am J Psychiatry* 151, 144-154.
- Kaymaz, N., van Os, J., 2009. Murray et al. (2004) revisited: is bipolar disorder identical to schizophrenia without developmental impairment? *Acta Psychiatr Scand* 120, 249-252.
- Kelemen, O., Erdelyi, R., Pataki, I., Benedek, G., Janka, Z., Keri, S., 2005. Theory of mind and motion perception in schizophrenia. *Neuropsychology* 19, 494-500.
- Kelemen, O., Keri, S., Must, A., Benedek, G., Janka, Z., 2004. No evidence for impaired 'theory of mind' in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand* 110, 146-149.
- Kerr, N., Dunbar, R.I., Bentall, R.P., 2003. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 73, 253-259.
- Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., George, M.S., Dunn, R.T., Speer, A.M., Benson, B.E., Willis, M.W., Danielson, A., Frye, M.A., Herscovitch, P., Post, R.M., 2001. Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 49, 97-109.

- Ketter, T.A., Wang, P.W., Becker, O.V., Nowakowska, C., Yang, Y., 2004. Psychotic bipolar disorders: dimensionally similar to or categorically different from schizophrenia? *J Psychiatr Res* 38, 47-61.
- Kettle, J.W., O'Brien-Simpson, L., Allen, N.B., 2008. Impaired theory of mind in first-episode schizophrenia: comparison with community, university and depressed controls. *Schizophr Res* 99, 96-102.
- Knyazeva, M.G., Jalili, M., Meuli, R., Hasler, M., De Feo, O., Do, K.Q., 2008. Alpha rhythm and hypofrontality in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 118, 188-199.
- Koelkebeck, K., Pedersen, A., Suslow, T., Kueppers, K.A., Arolt, V., Ohrmann, P., 2010. Theory of Mind in first-episode schizophrenia patients: Correlations with cognition and personality traits. *Schizophr Res*.
- Kohut, H., 1982. Introspection, empathy, and the semi-circle of mental health. *Int J Psychoanal* 63, 395-407.
- Kourtzi, Z., Kanwisher, N., 2000. Activation in human MT/MST by static images with implied motion. *J Cogn Neurosci* 12, 48-55.
- Kozel, F.A., Padgett, T.M., George, M.S., 2004a. A replication study of the neural correlates of deception. *Behav Neurosci* 118, 852-856.
- Kozel, F.A., Revell, L.J., Lorberbaum, J.P., Shastri, A., Elhai, J.D., Horner, M.D., Smith, A., Nahas, Z., Bohning, D.E., George, M.S., 2004b. A pilot study of functional magnetic resonance imaging brain correlates of deception in healthy young men. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16, 295-305.
- Krabbendam, L., Arts, B., van Os, J., Aleman, A., 2005. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 80, 137-149.
- Krach, S., Hegel, F., Wrede, B., Sagerer, G., Binkofski, F., Kircher, T., 2008. Can machines think? Interaction and perspective taking with robots investigated via fMRI. *PLoS One* 3, e2597.
- Kraepelin, E., 1918. Hundert Jahre Psychiatrie. *Z. Gesamte Neurol. Psychiatr.* 38, 161-275.
- Lackner, C.L., Bowman, L.C., Sabbagh, M.A., 2010. Dopaminergic functioning and preschoolers' theory of mind. *Neuropsychologia* 48, 1767-1774.
- Lahera, G., Montes, J.M., Benito, A., Valdivia, M., Medina, E., Mirapeix, I., Saiz-Ruiz, J., 2008. Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Res* 161, 309-317.
- Lake, C.R., Hurwitz, N., 2006. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders. *Psychiatry Res* 143, 255-287.
- Langdon, R., Coltheart, M., 2001. Visual perspective-taking and schizotypy: evidence for a simulation-based account of mentalizing in normal adults. *Cognition* 82, 1-26.
- Langdon, R., Coltheart, M., Ward, P., Catts, S., 2001. Mentalising, executive planning and disengagement in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 6, 81-108.
- Langenecker, S.A., Nielson, K.A., Rao, S.M., 2004. fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *Neuroimage* 21, 192-200.

- Laursen, T.M., Agerbo, E., Pedersen, C.B., 2009. Bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia overlap: a new comorbidity index. *J Clin Psychiatry* 70, 1432-1438.
- Laursen, T.M., Labouriau, R., Licht, R.W., Bertelsen, A., Munk-Olsen, T., Mortensen, P.B., 2005. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 62, 841-848.
- Lee, C.U., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Kasai, K., Onitsuka, T., Dickey, C.C., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., 2002. Fusiform gyrus volume reduction in first-episode schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 59, 775-781.
- Lee, K.H., Farrow, T.F., Spence, S.A., Woodruff, P.W., 2004. Social cognition, brain networks and schizophrenia. *Psychol Med* 34, 391-400.
- Legrand, D., Ruby, P., 2009. What is self-specific? Theoretical investigation and critical review of neuroimaging results. *Psychological review* 116, 252-282.
- Leslie, A., 1987. Pretense and representation: The origins of "theory of mind". *Psychological review* 94, 412-426.
- Leslie, A.M., Friedman, O., German, T.P., 2004. Core mechanisms in "theory of mind". *Trends Cogn Sci* 8, 528-533.
- Leslie, A.M., Thaiss, L., 1992. Domain specificity in conceptual development: neuropsychological evidence from autism. *Cognition* 43, 225-251.
- Lichtenstein, P., Yip, B.H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T.D., Sullivan, P.F., Hultman, C.M., 2009. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 373, 234-239.
- Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Hirsch, S.R., Jones, T., Frackowiak, R.S., 1992. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 160, 179-186.
- M'Bailara, K., Demotes-Mainard, J., Swendsen, J., Mathieu, F., Leboyer, M., Henry, C., 2009. Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 11, 63-69.
- Majorek, K., Wolfkuhler, W., Kuper, C., Saimeh, N., Juckel, G., Brune, M., 2009. "Theory of mind" and executive functioning in forensic patients with schizophrenia. *J Forensic Sci* 54, 469-473.
- Malatynska, E., Knapp, R.J., 2005. Dominant-submissive behavior as models of mania and depression. *Neurosci Biobehav Rev* 29, 715-737.
- Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Das, P., Moss, K., Berk, M., Coulston, C.M., 2008. A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 10, 943-956.
- Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Ward, P.B., Kumari, V., Mitchell, P.B., Parker, G.B., Ivanovski, B., Sachdev, P., 2004. Cognitive generation of affect in bipolar depression: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 19, 741-754.
- Manoach, D.S., Gollub, R.L., Benson, E.S., Searl, M.M., Goff, D.C., Halpern, E., Saper, C.B., Rauch, S.L., 2000. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 48, 99-109.

- Marjoram, D., Gardner, C., Burns, J., Miller, P., Lawrie, S.M., Johnstone, E.C., 2005. Symptomatology and social inference: a theory of mind study of schizophrenia and psychotic affective disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 10, 347-359.
- Marjoram, D., Miller, P., McIntosh, A.M., Cunningham Owens, D.G., Johnstone, E.C., Lawrie, S., 2006. A neuropsychological investigation into 'Theory of Mind' and enhanced risk of schizophrenia. *Psychiatry Res* 144, 29-37.
- Martin, I., McDonald, S., 2005. Exploring the causes of pragmatic language deficits following Traumatic Brain Injury. *Aphasiology* 19, 712-730.
- Martin-Rodriguez, J.F., Leon-Carrion, J., 2010. Theory of mind deficits in patients with acquired brain injury: a quantitative review. *Neuropsychologia* 48, 1181-1191.
- Martinez-Aran, A., Penades, R., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Salamero, M., Gasto, C., 2002. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 71, 39-46.
- Martino, D.J., Bucay, D., Butman, J.T., Allegri, R.F., 2007. Neuropsychological frontal impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 152, 121-128.
- Martinot, J.L., Allilaire, J.F., Mazoyer, B.M., Hantouche, E., Huret, J.D., Legaut-Demare, F., Deslauriers, A.G., Hardy, P., Pappata, S., Baron, J.C., et al., 1990a. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand* 82, 233-242.
- Martinot, J.L., Hardy, P., Feline, A., Huret, J.D., Mazoyer, B., Attar-Levy, D., Pappata, S., Syrota, A., 1990b. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry* 147, 1313-1317.
- Matsuo, K., Kato, N., Kato, T., 2002. Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychol Med* 32, 1029-1037.
- Maylor, E.A., Moulson, J.M., Muncer, A.M., Taylor, L.A., 2002. Does performance on theory of mind tasks decline in old age? *Br J Psychol* 93, 465-485.
- McCabe, K., Houser, D., Ryan, L., Smith, V., Trouard, T., 2001. A functional imaging study of cooperation in two-person reciprocal exchange. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 11832-11835.
- McCullumsmith, R.E., Meador-Woodruff, J.H., 2002. Striatal excitatory amino acid transporter transcript expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 26, 368-375.
- McHugh, L., Barnes-Holmes, Y., O'Hora, D., Barnes-Holmes, D., 2004. Perspective-taking: A relational frame analysis. *Experimental Analysis of Human Behavior Bulletin* 22, 4-10.
- McIntosh, A.M., Moorhead, T.W., McKirdy, J., Hall, J., Sussmann, J.E., Stanfield, A.C., Harris, J.M., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., 2009. Prefrontal gyral folding and its cognitive correlates in bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 119, 192-198.
- McKinnon, M.C., Moscovitch, M., 2007. Domain-general contributions to social reasoning: theory of mind and deontic reasoning re-explored. *Cognition* 102, 179-218.

- Mead, L.A., Mayer, A.R., Bobholz, J.A., Woodley, S.J., Cunningham, J.M., Hammeke, T.A., Rao, S.M., 2002. Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? *J Int Neuropsychol Soc* 8, 735-742.
- Medved, V., Petrovic, R., Isgum, V., Szivovics, L., Hotujac, L., 2001. Similarities in the pattern of regional brain dysfunction in negative schizophrenia and unipolar depression: a single photon emission-computed tomography and auditory evoked potentials study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25, 993-1009.
- Melcher, T., Falkai, P., Gruber, O., 2008. Functional brain abnormalities in psychiatric disorders: neural mechanisms to detect and resolve cognitive conflict and interference. *Brain Res Rev* 59, 96-124.
- Menon, V., Anagnoson, R.T., Mathalon, D.H., Glover, G.H., Pfefferbaum, A., 2001. Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage* 13, 433-446.
- Merriam, E.P., Thase, M.E., Haas, G.L., Keshavan, M.S., Sweeney, J.A., 1999. Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *Am J Psychiatry* 156, 780-782.
- Minzenberg, M.J., Laird, A.R., Thelen, S., Carter, C.S., Glahn, D.C., 2009. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 66, 811-822.
- Mizrahi, R., Korostil, M., Starkstein, S.E., Zipursky, R.B., Kapur, S., 2007. The effect of antipsychotic treatment on Theory of Mind. *Psychol Med* 37, 595-601.
- Mo, S., Su, Y., Chan, R.C., Liu, J., 2008. Comprehension of metaphor and irony in schizophrenia during remission: the role of theory of mind and IQ. *Psychiatry Res* 157, 21-29.
- Monestes, J.L., Villatte, M., Moore, A., Yon, V., Loas, G., 2008. [Decisions in conditional situation and theory of mind in schizotypy]. *Encephale* 34, 116-122.
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H.R., Heinz, A., Gallinat, J., 2009. Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*.
- Moritz, S., Woodward, T.S., 2007. Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention. *Curr Opin Psychiatry* 20, 619-625.
- Moskvina, V., Craddock, N., Holmans, P., Nikolov, I., Pahwa, J.S., Green, E., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., 2009. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry* 14, 252-260.
- Mundt, C., 1995. Psychotic continuum or distinct entities: perspectives from psychopathology. In: Marneros, A., Andreasen, N.C., Tsuang, M.D. (Eds.), *Psychotic Continuum*. Springer, pp. 7 – 15.
- Murray, R.M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M., McDonald, C., 2004. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 71, 405-416.
- Newman-Norlund, R.D., Ganesh, S., van Schie, H.T., De Bruijn, E.R., Bekkering, H., 2009. Self-identification and empathy modulate error-related brain activity during the observation of penalty shots between friend and foe. *Soc Cogn Affect Neurosci* 4, 10-22.

- Ogawa, S., Menon, R.S., Tank, D.W., Kim, S.G., Merkle, H., Ellermann, J.M., Ugurbil, K., 1993. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 64, 803-812.
- Ohta, H., Yamagata, B., Tomioka, H., Takahashi, T., Yano, M., Nakagome, K., Mimura, M., 2008. Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Depress Anxiety* 25, 1053-1059.
- Olley, A.L., Malhi, G.S., Bachelor, J., Cahill, C.M., Mitchell, P.B., Berk, M., 2005. Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 Suppl 5, 43-52.
- Owen, M.J., Craddock, N., Jablensky, A., 2007. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophr Bull* 33, 905-911.
- Pachoud B. La notion de théorie de l'esprit ; Fécondité heuristique et limites liées à ses pré-supposés philosophiques. In *Théorie de l'esprit. Confrontations psychiatriques n° 46*, Paris.
- Pearlson, G.D., Wong, D.F., Tune, L.E., Ross, C.A., Chase, G.A., Links, J.M., Dannals, R.F., Wilson, A.A., Ravert, H.T., Wagner, H.N., Jr., et al., 1995. In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52, 471-477.
- Penn, D.L., Roberts, D.L., Combs, D., Sterne, A., 2007. Best practices: The development of the Social Cognition and Interaction Training program for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatr Serv* 58, 449-451.
- Pentarakis, A.D., 2008. Theory of mind as a potential endophenotype of schizophrenia : understanding false beliefs in families with schizophrenia. Poster Communication, Schizophrenia Research Congress, 2008.
- Perani, D., Fazio, F., Borghese, N. A., Tettamanti, M., Ferrari, S., Decety, J., et Gilardi, M. C., 2001. Different brain correlates for watching real and virtual hand actions. *NeuroImage*, 14 :749-758.
- Perner, J., Lang, B., 1999. Development of theory of mind and executive control. *Trends Cogn Sci* 3, 337-344.
- Perner, J., Lang, B., Kloo, D., 2002. Theory of mind and self-control: more than a common problem of inhibition. *Child Dev* 73, 752-767.
- Perner, J., Wimmer, H., 1985. "John thinks that Mary thinks that...". Attribution of second-order beliefs by 5 to 10 year old children. *Journal of Experimental Child Psychology* 39, 437-471.
- Peron, J., Vicente, S., Leray, E., Drapier, S., Drapier, D., Cohen, R., Biseul, I., Rouaud, T., Le Jeune, F., Sauleau, P., Verin, M., 2009. Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 47, 406-414.
- Peyrin, C., Chauvin, A., Chokron, S., Marendaz, C., 2003. Hemispheric specialization for spatial frequency processing in the analysis of natural scenes. *Brain Cogn* 53, 278-282.
- Pickup, G.J., 2008. Relationship between Theory of Mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology* 41, 206-213.

- Pickup, G.J., Frith, C.D., 2001. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med* 31, 207-220.
- Pillmann, F., 2001. [Social rank and depression--an example of "evolutionary psychopathology"]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 69, 268-277.
- Pinkham, A.E., Hopfinger, J.B., Ruparel, K., Penn, D.L., 2008. An investigation of the relationship between activation of a social cognitive neural network and social functioning. *Schizophr Bull* 34, 688-697.
- Pope, M., Dudley, R., Scott, J., 2007. Determinants of social functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 9, 38-44.
- Pousa, E., Duno, R., Brebion, G., David, A.S., Ruiz, A.I., Obiols, J.E., 2008. Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res* 158, 1-10.
- Premack, D., Woodruff, G., 1978. Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science* 202, 532-535.
- Purcell, S.M., Wray, N.R., Stone, J.L., Visscher, P.M., O'Donovan, M.C., Sullivan, P.F., Sklar, P., 2009. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460, 748-752.
- Quintana, J., Wong, T., Ortiz-Portillo, E., Kovalik, E., Davidson, T., Marder, S.R., Mazziotta, J.C., 2003. Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. *Biol Psychiatry* 53, 12-24.
- Raichle, M.E., Fiez, J.A., Videen, T.O., MacLeod, A.M., Pardo, J.V., Fox, P.T., Petersen, S.E., 1994. Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex* 4, 8-26.
- Rametti, G., Junque, C., Bartres-Faz, D., Zubiaurre-Elorza, L., Catalan, R., Penades, R., Bargallo, N., Bernardo, M., 2010. Anterior cingulate and paracingulate sulci morphology in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 121, 66-74.
- Ramsey, N.F., Koning, H.A., Welles, P., Cahn, W., van der Linden, J.A., Kahn, R.S., 2002. Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain* 125, 1793-1807.
- Randall, F., Corcoran, R., Day, J.C., Bentall, R.P., 2003. Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: A preliminary investigation. *Cogn Neuropsychiatry* 8, 287-294.
- Rilling, J.K., Goldsmith, D.R., Glenn, A.L., Jairam, M.R., Elfenbein, H.A., Dagenais, J.E., Murdock, C.D., Pagnoni, G., 2008. The neural correlates of the affective response to unreciprocated cooperation. *Neuropsychologia* 46, 1256-1266.
- Rilling, J.K., Sanfey, A.G., Aronson, J.A., Nystrom, L.E., Cohen, J.D., 2004. The neural correlates of theory of mind within interpersonal interactions. *Neuroimage* 22, 1694-1703.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., Fogassi, L., 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive brain research* 3, 131-141.
- Rogers, C.R., 1957. The necessary and sufficient conditions of psychotherapeutic personality change. *J. Consult. Psychol.* 121, 95-103.

- Roberts, K.L., Hall, D.A., 2008. Examining a supramodal network for conflict processing: a systematic review and novel functional magnetic resonance imaging data for related visual and auditory stroop tasks. *J Cogn Neurosci* 20, 1063-1078.
- Rowe, A.D., Bullock, P.R., Polkey, C.E., Morris, R.G., 2001. "Theory of mind" impairments and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain* 124, 600-616.
- Roy, C.S., Sherrington, C.S., 1890. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol* 11, 85-158 117.
- Rubia, K., Russell, T., Bullmore, E.T., Soni, W., Brammer, M.J., Simmons, A., Taylor, E., Andrew, C., Giampietro, V., Sharma, T., 2001. An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr Res* 52, 47-55.
- Ruby, P., Decety, J., 2001. Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nat Neurosci* 4, 546-550.
- Rushworth, M.F., Kennerley, S.W., Walton, M.E., 2005. Cognitive neuroscience: resolving conflict in and over the medial frontal cortex. *Curr Biol* 15, R54-56.
- Sabbagh, M.A., Xu, F., Carlson, S.M., Moses, L.J., Lee, K., 2006. The development of executive functioning and theory of mind. A comparison of Chinese and U.S. preschoolers. *Psychol Sci* 17, 74-81.
- Sabri, O., Erkwow, R., Schreckenberger, M., Cremerius, U., Schulz, G., Dickmann, C., Kaiser, H.J., Steinmeyer, E.M., Sass, H., Buell, U., 1997a. Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. *J Nucl Med* 38, 181-188.
- Sabri, O., Erkwow, R., Schreckenberger, M., Owega, A., Sass, H., Buell, U., 1997b. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 349, 1735-1739.
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Tabares-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., Ayuso-Mateos, J.L., 2009. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 78, 285-297.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., 1999. How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med* 29, 613-620.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Besche, C., Widlocher, D., 1997. Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophr Res* 25, 199-209.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Brunet, E., Widlocher, D., 1999. Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophr Res* 37, 183-190.
- Sarfati, Y., Passerieux, C., Hardy-Bayle, M., 2000. Can verbalization remedy the theory of mind deficit in schizophrenia? *Psychopathology* 33, 246-251.
- Satpute, A.B., Lieberman, M.D., 2006. Integrating automatic and controlled processes into neurocognitive models of social cognition. *Brain Res* 1079, 86-97.
- Saxe, R., Carey, S., Kanwisher, N., 2004. Understanding other minds: linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annu Rev Psychol* 55, 87-124.

- Saxe, R., Kanwisher, N., 2003. People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage* 19, 1835-1842.
- Saxe, R., Powell, L.J., 2006. It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychol Sci* 17, 692-699.
- Schenkel, L.S., Marlow-O'Connor, M., Moss, M., Sweeney, J.A., Pavuluri, M.N., 2008. Theory of mind and social inference in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychol Med* 38, 791-800.
- Schretlen, D.J., Cascella, N.G., Meyer, S.M., Kingery, L.R., Testa, S.M., Munro, C.A., Pulver, A.E., Rivkin, P., Rao, V.A., Diaz-Asper, C.M., Dickerson, F.B., Yolken, R.H., Pearlson, G.D., 2007. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 62, 179-186.
- Schroder, J., Buchsbaum, M.S., Siegel, B.V., Geider, F.J., Niethammer, R., 1995. Structural and functional correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Psychopathology* 28, 38-45.
- Schurhoff, F., Laguerre, A., Szoke, A., Meary, A., Leboyer, M., 2005. Schizotypal dimensions: continuity between schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res* 80, 235-242.
- Schurhoff, F., Szoke, A., Meary, A., Bellivier, F., Rouillon, F., Pauls, D., Leboyer, M., 2003. Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar pedigrees. *Am J Psychiatry* 160, 1313-1319.
- Seidman, L., Thermenos, H., Poldrack, R., Peace, N., Koch, J., Faraone, S., Tsuang, M., 2006. Altered brain activation in dorsolateral prefrontal cortex in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia: an fMRI study of working memory. *Schizophrenia Research* 85, 58-72.
- Selten, J.P., Cantor-Graae, E., 2007. Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry Suppl* 51, s9-12.
- Sereno, A.B., Holzman, P.S., 1996. Spatial selective attention in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects. *Schizophr Res* 20, 33-50.
- Shamay-Tsoory, S., Harari, H., Szepsenwol, O., Levkovitz, Y., 2009. Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 21, 59-67.
- Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J., 2007. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia* 45, 3054-3067.
- Shamay-Tsoory, S.G., Lester, H., Chisin, R., Israel, O., Bar-Shalom, R., Peretz, A., Tomer, R., Tsitrinbaum, Z., Aharon-Peretz, J., 2005a. The neural correlates of understanding the other's distress: a positron emission tomography investigation of accurate empathy. *Neuroimage* 27, 468-472.
- Shamay-Tsoory, S.G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., Levkovitz, Y., 2007. Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res* 149, 11-23.
- Shamay-Tsoory, S.G., Tibi-Elhanany, Y., Aharon-Peretz, J., 2006. The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Soc Neurosci* 1, 149-166.

- Shamay-Tsoory, S.G., Tomer, R., Berger, B.D., Aharon-Peretz, J., 2003. Characterization of empathy deficits following prefrontal brain damage: the role of the right ventromedial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 15, 324-337.
- Shamay-Tsoory, S.G., Tomer, R., Berger, B.D., Goldsher, D., Aharon-Peretz, J., 2005b. Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cogn Behav Neurol* 18, 55-67.
- Sharp, D.J., Bonnelle, V., De Boissezon, X., Beckmann, C.F., James, S.G., Patel, M.C., Mehta, M.A., 2010. Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Siegal, M., Varley, R., 2002. Neural systems involved in "theory of mind". *Nat Rev Neurosci* 3, 463-471.
- Snitz, B.E., MacDonald, A., 3rd, Cohen, J.D., Cho, R.Y., Becker, T., Carter, C.S., 2005. Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 162, 2322-2329.
- Snowden, J.S., Gibbons, Z.C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., Foster, J., Happe, F., Neary, D., 2003. Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia* 41, 688-701.
- Stone, V.E., Baron-Cohen, S., Knight, R.T., 1998. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 10, 640-656.
- Stone, V.E., Gerrans, P., 2006. What's domain-specific about theory of mind? *Soc Neurosci* 1, 309-319.
- Streit, M., Wolwer, W., Gaebel, W., 1997. Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophr Res* 24, 311-317.
- Stuss, D.T., Gallup, G.G., Jr., Alexander, M.P., 2001. The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain* 124, 279-286.
- Sweeney, J.A., Strojwas, M.H., Mann, J.J., Thase, M.E., 1998. Prefrontal and cerebellar abnormalities in major depression: evidence from oculomotor studies. *Biol Psychiatry* 43, 584-594.
- Synofzik, M., Thier, P., Leube, D.T., Schlotterbeck, P., Lindner, A., 2010. Misattributions of agency in schizophrenia are based on imprecise predictions about the sensory consequences of one's actions. *Brain* 133, 262-271.
- Szoke, A., Meary, A., Trandafir, A., Bellivier, F., Roy, I., Schurhoff, F., Leboyer, M., 2008. Executive deficits in psychotic and bipolar disorders - implications for our understanding of schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 23, 20-25.
- Szoke, A., Schurhoff, F., Golmard, J.L., Alter, C., Roy, I., Meary, A., Etain, B., Bellivier, F., Leboyer, M., 2006. Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Res* 144, 131-138.
- Szoke, A., Schurhoff, F., Mathieu, F., Meary, A., Ionescu, S., Leboyer, M., 2005. Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Psychol Med* 35, 771-782.
- Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gomez-Beneyto, M., Vieta, E., 2008.

- Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 109, 286-299.
- Tauer, J.M., Harackiewicz, J.M., 2004. The effects of cooperation and competition on intrinsic motivation and performance. *J Pers Soc Psychol* 86, 849-861.
- Thermenos, H.W., Seidman, L.J., Breiter, H., Goldstein, J.M., Goodman, J.M., Poldrack, R., Faraone, S.V., Tsuang, M.T., 2004. Functional magnetic resonance imaging during auditory verbal working memory in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: a pilot study. *Biol Psychiatry* 55, 490-500.
- Torrey, E.F., 1999. Epidemiological comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 39, 101-106; discussion 159-160.
- Trivers, R., 1971. The evolution of reciprocal altruism. *The Quarterly Review of Biology* 46.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15, 273-289.
- Umiltà, M.A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C., Rizzolatti, G., 2001. I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron* 31, 155-165.
- van Hooren, S., Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., a Campo, J., Mengelers, R., van Os, J., Krabbendam, L., 2008. Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophr Res* 103, 257-265.
- van Os, J., Jones, P., Lewis, G., Wadsworth, M., Murray, R., 1997. Developmental precursors of affective illness in a general population birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 54, 625-631.
- Van Snellenberg, J.X., de Candia, T., 2009. Meta-analytic evidence for familial coaggregation of schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 66, 748-755.
- van Winkel, R., Stefanis, N.C., Myin-Germeys, I., 2008. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull* 34, 1095-1105.
- Velakoulis, D., Pantelis, C., McGorry, P.D., Dudgeon, P., Brewer, W., Cook, M., Desmond, P., Bridle, N., Tierney, P., Murrie, V., Singh, B., Copolov, D., 1999. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 56, 133-141.
- Verdoux, H., Geddes, J.R., Takei, N., Lawrie, S.M., Bovet, P., Eagles, J.M., Heun, R., McCreadie, R.G., McNeil, T.F., O'Callaghan, E., Stoher, G., Willinger, M.U., Wright, P., Murray, R.M., 1997. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 154, 1220-1227.
- Villatte, M., Monestès, J., McHugh, L., Freixa i Baquè, E., 2010. L'étude de la Théorie de l'esprit au sein de la Théorie des Cadres Relationnels: Une revue de la littérature sur les réponses relationnelles déictiques. *Acta Comportamentalia: Revista Latina de Analisis del Comportamiento* 17.

- Villatte, M., Monestes, J.L., McHugh, L., Freixa, I.B.E., Loas, G., 2009. Adopting the perspective of another in belief attribution: Contribution of Relational Frame Theory to the understanding of impairments in schizophrenia. *J Behav Ther Exp Psychiatry*.
- Vogeley, K., Bussfeld, P., Newen, A., Herrmann, S., Happe, F., Falkai, P., Maier, W., Shah, N.J., Fink, G.R., Zilles, K., 2001. Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage* 14, 170-181.
- Vollm, B.A., Taylor, A.N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J.F., Elliott, R., 2006. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 29, 90-98.
- Walter, H., Adenzato, M., Ciaramidaro, A., Enrici, I., Pia, L., Bara, B.G., 2004. Understanding intentions in social interaction: the role of the anterior paracingulate cortex. *J Cogn Neurosci* 16, 1854-1863.
- Warnking, J., Dojat, M., Guerin-Dugue, A., Delon-Martin, C., Olympieff, S., Richard, N., Chehikian, A., Segebarth, C., 2002. fMRI retinotopic mapping--step by step. *Neuroimage* 17, 1665-1683.
- Weinberger, D.R., Berman, K.F., 1996. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351, 1495-1503.
- Weinberger, D.R., Berman, K.F., Zec, R.F., 1986. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43, 114-124.
- Whalley, H.C., Mowatt, L., Stanfield, A.C., Hall, J., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., McIntosh, A.M., 2008. Hypofrontality in subjects at high genetic risk of schizophrenia with depressive symptoms. *J Affect Disord* 109, 99-106.
- Williams, J.H., Whiten, A., Suddendorf, T., Perrett, D.I., 2001. Imitation, mirror neurons and autism. *Neurosci Biobehav Rev* 25, 287-295.
- Xue, G., Lu, Z., Levin, I.P., Bechara, A., 2010. The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: The role of the insula. *Neuroimage*.
- Yoon, J.H., Minzenberg, M.J., Ursu, S., Ryan Walter, B.S., Wendelken, C., Ragland, J.D., Carter, C.S., 2008. Association of dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and global function. *Am J Psychiatry* 165, 1006-1014.
- Yurgelun-Todd, D.A., Gruber, S.A., Kanayama, G., Killgore, W.D., Baird, A.A., Young, A.D., 2000. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2, 237-248.
- Zaki, J., Hennigan, K., Weber, J., Ochsner, K.N., 2010. Social cognitive conflict resolution: contributions of domain-general and domain-specific neural systems. *J Neurosci* 30, 8481-8488.
- Zanelli, J., Reichenberg, A., Morgan, K., Fearon, P., Kravariti, E., Dazzan, P., Morgan, C., Zanelli, C., Demjaha, A., Jones, P.B., Doody, G.A., Kapur, S., Murray, R.M., Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry* 167, 78-85.