



**Les fondements génétiques de la représentation des actions
d'autrui**

Thèse

Vincent Taschereau-Dumouchel

**Doctorat en psychologie – recherche et intervention
(orientation clinique)
Philosophiae doctor (Ph.D.)**

Québec, Canada

© Vincent Taschereau-Dumouchel, 2015

Résumé

Au cours des dernières années, plusieurs questions furent soulevées par la découverte d'un système neuronal permettant la mise en correspondance des représentations visuelles et motrices d'une même action lors de l'observation d'actions. Plus particulièrement, de quelle façon ce système acquiert-il cette intrigante propriété et quelle fonction remplit-il? Les perspectives théoriques actuelles proposent que le développement de ce système, appelé le système des neurones miroirs (SNM), soit régulé à la fois par des facteurs génétiques et par l'apprentissage associatif afin de faciliter des processus de cognition sociale de plus haut niveau, tel que l'empathie. Notons que jusqu'à présent, aucun facteur génétique n'a pu être associé au développement et au fonctionnement de ce système. La présente thèse propose d'évaluer l'influence d'une variation génétique sur l'activité et le fonctionnement du SNM, le polymorphisme Val66Met du Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*Brain-derived Neurotrophic Factor; BDNF*). Ce facteur génétique fut notamment associé à l'apprentissage moteur et à l'adaptation visuomotrice dans certaine région du système.

Les résultats de la présente thèse indiquent que le polymorphisme Val66Met du *BDNF* influence la réponse du SNM lors de l'observation d'actions. Cette influence serait possiblement opérée par l'action du polymorphisme sur l'apprentissage associatif, lui-même influencé par ce facteur génétique (Article 1). De plus, les résultats obtenus indiquent une association entre ce polymorphisme et l'empathie autorapportée qui ne peut être attribuable à d'autres facteurs génétiques préalablement associés à cette mesure (Article 2). Ces observations ont inspiré la proposition d'une nouvelle approche psychophysique permettant d'offrir une alternative aux méthodes actuelles visant l'étude des interactions gène-gène et gène-environnement en neuroimagerie génétique (Article 3).

Les résultats présentés constituent la première démonstration empirique de l'influence d'un facteur génétique sur l'apprentissage et le fonctionnement du SNM. Bien que ce facteur génétique puisse moduler le SNM et l'empathie autorapportée, les résultats obtenus ne permettent toutefois pas de statuer sur le lien direct entre ces deux phénotypes fréquemment associés dans la littérature. Cette contribution scientifique permet l'avancée de la compréhension du système des neurones miroirs, un système ayant été grandement étudié pour son rôle dans des psychopathologies associées à des symptômes sociaux cognitifs telles que la schizophrénie.

Summary

Many questions were raised by the discovery of the mirror neuron system (MNS), a neural system involved in the transformation of visual representations of action into fine-grained changes in the motor system during action observation. Notably, how does this system acquire this property and what is its function? Contemporary perspectives propose that the MNS might be regulated both by genetics and associative learning in order to facilitate higher-order social cognitive processes, such as empathy. Although, so far, no genetic variant was directly or indirectly associated to the development or to the function of this system. This dissertation aims at determining the influence of a specific genetic variant, the polymorphism Val66Met of the Brain-derived Neurotrophic factor (BDNF), on the activity and the function of the system. This genetic variant has previously been associated to motor learning and to visuomotor adaptation in regions of the mirror system.

The results indicate that the *BDNF* val66Met polymorphism influences the response of the MNS during action observation. More precisely, this effect might be conferred through the action of the polymorphism on visuomotor associative learning (Article 1). Moreover, the results indicate an association between this polymorphism and self-reported empathy that cannot be explained by two other genetic variants commonly associated with this measure (Article 2). These observations led to the proposition of a new psychophysical conceptualisation of the effect of genetic variants in genetic neuroimaging that could facilitate the study of the complex gene-by-gene and gene-by-environment interactions in the field (Article 3).

These results represent the first empirical evidence suggesting an influence of a specific genetic variant on the activity and function of the MNS. Our results do not indicate a direct link between the MNS and self-reported empathy, but indicate independent influences of the *BDNF* Val66Met on both phenotypes. This scientific contribution furthers our understanding of the mirror neuron system, a system widely studied for its role in psychopathologies linked to social cognitive symptoms such as schizophrenia.

Table des matières

RESUME	III
SUMMARY	V
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTE DES FIGURES.....	XI
ABRÉVIATIONS	XIII
AVANT-PROPOS.....	XV
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE 1: L'EMPATHIE ET SES CORRELATS NEUROPHYSIOLOGIQUES.....	3
Le système des neurones miroirs	7
Le développement et la fonction de la résonance motrice.....	10
CHAPITRE 2 : LA GENETIQUE DE L'EMPATHIE ET DE SES PHENOTYPES INTERMEDIAIRES	19
La génétique de l'empathie.....	22
La génétique de la perception des émotions d'autrui	25
Le BDNF et son rôle potentiel dans le système des neurones miroirs	26
Le BDNF dans les processus d'apprentissage et de conditionnement	28
Le BDNF dans les processus de perception sociale	31
CHAPITRE 3 : LIMITES DES ETUDES PRECEDENTES ET OBJECTIFS DE LA THESE.....	33
CHAPITRE 4 : BDNF VAL66MET POLYMORPHISM TUNES THE HUMAN MIRROR NEURON SYSTEM TO ACTION OBSERVATION (ARTICLE 1)	37
Résumé.....	39
Abstract	41
Significance statement	43
Introduction.....	45
Materials and Methods.....	46
Participants.....	46
Genotyping procedure.....	47
TMS and motor evoked potentials recording.....	47
Procedure	48
MEPs preprocessing and data analyses.....	49
Results	51
The effect of genotype on motor facilitation	51
The effect of genotype on markers of associative learning.....	53
Discussion	54
Acknowledgements	57
References	58
Illustrations and tables	60
CHAPITRE 5 : BDNF VAL66MET POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH SELF- REPORTED EMPATHY (ARTICLE 2)	65
Résumé.....	67
Abstract	69

Introduction	71
Methods	74
Participants and procedures	74
Genotyping procedure.....	74
Empathy questionnaire.....	74
Data analysis	75
Results	75
Discussion	76
Acknowledgements	79
Conflict of interests	79
References	80
Tables	82
CHAPITRE 6 : LA RELATION ENTRE LE SYSTÈME DES NEURONES MIRROIRS ET L'EMPATHIE	85
CHAPITRE 7 : MEASURING HOW GENETIC AND EPIGENETIC VARIANTS CAN FILTER EMOTION PERCEPTION (ARTICLE 3)	93
Résumé	95
Abstract.....	97
Introduction	99
How can genetic variants filter emotion processing?	101
The oxytocin network	102
Toward an integrated view: A multivariate perspective	104
Acknowledgements	106
References.....	107
Tables and figures.....	110
CHAPITRE 8 : DISCUSSION GÉNÉRALE	117
Premier article.....	117
Deuxième article	119
Troisième article.....	120
Implications scientifiques de la thèse et pistes de recherche futures	121
La sensibilité et la spécificité dans le système des neurones miroirs	121
Perspective théorique sur le développement du système des neurones miroirs	124
Association entre l'activité du système des neurones miroirs et l'empathie	125
L'action du polymorphisme Val66Met sur l'empathie.....	126
L'influence d'autres systèmes neuronaux et les interactions gène-gène.....	127
Les interactions gène-environnement	128
L'influence des facteurs épigénétiques	129
Implications pour la recherche sur les psychopathologies associées au système des neurones miroirs et à l'empathie.....	130
Limites de la thèse et perspectives de recherche futures	131
CONCLUSIONS	135
BIBLIOGRAPHIE	137
ANNEXE 1	159
ANNEXE 2	161

Liste des tableaux

<i>Table 1. Demographics of participants.....</i>	<i>64</i>
<i>Table 2. Distribution of genotypes.....</i>	<i>82</i>
<i>Table 3. Demographics of participants as a function of the Val66Met, rs53576 and rs2254298 polymorphisms.</i>	<i>83</i>
<i>Table 4. Main effects and interactions of the BDNF Val66Met, OXTR rs53576 and rs2254298 polymorphisms on the linear combinations of the 4 subscales of the IRI.....</i>	<i>84</i>
<i>Table 5. Matrice de corrélation entre le polymorphisme Val66Met du BDNF et les sous-échelles Prise de perspective et Fantaisie de l'IRI.....</i>	<i>89</i>
<i>Table 6. Matrice de corrélation.....</i>	<i>90</i>
<i>Table 7. Summary of genetic neuroimaging studies of emotion perception.....</i>	<i>114</i>

Liste des figures

<i>Figure 1. Le système des neurones miroirs humain.</i>	<i>9</i>
<i>Figure 2. L'ontogénie des neurones miroirs d'après la perspective de l'apprentissage associatif.</i>	<i>12</i>
<i>Figure 3. Effet de l'apprentissage associatif visuomoteur sur la facilitation motrice.</i>	<i>14</i>
<i>Figure 4. Sequence of a trial of action observation.</i>	<i>60</i>
<i>Figure 5. Val66Met polymorphism influences motor-evoked potentials during action observation.</i>	<i>61</i>
<i>Figure 6. Val66Met polymorphism influences sensitivity to action observation.</i>	<i>62</i>
<i>Figure 7. Val66Met polymorphism influences markers of visuomotor associative learning.</i>	<i>63</i>
<i>Figure 8 Analyse de l'effet médiateur des d-primés dans la relation entre le polymorphisme Val66Met et les sous-échelles Prise de perspective et Fantaisie de l'IRI.</i>	<i>91</i>
<i>Figure 9. Analyse de l'effet médiateur des deltas d-primés dans la relation entre le polymorphisme Val66Met et les sous-échelles Prise de perspective et Fantaisie de l'IRI.</i>	<i>92</i>
<i>Figure 10. Summary of brain circuits and genetic variants affecting amygdala functional connectivity (A) and reactivity (B) during emotion perception.</i>	<i>110</i>
<i>Figure 11. (A) Flow chart indicating how genetics can affect social cognition through emotion perception and (B) hypothetical combinations of genetic filters in emotion perception.</i>	<i>112</i>

Abréviations

ADM : Abducteur digiti minimi

ANOVA : Analyse de variance

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

EEG : Électroencéphalographie

FDI : Premier dorsal interosseux

GWAS : Études d'association pangénomique

IFG : Gyrus frontal inférieur

IPL : Lobule pariétal inférieur

IRI : Index de réactivité Interpersonnelle

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

M1 : Cortex moteur primaire

MEG : Magnétoencéphalographie

MEPs : Potentiels évoqués moteurs

OXTR : Récepteur de l'oxytocine

RMET : Le test Lire l'état d'esprit dans les yeux

RMS : Racine des carrés moyens

rTMS : Stimulation magnétique transcranienne répétitive

SD : Écart-type

SEM : Erreur standard de la moyenne

SNM : Système des neurones miroirs humain

SNP : Polymorphisme simple nucléotide

STS : Sulcus temporal supérieur

tDCS : stimulation transcranienne par courant direct

TMS : Stimulation magnétique transcranienne

zMEPs : potentiels évoqués moteurs standardisés

Avant-propos

Vincent Taschereau-Dumouchel, auteur principal, a effectué l'élaboration des projets de recherche, l'expérimentation, les analyses statistiques, l'interprétation des résultats et la rédaction des trois articles scientifiques de la thèse. Philip L. Jackson, Ph. D., directeur de recherche et professeur à l'École de psychologie de l'Université Laval, Catherine Mercier, Ph. D., membre du comité de thèse et professeure au Département de réadaptation à l'Université Laval, Yvon C. Chagnon, Ph. D., chercheur au Département de psychiatrie et des neurosciences à l'Université Laval, Sébastien Héту, Ph. D., chercheur postdoctoral au *Human Neuroimaging Laboratory* à *Virginia Tech*, Pierre-Emmanuel Michon, Ph. D., professionnel de recherche au Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIIS), Etienne Vachon-Présseau Ph. D., chercheur postdoctoral au Département de physiologie à *Northwestern University*, Shirley Fecteau, Ph. D., professeure au Département de réadaptation à l'Université Laval, Louis de Beaumont, Ph. D., professeur au Département de psychologie à l'Université du Québec à Trois-Rivières et Judes Poirier, Ph. D., professeur au *Department of Psychiatry and Medicine* à *McGill University* ont contribué à l'élaboration des projets de recherche, aux analyses statistiques, à l'interprétation des résultats et à la rédaction des articles scientifiques. De plus, Elsa Massicotte, étudiante au doctorat en psychologie à l'École de psychologie de l'Université Laval, Anaït Bagramyan, étudiante au doctorat en psychologie à l'École de psychologie de l'Université Laval, Alexandre Labrecque, étudiant au doctorat en psychologie à l'École de psychologie de l'Université Laval et Marion Racine, étudiante au doctorat en psychologie à l'École de psychologie de l'Université Laval, ont contribué à la collecte des données, aux analyses statistiques et à l'interprétation des résultats. L'introduction générale de la thèse ainsi que la discussion ont été rédigées par l'auteur principal.

Le premier article de la thèse, intitulé *BDNF Val66Met Polymorphism Tunes the Human Mirror Neuron System to Action Observation* est en révision par un comité de pairs dans la revue *The Journal of Neuroscience*. Le second article, intitulé *BDNF Val66Met polymorphism is associated with self-reported empathy* est en révision par un comité de pairs dans la revue *Journal of Affective Disorders*. Le troisième article, intitulé *Measuring how genetic and epigenetic variants can filter emotion perception* est accepté pour publication dans la revue *Psychiatric Genetics*.

J'aimerais également remercier les nombreuses personnes ayant contribué à la complétion de ces travaux. Tout d'abord, un merci particulier à mon directeur de recherche, le professeur Philip

Jackson, qui a toujours su encourager et supporter mes ambitions professionnelles et ce, même s'ils manquaient parfois de réalisme. Il a également toujours su faciliter ma progression en dénouant les impasses et en me permettant d'être entouré d'une équipe des plus qualifiée pour m'épauler. En ce sens, j'aimerais également remercier chaleureusement la professeure Catherine Mercier qui a grandement contribué à la qualité scientifique des travaux effectués en encourageant le dépassement de soi et la rigueur; deux éléments essentiels du succès dans le monde académique. Un grand merci également au professeur Yvon Chagnon qui a su m'enseigner la génétique alors que mes connaissances en la matière s'avéraient des plus rudimentaires au début de mon parcours. Je suis également extrêmement reconnaissant d'avoir été entouré de collaborateurs hors pair tout au long de mes travaux de doctorat. Ces collaborateurs qui ont notamment permis l'obtention de financement pour la réalisation des projets de recherche, mais qui ont aussi grandement contribué à leur exécution. Ainsi, j'aimerais plus particulièrement remercier les professeurs Shirley Fecteau, Judes Poirier et Louis de Beaumont. De plus, je me dois de remercier plus particulièrement un grand collaborateur et ami qui a su m'épauler, m'enseigner et m'inspirer tout au long de mon parcours, le Dr Sébastien Héту. Sa grande humanité et son excellence en recherche auront grandement contribué à ma formation. Il en va de même pour les nombreux étudiants et professionnels du laboratoire ayant rendu ce parcours des plus humain et agréable. Un merci tout particulier à Michel-Pierre Coll, Mathieu Grégoire, Pierre-Emmanuel Michon, Étienne Vachon-Pressseau, Fanny Eugène, Rosée Bruneau-Bhérier, Dora-Linsey Canizales, Louis-Alexandre Marcoux, Béatrice Tousignant, Marie-Audrey Lavoie, Elsa Massicotte, Jérémy Bergeron-Boucher, Anaït Bagramyan, Alexandre Labrecque et Marion Racine. Un grand merci aussi aux collègues et amis du département ayant contribué à rendre mon parcours mémorable. Un merci particulier à Annabelle Denis, Stéphanie Ropars, Anne-Pierre Voyer, Jackie Mercier, Myriam Plamondon, Joanie Chateauvert, Sophie Ruel et Caroline Desautels. Et bien entendu, un merci tout particulier à Marie-Ève Daspe, celle que j'aime de tout mon cœur et qui donne un merveilleux sens à toute cette aventure. Son amour, son soutien et sa grande générosité me permettent d'avancer au jour le jour et nous permettent de nous engager ensemble vers une aventure incroyable autour du monde.

Je tiens également à remercier chaleureusement le Conseil de recherche en science naturelle et génie (CRSNG), le réseau de Bioimagerie du Québec, le Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRSIS), le centre thématique de recherche en neuroscience

de l'université Laval, les instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et l'école de psychologie pour leurs soutiens financiers tout au long de mon parcours.

Introduction générale

« *We are thus impelled to relieve the sufferings of another, in order that our own painful feelings may be at the same time relieved* » — (Darwin, 1871)

L'empathie, définie comme la capacité permettant la compréhension des actions et des émotions d'autrui (Decety & Jackson, 2004; Preston & de Waal, 2002) est une aptitude centrale aux interactions sociales dont les origines phylogénétiques et ontogéniques ont largement été débattues au cours des dernières années (de Waal, 2008). Comme l'indique la citation de Charles Darwin mise en exergue, l'empathie est depuis longtemps conceptualisée comme un partage expérientiel et émotionnel, une conceptualisation appuyée par plusieurs avancées en neurosciences dans les dernières années. En effet, certains indices neurophysiologiques chez le primate et chez l'humain suggèrent l'existence du système des neurones miroirs (SNM), un système neuronal présentant une activité similaire lors de l'exécution d'une action et lors de l'observation de cette même action exécutée par autrui (Rizzolatti & Craighero, 2004). Ce système permettrait l'élaboration d'une représentation de l'état mental d'autrui à partir des représentations motrices de l'observateur, de telle sorte que l'expérience observée puisse être « partagée » par celui-ci. Bien que plusieurs indices permettent de suggérer l'évolution d'un tel système (Panksepp & Panksepp, 2013), de nombreuses questions demeurent quant à ses origines phylogénétiques et ontogéniques (Cook, Bird, Catmur, Press, & Heyes, 2014; Ferrari, Tramacere, Simpson, & Iriki, 2013). Notamment, deux questions suscitent toujours la controverse : (1) quelle est la fonction de ce système? et (2) de quelle façon ce système acquiert-il une réponse sensible et spécifique à l'observation d'actions? Ces questions furent étudiées en empruntant de multiples avenues, mais, jusqu'à présent, une approche visant à étudier les facteurs génétiques affectant le fonctionnement et le développement de ce système n'a jamais été utilisée. Une telle approche permettrait notamment de documenter l'une des plus grandes sources de variance interindividuelle dans le fonctionnement du SNM, contribuant ainsi à améliorer substantiellement notre compréhension de ce système que l'on croit impliqué dans plusieurs psychopathologies telles que la schizophrénie (Mehta, Thirthalli, Aneelraj, et al., 2014).

L'objectif de la présente thèse est de déterminer les facteurs génétiques influençant le fonctionnement et le développement du SNM et pouvant également affecter l'un des corrélats comportementaux postulés de ce système : l'empathie. Pour ce faire, une cible génétique potentielle est le polymorphisme Val66Met du Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*Brain-derived*

neurotrophic factor, BDNF), un polymorphisme ayant été préalablement associé à la plasticité des représentations motrices dans certaines des régions du SNM (Cheeran et al., 2008; Kleim et al., 2006). Ce polymorphisme pourrait notamment influencer le développement du SNM en agissant sur l'apprentissage associatif visuomoteur, un processus proposé comme l'un des principaux acteurs du développement du système (Cook et al., 2014; Heyes, 2010). De plus, comme le SNM est considéré par plusieurs auteurs comme étant un phénotype intermédiaire de l'empathie (c'est-à-dire, un processus neurobiologique intermédiaire influençant le phénotype de l'empathie), il est attendu que ce polymorphisme puisse également affecter ce trait psychologique via son impact sur le SNM. Ainsi, la présente thèse propose d'utiliser une approche par phénotypes intermédiaires pour étudier l'effet du polymorphisme Val66Met du *BDNF* (1) sur l'apprentissage et le fonctionnement du SNM et (2) sur l'empathie autorapportée. Pour ce faire, il est proposé, dans un premier temps, d'évaluer l'influence du polymorphisme Val66Met du *BDNF* sur la réponse du SNM et sur l'apprentissage associatif visuomoteur postulé comme étant responsable de l'acquisition de la réponse caractéristique du système (article 1). Dans un second temps, il est proposé de déterminer l'influence de ce polymorphisme sur l'empathie autorapportée, et ce, en considérant l'influence de polymorphismes ayant été préalablement associés à l'empathie (article 2). Dans un troisième temps, il est proposé de présenter une réflexion sur les défis méthodologiques posés par l'étude des phénotypes intermédiaires. Cette discussion s'accompagne de la proposition d'une nouvelle méthode psychophysique pouvant être utilisée afin de mieux évaluer les effets simultanés de multiples facteurs génétiques dans l'objectif de pallier les limitations des approches actuelles (article 3).

Chapitre 1: L'empathie et ses corrélats neurophysiologiques

La capacité permettant de comprendre avec justesse les comportements et les émotions exprimés par autrui fait intervenir un large éventail de processus cognitifs et affectifs qui sont soutenus par plusieurs structures cérébrales distinctes. Ces processus sont conceptualisés selon une hiérarchie où des processus de perception sociale plus élémentaires fournissent le substrat à des processus cognitifs de plus haut niveau permettant un traitement plus élaboré de l'information sociale (Gonzalez-Liencre, Shamay-Tsoory, & Brune, 2013). Ainsi, dans cette perspective, l'empathie débute par la perception de stimuli sociaux susceptibles de générer un couplage perception-action (Preston & de Waal, 2002), aussi appelé « Représentation partagée » (Decety & Jackson, 2004). Chez l'humain, il a été démontré qu'un vaste réseau de structures cérébrales sous-corticales est spécialisé dans le traitement de stimuli socialement ou émotionnellement saillants (Rutishauser, Mamelak, & Adolphs, 2015). Ces structures, comprenant notamment les amygdales, acheminent les informations perceptuelles en parallèle vers des structures corticales variées et spécialisées dans le traitement des stimuli sociaux (Adolphs, 2009). Les projections du système sous-cortical ciblent notamment des régions impliquées dans le traitement des visages, comme le gyrus fusiforme (Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997), ou spécialisées dans le traitement du mouvement biologique, comme le gyrus temporal supérieur (J. Schultz, Friston, O'Doherty, Wolpert, & Frith, 2005).

Par ailleurs, l'empathie ne se limite pas à la perception de stimuli sociaux. L'empathie comprend des processus de plus hauts niveaux permettant la compréhension des actions et des émotions d'autrui tout en maintenant la distinction soi-autrui afin de garder la trace de l'origine de l'activation émotionnelle (de Vignemont & Singer, 2006). Ainsi, l'empathie se distingue de la contagion émotionnelle, un processus permettant l'activation affective consécutive à l'observation d'émotions, mais ne permettant pas de déterminer la source de l'activation émotionnelle. Ce processus de contagion émotionnelle a pu être observé chez plusieurs espèces, donc les rongeurs (Langford et al., 2006), et est considéré comme l'un des mécanismes précurseurs de l'empathie.

Plusieurs modèles d'empathie ont été développés dans les dernières années (Decety & Jackson, 2004; Preston & de Waal, 2002; Shamay-Tsoory, 2011) et certaines composantes peuvent être

retrouvées dans plusieurs des cadres conceptuels proposés. Ainsi, deux composantes de l'empathie sont classiquement distinguées dans la littérature: les composantes cognitives et affectives. D'une part, la composante affective comprend la formation automatique d'une représentation de l'état affectif d'autrui, tout en permettant de maintenir la distinction soi-autrui (Decety & Jackson, 2004; Preston & de Waal, 2002). L'empathie affective est réputée comme étant évolutivement plus ancienne que l'empathie cognitive (voir Gonzalez-Liencre et al., 2013) et reposerait sur des structures cérébrales comme le cortex cingulé antérieur, le cortex mi-cingulé antérieur, l'insula et l'aire motrice supplémentaire (pour une revue, voir Fan, Duncan, de Greck, & Northoff, 2011). D'autres études incluant notamment des études de lésions ont également permis d'identifier l'implication de structures telles que le gyrus frontal inférieur (Schulte-Ruther, Markowitsch, Fink, & Piefke, 2007; Shamay-Tsoory, Aharon-Peretz, & Perry, 2009) et le lobule inféro-pariétal dans l'empathie affective (voir Zaki & Ochsner, 2012).

D'autre part, l'empathie cognitive est définie quant à elle comme la capacité permettant l'adoption consciente de la perspective d'une autre personne (de Waal, 2008; Decety & Jackson, 2004). L'empathie cognitive est conceptuellement très similaire à la mentalisation et à la Théorie de l'esprit, deux construits référant à l'attribution d'états mentaux aux individus en fonction de différentes situations (Achim, Guitton, Jackson, Boutin, & Monetta, 2013; Frith, 1989). Les études lésionnelles ainsi que les études de neuroimagerie fonctionnelles indiquent notamment un rôle important du cortex préfrontal ventromédian (Gallagher & Frith, 2003; Shamay-Tsoory et al., 2009), du précuneus, du cortex supérieur temporal, de la jonction temporo-pariétale (Lamm, Decety, & Singer, 2011; Samson, Apperly, Chiavarino, & Humphreys, 2004; Saxe & Kanwisher, 2003) et du cortex cingulé antérieur dans l'empathie cognitive (voir Fan et al., 2011; Lamm et al., 2011; Zaki & Ochsner, 2012). Cette capacité permettant l'adoption consciente de la perspective d'autrui est une fonction supérieure complexe ayant été proposée comme étant très récente au plan évolutif puisqu'elle n'a pu être observée que chez nos plus proches parents, les chimpanzés, qui possèdent des capacités rudimentaires de théorie de l'esprit (Call & Tomasello, 2008).

L'empathie est habituellement étudiée en utilisant deux grandes catégories de mesures: les mesures comportementales et les mesures autorapportées. Les mesures autorapportées sont utiles afin de déterminer rapidement le sentiment subjectif qu'ont les individus de leur propre capacité à être empathique. Plusieurs questionnaires ont été élaborés par le passé. Par exemple, Le Quotient

empathique fut développé plus particulièrement dans l'optique d'étudier l'empathie dans les troubles du spectre autistique (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004; Lepage, Lortie, Taschereau-Dumouchel, & Théoret, 2009). Parmi les mesures autorapportées, l'Index de réactivité interpersonnelle (*Interpersonal Reactivity Index, IRI*) (M. H. Davis, 1980) est probablement l'un des inventaires ayant été les plus utilisés. L'IRI, comparativement au Quotient empathique, présente l'avantage d'utiliser une approche multidimensionnelle de l'empathie permettant une évaluation plus fine des composantes affectives et cognitives. Ainsi, l'IRI décompose chacune des composantes de l'empathie en deux sous-construits (M. H. Davis, 1983). Plus particulièrement, la composante cognitive comprend l'échelle Prise de perspective (*Perspective Taking*) mesurant la tendance spontanée à adopter la perspective psychologique d'autrui et l'échelle de Fantaisie (*Fantasy*) reflétant la tendance à s'identifier par l'imagination à des personnages fictifs de récits. La composante affective est quant à elle mesurée par l'échelle de Préoccupation empathique (*Empathic Concern*) qui reflète la tendance à ressentir des émotions de sympathie et de préoccupation orientées vers autrui alors que l'échelle de Détresse personnelle (*Personal Distress*) mesure la tendance des individus à vivre eux-mêmes des sentiments d'anxiété et d'inconfort dans les situations interpersonnelles tendues (M. H. Davis, 1983). L'IRI présente une bonne consistance interne et une bonne validité convergente (M. H. Davis, 1983; Melchers, Montag, Markett, & Reuter, 2015) et a été utilisé dans de nombreuses études, seule ou en combinaison avec des mesures comportementales (par exemple, Rodrigues, Saslow, Garcia, John, & Keltner, 2009) ou des techniques de neuroimagerie (par exemple, Vachon-Preseau et al., 2011; Vachon-Preseau et al., 2012). Rappelons toutefois que les mesures autorapportées sont sensibles à la désirabilité sociale et reflètent la perception subjective des participants de leur capacité à comprendre les autres plutôt que leurs réelles capacités.

Pour contourner certaines limitations des mesures autorapportées, des mesures comportementales peuvent également être utilisées afin d'étudier plus directement la capacité à comprendre l'état d'esprit d'autrui. Par exemple, certaines de ces tâches impliquent d'effectuer un jugement adéquat de l'émotion ou de l'état d'esprit communiqués par le visage (p. ex., le test Lire l'état d'esprit dans les yeux (*Reading the Mind In the Eyes Test; RMET*) (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001). D'autres tâches visant l'évaluation de la Théorie de l'esprit comprennent des mises en situation où les participants doivent déterminer l'état d'esprit d'autrui à partir d'informations présentées visuellement ou oralement. Par exemple, le test des fausses croyances de Sally et Anne

(Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985) demande aux participants de déterminer ce que pense un personnage de récit n'étant pas témoin de la totalité des informations présentées au participant. Ainsi, lors de la lecture du récit de Sally et Anne, il est indiqué au participant que Sally n'est pas présente lorsque Anne retire un ballon d'un panier et qu'elle décide de le mettre dans une boîte. Ainsi, pour réussir ce test, l'enfant doit comprendre que Sally cherchera son ballon dans le panier à son retour puisqu'elle n'a pas été témoin de son déplacement. Une revue des études en neuroimagerie ayant porté sur la Théorie de l'esprit indique que 93 % des 40 études recensées rapportaient une activation du cortex préfrontal médian, 53 % rapportaient une activité de la jonction temporo-pariétale et 50 % rapportaient une activité du sulcus temporal supérieur (Carrington & Bailey, 2009). De plus, une étude de lésion a permis d'indiquer que des patients présentant des lésions du cortex préfrontal ventromédian rapportaient significativement moins d'empathie cognitive et présentaient de moins bonnes performances dans une tâche de Théorie de l'esprit comparativement à un groupe de patients contrôles (Shamay-Tsoory et al., 2009). Ces résultats permettent d'offrir un support empirique supplémentaire suggérant l'association entre l'empathie cognitive autorapportée, la Théorie de l'esprit et le cortex préfrontal ventromédian.

Parmi les mesures comportementales, la perception sociale et, plus particulièrement, la perception des émotions et des actions d'autrui ont largement été étudiées en neuroimagerie fonctionnelle afin de documenter les corrélats neuronaux de la composante affective de l'empathie. Par exemple, plusieurs études ont pu suggérer que l'observation de la douleur chez autrui entraîne l'activation de régions cérébrales impliquées dans l'expérience primaire de la douleur, à savoir des régions du cortex cingulé antérieur (ACC) et de l'insula (Fan et al., 2011; Jackson, Meltzoff, & Decety, 2005; Singer et al., 2004). L'activation de l'ACC a également pu être positivement associée à l'amplitude de l'évaluation subjective de la douleur vécue par les acteurs présentés (Jackson et al., 2005). De plus, certaines études ont permis de rapporter une relation positive entre l'activation de l'ACC et/ou de l'insula et les scores d'empathie autorapportés (Singer et al., 2004; Vachon-Pressseau et al., 2012). Notons toutefois que d'autres études n'ont pu observer d'associations entre l'activité de ces régions et l'empathie autorapportée (par exemple, Jackson et al., 2005) et ce même lorsque plusieurs facteurs étaient similaires entre les méthodologies (p. ex., même stimuli, populations similaires, mesures d'empathie similaires).

L'observation des actions d'autrui a également été largement étudiée pour son rôle postulé dans l'empathie et, plus particulièrement, pour son association à l'activité du SNM. Cette proposition découle d'une hypothèse voulant que l'activité du SNM permette une « simulation interne » des actions observées chez autrui de façon à pouvoir en dégager une compréhension (voir Rizzolatti & Sinigaglia, 2010). Certains auteurs suggèrent effectivement que l'activation automatique des représentations motrices lors de l'observation d'actions permettrait d'adopter la perspective d'autrui en simulant les actions observées. Cette « simulation interne » représenterait un processus intermédiaire de l'empathie affective en permettant une activation automatique facilitant un partage expérientiel (notons que certains auteurs utilisent également le terme résonance pour décrire ce processus). Plusieurs études ont en effet souligné l'association entre l'activité du SNM et l'empathie autorapportée (p. ex., Gazzola, Aziz-Zadeh, & Keysers, 2006; Pfeifer, Iacoboni, Mazziotta, & Dapretto, 2008) mais cette association demeure controversée dans la documentation scientifique (voir Baird, Scheffer, & Wilson, 2011). Les prochaines sections détaillent le système des neurones miroirs, son développement et son rôle postulé dans l'empathie.

Le système des neurones miroirs

Depuis le début des années quatre-vingt-dix, le mécanisme soutenant la compréhension des actions d'autrui est un sujet très discuté en neurosciences cognitives. Cet engouement est en grande partie attribuable à la découverte des neurones miroirs proposant un mécanisme unifiant la perception et l'exécution d'actions; un mécanisme ayant été grandement discuté dans la littérature, mais n'ayant jamais été démontré empiriquement avant cette découverte. Par exemple, William James avait proposé que « chaque représentation mentale d'un mouvement éveille, dans une certaine mesure, le mouvement exécuté qui est son objet » (traduction libre de James, 1890). Il fallut toutefois attendre les travaux de l'équipe de Giacomo Rizzolatti (di Pellegrino, Fadiga, Fogassi, Gallese, & Rizzolatti, 1992) avant d'apporter un support empirique à cette théorie. Di Pellegrino et collègues (1992) furent effectivement les premiers à rapporter des neurones chez le macaque dont l'activité était similaire lors de l'observation et lors de l'exécution d'une même action. Depuis cette découverte, une myriade d'études utilisant l'enregistrement unicellulaire a pu confirmer ces observations chez le singe, mais aucune étude n'a pu apporter une preuve aussi directe de l'existence d'un tel système chez l'humain. Par contre, plusieurs études ayant eu recours à diverses techniques de neuroimagerie moins invasives ont pu appuyer l'existence d'un réseau de neurones miroirs chez l'humain. Par exemple, il est intéressant de noter que dès les années 1950, l'observation et l'exécution d'actions avaient été

associées à des modifications similaires de l'activité électrique du cerveau lors d'études sur l'observation de scènes cinématographiques (Cohen-Seat, Gastaut, Faure, & Heuyer, 1954; Gastaut & Bert, 1954). Il fallut toutefois attendre les premières études sur le SNM des primates pour offrir un modèle théorique capable d'expliquer ces résultats, ce qui eut pour effet de raviver l'intérêt pour l'utilisation de l'électrophysiologie dans l'étude de l'observation d'actions. Plusieurs études ont depuis reproduit les résultats de Gastaut et collègues en utilisant notamment l'électroencéphalographie (EEG) (p. ex., Cochin, Barthelemy, Lejeune, Roux, & Martineau, 1998; Cochin, Barthelemy, Roux, & Martineau, 1999) et la magnétoencéphalographie (MEG) (e.g., Hari et al., 1998). Ces études ont par exemple pu démontrer que l'activité rythmique des régions sensorimotrices primaires (rythmes bêta et mu) présente un patron de réponses similaire lors de l'observation et de l'exécution d'une action (Hari et al., 1998; Muthukumaraswamy & Johnson, 2004).

L'utilisation de techniques de neuroimagerie fonctionnelle et, plus particulièrement, de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) suggère également l'existence d'un SNM chez l'humain. L'IRMf est une technique permettant d'inférer les modulations de l'activité neuronale à partir des variations dans l'oxygénation sanguine des régions cérébrales (voir Logothetis, Pauls, Augath, Trinath, & Oeltermann, 2001). Plusieurs études utilisant cette technique ont montré que deux régions présentant traditionnellement une grande spécificité pour l'exécution d'actions étaient également actives lors de l'observation d'actions. Les régions présentant un « patron de réponse miroir » sont la partie rostrale du lobule inféro-pariétal (IPL) et la partie inférieure du gyrus précentral adjointe de la partie postérieure du gyrus frontal inférieur (IFG) (Buccino et al., 2001; Decety, Chaminade, Grezes, & Meltzoff, 2002; Iacoboni et al., 1999; Nishitani & Hari, 2000, 2002; Rizzolatti et al., 1996) (voir Figure 1). Notons toutefois que, bien que ces techniques d'imagerie permettent de sonder l'activité moyenne de certaines régions cérébrales, elles ne permettent pas de déterminer, au niveau neuronal, si les mêmes neurones sont effectivement activés lors de l'observation et lors de l'exécution d'actions. Ainsi, chez l'humain, l'étude du SNM est généralement effectuée au niveau des patrons de réponses miroirs plutôt qu'au niveau de l'activité de neurones individuels.

Le SNM semble être sous-divisé en régions spécialisées pour traiter certains aspects de l'action observée. Par exemple, les régions pariétales semblent être principalement responsables du traitement de l'aspect moteur de l'action observée (Chaminade, Meltzoff, & Decety, 2005; Iacoboni et al., 1999) alors que les régions frontales semblent être principalement impliquées dans le traitement

du but de l'action (Iacoboni et al., 1999; Koski et al., 2002). L'information sensorielle ferait son entrée dans le SNM par le sulcus temporal supérieur (STS) impliqué dans le traitement du mouvement biologique. En somme, il semblerait que le réseau comprenant le STS, l'IPL et l'IFG constitue le cœur d'un réseau impliqué dans l'observation d'actions (Iacoboni & Dapretto, 2006).

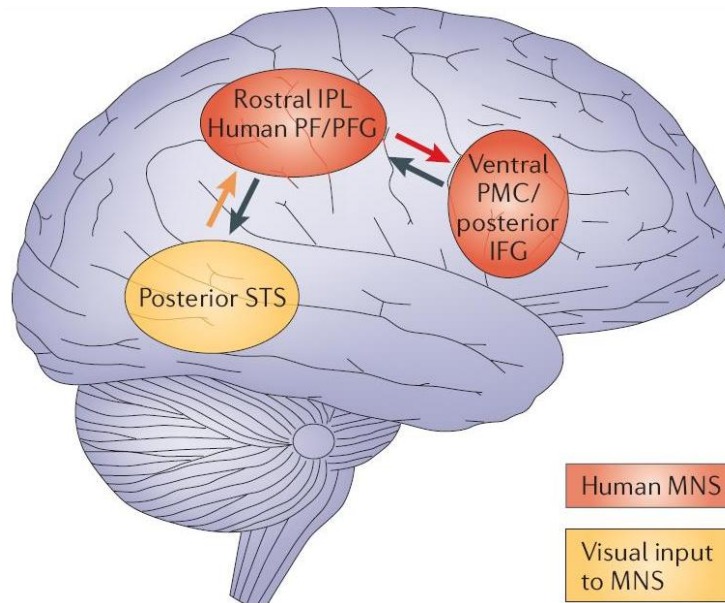


Figure 1. Le système des neurones miroirs humain.

L'information visuelle de haut niveau correspondant au mouvement biologique serait traitée dans le STS postérieur et serait mise en correspondance avec les structures du SNM. Les régions pariétales seraient principalement responsables du traitement moteur de l'action observée (Chaminade et al., 2005; Iacoboni et al., 1999) alors que les régions frontales du SNM seraient plutôt impliquées dans le traitement du but de l'action (Iacoboni et al., 1999; Koski et al., 2002) Ici, les structures de l'hémisphère droit sont présentées, mais le SNM est considéré comme étant un système bilatéral (source: Iacoboni & Dapretto, 2006).

La stimulation magnétique transcranienne (TMS) a également été utilisée pour évaluer la modulation de l'excitabilité cortico-spinale lors de l'observation d'actions. La TMS permet l'induction d'un champ électromagnétique capable d'engendrer une dépolarisation des neurones situés à proximité de la boîte crânienne. Lorsqu'une stimulation magnétique d'une intensité suffisante est appliquée de façon à stimuler le cortex moteur primaire (M1), il est possible d'enregistrer des potentiels évoqués moteurs (MEPs) dans les muscles controlatéraux correspondant aux représentations motrices de la région stimulée. Plusieurs études ont démontré que la présentation de mouvements concomitants à la stimulation TMS entraîne une augmentation de l'amplitude des MEPs comparativement à une condition contrôle (Fadiga, Fogassi, Pavesi, & Rizzolatti, 1995). Cette propriété appelée la facilitation

motrice lors de l'observation d'actions paraît associée à l'influence de l'activité de l'aire prémotrice sur M1 via d'importantes connections cortico-corticales (Catmur, Mars, Rushworth, & Heyes, 2011; Kilner & Frith, 2007; Strafella & Paus, 2000). En somme, il semblerait que la modulation de l'excitabilité cortico-spinale lors de l'observation d'action soit une conséquence de l'influence du cortex prémoteur sur M1 et pourrait ainsi refléter l'activité du SNM.

La sensibilité et la spécificité de la facilitation motrice représentent deux notions cruciales à étudier afin de mieux comprendre le rôle du SNM. En effet, une revue récente de la littérature indique que l'observation d'actions entraînerait une première facilitation non spécifique à l'effecteur dans M1 environ 90 ms après l'observation d'une action et qu'une seconde facilitation motrice spécifique à l'effecteur serait observée après environ 200 ms (Naish, Houston-Price, Bremner, & Holmes, 2014). Ces observations suggèrent que la réponse du SNM est sensible et spécifique; deux propriétés attendues si, tel que proposé par une perspective théorique très répandue (Rizzolatti & Craighero, 2004; Rizzolatti & Sinigaglia, 2010), le SNM sous-tend effectivement la compréhension des actions d'autrui. La sensibilité réfère à la propension d'une représentation motrice à s'activer lors de l'observation d'une action correspondante, alors que la spécificité réfère à la propension d'une représentation motrice à ne pas s'activer lors de l'observation d'une action ne recrutant pas cette représentation. Une grande sensibilité et une grande spécificité permettraient au SNM de maximiser sa capacité à déterminer la nature des actions observées en utilisant uniquement l'activité neuronale. En somme, l'optimisation de la sensibilité et de la spécificité dans l'activité neuronale du SNM favoriserait la compréhension des actions. La prochaine section détaille les théories actuelles sur le développement et la fonction remplie par ce processus mettant en correspondance une action observée avec une représentation motrice associée.

Le développement et la fonction de la résonance motrice

Le développement et la fonction de la remarquable finesse de la facilitation motrice ont suscité beaucoup d'intérêt dans les dernières années (Cook et al., 2014; Ferrari et al., 2013). Deux questions demeurent particulièrement discutées : (1) de quelle façon les représentations motrices du SNM acquièrent-elles une réponse sensible et spécifique lors de l'observation d'actions? et (2) quelle est la fonction de cette propriété?

La première question porte sur la compréhension du processus permettant d'établir une correspondance entre les représentations motrices et les représentations visuelles alors que la seconde question porte sur le rôle de cette propriété dans le fonctionnement cognitif. Deux principales perspectives s'opposent sur ces questions : la perspective génétique et la perspective de l'apprentissage associatif (Cook et al., 2014). Tout d'abord, la perspective génétique, historiquement adoptée *de facto* dans la littérature, propose que la facilitation motrice soit innée, pratiquement inaltérable par l'apprentissage et que cette propriété du SNM ait été sélectionnée par l'évolution afin de permettre la compréhension des actions d'autrui (Gallese, Rochat, Cossu, & Sinigaglia, 2009; Rizzolatti & Craighero, 2004). Cette perspective est notamment mise de l'avant par les études suggérant la présence de neurones miroirs chez les primates ainsi que par les études suggérant que le SNM serait fonctionnel très tôt après la naissance, tant chez l'humain que chez le primate (voir Ferrari et al., 2006; Lepage & Theoret, 2007).

Cette hypothèse a toutefois été nuancée dans les dernières années par les résultats de plusieurs études ayant démontré que l'activité du SNM pourrait être associée au niveau d'expertise dans l'exécution d'un comportement observé chez autrui, ce qui suggère un rôle de l'apprentissage dans le développement du système. Ainsi, Calvo-Merino et collègues (2005) ont pu observer que des danseurs experts présentaient une plus grande activation des régions prémotrices, pariétales, et du STS postérieur lors de l'observation de mouvements de leur propre style de danse comparativement à ceux d'un autre style. Des résultats similaires ont également été obtenus chez les pianistes (Haslinger et al., 2005), chez les joueurs de basketball professionnels (Aglioti, Cesari, Romani, & Urgesi, 2008) et chez les guitaristes (Buccino et al., 2004). Ces données suggèrent donc un rôle de l'expérience motrice dans le processus de résonnance, nuanciant ainsi une position purement génétique dans le développement du SNM. Notons toutefois que ces résultats n'indiquent pas une plus grande propension à l'activation des représentations motrices, mais plutôt une activation de représentations motrices plus riches et élaborées chez les individus présentant une expertise motrice particulière.

D'autre part, l'apprentissage a également pu être étudié empiriquement dans le SNM et les données recueillies par plusieurs études ont permis de proposer l'hypothèse de l'apprentissage associatif comme modèle de l'ontogénie du SNM (Cook et al., 2014; Heyes, 2010). Cette hypothèse propose que le développement de la facilitation motrice s'effectue lorsque les représentations visuelles et

motrices d'une même action sont activées de façon contingente et contiguë lors du développement (Brass & Heyes, 2005; Heyes, 2001, 2010; Keysers & Perrett, 2004) (voir Figure 2). L'apprentissage associatif a effectivement été observé dans plusieurs systèmes neuronaux et permettrait le développement d'une association entre deux évènements en fonction de la contiguïté (c.-à-d., la proximité temporelle de deux évènements facilite leurs associations) et de la contingence de ces évènements (c.-à-d., l'occurrence d'un évènement prédit l'occurrence de l'autre) (W. Schultz & Dickinson, 2000). Cette association se produirait dans le SNM, par exemple, lorsque nous sommes imités ou imitons les autres, lorsque nous nous regardons dans le miroir, lorsque nous observons nos propres gestes et lorsque nous participons à des activités nécessitant l'imitation d'un modèle (p. ex., sport, danse, etc.).

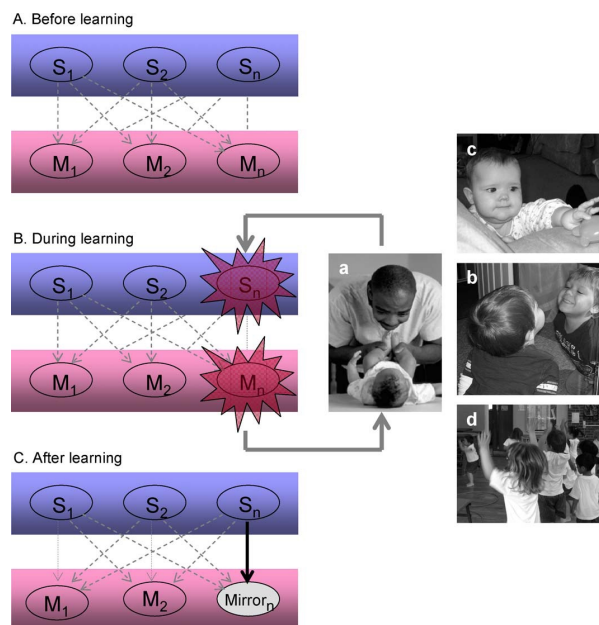


Figure 2. L'ontogénie des neurones miroirs d'après la perspective de l'apprentissage associatif.

L'hypothèse de l'apprentissage associatif (Brass & Heyes, 2005) propose qu'avant l'apprentissage d'associations (A), les neurones sensoriels responsables du traitement du mouvement biologique dans le sulcus temporal supérieur (S_1 , S_2 , ... S_n) sont connectés à plusieurs représentations motrices du cortex prémoteur et pariétal (M_1 , M_2 , ... M_n) d'une façon faible et indifférenciée. L'apprentissage associatif (B) pourrait s'effectuer lorsque S_n et M_n , des ensembles de neurones codant pour la même action respectivement dans les modalités sensorielles et motrices, sont activés de façon contiguë et contingente. Par exemple, lorsqu'un adulte (a) imite (M_n) l'expression observée (S_n) sur le visage d'un enfant. Cette activité simultanée dans les deux modalités consolide la connexion entre S_n et M_n . Une telle consolidation implique, qu'après l'apprentissage (C), la simple activation de l'action dans la modalité visuelle permette la propagation de l'activation aux neurones

moteurs, attribuant ainsi une propriété «miroir» à cette représentation motrice du SNM (source: Heyes, 2010).

L'apprentissage associatif a été rapporté dans le SNM par un certain nombre d'études. Catmur et collègues (2007) ont effectivement démontré qu'il était possible de modifier la réponse du SNM en entraînant des participants à former une nouvelle correspondance sensorimotrice entre une action observée et une action exécutée. Dans un premier temps, ces auteurs ont utilisé la TMS pour démontrer que l'amplitude des MEPs induits par la stimulation corticale d'un effecteur (p. ex. représentation motrice de l'index) était plus grande lors de l'observation d'une action correspondante (p. ex. mouvement de l'index) que lors de l'observation d'une action non correspondante (p. ex. mouvement de l'auriculaire) avec le muscle enregistré (p. ex., muscle abducteur de l'index, le premier dorsal interosseux, *First Dorsal Interoseus*; FDI). Cette capacité des MEPs à présenter une sensibilité aux actions observées correspondantes est nommée la facilitation motrice et constitue la démonstration classique de l'activité du SNM. Par la suite, les participants ont été entraînés à exécuter une tâche d'apprentissage demandant un pairage observation-action non correspondant, c'est-à-dire, lors de l'observation d'un mouvement de l'index, les participants devaient effectuer un mouvement de l'auriculaire et lors de l'observation d'un mouvement de l'auriculaire, les participants devaient effectuer un mouvement de l'index. En accord avec l'hypothèse de l'apprentissage associatif, Catmur et collègues (2007) ont rapporté un renversement de l'effet obtenu avant l'entraînement, c'est-à-dire que les stimuli non correspondants (p. ex. observation d'un mouvement de l'auriculaire) suscitaient, après l'apprentissage, une facilitation motrice du muscle auquel ils ont été associés lors de l'entraînement (p. ex. le FDI) (voir Figure 3). Ces résultats indiquent qu'une brève séance d'apprentissage associatif visuomoteur permet de modifier la sensibilité de la facilitation motrice par l'apprentissage de nouvelles associations. Une étude en neuroimagerie fonctionnelle a également permis de suggérer que le cortex prémoteur et le cortex inféro-pariétal étaient impliqués dans la modification de la facilitation motrice par l'apprentissage associatif non congruent (Catmur et al., 2008). Il semble donc que la réponse du SNM puisse être manipulée par l'apprentissage associatif entre une action observée et une action exécutée. Ces résultats ont été interprétés comme une preuve que l'établissement d'une association entre les représentations visuelles et motrices du SNM était configuré par l'apprentissage associatif et non exclusivement par des facteurs génétiques néonataux.

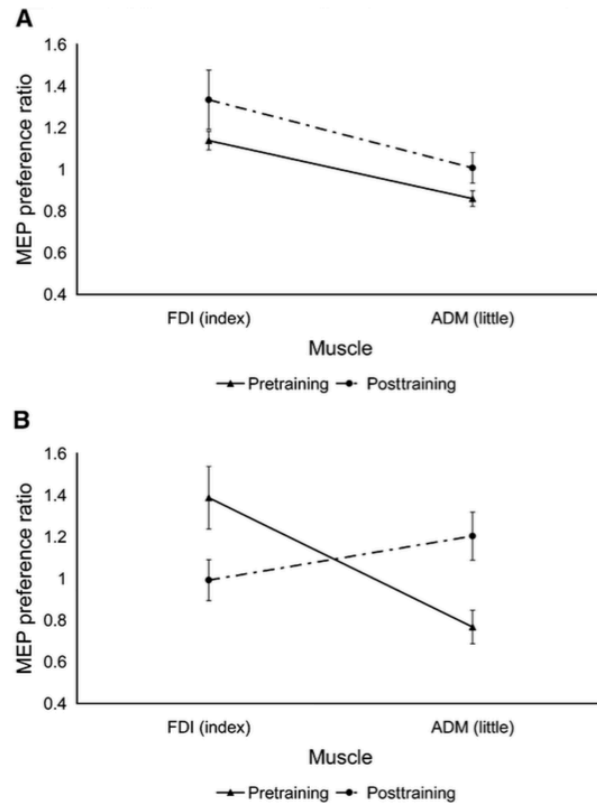


Figure 3. Effet de l'apprentissage associatif visuo-moteur sur la facilitation motrice.

Résultats du groupe expérimental ayant pris part à une séance d'apprentissage cohérente (exécution d'un mouvement similaire à celui observé). (B) Résultats du groupe ayant participé à la séance d'apprentissage non cohérente (exécution d'un mouvement incompatible avec le mouvement observé). Les résultats indiquent que l'apprentissage non congruent entraîne un renversement de l'effet de l'observation d'action enregistré au prétest. Le FDI (premier dorsal interosseux, *First dorsal interosseus*) est un muscle abducteur de l'index alors que l'ADM (*Abductor digiti minimi*) est un muscle abducteur de l'auriculaire (source: Catmur et al., 2007).

Ainsi, les études portant sur l'apprentissage associatif indiquent que des tâches expérimentales peuvent reconfigurer la réponse du SNM, mais certains facteurs individuels et possiblement génétiques paraissent moduler cette association. En effet, en moyennant les résultats des participants, les études montrent un patron général de facilitation motrice, mais, au niveau individuel, ce patron peut parfois être très variable (p. ex., certains individus présentant une grande facilitation alors que d'autres ne présentent pas de facilitation) (Hétu, Gagne, Jackson, & Mercier, 2010). En ce sens, certains auteurs ont observé une très grande variabilité interindividuelle avec seulement 50 % des participants présentant une facilitation motrice (Ray, Dewey, Kooistra, & Welsh, 2013). En accord avec cette observation, plusieurs études portant sur l'apprentissage associatif effectuaient d'abord une présélection de leurs participants afin de s'assurer de la présence de facilitation motrice

chez l'ensemble des individus du groupe expérimental avant l'apprentissage. Plus particulièrement, Catmur et collègues (2007) ont utilisés 16 participants qui présentaient une facilitation motrice à l'intérieur d'un groupe de 44 personnes et, de façon similaire, Petroni, Baguear, et Della-Maggiore (2010) ont utilisé 15 des 22 sujets ayant participé à une première évaluation en observation d'actions.

À la lumière de ces résultats, il devient de plus en plus clair que le développement du SNM ne peut être considéré en antagonisant la génétique et l'apprentissage. Ainsi, en s'éloignant du traditionnel débat opposant la nature et l'apprentissage (*nature vs nurture*), il est possible de concevoir une interaction entre la génétique et l'apprentissage pour conceptualiser le développement de la réponse miroir; une conception d'ailleurs partagée par la plupart des chercheurs (Cook et al., 2014; Ferrari et al., 2013). Ainsi, des facteurs génétiques pourraient influencer l'apprentissage associatif ou influencer l'établissement des connexions entre les représentations motrices et les représentations visuelles d'une même action. Bien que les deux approches (génétique et apprentissage associatif) considèrent l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, ces deux perspectives divergent quant aux poids relatifs accordés à chacun des facteurs dans le développement du système. En ce sens, les tenants de l'approche associative proposent que l'apprentissage sensorimoteur joue un rôle de premier plan dans le développement du système et que les facteurs génétiques aient une influence secondaire en modulant, par exemple, l'apprentissage associatif en général (Cook et al., 2014). Inversement, les tenants de l'approche génétique proposent que l'apprentissage joue un rôle mineur dans le développement du système alors que des facteurs génétiques régissent principalement le développement de la correspondance observation-action, et ce très tôt après la naissance (Rizzolatti & Sinigaglia, 2010). Rappelons toutefois que, jusqu'à présent, aucun facteur génétique n'a pu être associé au fonctionnement du SNM.

Les deux grandes perspectives théoriques font également des prédictions radicalement différentes quant à la fonction postulée du SNM. La perspective génétique propose que des facteurs génétiques précis aient été sélectionnés par l'évolution afin de faciliter le développement du SNM et ce, en raison de sa fonction postulée dans la compréhension des actions d'autrui (Rizzolatti & Sinigaglia, 2010). Cette perspective propose notamment que la transformation visuomotrice effectuée par ce système représente un processus de résonance motrice permettant de comprendre les actions d'autrui (Rizzolatti & Sinigaglia, 2010). Ce processus de résonance a également été proposé au plan

affectif et sensoriel (Decety & Jackson, 2006) et est décrit par plusieurs chercheurs comme étant un processus intermédiaire de l'empathie. Cette proposition vient notamment d'observations ayant suggéré une association entre l'activité du SNM et l'empathie autorapportée. Par exemple, une étude a permis de rapporter une corrélation positive entre la Prise de perspective telle que mesurée par l'IRI et l'activité cérébrale associée à l'écoute du son d'une action dans les régions prémotrices (comprenant ici la région *pars opercularis* du IFG [BA44] et le cortex prémoteur dorsal [BA6]), ainsi que dans le lobule pariétal inférieur et dans l'aire motrice supplémentaire (Gazzola et al., 2006). Une seconde étude a également permis d'établir une corrélation positive entre l'échelle Préoccupation empathique de l'IRI et l'activité du IFG lors de la reconnaissance d'émotions (Schulte-Ruther et al., 2007). De plus, une étude chez des patients cérébrolésés a pu déterminer que les patients présentant des lésions du IFG (BA44) rapportaient moins d'empathie affective et présentaient de moins bonnes performances dans une tâche de reconnaissance des émotions lorsque comparés à des patients présentant d'autres lésions cérébrales similaires ou comparés à des individus ne présentant aucun désordre neurologique (Shamay-Tsoory et al., 2009). Plus particulièrement, l'étude de Shamay-Tsoory et collègues (2009) a permis d'établir une double dissociation suggérant l'implication de l'IFG dans l'empathie affective et du cortex préfrontal ventromédian dans l'empathie cognitive. De plus, certaines études TMS ont également pu démontrer que la facilitation motrice était associée à l'empathie autorapportée (Avenanti, Buetti, Galati, & Aglioti, 2005; Fecteau, Pascual-Leone, & Théoret, 2008; Lepage, Tremblay, & Théoret, 2010). En somme, ces résultats présentent un support empirique important suggérant une implication du SNM dans l'empathie affective.

Notons toutefois que ces associations entre l'activité du SNM et l'empathie autorapportée demeurent controversées (voir Cook et al., 2014). En fait, plusieurs chercheurs remettent même en question l'existence d'une association entre le SNM et une fonction cognitive quelconque. Plus particulièrement, le modèle de l'apprentissage associatif prédit que la réponse caractéristique du SNM n'aurait probablement pas été sélectionnée par l'évolution pour remplir une fonction psychologique particulière et serait plutôt une conséquence de mécanismes généraux d'apprentissage affectant simultanément d'autres systèmes neuronaux. Cette proposition implique donc qu'un facteur génétique précis ne pourrait être associé uniquement à la facilitation motrice dans le SNM et que les facteurs génétiques influençant le SNM agiraient indirectement en influençant l'apprentissage associatif. Cette hypothèse n'écarte pas complètement la possibilité que le SNM puisse soutenir certaines fonctions psychologiques, mais insiste que la fonction du SNM ne pourrait

avoir été sélectionnée pour sa valeur évolutive (Cook et al., 2014). Ainsi, l'hypothèse de l'apprentissage associatif propose que la facilitation motrice ne soit qu'un produit de l'apprentissage associatif et de facteurs génétiques affectant cet apprentissage, sans que ce système ne remplisse nécessairement une quelconque fonction évolutive.

En résumé, le SNM a été très étudié dans les dernières années tant en ce qui concerne le développement que la fonction du système. Bien que les deux positions théoriques dominantes font des prédictions quant aux facteurs génétiques et environnementaux influençant ce système, aucune étude n'a, jusqu'à présent, pu documenter directement les facteurs génétiques impliqués. Ces informations cruciales apparaissent fondamentales afin de permettre un raffinement de la conceptualisation théorique du SNM, mais aussi afin de permettre de mieux comprendre l'implication de ce système très étudié pour son rôle dans plusieurs psychopathologies comme la schizophrénie (Mehta, Thirthalli, Aneelraj, et al., 2014). Bien que l'étude des facteurs génétiques influençant le SNM demeure un domaine inexploré jusqu'à présent, plusieurs informations en provenance de domaines d'études apparentés permettent d'orienter la réflexion. Par exemple, au cours des dernières années, plusieurs facteurs génétiques ont pu être associés à l'empathie autorapportée et aux corrélats neurophysiologiques de la perception sociale. Le prochain chapitre détaille d'abord les connaissances actuelles sur les facteurs génétiques influençant les variations individuelles observées dans l'empathie autorapportée et dans les réponses neurophysiologiques associées à la perception sociale avant d'aborder une discussion portant sur les facteurs génétiques susceptibles d'influencer l'apprentissage de la facilitation motrice dans le système des neurones miroirs.

Chapitre 2 : La génétique de l'empathie et de ses phénotypes intermédiaires

Les interactions sociales sont très étroitement associées à l'évolution, si bien que la complexité de l'environnement social a été proposée comme l'un des principaux facteurs ayant mené à l'augmentation de la taille du cerveau des primates à travers l'évolution (Byrne & Bates, 2007). Tel que présenté dans les sections précédentes, une myriade d'indices suggèrent effectivement la présence de processus neuronaux spécialisés dans le traitement de l'information sociale et qui pourraient avoir été sélectionnés par l'évolution (Panksepp & Panksepp, 2013). Bien que l'héritabilité de l'empathie à l'âge adulte demeure inconnue, des études de jumeaux ont permis d'indiquer que, chez les enfants de 24 et 36 mois, les facteurs génétiques expliquaient respectivement 34 et 47 % de la variance de l'empathie ce qui suggère la présence d'une forte héritabilité (Knafo et al., 2008). Ainsi, des variations interindividuelles du code génétique pourraient influencer ce trait psychologique, mais l'identification de la nature précise de ces variations demeure une entreprise scientifique complexe. Les prochaines sections détaillent d'abord l'histoire de l'étude des facteurs génétiques affectant les traits psychologiques avant de présenter un survol des principales techniques utilisées dans cette entreprise.

L'une des observations les plus importantes pour l'étude de l'héritabilité (c.-à-d., l'influence des facteurs génétiques affectant un phénotype donné) provient des travaux de Charles Darwin, et plus particulièrement, de sa formulation de la théorie de l'évolution dans son œuvre *De l'origine des espèces* en 1859 (Darwin, 1859). Dans cette théorie, Darwin propose que les traits variables à l'intérieur des espèces soient héréditaires et aient évolué en fonction de la sélection naturelle. Ce principe propose que les individus présentant une caractéristique facilitant, même faiblement, leurs chances de survie présentent également une augmentation de leurs chances de reproduction et qu'après plusieurs générations, une nouvelle espèce mieux adaptée aux demandes de l'environnement puisse ainsi être créée. Cette théorie fut rapidement réutilisée par le cousin de Darwin, Sir Francis Galton, afin d'expliquer l'évolution des traits cognitifs et comportementaux de l'être humain. En adoptant une perspective eugénique, Galton fut l'un des premiers à discuter de l'héritabilité des traits cognitifs et comportementaux (Galton, 1865).

L'étude de l'héritabilité fut ensuite grandement influencée par les travaux de Gregor Mendel, ayant permis de proposer la première unité d'héritabilité avant même la découverte des gènes (de Beer, 1964). Mendel proposa notamment les concepts de récessivité et de dominance dans les variations phénotypiques en indiquant que les individus possédaient deux « unités fondamentales d'hérités » héritées de chacun des parents et ce avant même la découverte de l'ADN. Cette proposition fut ensuite raffinée par la découverte des gènes et plus particulièrement par la découverte des chromosomes comprenant typiquement deux copies des mêmes gènes effectivement hérités de chacun des parents. Ainsi, dans les études portant sur les variations génétiques précises, l'information de chacun des chromosomes est typiquement rapportée pour décrire le génotype d'un participant qui peut posséder deux versions différentes d'un même gène. Cette description comprend, par exemple, la notation Val/Val indiquant la présence de la variation Val sur les deux chromosomes (homozygotes) ou la notation Val/Met indiquant la présence d'une variation Met et d'une variation Val (hétérozygotes).

Depuis les travaux pionniers de Darwin, Galton et Mendel, le projet du génome humain a permis de documenter la quasi-totalité de la séquence du génome humain. Cette séquence de 3,2 milliards de nucléotides écrite à l'aide de quatre nucléotides fondamentaux (Adénine, Guanine, Thymine et Cytosine) comprend de 20,000 à 25,000 gènes répartis sur les 23 chromosomes (Goldberg & Weinberger, 2009). Un gène, l'unité fondamentale de l'hérédité, est défini comme une séquence d'ADN transcrite en ARN messager (ARNm) avant d'être traduite en protéine (Gerstein et al., 2007). En ce sens, les gènes comprennent l'information fondamentale utilisée afin de construire les protéines du corps humain. Il est intéressant de noter que seulement 5 % de l'ADN comprend effectivement des gènes et est donc utilisé pour construire des protéines (Gerstein et al., 2007). Les régions restantes comprennent notamment des régions régulant l'expression de l'ADN (Goldberg & Weinberger, 2009).

Lorsque l'on considère les variations génétiques individuelles dans la séquence d'ADN, il est fascinant de constater que les humains non apparentés sont similaires à environ 99,9 %. Cette similarité est d'autant plus surprenante lorsque l'on considère que l'ADN humaine est similaire à celle du chimpanzé à environ 96-97 % (Goldberg & Weinberger, 2009). Ainsi, de relativement petites variations dans la séquence d'ADN peuvent avoir des incidences importantes sur le plan du phénotype observé. Ces variations individuelles au sein du génome humain sont principalement des

changements évolutifs en réponse à la diversité de l'environnement complexe rencontré par les humains (Goldberg & Weinberger, 2009). Lors du séquençage du génome, des variations étaient fréquemment observées entre les séquences d'ADN des quelques individus utilisées (p. ex. une alternance d'un nucléotide A remplacé par un nucléotide G) et, tour à tour, ces variations étaient numérotées (p.ex. rs53576) et documentées dans des banques de données prévues à cet effet (p. ex. la banque de données dbSNP). Les variations génétiques les plus fréquemment observées sont les polymorphismes simples nucléotides (*Single nucleotide polymorphism; SNP*) qui consiste en une alternance d'un nucléotide par un autre et sont observables environ à chaque 500 nucléotides sur l'ADN (Goldberg & Weinberger, 2009). D'autres variations telles que les séquences simples de répétition (*simple short repeat sequences*) ou les variations dans le nombre de copies (*copie number variants*) sont également observées.

Les variations génétiques peuvent affecter le fonctionnement du cerveau de plusieurs façons. Par exemple, certaines variantes génétiques peuvent affecter la transcription du gène, la traduction de l'ARNm en protéine ou même entraîner des modifications de la molécule après la traduction (Goldberg & Weinberger, 2009). Une variation génétique est dite fonctionnelle lorsque la variation en question entraîne des changements dans la biologie et dans les produits dérivés d'un gène. Un exemple de polymorphisme fonctionnel est le polymorphisme Val66Met du *BDNF*. Ce polymorphisme a notamment été associé à une altération de la circulation intracellulaire de la molécule ainsi qu'à un déficit dans la sécrétion synaptique du pro-BDNF (Z.-Y. Chen et al., 2005; Z.-Y. Chen et al., 2004; Egan et al., 2003). Notons toutefois que certains polymorphismes actuellement considérés comme non fonctionnels, comme le polymorphisme rs53576 du gène du récepteur de l'ocytocine (*Oxytocine receptor gene; OXTR*), pourraient un jour être identifiés comme étant fonctionnel par des études futures permettant de déterminer plus finement leur fonctionnalité.

À la lumière de ces informations, l'identification des facteurs génétiques influençant les traits psychologiques apparaît donc une entreprise complexe. On estime qu'environ 20,000 gènes sont exprimés dans le cerveau humain et qu'environ 2 millions de protéines peuvent être dérivées de ces 20,000 gènes (Gerstein et al., 2007). Ainsi, plusieurs chercheurs ont utilisé l'approche des études d'associations pangénomiques (*Genome Wide Association Studies; GWAS Hardy & Singleton, 2009*) permettant de sonder des centaines de milliers de SNP chez plusieurs dizaines de milliers d'individus. Ces études présentent l'avantage de ne pas formuler d'hypothèse *a priori* quant aux

variations génétiques étudiées, mais présentent l'inconvénient de devoir utiliser des critères statistiques très sévères pour limiter l'occurrence de faux positifs et de faux négatifs (Vineis et al., 2008). Ainsi, bien que cette approche ait connu certains succès, de nombreux résultats se sont avérés difficilement reproductibles d'une étude à l'autre (Vineis et al., 2008). En fait, la littérature actuelle indique plutôt que les facteurs génétiques affectant les traits psychologiques complexes et les psychopathologies seraient davantage susceptibles d'être une collection de plusieurs variants ayant de petites tailles d'effet et interagissant entre eux et avec l'environnement (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). Ainsi, ces facteurs survivent difficilement aux critères statistiques sévères des GWAS et demeurent largement indétectés par cette approche.

Pour contourner ces limites, plusieurs chercheurs ont proposé une approche misant sur la reproduction des résultats des études par gène candidat (c.-à-d., des études visant un facteur génétique précis en fonction d'une hypothèse *a priori*), mais aussi sur une approche neurogénétique visant l'étude des phénotypes intermédiaires en neuroimagerie fonctionnelle (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). Cette approche propose que les traits psychologiques complexes et les psychopathologies reposent sur une collection de processus neuronaux et cognitifs intermédiaires (c.-à-d., de phénotypes intermédiaires) pouvant être étudiés afin de mieux comprendre les racines génétiques des traits complexes (Szatmari et al., 2007). Ainsi, cette approche propose que l'effet des variations génétiques individuelles soit plus facilement observable au niveau du cerveau qu'au niveau comportemental et que les porteurs de certains allèles de risque puissent même présenter des variations au niveau cérébral en l'absence d'effets observables au niveau comportemental. Jusqu'à présent, cette approche a été utilisée pour étudier l'empathie et ses phénotypes intermédiaires. Les prochaines sections décrivent d'abord les études ayant porté sur les variations génétiques associées à l'empathie autorapportée avant de présenter les résultats obtenus dans l'étude du phénotype intermédiaire de la perception sociale en neuroimagerie fonctionnelle.

La génétique de l'empathie

L'évolution des traits prosociaux tels que l'empathie ou l'altruisme présente une certaine contradiction avec l'interprétation stricte du darwinisme, si bien que l'évolution de tels traits a longtemps été discutée en génétique comportementale. En effet, si la sélection naturelle s'opère au niveau de l'individu, telle que suggérée par le darwinisme, alors de quelle façon des comportements permettant de faciliter la survie d'autres individus pourraient-ils avoir été sélectionnés? Cette

intéressante question trouve une piste de réponse dans la proposition de la valeur sélective inclusive (*inclusive fitness*) mise de l'avant par Hamilton en 1964 (Hamilton, 1964) et ensuite popularisée par Richard Dawkins dans son œuvre *Le gène égoïste* (Dawkins, 1976). Cette notion propose de considérer le gène plutôt que l'individu comme l'unité fondamentale de l'évolution de telle sorte que le succès évolutif d'un individu serait déterminé par sa survie personnelle, mais aussi par la survie des individus lui étant apparentés et qui partagent donc une part significative de ses gènes (d'où l'appellation valeur sélective *inclusive*). Cette conceptualisation présente l'avantage de pouvoir expliquer l'évolution des comportements prosociaux qui auraient permis d'optimiser la valeur sélective inclusive. Ainsi, cette perspective permet d'expliquer l'évolution de traits psychologiques tels que l'empathie qui présentent une grande héritabilité, mais peu d'avantages évolutifs au sens darwinien strict.

Parmi les cibles moléculaires ayant pu influencer la régulation des comportements sociaux, l'ocytocine est probablement l'une des molécules les plus étudiées tant chez l'animal (Guzman et al., 2013) que chez l'humain (Meyer-Lindenberg, Domes, Kirsch, & Heinrichs, 2011). Une molécule homologue à l'ocytocine existe depuis plus de 700 millions d'années et serait apparue avant même l'évolution des vertébrés (Donaldson & Young, 2008). L'ocytocine est un neuropeptide de 9 acides aminés exprimé tant au niveau du système nerveux central qu'en périphérie (Boccia, Petrusz, Suzuki, Marson, & Pedersen, 2013). En périphérie, l'ocytocine agit à titre d'hormone régulant la parturition et la lactation alors qu'au niveau du système nerveux central, elle agit à titre de neuromodulateur (Hurlemann & Scheele, sous-presse). L'ocytocine est produite principalement dans les noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus et elle est acheminée vers l'hypophyse où elle sera stockée en prévision d'un relâchement périphérique. L'action centrale de l'ocytocine est par ailleurs conférée par un relâchement dendritique qui permet d'agir notamment sur les amygdales, les hippocampes, l'ACC, le striatum, les noyaux supra-chiasmatiques et le tronc cérébral (Meyer-Lindenberg et al., 2011). Cette molécule fut grandement étudiée pour son rôle dans la création et le maintien des couples chez plusieurs espèces d'animaux comme la campagnol des prairies (K. A. Young, Gobrogge, Liu, & Wang, 2011; L. J. Young & Wang, 2004) et fut étudiée chez l'humain pour son rôle dans plusieurs comportements sociaux notamment par son administration intranasale (Gamer, Zurowski, & Büchel, 2010).

Au plan génétique, les travaux de Rodrigues et collègues (2009) furent les premiers à rapporter qu'un polymorphisme du gène du récepteur de l'ocytocine (*OXTR*), le rs53576, était associé à l'empathie autorapportée. Les résultats de l'étude de Rodrigues et collègues (2009) ont permis de suggérer que les porteurs d'un allèle A du rs53576 (AA ou GA) présentaient significativement moins d'empathie dispositionnelle comparativement aux porteurs homozygotes de l'allèle G (GG). Mentionnons que l'empathie dispositionnelle est définie par Rodrigues et collègues (2009) comme regroupant les composantes de l'empathie orientées vers autrui à savoir les échelles Prise de perspective, Fantaisie et Préoccupation empathique de l'IRI. D'autre part, l'étude de Rodrigues et collègues (2009) a également permis de rapporter que les porteurs de l'allèle A présentaient une moins grande précision dans le jugement des expressions faciales telle qu'évaluée par le test Lire l'état d'esprit dans les yeux (*Reading the Mind in the Eyes Test*). Depuis cette première publication, plusieurs études se sont penchées sur l'association entre ce polymorphisme et l'empathie autorapportée, parfois en présentant des résultats contradictoires (voir Annexe 1). Par exemple, certaines études ont permis d'observer que les porteurs d'un allèle A présentaient moins de préoccupation empathique (Smith, Porges, Norman, Connelly, & Decety, 2014) et d'empathie affective (Uzefovsky et al., 2015) alors que d'autres études n'ont pas retrouvé ces associations (Montag et al., 2012; Wu, Li, & Su, 2012).

Plusieurs autres polymorphismes de l'*OXTR* ont par la suite été associés à l'empathie dont le rs2254298 (Montag et al., 2012; Wu et al., 2012), le rs2268493 (Wu et al., 2012), le rs2268498 (Christ, Carlo, & Stoltenberg, 2015) et le rs237887 (Wu et al., 2012) (voir Annexe 1). Plus particulièrement, une étude a permis d'indiquer que les porteurs homozygotes de l'allèle A du rs2254298 présentaient significativement moins d'empathie cognitive que les porteurs d'un allèle G (Wu et al., 2012). De plus, les porteurs d'un allèle A de ce polymorphisme ont également été rapportés comme présentant davantage de Préoccupation empathique que les porteurs homozygotes de l'allèle G (Montag, Heinz, Kunz, & Gallinat, 2007). Notons que plusieurs polymorphismes de l'*OXTR* ont également été étudiés pour leur implication dans l'autisme (pour une meta-analyse, voir LoParo & Waldman, 2015) et dans la schizophrénie (M. C. Davis et al., 2014; Montag et al., 2012), deux psychopathologies associées à des difficultés sur le plan de la cognition sociale. Ainsi, plusieurs indices suggèrent une contribution de variations génétiques de l'*OXTR* aux variations individuelles de l'empathie autorapportée.

D'autre part, des polymorphismes présents sur d'autres gènes ont également été étudiés pour leur rôle dans l'empathie. Par exemple, l'allèle de répétition 327 du gène *AVPR1a* a pu être associé à l'empathie cognitive (Uzefovsky et al., 2015) alors que le polymorphisme *5-HTTLPR* du transporteur de la sérotonine a été associé à l'échelle Détresse personnelle de l'IRI. Le système dopaminergique a également pu être étudié pour son rôle dans l'empathie alors qu'une étude a permis de démontrer une association entre la région polymorphique du troisième exon du gène *DRD4* et l'empathie cognitive et qu'une seconde étude a pu déterminer un lien entre le polymorphisme -1021 C/T du gène *DBH* et l'échelle Préoccupation empathique de l'IRI (Gong, Liu, Li, & Zhou, 2013).

Ainsi, l'étude des facteurs génétiques influençant l'empathie s'avère une entreprise complexe impliquant de nombreux polymorphismes associés à plusieurs gènes et à plusieurs systèmes neuronaux différents. Bien que ces études aient apporté d'importantes informations sur la génétique de l'empathie, les résultats présentent toutefois une faible congruence d'une étude à l'autre. Comme discuté précédemment, les processus cognitifs de haut niveau tels que l'empathie sont très distaux de l'expression génique et l'étude des phénotypes intermédiaires pourrait permettre de clarifier les facteurs génétiques impliqués dans ce trait psychologique. En ce sens, certains processus intermédiaires de l'empathie, comme la perception sociale, peuvent être étudiés afin de raffiner notre compréhension des facteurs génétiques l'influençant. Les sections suivantes décrivent plus précisément les études génétiques ayant porté sur ces phénotypes intermédiaires.

La génétique de la perception des émotions d'autrui

L'étude du phénotype intermédiaire de la perception des expressions faciales a débuté par les travaux pionniers de Hariri et collègues (2002) ayant rapporté que les porteurs hétéros ou homozygotes de l'allèle court du *5-HTTLPR* présentaient une plus grande réactivité des amygdales lors de la perception d'expressions faciales de peur comparativement aux porteurs homozygotes du long allèle. Plusieurs études ont par la suite pu réévaluer cette association et une méta-analyse de la littérature effectuée en 2008 a d'ailleurs pu supporter cette conclusion (Munafò, Brown, & Hariri, 2008). Des suites de ces premiers travaux, plusieurs autres polymorphismes ont ensuite pu être étudiés en utilisant des paradigmes similaires (voir Annexe 2). Plus particulièrement, deux des polymorphismes ayant été préalablement associés à l'empathie ont également pu être associés à l'activité neuronale caractéristique de la perception des émotions, les polymorphismes rs53576 et rs2254298 de l'*OXTR*. Ainsi, Tost et collègues (2010) ont démontré que les porteurs de l'allèle A du

rs53576 présentait une plus faible réactivité des amygdales lors de l'observation des expressions faciales de peur et de colère. De plus, les résultats de cette étude indiquaient que les porteurs de l'allèle A présentait également dans cette tâche un plus grand couplage fonctionnel entre l'amygdale et l'hypothalamus, deux structures impliquées dans le système ocytocinergique et dans l'activation du système autonome en réponse à des stimuli sociaux ou émotionnels (Scopinho, Tavares, & Correa, 2009). Les auteurs ont interprété ces résultats comme indiquant une plus grande réactivité neuronale à l'observation des émotions d'autrui se traduisant par une plus grande réponse du système autonome en réponse à des stimuli sociaux ou émotionnels. De façon similaire, les porteurs de l'allèle A du rs2254298 ont également été rapportés comme ayant des amygdales de plus petits volumes (Inoue et al., 2010) ainsi qu'un plus grand découplage fonctionnel entre l'amygdale et l'hypothalamus lors de la perception d'expressions faciales (Tost et al., 2011).

Cette convergence d'indices obtenus par des mesures autorapportées et par des protocoles de neuroimagerie fonctionnelle suggère fortement un rôle des polymorphismes rs53576 et rs2254298 dans la perception sociale et dans l'empathie autorapportée. Toutefois, rappelons, qu'au plan cérébral, le système des neurones miroirs a également été présenté comme étant un acteur important de la perception des actions d'autrui et qu'aucun facteur génétique n'a jusqu'à présent pu être associé à son fonctionnement. La prochaine section décrit les facteurs génétiques ayant été associés aux régions cérébrales impliquées dans le système des neurones miroirs de façon à déterminer des polymorphismes susceptibles d'influencer le fonctionnement de ce système.

Le BDNF et son rôle potentiel dans le système des neurones miroirs

Un candidat moléculaire susceptible d'être partiellement responsable des différences individuelles dans le fonctionnement du SNM est le Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*Brain-derived Neurotrophic Factor*, *BDNF*). Le BDNF est une neurotrophine de la famille des facteurs de croissance neuronale (Thoenen, 1995) exprimée principalement dans les régions frontales et dans les hippocampes cérébrales durant le développement ainsi qu'à l'âge adulte (Pezawas et al., 2004). Les effets physiologiques et comportementaux associés au BDNF sont essentiellement dérivés de son action dans le maintien des connexions synaptiques (Huang & Reichardt, 2001), dans la plasticité synaptique (McAllister, Katz, & Lo, 1999) et dans la neurotransmission (Poo, 2001). Au niveau cellulaire, le précurseur du BDNF, le pro-BDNF, est sécrété dans le milieu extracellulaire où il

sera replié en BDNF mature (Greenberg, Xu, Lu, & Hempstead, 2009). Plusieurs études ont démontré que le BDNF mature est impliqué dans la potentialisation à long terme, un mécanisme cellulaire de l'apprentissage (Bramham & Messaoudi, 2005; Figurov, Pozzo-Miller, Olafsson, Wang, & Lu, 1996) alors que le pro-BDNF serait lui impliqué dans la dépression à long terme de la connexion synaptique (Chao, 2003; Woo et al., 2005). Ces deux mécanismes antagonistes sont des éléments clefs de la plasticité synaptique de par leur action sur la consolidation et sur la dépression des connexions neuronales.

Le gène du *BDNF* se présente avec un polymorphisme d'un seul nucléotide qui résulte en la substitution d'un acide aminé (la valine; Val) par un autre (la méthionine; Met) au codon 66 (d'où l'appellation Val66Met; aussi appelé rs6265). Des études ont pu évaluer qu'en Amérique du Nord, de 30 à 50% des individus seraient soit hétérozygotes (Val/Met) ou homozygotes (Met/Met) pour la variation de la méthionine de ce gène (Shimizu, Hashimoto, & Iyo, 2004). Le polymorphisme Val66Met semble avoir au moins trois effets sur la signalisation du BDNF: (1) une diminution de la concentration de pro-BDNF dans les dendrites (2) un déficit dans l'emballage du pro-BDNF dans les vésicules de sécrétion et (3) un déficit dans la sécrétion de la molécule dans la fente synaptique (Z.-Y. Chen et al., 2005; Z.-Y. Chen et al., 2004; Egan et al., 2003).

Le polymorphisme Val66Met du *BDNF* a été très étudié pour son rôle dans diverses psychopathologies telles que la schizophrénie (toutefois, une méta-analyse récente a permis de remettre en question cette association, Ahmed, Mantini, Fridberg, & Buckley, 2015; pour une revue, Notaras, Hill, & van den Buuse, 2015), la dépression (pour une méta-analyse, voir Hosang, Shiles, Tansey, McGuffin, & Uher, 2014), le trouble bipolaire (Rakofsky, Ressler, & Dunlop, 2012) et le syndrome de stress post-traumatique (Frielingsdorf et al., 2010; Rakofsky et al., 2012). Toutefois, à l'instar de plusieurs autres résultats rapportés en génétique comportementale, ces résultats au plan psychiatrique ont présenté une certaine inconstance et plusieurs chercheurs se sont tournés vers l'étude des phénotypes intermédiaires qui paraissent présenter une meilleure concordance d'une étude à l'autre (Dincheva, Glatt, & Lee, 2012). Ainsi, en accord avec son rôle moléculaire dans la potentialisation et la dépression à long terme, le *BDNF* Val66Met a principalement été étudié pour son rôle dans les processus d'apprentissage (Dincheva et al., 2012) et notamment dans l'apprentissage moteur. De plus, ce polymorphisme a également pu être étudié pour son action dans la réactivité cérébrale lors de l'observation d'émotions (Montag, Reuter, Newport, Elger, & Weber,

2008) et pour son rôle dans le développement de la sensibilité dans le cortex visuel (Huang et al., 1999). Les prochaines sections présentent les principaux résultats dans chacun de ces thèmes de recherche.

Le BDNF dans les processus d'apprentissage et de conditionnement

Tout d'abord, sur le plan de la mémoire épisodique, plusieurs études ont rapporté que les porteurs de l'allèle Met présentaient de plus faibles performances lors de tâches de rappel différé (Dincheva et al., 2012; Egan et al., 2003) ainsi que des hippocampes de plus petits volumes (cette association a toutefois été remise en question par une méta-analyse récente, Harrisberger et al., 2015). Le *BDNF* Val66Met a également été grandement étudié dans le conditionnement de peur et plus particulièrement pour son rôle dans l'apprentissage et l'extinction de la réponse conditionnée. Le conditionnement de peur est typiquement étudié à l'aide de manipulations expérimentales associant un stimulus neutre (par exemple, une forme présentée visuellement) à un stimulus inconditionnel suscitant une réponse de peur (souvent une décharge électrique). Le conditionnement de peur est observé lorsque, des suites de l'apprentissage, la présentation du stimulus neutre est suffisante pour susciter une réponse de peur similaire à la réponse associée au stimulus inconditionnel. Ainsi, par conditionnement, le stimulus neutre devient un stimulus conditionné. Plusieurs études ont permis de documenter l'effet du *BDNF* Val66Met sur divers aspects du processus de conditionnement. Par exemple, chez l'humain, des études ont pu indiquer une diminution du conditionnement de peur chez les porteurs de l'allèle Met (Hajcak et al., 2009; Lonsdorf et al., 2010) (voir toutefois Torrents-Rodas et al., 2012) ainsi qu'une plus faible extinction de réponses conditionnées de peur (Soliman et al., 2010). Cette altération de l'extinction chez les porteurs de l'allèle Met était associée à une plus grande activité de l'amygdale et à une plus faible activation du cortex préfrontal ventromédian et des hippocampes (Soliman et al., 2010). De plus, une étude récente a également permis de démontrer que les porteurs d'un allèle Met présentaient une plus grande propension à généraliser l'apprentissage de la réponse aversive à des contextes sécuritaires ne représentant aucune menace (Mühlberger et al., 2014). Notons que ces observations ont également été effectuées chez des souris transgéniques ce qui permet de consolider l'association entre le BDNF, l'apprentissage dépendant du contexte (Z.-Y. Chen et al., 2006; I. Y. Liu, Lyons, Mamounas, & Thompson, 2004) et l'extinction de la réponse de peur (Soliman et al., 2010; Yu et al., 2009). En résumé, ces études présentent une convergence de résultats interspécifiques permettant de suggérer l'influence du polymorphisme Val66Met sur

l'apprentissage par conditionnement en affectant plus particulièrement l'amplitude de la réponse aux stimuli conditionnés, l'extinction de la réponse et la généralisation à des contextes sécuritaires.

D'autre part, certaines études ont également pu indiquer une influence du polymorphisme Val66Met sur la plasticité des représentations motrices dans certaines régions du SNM. En effet, tout comme le conditionnement de peur, l'apprentissage moteur recrute également des processus de plasticité synaptique susceptibles d'être influencés par ce polymorphisme. Plus particulièrement, une association a pu être établie entre le polymorphisme Val66Met du *BDNF* et la facilitation motrice consécutive à la plasticité de la représentation motrice d'un mouvement simple du doigt (Kleim et al., 2006). Cette étude a pu démontrer qu'une brève séance d'apprentissage (c.-à-d., exécution d'un mouvement du muscle abducteur de l'index; FDI) pouvait induire une nette augmentation des MEPs au repos chez les porteurs homozygotes de l'allèle Val alors que les porteurs d'un allèle Met ne présentaient pas un tel apprentissage. Ces observations ont pu être appuyé par des résultats suggérant une influence du polymorphisme Val66Met sur la potentialisation à long terme et la dépression à long terme induite par divers protocoles de TMS répétitive (rTMS) et de stimulation transcranienne par courant direct (*transcranial direct current stimulation; tDCS*) au niveau du cortex moteur primaire (Cheeran et al., 2008). De plus, l'étude de Kleim et collègues (2006) a pu être reproduite en IRMf et les résultats indiquent que les porteurs homozygotes de l'allèle Val présentent au niveau de base une plus grande activation du cortex sensorimoteur primaire et du cortex prémoteur lors de l'exécution d'un mouvement du doigt comparativement aux porteurs d'un allèle Met (McHughen et al., 2010). Cette étude indiquait également qu'après l'apprentissage moteur d'un mouvement simple du doigt, les porteurs d'un allèle Met présentaient une moins grande expansion de l'activité cérébrale associée à l'apprentissage, et ce, notamment dans les régions sensorimotrices primaires. En résumé, ces observations suggèrent que les porteurs de l'allèle Met présentent une moins grande activation des régions motrices lors de l'exécution d'un mouvement simple ainsi qu'une plus faible plasticité cérébrale lors d'une tâche d'apprentissage moteur.

Bien que l'effet du *BDNF* Val66Met ait été démontré sur la plasticité des représentations motrices, peu d'études ont jusqu'à présent permis de documenter l'effet du *BDNF* sur un apprentissage visuomoteur tel que celui proposé par l'hypothèse de l'apprentissage associatif du SNM (voir Figure 2). Toutefois, certaines études portant sur l'apprentissage moteur ont été effectuées avec des tâches nécessitant une certaine intégration visuomotrice et permettent ainsi d'inférer partiellement un

rôle du *BDNF* Val66Met dans ces tâches. Par exemple, Fritsch et collègues (2010) ont montré que les participants Met présentaient moins d'apprentissages que les participants Val/Val dans une tâche demandant d'ajuster la force d'une prise de préhension (*Pinch grip*) de façon à contrôler précisément et rapidement un curseur afin d'atteindre des cibles visuelles présentées sur un écran d'ordinateur. Cet apprentissage était notamment complexifié par le fait qu'une conversion logarithmique devait être effectuée pour que la force enregistrée par le transducteur puisse correspondre à la distance parcourue sur l'écran. Ainsi, les participants devaient effectuer une certaine intégration visuomotrice pour effectuer la tâche et convertir rapidement le mouvement devant être effectué sur l'écran en une force de préhension précise. D'autres indices de l'influence du *BDNF* Val66Met sur l'apprentissage visuomoteur proviennent également d'une tâche informatique de conduite automobile (McHughen et al., 2010). Dans cette tâche, les participants devaient utiliser un volant d'ordinateur pour contrôler un véhicule présenté à l'écran de façon à ce que le véhicule demeure centré par rapport à une ligne noire présentée sur la chaussée. Pour complexifier la tâche, le logiciel était programmé de façon à ce que le véhicule réponde après un certain délai aux commandes du participant, ce qui nécessitait une adaptation de la conduite. Les résultats de cette étude indiquent que les participants Met présentaient significativement moins d'apprentissages ainsi qu'une moins bonne rétention des apprentissages 4 jours après l'entraînement initial (McHughen et al., 2010). De plus, dans une étude portant sur d'adaptation visuomotrice, les participants Met ont été rapporté comme présentant un moins bon apprentissage afin d'effectuer le suivi d'un cible avec une manette d'ordinateur (*joystick*) dont la trajectoire avait été déviée de 80° (Joundi et al., 2012). Les résultats de cette étude indiquent que les participants Met présentaient une plus faible adaptation visuomotrice permettant d'ajuster leur exécution motrice de façon à compenser la déviation inhabituelle appliquée à la trajectoire de la manette.

Par ailleurs, notons que le *BDNF* a également été associé au développement de la sélectivité neuronale dans le système visuel, un processus présentant certaines similarités avec le développement de la facilitation motrice tel que proposé par l'hypothèse de l'apprentissage associatif (Cook et al., 2014; Heyes, 2010). En effet, la perspective de l'apprentissage associatif propose que des connexions entre les régions motrices et sensorielles soient présentes tôt après la naissance de façon à ce que des représentations visuelles soient connectées à plusieurs représentations motrices de façon indifférenciée. Cette perspective propose que, par apprentissage associatif, les représentations motrices développent une sensibilité à certaines actions observées précises plutôt

qu'à d'autres. Il est intéressant de noter qu'un processus similaire est observé dans le système visuel et que ce processus est notamment régulé par l'activité du BDNF. En effet, durant le développement du système visuel, les neurones du cortex visuel primaire sensibles à l'orientation présentent initialement une sensibilité à l'ensemble des orientations possibles avant de raffiner leur sélectivité et de décharger uniquement lors de la présentation d'une orientation précise. Les travaux de Huang et collègues (1999) ont démontré que le développement de cette sélectivité était médié par l'inhibition GABA, elle-même régulée par le BDNF. En fait, le développement de la sélectivité à l'orientation semble reposer principalement sur la maturation de l'inhibition de la transmission synaptique (B. H. Liu et al., 2011), un processus principalement régulé par la sécrétion du BDNF dépendante de l'activité neuronale (*Activity-dependant secretion*) (Gao et al., 2014). Il a également été démontré que le BDNF permettrait de réguler l'ouverture et la fermeture de la période critique de plasticité durant laquelle le développement de cette sélectivité est possible (Huang et al., 1999; Jiang, Huang, Morales, & Kirkwood, 2005; Levelt & Hubener, 2012). Bien que les ressemblances dans le développement de ces deux systèmes neuronaux demeurent théoriques, il est intéressant d'observer que le BDNF et, plus particulièrement, sa sécrétion dépendante d'activité soient associés au développement de la sélectivité à certains attributs visuels dans un autre système neuronal.

Le BDNF dans les processus de perception sociale

En plus de jouer un rôle important dans l'apprentissage, plusieurs études ont également montré que le *BDNF Val66Met* pouvait influencer la réactivité à l'observation d'émotions. Par exemple, Montag, Reuter, Newport, Elger, et Weber (2008) ont rapporté que chez un groupe de femmes, les porteuses de l'allèle Met présentaient significativement plus de réactivité de l'amygdale droite lors de l'observation de stimuli à valence émotionnelle positive ou négative comparativement à des stimuli neutres. Des résultats similaires ont été observés chez des adolescents présentant un trouble anxieux ou dépressif alors que les porteurs d'un allèle Met présentaient une plus grande activation de l'amygdale lors de la perception d'expressions faciales (Lau et al., 2010). De plus, il a récemment été suggéré que les porteurs de l'allèle Met présentaient un biais attentionnel inconscient vers le traitement des stimuli sociaux présentant une menace (Carlson, Cha, Harmon-Jones, Mujica-Parodi, & Hajcak, 2014). Ainsi, les participants porteurs d'un allèle Met présentaient un plus grand biais attentionnel suscité par la présentation inconsciente d'une expression faciale de peur. En utilisant une analyse acheminatoire (*path analysis*), les auteurs ont pu démontrer que le polymorphisme Val66Met influençait plus particulièrement l'intégrité du *uncinate fasciculus*, une fibre

de matière blanche reliant l'amygdale au cortex préfrontal et au cortex cingulé antérieur. En résumé, ces études suggèrent que le polymorphisme Val66Met du *BDNF* pourrait également influencer la perception des émotions possiblement en facilitant un biais attentionnel vers les stimuli sociaux communiquant une menace.

En résumé, l'influence du polymorphisme Val66Met du *BDNF* paraît s'exercer sur le plan (1) de l'apprentissage et du conditionnement (réactivité, extinction et généralisation), (2) de l'apprentissage moteur (3) de l'adaptation visuomotrice, (4) du développement de la sélectivité à l'orientation dans le système visuel et (5) de la réactivité aux émotions. Toutefois, aucune étude n'a jusqu'à présent pu documenter l'effet du *BDNF* Val66Met sur l'apprentissage visuomoteur que l'on croit responsable du développement de la facilitation motrice du système des neurones miroirs.

Chapitre 3 : Limites des études précédentes et objectifs de la thèse

Après cette synthèse de la littérature, il convient de constater que l'étude des phénotypes intermédiaires de l'empathie n'a jusqu'à présent porté que sur l'étude de la perception des émotions. Aucune étude publiée jusqu'à présent ne rapporte avoir évalué l'influence de facteurs génétiques sur la facilitation motrice dans le système des neurones miroirs, un système ayant été de façon controversée associé à l'empathie (Iacoboni, 2009). En ce sens, il paraît d'une importance cruciale de documenter les facteurs génétiques affectant ce système afin de permettre de documenter l'ensemble des facteurs génétiques susceptibles d'influencer l'empathie. Cette entreprise apparaît d'autant plus importante considérant le nombre grandissant d'études publiées chaque année étudiant le SNM pour son rôle dans la cognition sociale et dans de nombreuses psychopathologies (Notaras et al., 2015). Ainsi, la caractérisation des facteurs génétiques affectant la configuration du SNM pourrait permettre de développer des interventions ciblant des molécules précises soit par des voies pharmacologiques, par l'action de la neurostimulation (Fritsch et al., 2010) ou en agissant sur le style de vie des individus (Kim et al., 2014).

Ainsi, en adoptant une approche par phénotype intermédiaire, la présente thèse propose d'étudier l'effet du polymorphisme Val66Met du gène du Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*BDNF*) (1) sur le plan du phénotype neuronal de la facilitation motrice dans le SNM et (2) sur le plan d'un phénotype comportemental possiblement associé; l'empathie autorapportée. En effet, puisque certaines études ont permis de suggérer que le SNM puisse être un processus neuronal intermédiaire de l'empathie (Iacoboni, 2009), nous posons l'hypothèse que ces deux phénotypes puissent être influencés par des facteurs génétiques communs. Le polymorphisme Val66Met du *BDNF* apparaît un candidat génétique fortement susceptible d'affecter ces deux phénotypes puisque le développement du SNM semble influencé par l'apprentissage associatif visuomoteur (Catmur et al., 2007) et que ce polymorphisme semble notamment influencer l'apprentissage moteur (Kleim et al., 2006) et l'adaptation visuomotrice (Fritsch et al., 2010) dans certaines régions du SNM. Ainsi, nous posons l'hypothèse que le polymorphisme Val66Met du *BDNF* puisse avoir une influence sur l'apprentissage visuomoteur dans le SNM et que cette influence puisse, à son tour, affecter l'empathie autorapportée.

Pour évaluer cette possibilité, nous proposons, dans un premier temps, une étude d'observation d'actions en stimulation magnétique transcranienne (TMS) évaluant l'influence du polymorphisme Val66Met sur la facilitation motrice ainsi que sur l'apprentissage visuomoteur consécutif à une tâche d'apprentissage associatif (Catmur et al., 2011; Catmur et al., 2007) (Article 1). Plus précisément, nous posons l'hypothèse que les porteurs d'un allèle Met présenteront moins de facilitation motrice que les porteurs homozygotes de l'allèle Val ainsi qu'un plus faible apprentissage visuomoteur. Ce polymorphisme pourrait ainsi expliquer partiellement la grande variabilité interindividuelle observée dans les tâches d'observation d'actions utilisant la facilitation motrice (Héту et al., 2010; Ray et al., 2013).

Dans un second temps, il est proposé d'évaluer l'influence du *BDNF* Val66Met sur l'empathie autorapportée telle que mesurée par l'Index de Réactivité interpersonnelle (IRI) (M. H. Davis, 1983), l'un des questionnaires d'empathie les plus utilisés en recherche. Comme plusieurs facteurs génétiques ont précédemment été associés à l'empathie, il apparaît important de départager fidèlement l'effet du Val66Met de l'effet d'autres facteurs génétiques influençant cette mesure. Il est donc proposé de contrôler statistiquement l'effet de deux polymorphismes de l'*OXTR*, le rs53576 et le rs2254298; les deux polymorphismes ayant été le plus fréquemment associés à l'empathie autorapportée et au phénotype intermédiaire de la perception des émotions. Nous posons l'hypothèse que les porteurs d'un allèle Met présenteront moins d'empathie autorapportée que les porteurs homozygotes de l'allèle Val et ce, après avoir contrôlé statistiquement l'effet des polymorphismes sélectionnés de l'*OXTR* (Article 2).

Dans un troisième temps, il est proposé d'évaluer l'association entre l'activité du SNM (facilitation motrice et apprentissage associatif) et l'empathie autorapportée. Plus particulièrement, en accord avec l'approche par phénotypes intermédiaires, il est proposé d'évaluer l'effet médiateur de l'activité du SNM dans l'effet du polymorphisme Val66Met sur l'empathie autorapportée. Nous posons l'hypothèse que l'activité du SNM serait un médiateur de l'effet du polymorphisme Val66Met sur l'empathie autorapportée (Chapitre 6).

Dans un quatrième et dernier temps, une discussion est proposée sur les problèmes méthodologiques engendrés par l'étude simultanée de multiples facteurs génétiques affectant le phénotype intermédiaire de la perception des émotions. Cette discussion décrit d'abord les défis engendrés par les approches expérimentales actuelles avant de proposer une nouvelle approche

psychophysique susceptible de permettre l'étude multivariée de plusieurs facteurs génétiques affectant les phénotypes intermédiaires de la perception des émotions. Cette approche est notamment susceptible d'être appliquée à plusieurs phénotypes perceptuels afin de faciliter l'étude des interactions gène-gène et gène-environnement (Article 3).

**Chapitre 4 : BDNF Val66Met Polymorphism Tunes
the Human Mirror Neuron System to Action
Observation (Article 1)**

BDNF Val⁶⁶Met Polymorphism Tunes the Human Mirror Neuron System to Action Observation

Vincent Taschereau-Dumouchel ^{1,2,3}, Sébastien Héту ⁴, Pierre-Emmanuel Michon ^{2,3}, Etienne Vachon-Pressseau ⁵, Elsa Massicotte ^{1,2,3}, Louis De Beaumont ^{6,7}, Shirley Fecteau ^{2,3,8,9}, Judes Poirier ^{10,11}, Catherine Mercier ^{2,8}, Yvon C. Chagnon ^{3,12}
& Philip L. Jackson ^{1,2,3}

Affiliations:

- 1- École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada, G1V 0A6.
- 2- Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIS), Québec, Canada, G1M 2S8.
- 3 -Centre de recherche de l'institut universitaire en santé mentale de Québec (CRIUSMQ), Québec, Canada, G1J 2G3.
- 4- Human Neuroimaging laboratory, Virginia Tech Carilion Research Institute, Roanoke, VA, USA, 24016.
- 5- Department of physiology, Northwestern University, Chicago, IL USA, 60611
- 6- Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Québec, Canada, G9A 5H7.
- 7- Centre de recherche de l'Hôpital Sacré-Coeur, Montréal, Québec, Canada, H4J 1C5.
- 8- Département de réadaptation, Université Laval, Québec, Canada, G1V 0A6.
- 9- Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, 330 Brookline Ave, Boston, MA, US, 02215
- 10- Department of psychiatry and medicine, McGill University, Montréal, Québec, Canada, H3A 1A1.
- 11- Douglas Mental Health University Institute, Verdun, Québec, Canada, H4H 1R3.
- 12- Département de Psychiatrie et des Neurosciences, Université Laval, Québec, Canada, G1V 0A6.

Running title: BDNF Val66Met polymorphism tunes the mirror system

Number of pages: 37

Number of figures: 4

Number of tables: 1

Number of words in the abstract: 175

Number of words in the Introduction: 650

Number of words in the Discussion: 1162

Total number of words: 6744

Correspondence should be addressed to:

Vincent Taschereau-Dumouchel
École de psychologie, Faculté des Sciences Sociales
Université Laval
Pavillon Félix-Antoine-Savard
2325, rue des Bibliothèques
Québec (Québec), Canada, G1V 0A6
418-529-9141 ext. 6127
vincent.taschereau-dumouchel.1@ulaval.ca

Résumé

Deux conceptualisations s'opposent quant à l'origine du système des neurones miroirs; la perspective génétique et la perspective de l'apprentissage associatif. Jusqu'à présent, aucune étude n'a permis d'indiquer si des facteurs génétiques précis peuvent effectivement affecter le fonctionnement du système. Notons qu'il est également possible d'envisager qu'un facteur génétique puisse interagir avec l'apprentissage associatif afin de configurer la réponse du système. En ce sens, nous avons conduit une étude par gène candidat sur le polymorphisme Val66Met du Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*Brain-derived Neurotrophic factor (BDNF)*), une variable génétique ayant été préalablement associée à l'apprentissage moteur dans certaines régions du système des neurones miroirs. Dans une étude de stimulation magnétique transcranienne, nous avons évalué l'influence de ce polymorphisme sur la facilitation motrice ainsi que sur l'apprentissage associatif visuomoteur. Les résultats indiquent que les participants adultes en santé porteurs d'un allèle Met du Val66Met présentent une moins grande facilitation de l'activité cortico-spinale spécifique à l'effecteur lors de l'observation d'actions (i.e., mouvement de l'auriculaire) ainsi que moins d'apprentissage associatif visuomoteur comparativement aux participants Val/Val. Ces résultats représentent les premiers indices suggérant l'influence de facteurs génétiques précis dans la configuration du système des neurones miroirs et relèvent l'importance d'étudier le lien étroit entre les facteurs génétiques et l'apprentissage associatif afin de mieux comprendre l'origine et le fonctionnement du système des neurones miroirs.

Abstract

Current debates about the origin of the human mirror neuron system oppose the genetic and the associative learning perspectives, but no study has reported a genetic variant affecting this system so far. One possibility is that genetic variants might interact with associative learning to configure the mirror neuron system. In this perspective, we conducted a candidate gene study on the Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism, a genetic variant linked to motor learning changes in regions of the mirror neuron system, and tested the effect of this polymorphism on motor facilitation and visuomotor associative learning. In a single-pulse TMS study, Met carriers selected from a large pool of subjects showed significantly less muscle-specific corticospinal facilitation during action observation (finger movements), as well as reduced visuomotor associative learning, compared to Val homozygotes. These results are the first evidence of a genetic variant tuning sensorimotor mirroring and bring to light the importance to consider the intricate relation between genetics and associative learning in order to further understand the origin and function of the human mirror neuron system.

Significance statement

The human brain exhibits the intriguing property of presenting similar patterns of activity when an individual is observing and performing a specific action. Despite sustained scientific efforts, the origin of this property of the human mirror neuron system remains largely unknown. Here, we present the first evidence linking the activity of the human mirror neuron system to a specific genetic variant and show that this variant interacts with learning to fine-tune the characteristic response of the system. Importantly, our results open new research avenues to study how genetic and environmental factors interact to influence the property of this system widely studied for its putative role in social cognition and psychopathologies, such as schizophrenia and autism.

Introduction

More than two decades ago, the discovery of neurons in the macaque brain that respond both to action execution and to action observation has sparked a revolution in social neuroscience (di Pellegrino et al., 1992). These neurons have since been shown to be involved in the transformation of visual information into fine-grained changes in the motor system (see Gallese and Sinigaglia, 2011). This fine-grained tuning is evidenced by the fact that observing a hand movement will not result in a general increase in excitability of all hand muscle representations within the primary motor cortex (M1) but only of those involved in the observed movement (see Naish et al., 2014). This property has been taken as evidence of a human mirror neuron system (MNs) and has been extensively studied for its implication in social cognition (e.g., Rizzolatti and Craighero, 2004; Gallese and Sinigaglia, 2011) as well as in psychopathologies such as autism (Dapretto et al., 2006) and schizophrenia (Enticott et al., 2008).

Despite sustained scientific efforts, many questions remain regarding the origin of this system. The prevailing ideology, the genetic perspective, posits that mirror neurons are present at birth, are almost unaffected by learning, and were selected by evolution for their role in higher order social cognitive processes (Gazzola et al., 2006; Iacoboni, 2009; Gallese and Sinigaglia, 2011). Recently, important works challenged this perspective by demonstrating that visuomotor associative learning can configure the response of the MNs in adults (see Cook et al., 2014). This perspective proposes that coarse connections present at birth between visual and motor neurons are refined during development by contiguous and contingent activation of visual and motor neurons so that motor neurons become “tuned” to specific observed actions and not to others (Heyes, 2010). Importantly, one of the key arguments that could shed light on the origin of the system is still missing: so far, no specific genetic variant has directly or indirectly been associated either to the activity of the MNs or to visuomotor associative learning.

Genetic factors may indeed explain part of the important individual variability identified in the sensitivity of the MNs (e.g., Héту et al., 2010; Ray et al., 2013). Here, we define sensitivity as a muscle-specific motor facilitation induced by action observation (i.e., observing a movement only produces an effect in muscles involved in this movement). Studies using single pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) of M1 during action observation reported large individual variability in

sensitivity (Hétu et al., 2010; Ray et al., 2013), even so that one study reported motor facilitation only in approximately half of their participants (Ray et al., 2013). Furthermore, many studies on associative learning in the MNs first screened participants to ensure that they presented motor facilitation at baseline (Catmur et al., 2007; Petroni et al., 2010; Catmur et al., 2011). As of recently, the cause of this variability has received little attention. We propose that genetic factors may account for part of these individual differences.

A genetic variant likely to affect the tuning of the MNs is the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism (196 A/G; rs6265), a single nucleotide polymorphism frequently associated with a shift from plasticity to stability in neural circuits (Egan et al., 2003) and notably, to experience-dependent plasticity in M1, the cortical region mainly targeted in TMS studies of the MNs (Kleim et al., 2006; Cheeran et al., 2008). Importantly, this polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF (Egan et al., 2003; Chen et al., 2004) and could therefore play a major part in MNs' tuning by interacting with associative learning. In a single-pulse TMS study, we investigated the role of the BDNF Val66Met polymorphism (1) on the sensitivity of the MNs, defined as muscle-specific corticospinal facilitation, and (2) on the tuning of the MNs, evidenced by changes in sensitivity following visuomotor associative learning. We hypothesized that Met participants would exhibit less sensitivity as well as less associative learning when compared to Val/Val participants.

Materials and Methods

Participants

Two experimental groups were selected from a larger sample of university students genotyped for the Val66Met polymorphism ($n = 111$). From this pool, 6 Met/Met participants were identified and agreed to take part in the study. 10 Val/Met participants were randomly selected to complete the Met group and 16 Val/Val participants were also randomly recruited to constitute the Val group. There was no difference between groups on age, gender, or education level (see Table 1). Participants were right-handed, reported no diagnosis of psychopathologies or neurological conditions and presented no contraindications to single-pulse TMS (Rossi et al., 2009). Only Caucasians of European ancestry were included to avoid population stratification artefacts and race dissimilarity effects documented in an earlier action observation study (Desy and Theoret, 2007). All participants provided written

consent and were compensated for their participation. The local ethics committees approved the study.

Genotyping procedure

Saliva samples were collected using the Oragene DNA self-collection kit (DNA Genotek). DNA was extracted using the Blood & cell culture DNA maxi kit (Qiagen) and concentration evaluated by fluorescence (Qubit). Some 50 nanograms of DNA was used to amplify the region of the BDNF Val66Met polymorphism using a real-time polymerase chain reaction cycler (Lightcycler 480, Roche) and a TaqMan 5' nuclease assay kit (Life Technologies). PCR was made using 0.5 uL of 10X PCR MasterMix (Roche), 0.25 uL 40X TaqMan assay, 50 ng DNA in a final volume of 5 uL. PCR run included a denaturing step of 10 min-95°C followed by 35 PCR cycles (1 min 95°C, 1 min 55°C, 1 min 72°C).

TMS and motor evoked potentials recording

MEPs were recorded from the first dorsal interosseous (FDI) of the right index finger and the abductor digiti minimi (ADM) of the right little finger (see Figure 4). Magnetic stimulations were delivered over the left M1 using a 70 mm figure of eight coil connected to a BiStim2 stimulator (Magstim Company Ltd., Whitland, UK). Coil orientation was tangential to the scalp with the handle pointing backward and laterally at approximately 45 degree away from the midsagittal line. Coil positioning was guided by theBrainsight™ neuronavigation system (Rogue Research, Montreal, Canada) using a template MRI to ensure accurate coil repositioning between blocks. The coil position and stimulation intensity were determined using a method described by Catmur and colleagues (Catmur et al., 2011). First, the optimal site was determined by finding the stimulation site where the smallest stimulation intensity could trigger activity in both muscles simultaneously. The intensity of stimulations was then adjusted to produce MEPs of about 1mV in both muscles during the experiment (Petroni et al., 2010). MEPs were recorded using surface Ag/AgCl electrodes placed in a belly-tendon montage and a ground electrode on the right wrist. Electromyographic signals were sampled at 2000Hz, amplified (X1000) and filtered (band-pass 20-1000Hz) using a NTI amplifier and a 16 bits analog/digital converter (Power 1401, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Signals were recorded using homemade functions implemented in the Spike 2 software (Cambridge Electronic Design) and saved for offline analyses.

Procedure

The experiment was conducted in a double-blind procedure (i.e., neither the participants nor the experimenters were aware of genotypes), in one visit at the laboratory, and divided in three parts: a first TMS session of action observation (pre-learning), an associative learning session and finally, a second TMS session of action observation (post-learning). In the action observation sessions (pre- and post-learning), participants were seated in a dimly lit room with their right hand positioned across their body so that their forearm was parallel to the computer screen to avoid spatial compatibility effects with the visual stimuli (Press et al., 2008). They were instructed to passively observe stimuli in three conditions: 1) little finger abduction; 2) index finger abduction; 3) no movement (see Figure 4). Participants were asked to pay attention to the finger movement as some trials would contain the presentation of a target (i.e., a circle of $\sim 1^\circ$ of visual angle) close to the finger and they would have to report it verbally. Each trial started with the presentation of a fixation cross followed by a dorsal view of a right hand for a variable duration (800, 1600 or 2400 ms). The image was then replaced with an image from one of the three experimental conditions for 960 ms, and TMS pulses were delivered at variable intervals (320 or 640 ms) after this image onset to prevent the prediction of stimulations. Images of the index and little finger abduction presented the finger movement at the end point and created an appearance of movement. Participants underwent 6 blocks of 27 trials (9 trials of each condition) plus 3 catch trials for a total of 54 trials by condition. Stimuli covered $\sim 19^\circ \times 14^\circ$ degrees of visual angle (Figure 4).

After the first action observation session, participants performed a procedure previously used to study associative learning in the MNs (Catmur et al., 2007; Catmur et al., 2011) and that has been shown to change the sensitivity of the MNs to action observation. In this task, participants were instructed to abduct their index finger as quickly as possible when a little finger movement was presented on the computer screen and to execute a little finger abduction when index finger abduction was presented. This training, pairing an observed action with an incompatible executed action, has been shown to create new associations by changing the muscle-specific response observed before training. For instance, pairing the execution of index finger abduction with the observation of little finger abduction should create a new visuomotor association so that observing little finger would generate motor facilitation in the index finger after training. Therefore, such visuomotor associative learning should change the sensitivity of the MNs to discriminate between a compatible observed action and an

incompatible observed action. Participants completed 6 blocks of 32 trials (16 trials of each observation conditions randomly presented). In each condition, participants had to reach with the appropriate finger and press a key on a modified computer keyboard (see Figure 4). The distance between the keys was adjusted as a function of the capacity of the participant to effortlessly reach the keys. The key press on each trial recorded the response times.

MEPs preprocessing and data analyses

Examiners blind to genotypes visually inspected offline signals to remove trials presenting muscle activity using homemade functions of the Spike 2 software. Trials presenting muscle activity 500 ms prior to the stimulation were rejected for both muscles. Root mean squares (RMS) were extracted in a window from 0 to 100 ms prior to stimulation. To control for inter- and intra-individual variability, MEPs' peak-to-peak values were z-scored (zMEPs) within each block for each muscle. MEPs > 3 SD were removed from further analysis. On average, 6.7% of all trials were rejected within blocks due to outliers or movements artefacts. zMEPS were pooled across stimulation intervals in all analyses as no difference was observed between stimulations at 320 and 640 ms in any movement observation condition.

To analyse pre-learning motor facilitation, we conducted a mixed design ANOVA with one between-subject factor (Genotype: Val/Val or Met) and two within-subject factors (Muscles: FDI, ADM; Conditions: Index finger movement, Little finger movement, no movement) with zMEPs as a dependant variable. Here, a significant Muscles X Conditions interaction indicates motor facilitation, as each movement observation condition should be associated to increased zMEPs in their corresponding muscles (i.e., increased zMEPS in the FDI muscle during observation of the index finger movements).

Furthermore, in order for the MNs response to be considered muscle-specific it should be sensitive enough to distinguish, solely on the basis of its activity, between two action observation conditions. In fact, a good tuning of the system would maximize the sensitivity of motor representations to discriminate between the observation of a compatible action (signal) and an incompatible action (noise). This sensitivity can be measured by the sensitivity index (d'), a measure developed in signal detection theory (Green and Swets, 1966). The d' indicates how sensitive a measure is for the discrimination of two experimental conditions, typically a target condition (signal) and a control

condition (noise). In this context, the observed action corresponding to the muscle of interest is considered as the signal while the non-corresponding observed action is considered as the noise. For example, the FDI d-prime would be calculated as:

$$\frac{\text{Mean FDI zMEPs during index observation} - \text{Mean FDI zMEPs during little finger observation}}{\sqrt{\frac{\sigma^2 \text{ FDI zMEPs during index observation} + \sigma^2 \text{ FDI zMEPs during little finger observation}}{2}}}$$

This measure is conceptually similar to measures used by others such as the MEP preference ratio (Catmur et al., 2007; Petroni et al., 2010; Catmur et al., 2011) but presents the advantages of being informative about the sensitivity of MEPs and of correcting for individual variance in the data. In fact, to reflect sensitivity, mean proportions must consider the variance of both means in the ratio, as distant means with large standard deviations do not necessarily indicate a greater sensitivity than closer means with small standard deviations. The d-prime considers this factor and indicates accurately how MEPs can discriminate between both action observation conditions. A greater value on this measure indicates a greater difference between the two action observation conditions, thus a greater sensitivity of the MEPs.

As described previously, visuomotor associative learning aims at creating new associations in order to change the muscle-specific response to action observation. Therefore, visuomotor associative learning should change the capacity of the system to discriminate between a compatible observed action and an incompatible observed action. This would be observed by a decrease in d-primes, as the two action observation conditions would be rendered similar by the training session, hence less discriminable. Furthermore, visuomotor associative training should lead to decreased d-primes even in the context of weak pre-training sensitivity (low d-primes). In this situation, the development of a new sensitivity to incompatible actions would be evidenced by negative d-primes if motor representation develops sensitivity to the incompatible conditions after training. Accordingly, negative d-primes would represent the creation of a greater sensitivity to the incompatible condition in comparison to the compatible condition.

As visuomotor associative learning has previously been studied mostly after overnight motor consolidation (Catmur et al., 2007; Catmur et al., 2011), we first aimed to establish the presence and stability of learning, evidenced by changes in sensitivity, without considering genetic groups. The effect of genotype on the determined markers of associative learning was then examined. Accordingly, to first determine the effect of associative learning on changes in sensitivity, we calculated the average d-primes from the first 3 and last 3 post-training TMS blocks separately and compared these values to the mean of pre-training d-primes in each muscle without considering genetic groups. This was achieved using a repeated-measure ANOVA with d-primes as a dependant variable and two within-subject factors of Time (Pre-training; First half of post-training blocks; Second half of post-training blocks) and Muscles (FDI; ADM). To further determine whether genotype had any effect on sensitivity change following the associative learning task, a second analysis was conducted on the learning effect determined in the previous analysis across genotypes using a mixed-design ANOVA with d-primes as a dependant variable, two within-subject factors (Time and Muscles) and one between-subject factor of Genotype (Val/Val; Met). Finally, to determine if the two genetic groups differed in learning performances during the associative learning session, changes in response times (in ms) between the first and the last block of the associative learning task were computed. A mixed-design ANOVA was conducted on changes in response time between the first and last blocks of the training session with one between-subject factor of Genotype (Val/Val; Met) and one within subject factor of Muscles (FDI; ADM). Multiple comparisons were carried using the Bonferroni correction with an initial Alpha level of .05. Square root transformation of the d-primes distribution was used to respect the normality postulate.

Results

The effect of genotype on motor facilitation

To study the effect of *BDNF* Val66Met on baseline motor measures, we tested the effect of *BDNF* genotypes on normalized TMS-induced motor-evoked potentials (zMEPs) to control for individual variability in MEPs amplitude (see Procedure). The results of a mixed-design ANOVA indicate a significant Muscles X Conditions X *BDNF* genotypes interaction ($F(1.4, 41.2) = 5.076, P = .02$; partial $\eta^2 = .15$). To further probe the significant three-way interaction, two separate two-way (Genotype X Conditions) mixed ANOVA were conducted on each muscle to allow direct comparison between

observation conditions. The results indicate a significant interaction between Conditions and *BDNF* genotype for the ADM muscle ($F(1.5, 46.2) = 3.650, P = .045$; partial $\eta^2 = .11$), but not for the FDI muscle ($F(2, 60) = 1.175, P = .32$). Intra-group comparisons using the Bonferroni correction revealed that, in the Val/Val group, participants showed motor facilitation in both muscles during the observation of their compatible movement in comparison to their incompatible movement (ADM: $t(15) = 4.122; P = .001$; Cohen's $d = 1.7$; FDI: $t(15) = 4.657; P = .0003$; Cohen's $d = 2.1$) or to the no movement condition (ADM: $t(15) = 3.623; P = .003$; Cohen's $d = 1.6$; FDI: $t(15) = 2.927; P = .01$; Cohen's $d = 1.0$). In the Met group, motor facilitation was observed in the FDI muscle in comparison to the incompatible condition ($t(15) = 4.469; P = .0005$; Cohen's $d = 2.1$) or to the no movement condition ($t(15) = 3.92; P = .001$; Cohen's $d = 1.9$) but not in the ADM muscle for either condition (Compatible vs. Incompatible action: $t(15) = 1.33; P = .20$; Compatible vs. No movement condition: $t(15) = .651; P = 0.53$) (Figures 5). To further determine the sensitivity of the MNs to discriminate between the compatible and incompatible condition before training, we used the sensitivity index (d') (see Procedure). Two independent sample t -tests were carried on pre-training d' -primes and revealed a difference between genetic groups for the ADM muscle ($t(30) = 2.36, P = .025$; Cohen's $d = .8$), but not for the FDI muscle ($t(30) = 1.08; P = .29$) (Figure 6). Met participants presented significantly smaller d' -primes ($M = 1.03; SD = .14$) than Val/Val participants ($M = 1.16; SD = .16$) in the ADM activity, which is consistent with zMEPs results. No significant effect of Sex was observed alone or in interaction with the Val66Met genotype on zMEPs or d' -primes (all P s $> .10$). Taken together, these results provide evidence for an effect of the *BDNF* Val66Met genotype on motor facilitation, as Met participants do not present significant motor facilitation in the ADM muscle when a compatible action is observed. This effect was not found for the FDI muscle, which suggests that the effect of genotype on the development of sensitivity in the MNs is not ubiquitous.

To ensure that these results were not related to differences in muscle activity prior to TMS pulses, a control analysis was conducted on the root mean squares (RMS) prior to stimulation (see Procedure). The results of a mixed-design ANOVA with Genotype (Val/Val; Met) as a between-subject factor and Conditions (little finger movement, index finger movement, or no movement) and Muscles (FDI; ADM) as within-subject factors indicated no significant main effect or interaction (all p s $> .10$), which indicates no difference in RMSs between muscles, conditions or genotypes. Furthermore, to determine association of genotype with a non-specific effect of TMS, independent sample t -tests were carried on raw MEP amplitudes in the no movement condition. No between-group difference

was observed for the FDI ($t(30) = 0.93$, $P = .93$) and the ADM muscles ($t(30) = 1.27$, $P = .22$), which indicates an absence of non-specific effect of genotypes on MEPs.

The effect of genotype on markers of associative learning

First, we tested the effect of the Genotype on motor learning. We found that participants in the Met group presented less learning during the associative learning task in terms of change in response times between the first and the last training blocks ($X = -80.1$; $SD = 64.25$) when compared to the Val/Val group ($M = -137.9$; $SD = 77.3$) ($F(1,28) = 4.966$, $P = .034$; partial $\eta^2 = .15$; see Figures 7a and 7b). No significant effect of Sex was observed alone or in interaction with the Val66Met genotype on response time changes (all P s $> .10$). This indicates that the Val66Met polymorphism influences visuomotor associative learning.

Second, to investigate the effect of associative learning on sensitivity across genotypes (see Procedure), we conducted a repeated-measure ANOVA on d-primes with two within-subject factors of Time (Pre-training; First half of post-training blocks; Second half of post-training blocks) and Muscles (FDI; ADM) (see Procedure). The results revealed a significant main effect of Time on d-primes ($F(2,60) = 3.748$; $P = .029$; partial $\eta^2 = .15$) but no Time X Muscles interaction ($F(2,60) = 0.821$; $P = .45$). Since no Time X Muscles interaction was observed, muscles were pooled to study the time effect. Post-hoc comparisons, carried using the Bonferroni correction indicated that the first post-training blocks presented significantly lower d-primes ($M = 1.06$; $SD = .13$) than pre-training blocks ($M = 1.13$; $SD = .13$) ($t(30) = 2.777$; $P = .01$; Cohen's $d = .5$), indicating a learning effect in the first pre-training blocks. Interestingly, the effect of the associative learning task seemed to be transient as the last blocks of the post-training session were not significantly different from the pre-training blocks ($t(30) = .816$; $P = .42$), which suggests a quick return to baseline sensitivity (see Figure 7c).

Based on these results, we compared sensitivity between the pre-training and the first post-training blocks in order to study the effect of genotype on the tuning of the MNs. Accordingly, a mixed-design ANOVA was conducted on mean d-primes with two within-subject factors of Muscles and Time (Pre-training; First post-training blocks) and the between-subject factor Genotype. The results indicated a significant Time by Genotype interaction ($F(1, 29) = 5.90$, $P = .022$, partial $\eta^2 = .17$), but no main effect of Muscles ($F(1,29) = 3.054$; $P = .10$) nor three-way interactions ($F(1,29) = 0.009$; $P = .93$) (see

Figure 7d). To decompose the Time by Genotype interaction, paired sampled t-tests were carried independently on Val/Val and Met participants using the Bonferroni correction. Val/Val participants presented a significant decrease in d-primes between pre-training and the first post-training blocks ($t(14) = 3.94$; $P = .001$; Cohen's $d = .84$), whereas Met participants presented no difference ($t(15) = .451$; $P = .658$). No significant effect of Sex was observed, alone or in interaction with the Val66Met genotype, on the d-primes (all $P_s > .10$).

Taken together these results indicate that the *BDNF* Val66Met polymorphism can interact with visuomotor associative learning to fine-tune the MNs as changes in sensitivity to action observation was only observed in Val/Val participants (see Figure 7d).

Discussion

Our results provide the first evidence that the *BDNF* Val66Met polymorphism can impact individual variability in the tuning of the human MNs. Specifically, while Val/Val participants presented sensitivity to action observation in all tested motor representations, Met participants (monozygotes or Val/Met) displayed sensitivity to action observation solely for the FDI motor representation. Furthermore, visuomotor associative learning, a process proposed to be at the origin of the MNs, was significantly decreased in Met participants compared to Val/Val participants. These results constitute the first direct evidence to suggest that the sensitivity to action observation in the human MNs may be influenced by specific genetic factors and identify visuomotor associative learning as a plausible mechanism of action, which conciliate the genetic and the associative learning perspectives.

There is still a lively debate regarding the origin of the sensitivity to action observation in the human MNs (e.g., Ferrari et al., 2013; Cook et al., 2014). Our results constitute the first report of an interaction between genetic and environmental factors in the ontogeny of the system (as suggested by Ferrari et al., 2013). One possibility is that the *BDNF* Val66Met polymorphism could affect the tuning of the MNs early in the development by acting on visuomotor associative learning. Much like the associative learning perspective (Heyes, 2010; Cook et al., 2014) proposes, coarse connections between visual and motor representations may be present at birth and refined during development when motor and visual representations are paired during imitation. This process would allow motor representations to develop sensitivity to specific observed actions. Importantly, *BDNF* has been shown to affect a similar process in the developing visual system. In fact, *BDNF* is critical for the

maturation of the GABA mediated inhibition associated with the development of visual acuity during the early post-natal critical period of visual plasticity (Huang et al., 1999). During this process, visual neurons presenting activity to several orientations sharpen their tuning to selectively discharge during the presentation of specific orientation and not during the presentation of others. Importantly, the sharpening of feature-selectivity has been shown to rely mainly on the maturation of inhibitory synaptic transmission (Liu et al., 2011) and recent data indicate that activity-dependent expression of BDNF controls the development of the inhibitory synaptic transmission during the critical period (Gao et al., 2014).

Similarly, the Val66Met polymorphism may tune feature-selectivity in the MNs by acting on activity-dependent release of BDNF (Egan et al., 2003; Chen et al., 2004). As proposed by the associative learning perspective, coarse connections between visual and motor representations might be present at birth so that motor representations are first sensitive to many observed actions (see Heyes, 2010). The development of GABA mediated inhibition regulated by the activity-dependent release of BDNF would sharpen the tuning of motor representations so that they develop sensitivity to a given observed action and not to others. This tuning would most likely occur during development because the BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent release of BDNF and would therefore have to interact with experiences to confer its effect. Our results indeed suggest this possibility because the Val66Met polymorphism is not only linked to differences in general sensitivity to action observation measured in adulthood but also to reduced visuomotor associative learning, which suggests a gene-by-environment interaction. For instance, during development, individuals generally have less experience imitating movements of the little finger than of the index. This limited experience combined with less efficient associative learning in Met participants may explain why they show reduced sensitivity in the ADM muscle and not in the FDI in adulthood. Importantly, this discrepancy between the sensitivity of the FDI and ADM muscles in Met participants cannot be otherwise explained by differences in MEP amplitudes or by motor activity prior to TMS stimulations, which further suggests an interaction between genetic and environmental factors. This hypothesis could be verified by studying the dose dependent effect of visuomotor associative learning in Met participants. This could be achieved, for instance, by manipulating the number of trials in the training session and by studying the effect of exposure on the sensitivity to action observation. Also, if BDNF affects sensitivity to action observation by acting on GABA mediated inhibition, studying the interaction between these two networks could bring important insights on the origin of the MNs.

One puzzling finding of the current study is the transient nature of the associative learning effect. One explanation for this is that sleep may be necessary to stabilize the effect of learning as previous studies reported strong effects the day following training (Catmur et al., 2007; Catmur et al., 2011). Another possibility is that associative learning in adults may generate rather transient effect without changing stable patterns of motor facilitation learned earlier in development. Our results indeed showed only a transient decrease of sensitivity in Val/Val participants, which raises the question of the stability of motor facilitation in adults. Interestingly, the action of BDNF in the developing visual system may also provide a new perspective on this question. BDNF has indeed been shown to regulate the initiation and closure of the critical period for visual cortical plasticity during which feature selectivity is developed (Huang et al., 1999; Jiang et al., 2005; Levelt and Hubener, 2012). Importantly, outside of this critical period, feature selectivity cannot be substantially altered. Our results are coherent with the existence of such a critical period in the development of the MNs as suggested, but never demonstrated by others (see Ferrari et al., 2013). Indeed, associative learning in adults may interfere with motor facilitation and lead to a transient decrease of sensitivity but may allow a limited development of durable sensitivity to new observed actions. In this view, *BDNF* Val66Met may influence the tuning of the system as well as the opening and closing of the critical developmental window, but may have limited effect to reconfigure the long lasting sensitivity of the system in adults. In fact, previous studies convincingly showed that associative learning can specifically alter motor facilitation (Catmur et al., 2007; Catmur et al., 2011) but the important question of the stability of the effect of associative learning still needs to be addressed. Future studies could be conducted on the extinction of visuomotor associative learning, as well as the role of BDNF and overnight motor consolidation in this process.

In the last decade, BDNF has been widely studied for its role in neurological and psychiatric disorders and is even considered a potential therapeutic target for many neuropsychiatric disorders (Nagahara and Tuszynski, 2011). The fact that the Val66Met polymorphism influences the tuning of the MNs opens important avenues of research to address psychopathologies such as schizophrenia that were previously associated both to the MNs (see Mehta et al., 2014) and to the Val66Met polymorphism (see Notaras et al., 2015). Our results bring to light the first specific genetic variant associated to the MNs and highlights the necessity to study the genetic and environmental underpinnings of this widely studied network in order to better understand the puzzling neurological foundations of human social cognition.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Science and Engineering Research Council (NSERC) and from the Quebec Bio-Imaging Network (QBIN). Vincent Taschereau-Dumouchel was supported by scholarships from the NSERC, the Centre thématique de recherche en neurosciences and the Canadian Institute of Health Research (CIHR). Sébastien Héту was supported by scholarship from the Fond de recherche Québec – Santé (FRQS) and CIHR. Philip L. Jackson and Catherine Mercier were supported by New Investigator Awards from the CIHR and Chercheur-Boursier Senior Awards from the FRQS. The authors declare no conflict of interest. We thank Michel-Pierre Coll, Mathieu Grégoire and professor Tim Welsh of the University of Toronto, for stimulating discussions on this topic.

References

- Catmur C, Walsh V, Heyes C (2007) Sensorimotor learning configures the human mirror system. *Curr Biol* 17:1527-1531.
- Catmur C, Mars RB, Rushworth MF, Heyes C (2011) Making mirrors: premotor cortex stimulation enhances mirror and counter-mirror motor facilitation. *J Cogn Neurosci* 23:2352-2362.
- Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell JC (2008) A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 586:5717-5725.
- Chen Z-Y, Patel PD, Sant G, Meng C-X, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS (2004) Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF)(Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci* 24:4401-4411.
- Cook R, Bird G, Catmur C, Press C, Heyes C (2014) Mirror neurons: from origin to function. *Behav Brain Sci* 37:177-192.
- Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, Iacoboni M (2006) Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 9:28-30.
- Desy MC, Theoret H (2007) Modulation of motor cortex excitability by physical similarity with an observed hand action. *PLoS One* 2:e971.
- di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (1992) Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res* 91:176-180.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112:257-269.
- Enticott PG, Hoy KE, Herring SE, Johnston PJ, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB (2008) Reduced motor facilitation during action observation in schizophrenia: a mirror neuron deficit? *Schizophr Res* 102:116-121.
- Ferrari PF, Tramacere A, Simpson EA, Iriki A (2013) Mirror neurons through the lens of epigenetics. *Trends Cogn Sci* 17:450-457.
- Gallese V, Sinigaglia C (2011) What is so special about embodied simulation? *Trends Cogn Sci* 15:512-519.
- Gao M, Maynard KR, Chokshi V, Song L, Jacobs C, Wang H, Tran T, Martinowich K, Lee HK (2014) Rebound potentiation of inhibition in juvenile visual cortex requires vision-induced BDNF expression. *J Neurosci* 34:10770-10779.
- Gazzola V, Aziz-Zadeh L, Keysers C (2006) Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Curr Biol* 16:1824-1829.
- Green DM, Swets JA (1966) *Signal Detection Theory and Psychophysics*: John Wiley and Sons.
- Hétu S, Gagne M, Jackson P, Mercier C (2010) Variability in the effector-specific pattern of motor facilitation during the observation of everyday actions: implications for the clinical use of action observation. *Neuroscience* 170:589-598.
- Heyes C (2010) Where do mirror neurons come from? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 34:575-583.
- Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, Maffei L, Tonegawa S (1999) BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse

- visual cortex. *Cell* 98:739-755.
- Iacoboni M (2009) Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annu Rev Psychol* 60:653-670.
- Jiang B, Huang ZJ, Morales B, Kirkwood A (2005) Maturation of GABAergic transmission and the timing of plasticity in visual cortex. *Brain Res Brain Res Rev* 50:126-133.
- Kleim JA, Chan S, Pringle E, Schallert K, Procaccio V, Jimenez R, Cramer SC (2006) BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci* 9:735-737.
- Levelt CN, Hubener M (2012) Critical-period plasticity in the visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 35:309-330.
- Liu BH, Li YT, Ma WP, Pan CJ, Zhang LI, Tao HW (2011) Broad inhibition sharpens orientation selectivity by expanding input dynamic range in mouse simple cells. *Neuron* 71:542-554.
- Mehta UM, Thirthalli J, Aneelraj D, Jadhav P, Gangadhar BN, Keshavan MS (2014) Mirror neuron dysfunction in schizophrenia and its functional implications: a systematic review. *Schizophr Res* 160:9-19.
- Nagahara AH, Tuszynski MH (2011) Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* 10:209-219.
- Naish KR, Houston-Price C, Bremner AJ, Holmes NP (2014) Effects of action observation on corticospinal excitability: Muscle specificity, direction, and timing of the mirror response. *Neuropsychologia* 64C:331-348.
- Notaras M, Hill R, van den Buuse M (2015) A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev* 51:15-30.
- Petroni A, Baguear F, Della-Maggiore V (2010) Motor resonance may originate from sensorimotor experience. *Journal of neurophysiology* 104:1867-1871.
- Press C, Bird G, Walsh E, Heyes C (2008) Automatic imitation of intransitive actions. *Brain Cogn* 67:44-50.
- Ray M, Dewey D, Kooistra L, Welsh TN (2013) The relationship between the motor system activation during action observation and adaptation in the motor system following repeated action observation. *Hum Mov Sci* 32:400-411.
- Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27:169-192.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120:2008-2039.

Illustrations and tables

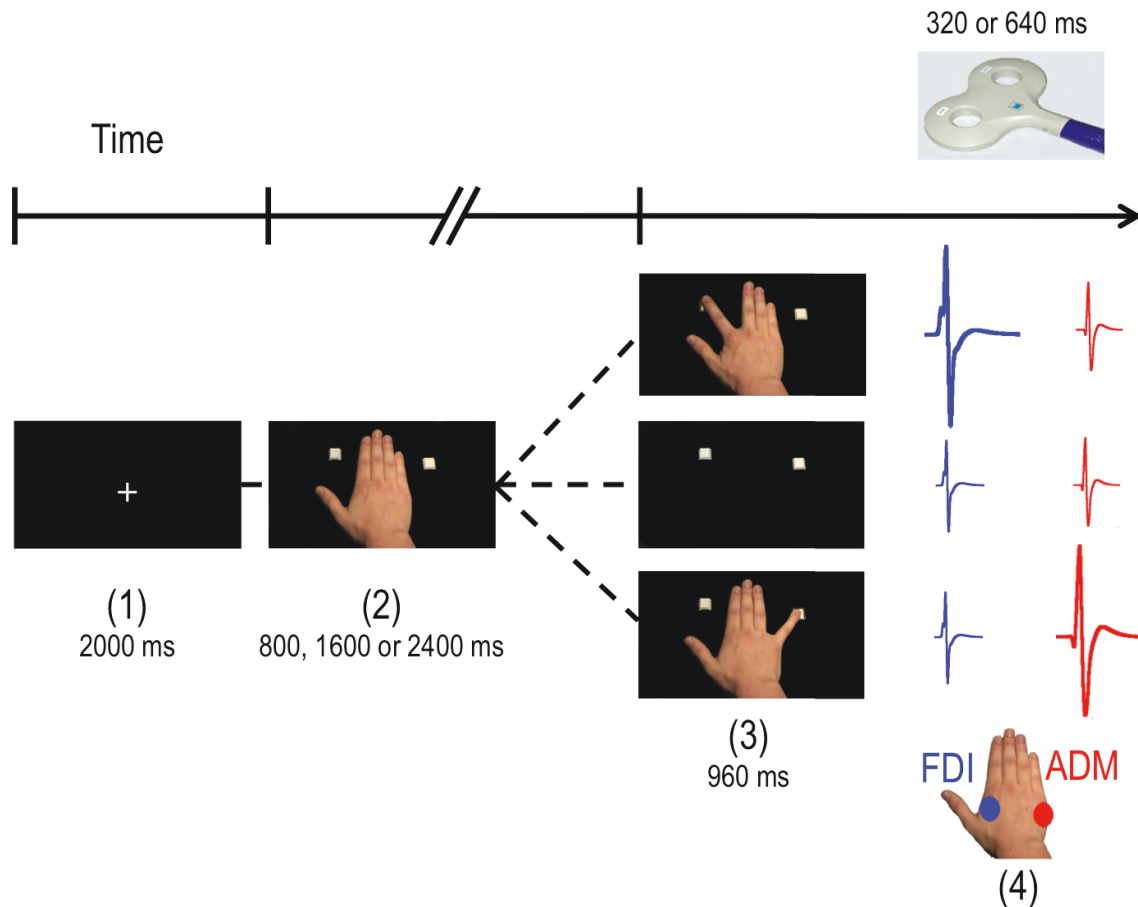


Figure 4. Sequence of a trial of action observation.

Each trials consisted of a fixation cross (1) (2000 ms) followed by the dorsal view of a static hand (2) during an interval varying between 800 and 2400 ms. The picture of one of the three experimental conditions (3) was then presented for 960 ms and TMS pulses were delivered at 320 or 640 ms following the onset of the last picture. (4) Schematic representation of sensitivity to action observation. Muscle representations are expected to present muscle-specific motor facilitation during the observation of a compatible action (e.g., Index finger observation in the FDI muscle) and not during the observation of an incompatible action (e.g., Little finger observation in the FDI muscle).

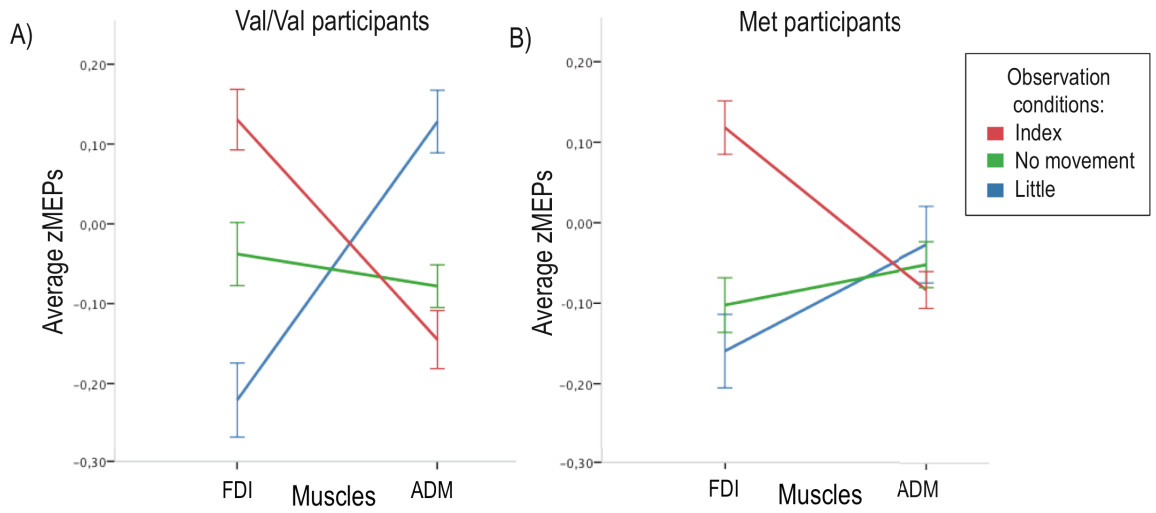


Figure 5. Val66Met polymorphism influences motor-evoked potentials during action observation.

(A) Significant motor facilitation in Val/Val participants during the observation of compatible actions in both muscles in comparison to incompatible conditions (ADM: $P = .001$; FDI: $P = .0003$) or the no movement condition (ADM: $P = .003$; FDI: $P = .01$). (B) In Met participants, significant motor facilitation was only observed in the FDI muscle (Compatible vs. Incompatible action: $P = .0005$; Compatible vs. No movement condition: $P = .001$), but not in the ADM muscle (Compatible vs. Incompatible action: $P = .20$; Compatible vs. No movement condition: $P = 0.53$). Error bars indicate standard errors of the mean.

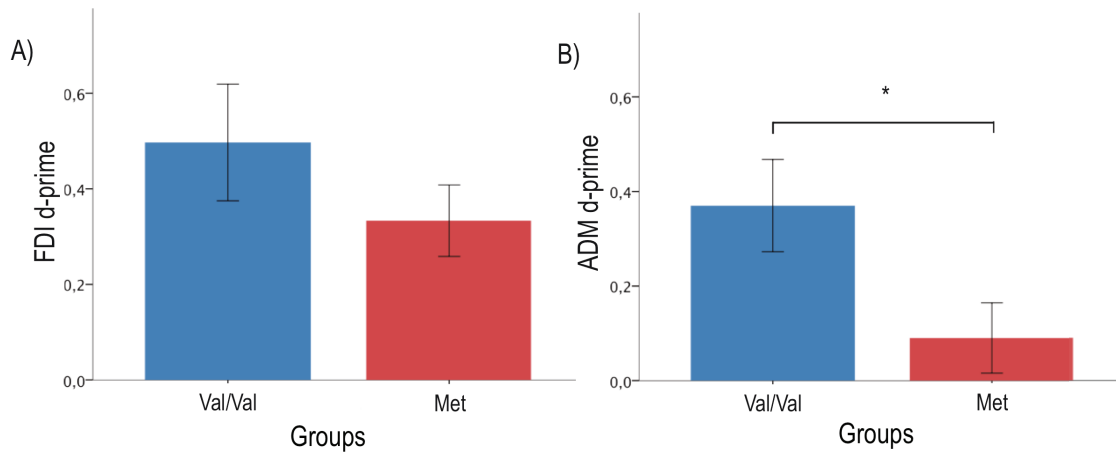


Figure 6. Val66Met polymorphism influences sensitivity to action observation.

Significant difference between genetic groups in the sensitivity to action observation in the ADM muscle ($p = .025$) (B), but not in the FDI muscle ($p = .29$) (A). Error bars indicate standard errors of the mean. Square root transformation were applied to d-prime data for statistical analysis. * $P < .05$.

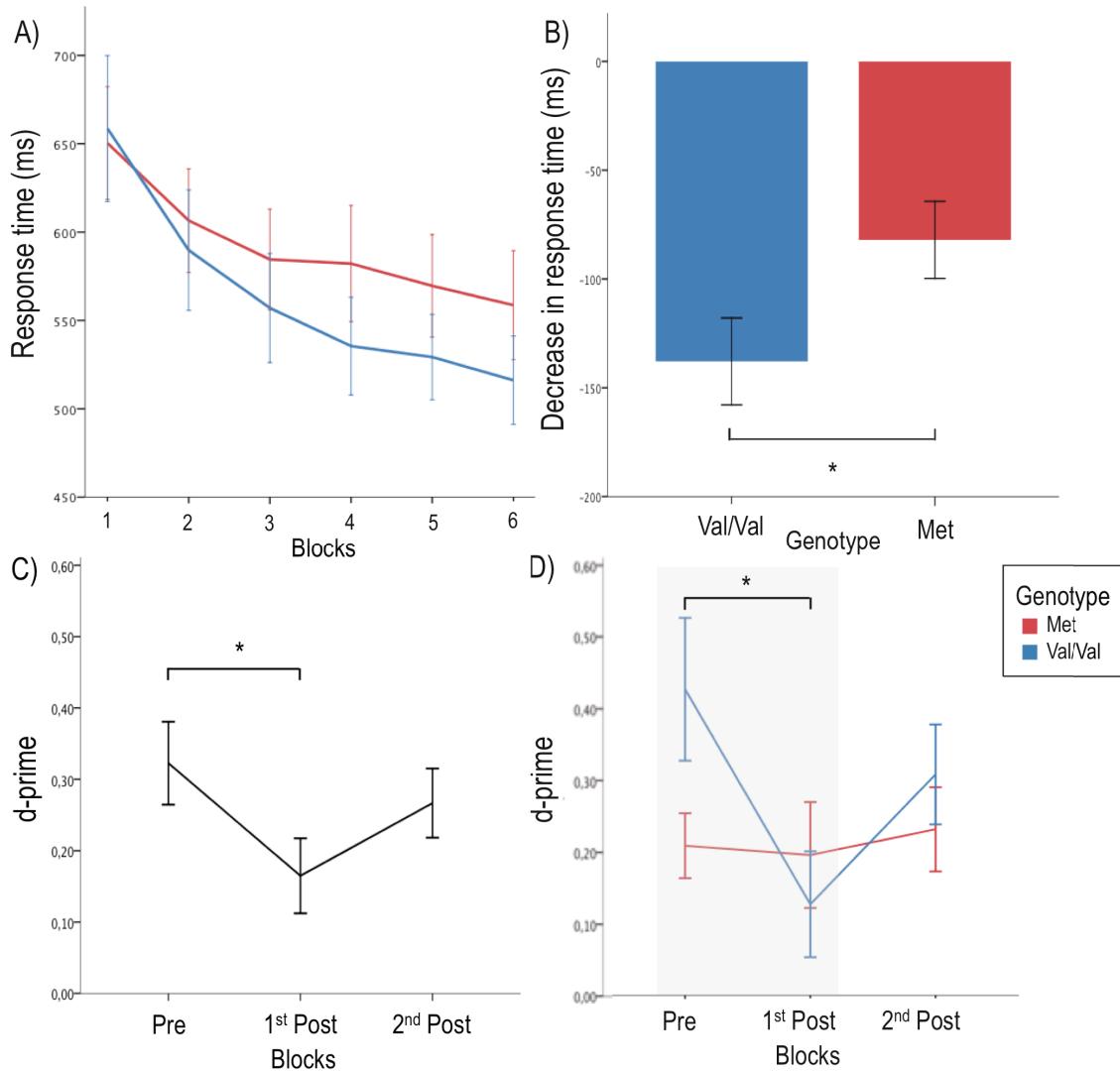


Figure 7. Val66Met polymorphism influences markers of visuomotor associative learning.

(A and B) Val/Val participants presented a significantly greater decrease in response time between the first and the last blocks of the associative learning task when compared to Met participants ($p = .034$). (C) Significant decrease in sensitivity across genetic groups between Pre-training blocks and First half of post-training blocks ($P = .01$). (D) Significant decrease in sensitivity between the First half of post-training blocks and Pre-training blocks in Val/Val participants ($p = .001$). Met participants presented no decrease in d-prime between the two sessions ($p = .658$), which would indicate visuomotor learning even in the context of weaker pre-training d-primes (see procedure). Error bars represent standard errors of the mean. Square root transformations were applied to d-primes for statistical analysis. * $P < .05$.

Table 1. Demographics of participants.

Mean (\pm S.E.M.). P values are the results of univariate analysis of variance (ANOVA).

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	p
Female	8	5	3	
Male	8	5	3	
Age (years)	24.5 (1.18)	24.1 (0.92)	24.3 (2.11)	.97
Education (years)	17.19 (0.54)	15.6 (0.52)	16.0 (1.02)	.15

Chapitre 5 : BDNF Val66MET Polymorphism is Associated with Self-Reported Empathy (Article 2)

BDNF Val⁶⁶Met polymorphism is associated with self-reported empathy

Vincent Taschereau-Dumouchel ^{1,2,3}
Sébastien Héту ⁴
Anaït Bagramyan ^{1,2,3}
Alexandre Labrecque ^{1,2,3}
Marion Racine ^{1,2,3}
Yvon C. Chagnon ^{3,5}
&
Philip L. Jackson ^{1,2,3}

Affiliations:

- 1 - École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada
- 2 - Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIIS), Québec, Canada
- 3 - Centre de recherche de l'institut universitaire en santé mentale de Québec (CRIUSMQ), Québec, Canada
- 4 - Human Neuroimaging laboratory, Virginia Tech Carilion Research Institute, Roanoke, VA, USA
- 5 - Département de Psychiatrie et des Neurosciences, Université Laval, Québec, Canada

Running head: BDNF Val⁶⁶Met and Empathy

Word count: 3083

Correspondence should be addressed to:

Vincent Taschereau-Dumouchel
École de psychologie, Faculté des Sciences Sociales
Université Laval
Pavillon Félix-Antoine-Savard
2325, rue des Bibliothèques
Québec (Québec)
Canada, G1V 0A6
418-529-9141 ext. 6127
vincent.taschereau-dumouchel.1@ulaval.ca

Résumé

Contexte. Chez l'humain, l'empathie est un motivateur important des comportements sociaux et possède des racines génétiques ayant pu être étudiées en neuroimagerie en utilisant l'approche des phénotypes intermédiaires. Notamment, le polymorphisme Val66Met du gène du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), a été identifié comme une cible potentielle en neuroimagerie pour son influence sur la perception des émotions et sur la cognition sociale, mais son influence sur l'empathie auto-rapportée n'a jusqu'à présent jamais été évaluée.

Méthodologie. En utilisant une approche neurogénétique, nous avons documenté l'association entre le polymorphisme Val66Met du *BDNF* et l'empathie auto-rapportée (l'Index de Réactivité Interpersonnelle; IRI) dans un échantillon de 111 jeunes adultes.

Résultats. Nos résultats indiquent que le génotype du *BDNF* est associé à la combinaison linéaire des 4 sous-échelles de l'IRI, l'un des inventaires d'empathie les plus couramment utilisés. Plus particulièrement, les résultats indiquent que l'effet du *BDNF* est observable après avoir contrôlé l'effet de deux polymorphismes préalablement associés à l'empathie auto-rapportée et à ses corrélats neuronaux (rs53576 et rs2254298).

Limitation. Ces nouveaux résultats demeurent toutefois préliminaires et des études de plus grandes envergures devront être conduites afin de permettre la généralisation de ces résultats.

Conclusion. Ces résultats représentent les premiers indices suggérant une association entre le polymorphisme Val66Met et l'empathie et supportent l'étude plus approfondie de ce polymorphisme pouvant présenter un rôle important dans plusieurs psychopathologies.

Abstract

Background. Empathy is an important driver of human social behaviors and presents genetic roots that have been studied in neuroimaging using the intermediate phenotype approach. Notably, the Val66Met polymorphism of the Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene has been identified as a potential target in neuroimaging studies based on its influence on emotion perception and social cognition, but its impact on self-reported empathy has never been documented.

Methods. Using a neurogenetic approach, we investigated the association between the *BDNF* Val66Met polymorphism and self-reported empathy (Davis' Interpersonal Reactivity Index; IRI) in a sample of 111 young adults.

Results. Our results indicate that the *BDNF* genotype is significantly associated with the linear combination of the four facets of the IRI, one of the most widely used self-reported empathy questionnaire. Crucially, the effect of *BDNF* Val66Met goes beyond the variance explained by two polymorphisms of the oxytocin transporter gene previously associated with empathy and with its neural underpinnings (*OXTR* rs53576 and rs2254298).

Limitation. These new findings remain preliminary and further investigations should be carried in larger samples to warrant the generalization of the conclusions.

Conclusion. These results represent the first evidence suggesting a link between the *BDNF* gene and self-reported empathy and warrant further studies of this polymorphism due to its potential clinical significance.

Keywords: Empathy, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Social cognition.

Introduction

Social interactions are tightly linked to survival, even so that the complexity of social environments has been proposed as one of the main factors driving the increasing size of primates' brains across evolution (Byrne and Bates, 2007). Accordingly, an impressive amount of data indicates specific social perceptive and social cognitive neural processes that are highly conserved across species (Panksepp and Panksepp, 2013). Empathy, defined as the capacity to understand and share the actions intentions and emotions of others (Decety and Jackson, 2004; Decety and Jackson, 2006), is one of these processes that have been shown to be deeply rooted in the neurobiology (Adolphs, 2009) and the evolution of the human brain (Panksepp and Panksepp, 2013). For example, a twin study found that in 24 and 36 month-old infants, genetic factors accounted respectively for 34% and 47% of the variance in empathy (Knafo et al., 2008). However, current evidence from the scientific literature does not fully detail the specific genetic variants contributing to the observed interindividual variability in empathy.

Empathy is conceptualized as a multilayered construct where higher order social cognitive processes rely partly on social perception to allow the understanding of others (see Gonzalez-Liencre et al., 2013). Accordingly, empathy often begins with the perception of social stimuli that can trigger perception-action coupling (Preston & De Waal, 2002; also referred to as shared representations: Decety and Jackson (2004)) and even emotional contagion, a process thought to be evolutionarily old as it has been observed in non-primate species such as mice (Langford et al., 2006). In humans, a wide network of structures that includes the amygdala nuclei has been shown to be crucial for the perception of socially and emotionally salient stimuli (see Adolphs, 2009, 2010). This network feeds sensory information to cortical structures that have been shown to support the processing of higher order empathic processes in the brain (see Adolphs, 2009; Decety and Jackson, 2004). These processes are typically divided in two broad categories: affective and cognitive components of empathy. On the one hand, the affective component of empathy allows individuals to automatically form shared representations of the feelings of others while preserving the self-other distinction, which differentiate this component of empathy from emotional contagion (Decety and Jackson, 2004; Preston and de Waal, 2002). This process is thought to be phylogenetically older than the cognitive components of empathy (see Gonzalez-Liencre et al., 2013) and to rely on cortical regions such as the anterior cingulate cortex, the insula (Fan et al., 2011; Jackson et al., 2005; Lamm et al., 2011;

Singer et al., 2004) and the inferior frontal gyrus (Schulte-Ruther et al., 2007; Shamay-Tsoory et al., 2009). On the other hand, the cognitive component of empathy is conceptualized as the capacity to consciously adopt the perspective of others and requires perspective taking as well as mentalizing (de Waal, 2008; Decety and Jackson, 2004). The cognitive component of empathy has been shown to present important conceptual similarities with 'Theory of Mind' and to rely on the ventromedial prefrontal cortex (Shamay-Tsoory et al., 2009), the superior temporal cortex, precuneus and the temporo-parietal junction (Lamm et al., 2011). The cognitive and affective components of empathy are often assessed using self-reported measures such as the Interpersonal Reactivity Index (IRI) (Davis, 1983). The IRI is one of the most commonly used measure of self-reported empathy and decomposes empathy into four constructs (Davis, 1983). The affective component is measured by the Empathic Concern (i.e., the 'other-oriented' feelings of sympathy and concerned for others) and the Personal Distress (i.e., the 'self-oriented' feeling of anxiety and discomfort in interpersonal settings) subscales, while the cognitive component is measured by the Perspective Taking (i.e., the spontaneous tendency to adopt the psychological perspective of others) and the Fantasy (i.e., the tendency to identify imaginatively with fictitious characters) subscales.

Pioneer neurogenetic studies have investigated the source of the genetic variability of empathy by examining the effect of specific genetic variants on self-reported empathy (Rodrigues et al., 2009) and intermediate processes in the brain, such as emotion perception (Tost et al., 2010). So far, the oxytocin receptor (OXTR) gene is probably the most studied gene with respect to social cognition and social behaviors. For instance, single-nucleotide polymorphisms (SNP) of the *OXTR* genes have been associated with social cognition in adults (Rodrigues et al., 2009; Wu et al., 2012), children (Wade et al., 2014) as well as in schizophrenic individuals (Montag et al., 2012). Amongst these findings, only two SNPs of the *OXTR* gene, rs53576 and rs2254298, have been associated both with self-reported empathy and functional neuroimaging tasks of emotion perception (Tost et al., 2010; Tost et al., 2011). Accordingly, Rodrigues and colleagues (2009) were the first to report an association between a genetic variant and self-reported empathy by showing that A allele carriers of the rs53576 polymorphism reported less dispositional empathy on the IRI, as well as less accurate judgement of facial expressions. Furthermore, Tost and colleagues (2010) showed that A allele carriers of the rs53576 presented decreased amygdala reactivity during the observation of angry and fearful faces as well as a greater functional coupling between the amygdala and the hypothalamus during this task. Similarly, A allele carriers of the rs2254298 were also shown to present less self-

reported empathy on the total IRI score (Wu et al., 2012), smaller amygdala volumes (Inoue et al., 2010), as well as “deficient deactivation” of the dorsal anterior cingulate cortex during emotion perception (Tost et al., 2011). This convergence of evidences strongly suggests a role of both polymorphisms in the neurobiology of social perception as well as in self-reported empathy.

To further investigate the genetic factors affecting empathy, a likely genetic candidate is the Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism (196 A/G; rs6265), a genetic variant extensively studied for its role in intermediate phenotypes of social perception as well as in psychopathologies associated with social cognitive deficits such as schizophrenia (see Notaras et al., 2015). Notably, using similar experimental tasks of social perception as the ones used to study the *OXTR* SNPs, the *BDNF* Val66Met variant has been associated with amygdala reactivity to emotional stimuli in healthy (Montag et al., 2008) and anxious individuals (Lau et al., 2010). More precisely, Met allele carriers (ValMet / MetMet) were reported to present more reactivity than Val/Val participants to emotional stimuli. Furthermore, Met allele carriers have also been shown to present greater attention biases to social threats, as well as increased connectivity between the amygdala and the ventromedial prefrontal cortex (Carlson et al., 2014). Therefore, given the crucial role of the amygdala nuclei and the ventromedial prefrontal cortex in social perception and empathy, it is possible that the *BDNF* Val66Met might also play an important role in self-reported empathy.

To test this hypothesis, we investigated the effect of the *BDNF* Val66Met polymorphism on one of the most commonly used self-reported measure of empathy, the IRI (Davis, 1983). Furthermore, we tested whether this SNP could have a distinct influence on self-reported empathy beyond the effect of the two SNPs of the *OXTR* gene previously associated with the IRI (Rodrigues et al., 2009; Wu et al., 2012) and to intermediate phenotypes of emotion perception (Tost et al., 2010; Tost et al., 2011). Also, we investigated the interaction effect of rs53576 and rs2254298 on self-reported empathy as the influence of these polymorphisms have until now only been considered separately. We hypothesized that Met participants of the *BDNF* Val66Met polymorphism would report less self-reported empathy than Val/Val participants and that the A allele of both *OXTR* SNPs would be associated with less self-reported empathy.

Methods

Participants and procedures

114 young adults (57 females; mean age = 24.14; SD = 4.44) were recruited using the University Laval electronic newsletter. Participants were right-handed, reported no diagnosis of psychopathologies or neurological conditions and reported not taking any prescription medication. Only Caucasians of European ancestry were included to avoid population stratification artefacts, as this is the most accessible population in Quebec City. Participants were invited to a brief session where they were asked to complete the IRI and to provide a saliva sample for DNA analyses. Informed consent was obtained in writing. Three participants were excluded from further analyses because they provided too little saliva for genetic analyses. The study was approved by the local ethics committee (IUSMQ).

Genotyping procedure

Saliva samples were collected using the Oragene DNA self-collection kit (DNAGenotek). DNA was extracted using the Blood & cell culture DNA maxi kit (Qiagen) and concentration evaluated by fluorescence (Qubit). Some 50 nanograms of DNA was used to amplify the region of the BDNF Val66Met polymorphism using a real-time polymerase chain reaction cycler (Ligthcycler 480, Roche) and a TaqMan 5' nuclease assay kit (Life Technologies). PCR was made using 0.5 ul of 10X PCR MasterMix (Roche), 0.25 ul 40X TaqMan assay, 50 ng DNA in a final volume of 5 uL. PCR run included a denaturing step of 10 min-95°C followed by 35 PCR cycles (1 min 95°C, 1 min 55°C, 1 min 72°C).

Empathy questionnaire

The Interpersonal Reactivity Index (IRI; Davis, 1983) is a 28-item self-reported scale assessing empathy comprising four subscales: Perspective Taking, Empathic Concern, Fantasy and Personal Distress. Perspective taking measures the ability to spontaneously adopt the point of view of others; Fantasy measures the ability to identify with characters in work of fiction; Empathic concern measures "other-oriented feelings of sympathy and concern for unfortunate others" (Davis, 1983) and Personal Distress measures "self-oriented feelings of personal anxiety and unease in tense interpersonal settings" (Davis, 1983). Each subscale includes 7 items rated on a 5-point Likert scales

(1 = Does not describe me well; 5 = Describes me well) and were scored using criteria developed by Davis (1983). The test re-test validity of the IRI subscales has been reported to range from .63 to .71 (Davis, 1980). In our sample, all subscales presented acceptable internal consistency (Cronbach's alpha: Perspective taking = .70; Fantasy = .82; Empathic concern = .69; Personal distress = .76). Data were analyzed using IBM SPSS Statistics version: 20.

Data analysis

To determine the effect of *BDNF* Val66Met on self-reported empathy, a MANOVA was conducted on the four IRI subscales as dependant variables with the *BDNF* Val66Met, the *OXTR* rs53576 and the *OXTR* rs2254298 as independent variables as well as the interaction between the two *OXTR* SNPs. Significant main effects and interactions were further decomposed using separate stepwise discriminant analyses to determine individual contribution of subscales to discriminate genotypes (see Tabachnick and Fidell, 2013). Each discriminant analysis was conducted by considering as covariates the genotypes present in the MANOVA but not considered in this particular discriminant analysis. For instance, to determine the contribution of each IRI subscale to discriminate the *BDNF* genotype, individual scores on the IRI subscales were adjusted for the effect of the two *OXTR* SNPs and their interaction. Adjusted IRI scores were obtained by taking the residuals of the regression between each IRI subscales and covariates (genotypes), which is similar to the procedure used to control for covariates in analyses of covariance (Cochran and Bliss, 1948; Leung, 1999). To evaluate the interaction between the *OXTR* polymorphisms, we determined if the adjusted IRI subscales could discriminate the four groups created by the interaction of *OXTR* polymorphisms in the discriminant analysis.

Results

The genotype distribution of the Val66Met, rs53576 and rs2254298 are presented in Table 2. None of the distribution differed significantly from the expected numbers calculated on the basis of observed allele frequencies according to the Hardy–Weinberg equilibrium ($p > 0.05$). Participants in the Met and Val/Val groups did not differ on age ($t(109) = -.679$; $p = .50$) and males and females were equally distributed between groups ($\chi^2(1, N = 111) = 1.009$; $p = .32$) (see Table 3). Furthermore, on both *OXTR* SNPs, participants in the AA/AG and the GG groups did not differ on age (rs53576: $t(109) = 1.68$; $p = .10$; rs2254298: $t(109) = -.729$; $p = .47$) and the sex of participants was equally

distributed between genetic groups (rs53576: $\chi^2(1, N = 111) = 0.4319$; $p = .51$; rs2254298: $\chi^2(1, N = 111) = 1.112$; $p = .29$) (see Table 3).

The MANOVA conducted on the four IRI subscales indicated significant main effects of the *BDNF* Val66Met ($F(4, 102) = 2.69$; $p = .035$; partial $\eta^2 = .10$), rs53576 ($F(4, 102) = 3.59$; $p = .009$; partial $\eta^2 = .12$), rs2254298 ($F(4, 102) = 2.69$; $p = .037$; partial $\eta^2 = .09$), as well as an interaction between the *OXTR* SNPs ($F(4, 102) = 2.53$; $p = .045$; partial $\eta^2 = .09$) (Table 4). These results indicate that the linear combination of the IRI subscales is associated with the *BDNF* Val66Met polymorphism and to the interaction of the *OXTR* SNPs. To further study how individual IRI subscales are associated with the *BDNF* Val66Met and to the interaction of the *OXTR* SNPs, we introduced the IRI subscales as predictors in two separate stepwise discriminant analysis to discriminate (1) *BDNF* Val66Met polymorphism and (2) the four groups created by the interaction of the *OXTR* SNPs (see Procedure). The results indicated that a significant function discriminates the *BDNF* polymorphisms using the Perspective Taking, Fantasy and Empathic Concern subscales when the effect of the SNPs of the *OXTR* on individual subscales are considered ($\Lambda = .910$, $\chi^2(3) = 10.07$, $p = .018$; Canonical $R^2 = .09$). The correlations between the subscales and the discriminant function indicate that the Perspective Taking ($r = -.58$) and the Fantasy subscale ($r = .42$) make significant unique contribution to the prediction of the *BDNF* Val66Met genotype. Specifically, less Perspective taking and more Fantasy predict the Met group membership. Furthermore, the results of the second stepwise discriminant analysis indicate that only Personal Distress is used to discriminate the *OXTR* groups created by the interaction of the rs53576 and the rs2254298 polymorphism when the effect of the SNP of the *BDNF* on individual subscales are considered ($\Lambda = .908$, $\chi^2(3) = 10.10$, $p = .018$; Canonical $R^2 = .09$). More precisely, Personal distress significantly discriminates between individuals presenting A alleles on both SNPs from individuals of the three other genotypes. A lower score on Personal Distress predicts membership to the group of participants presenting A alleles on both SNPs of the *OXTR*.

Discussion

Our results provide the first evidence of an association between the *BDNF* Val66Met polymorphism and self-reported empathy. Specifically, less Perspective Taking and more Fantasy predict the Met group membership when the effects of the targeted *OXTR* SNPs are considered. Furthermore, our

results indicate that the rs53576 and rs2254298 SNPs of the *OXTR* may interact to confer their effect on self-reported empathy. More precisely, our results indicate that less Personal Distress is associated with participants presenting the A alleles on both *OXTR* SNPs when the effect of the *BDNF* Val66Met is considered. By uncovering dissociable effects of the *BDNF* Val66Met and the *OXTR* SNPs, our results make a significant contribution to our understanding of the genetic factors affecting self-reported empathy.

The fact that less Perspective Taking and more Fantasy predict the Met group membership indicates a differential effect of the *BDNF* Val66Met on the two subscales. In fact, even though the two subscales are often regrouped under the construct of Cognitive empathy, they describe types of social interactions that differ in terms of the level of personal involvement they require. On the one hand, the Fantasy construct mainly represents the tendency to identify with fiction characters, which does not necessitate personal involvement. On the other hand, Perspective Taking conceptualizes the cognitive aspects of empathy in the context of actual social interactions requiring a high level of personal involvement. There are indeed evidences that offline (i.e., inferential representation of a social situation in which the observer is not directly involved) and online (i.e., direct involvement in a social situation) social cognitive processes recruit distinct regions of the ventromedian prefrontal cortex (Schilbach et al., 2006). In fact, several results support the hypothesis that situations where individuals are directly in interaction with others as opposed to situations where they are not personally involved and simply observe others engage different social cognitive processes (for a review, see Schilbach et al., 2013). One possibility is that the Val/Val genotype may favour the understanding of others in the context of direct social interactions, which requires personal involvement, as opposed to the ValMet / MetMet genotypes that may favour the capacity to adopt the point of view of fiction characters in situations that do not require personal involvement. Future studies could investigate the propensity for the cognitive component of empathy in online and offline social interactions to further determine the role of the *BDNF* Val66Met polymorphism in these social cognitive processes.

Our results also build on the existing literature linking the *OXTR* rs53576 and the *OXTR* rs2254298 to self-reported empathy. While these SNPs were individually associated with various aspects of the empathic process (Rodrigues et al., 2009; Wu et al., 2012) in many populations (Montag et al., 2012; Smith et al., 2014; Wade et al., 2014), no interaction between genetic variants was previously

reported in this literature. So far, SNPs have mainly been studied using univariate approaches and our results, indicating that less Personal Distress predicts the group membership of participants carrying both A alleles of the *OXTR* SNPs highlight the necessity for a multivariate approach. Indeed, both the rs53576 (Tost et al., 2010) and the rs2254298 (Tost et al., 2011) were associated with intermediate phenotypes of emotion perception, but, while these effects occur at the neurobiological level, it is possible that both SNPs must simultaneously interfere with the perception of emotional stimuli to affect Personal Distress, a cognitive construct related to the reactivity to emotion perception. Therefore, considering multivariate approaches further will most likely improve our capacity to determine the many genetic factors contributing to self-reported empathy but more importantly it could help bridge the gap between intermediate neural phenotypes and behavioural measurements of psychopathologies.

The fact that *BDNF* Val66Met is associated with self-reported empathy also opens new research avenues for the study of psychopathologies involving social-cognitive deficits. For instance, schizophrenia has been associated both with decreased self-reported Perspective Taking (Montag et al., 2007) and the *BDNF* Val66Met polymorphism (see Notaras et al., 2015). Our results provide new evidences suggesting a link between Perspective Taking and the *BDNF* Val66Met polymorphism, which may partly explain why schizophrenia was associated independently with less Perspective Taking and the *BDNF* Val66Met polymorphism. Interestingly, the rs2254298 polymorphism has already been associated with the affective component of empathy in schizophrenic patients (see Montag et al., 2012) and studying the role of the *BDNF* Val66Met on Perspective Taking could further improve our understanding of the genetic factors contributing to social cognitive difficulties in this psychopathology.

In conclusion, this study provides results indicating for the first time a link between the *BDNF* Val66Met polymorphism and self-reported empathy that goes beyond the previously reported effects of the rs53576 and rs2254298 SNPs. The results also further builds on the previous literature suggesting a link between the rs53576, the rs2254298 and self-reported empathy and highlights the importance of studying gene X gene interactions to better understand the genetic factors contributing to interindividual variability in self-reported empathy.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Science and Engineering Research Council (NSERC) and from the Quebec Bio-Imaging Network (QBIN). Vincent Taschereau-Dumouchel was supported by scholarships from the NSERC, the Centre thématique de recherche en neurosciences, the Centre interdisciplinaire de Recherche en Réadaptation et Intégration Sociale (CIRRIS) and the Canadian Institute of Health Research (CIHR). Sébastien Héту was supported by scholarship from the Fond de recherche Québec – Santé (FRQS) and CIHR. Philip L. Jackson was supported by a New Investigator Award from the CIHR and a Chercheur-Boursier Senior Award from the FRQS. The authors declare no conflict of interest. We thank Anait Bagramyan, Alexandre Labrecque and Marion Racine for instrumental help.

Conflict of interests

The Authors declare no conflict of interest.

References

- Adolphs, R., 2009. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol* 60, 693-716.
- Adolphs, R., 2010. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann N Y Acad Sci* 1191, 42-61.
- Byrne, R.W., Bates, L.A., 2007. Sociality, evolution and cognition. *Curr Biol* 17, R714-723.
- Carlson, J.M., Cha, J., Harmon-Jones, E., Mujica-Parodi, L.R., Hajcak, G., 2014. Influence of the BDNF Genotype on Amygdalo-Prefrontal White Matter Microstructure is Linked to Nonconscious Attention Bias to Threat. *Cereb Cortex* 24, 2249-2257.
- Cochran, W.G., Bliss, C.I., 1948. Discriminant functions with covariance. *Ann Math Stat* 19, 151-176.
- Davis, M.H., 1980. A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology* 10, 85.
- Davis, M.H., 1983. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol* 44, 113.
- de Waal, F.B., 2008. Putting the altruism back into altruism: the evolution of empathy. *Annu Rev Psychol* 59, 279-300.
- Decety, J., Jackson, P.L., 2004. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 3, 71-100.
- Decety, J., Jackson, P.L., 2006. A social-neuroscience perspective on empathy. *Curr Dir Psychol Sci* 15, 54-58.
- Fan, Y., Duncan, N.W., de Greck, M., Northoff, G., 2011. Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 903-911.
- Gonzalez-Lienres, C., Shamay-Tsoory, S.G., Brune, M., 2013. Towards a neuroscience of empathy: ontogeny, phylogeny, brain mechanisms, context and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 1537-1548.
- Inoue, H., Yamasue, H., Tochigi, M., Abe, O., Liu, X., Kawamura, Y., Takei, K., Suga, M., Yamada, H., Rogers, M.A., Aoki, S., Sasaki, T., Kasai, K., 2010. Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. *Biol Psychiatry* 68, 1066-1072.
- Jackson, P.L., Meltzoff, A.N., Decety, J., 2005. How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *Neuroimage* 24, 771-779.
- Knafo, A., Zahn-Waxler, C., Van Hulle, C., Robinson, J.L., Rhee, S.H., 2008. The developmental origins of a disposition toward empathy: Genetic and environmental contributions. *Emotion* 8, 737.
- Lamm, C., Decety, J., Singer, T., 2011. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage* 54, 2492-2502.
- Langford, D.J., Crager, S.E., Shehzad, Z., Smith, S.B., Sotocinal, S.G., Levenstadt, J.S., Chanda, M.L., Levitin, D.J., Mogil, J.S., 2006. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science* 312, 1967-1970.
- Leung, C.-Y., 1999. Covariance Adjustments in Discrimination of Mixed Discrete and Continuous Variables. *Journal of Multivariate Analysis* 71, 111-124.
- Montag, C., Brockmann, E.-M., Lehmann, A., Müller, D.J., Rujescu, D., Gallinat, J., 2012. Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated 'empathic concern' in schizophrenia. *PloS one* 7, e51882.
- Montag, C., Heinz, A., Kunz, D., Gallinat, J., 2007. Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophr Res* 92, 85-89.

- Montag, C., Reuter, M., Newport, B., Elger, C., Weber, B., 2008. The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study. *NeuroImage* 42, 1554-1559.
- Notaras, M., Hill, R., van den Buuse, M., 2015. A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev* 51, 15-30.
- Panksepp, J., Panksepp, J.B., 2013. Toward a cross-species understanding of empathy. *Trends Neurosci* 36, 489-496.
- Preston, S.D., de Waal, F.B., 2002. Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci* 25, 1-20; discussion 20-71.
- Rodrigues, S.M., Saslow, L.R., Garcia, N., John, O.P., Keltner, D., 2009. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 21437-21441.
- Schilbach, L., Timmermans, B., Reddy, V., Costall, A., Bente, G., Schlicht, T., Vogeley, K., 2013. Toward a second-person neuroscience. *Behav Brain Sci* 36, 393-414.
- Schilbach, L., Wohlschlaeger, A.M., Kraemer, N.C., Newen, A., Shah, N.J., Fink, G.R., Vogeley, K., 2006. Being with virtual others: Neural correlates of social interaction. *Neuropsychologia* 44, 718-730.
- Schulte-Ruther, M., Markowitsch, H.J., Fink, G.R., Piefke, M., 2007. Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *J Cogn Neurosci* 19, 1354-1372.
- Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J., Perry, D., 2009. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain* 132, 617-627.
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., Frith, C.D., 2004. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303, 1157-1162.
- Smith, K.E., Porges, E.C., Norman, G.J., Connelly, J.J., Decety, J., 2014. Oxytocin receptor gene variation predicts empathic concern and autonomic arousal while perceiving harm to others. *Soc Neurosci* 9, 1-9.
- Tabachnick, B.G., Fidell, L.S., 2013. *Using multivariate statistics*, 6th ed. Pearson: Boston.
- Tost, H., Kolachana, B., Hakimi, S., Lemaitre, H., Verchinski, B.A., Mattay, V.S., Weinberger, D.R., Meyer-Lindenberg, A., 2010. A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 13936-13941.
- Tost, H., Kolachana, B., Verchinski, B.A., Bilek, E., Goldman, A.L., Mattay, V.S., Weinberger, D.R., Meyer-Lindenberg, A., 2011. Neurogenetic Effects of OXTR rs2254298 in the Extended Limbic System of Healthy Caucasian Adults. *Biol Psychiatry* 70, e37-e39.
- Wade, M., Hoffmann, T.J., Wigg, K., Jenkins, J.M., 2014. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and children's social cognition at 18 months. *Genes Brain Behav* 13, 603-610.
- Wu, N., Li, Z., Su, Y., 2012. The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *J Affect Disord* 138, 468-472.

Tables

Table 2. Distribution of genotypes

SNP = Single nucleotide polymorphism; p-EHW = p values of the Hardy-Weinberg equilibrium.

SNPs	Genotypes	n	Total	p-EHW
OXTR rs53576	GG - GA - AA	54/46/11	111	.79
OXTR rs2254298	GG - GA - AA	85/24/2	111	.84
BDNF Val66Met	Val/Val - Val/Met - Met/Met	71/34/6	111	.49

Table 3. Demographics of participants as a function of the Val66Met, rs53576 and rs2254298 polymorphisms.

n = number of available data points, S.E.M. = standard error of the mean, † = Chi-square test, ‡ = t-tests.

<i>Val66Met BDNF</i>							
		ValVal		ValMet / MetMet			
Demographics	N	male	female	N	male	female	p[†]
Sex	71	45.1%	54.9%	40	37,5%	62,5%	.32
	N	mean	S.E.M.	N	mean	S.E.M.	p[‡]
Age	71	24.3	.60	40	23.75	.48	.50
<i>OXTR rs53576</i>							
		GG		AA/AG			
Demographics	N	male	female	N	male	female	p[†]
Sex	54	51.9%	48.1%	57	45.6%	54.4%	.51
	N	mean	S.E.M.	N	mean	S.E.M.	p[‡]
Age	54	23.41	0.64	57	24.82	0.55	.10
<i>OXTR rs2254298</i>							
		GG		AA/AG			
Demographics	N	male	female	N	male	female	p[†]
Sex	85	45,9%	54.1%	26	57.7%	42.3%	.29
	N	mean	S.E.M.	N	mean	S.E.M.	p[‡]
Age	85	24.31	0.50	26	23.58	0.77	.47

Table 4. Main effects and interactions of the BDNF Val66Met, OXTR rs53576 and rs2254298 polymorphisms on the linear combinations of the 4 subscales of the IRI.

P < .05

MANOVA							
	Wilk's Λ	F	df	error df	p	partial η^2	Observed power
BDNF Val66Met	.91	2.69	4	102	.035*	.10	.73
OXTR rs53576	.88	3.58	4	102	.009*	.12	.86
OXTR rs2254298	.90	2.69	4	102	.037*	.09	.72
rs53576 * rs2254298	.91	2.53	4	102	.045*	.09	.70

Chapitre 6 : La relation entre le système des neurones miroirs et l'empathie

Introduction

Depuis les premières études ayant porté sur le système des neurones miroirs humain (SNM), plusieurs auteurs ont tenté de déterminer le rôle cognitif de ce système. Notamment, certaines études ont permis de suggérer une association entre le SNM et l'empathie (Avenanti et al., 2005; Fecteau et al., 2008; Lepage et al., 2010), mais cette relation est grandement controversée si bien que plusieurs questionnent l'existence d'une telle association. Le présent chapitre vise à déterminer l'association directe entre l'activité du SNM et l'empathie autorapportée à partir des données obtenues dans l'Article 1. Plus particulièrement, en accord avec notre approche par phénotypes intermédiaires, ce chapitre vise à déterminer si l'activité du SNM peut être un médiateur de l'effet du polymorphisme Val66Met sur l'empathie autorapportée. Les analyses présentées doivent toutefois être considérées comme exploratoires puisque la puissance de l'échantillon utilisé (16 participants Val/Val et 16 participants Met) s'avère insuffisante pour étudier un tel effet de petite taille.

Méthodologie

Afin de mettre en relation les mesures du SNM obtenues en TMS avec les mesures d'empathie autorapportées, seuls les participants ayant pris part à l'étude TMS présentée dans l'Article 1 ont pu être utilisés (N = 32) (voir Table 1).

Mesures et analyses

Les analyses ont été effectuées sur les deux sous-échelles de l'IRI ayant été associées au polymorphisme Val66Met du *BDNF*; les sous-échelles Prise de perspective et Fantaisie (voir Article 2). Comme ces sous-échelles ont également été préalablement associées aux polymorphismes rs53576 et rs2254298 de l'*OXTR*, l'effet de ces deux polymorphismes a également été contrôlé dans les analyses (voir Article 2). Ainsi, les résiduels de la régression entre chaque sous-échelle et les polymorphismes de l'*OXTR* et leur interaction ont été utilisés (voir Article 2). D'autre part, les mesures de l'activité du SNM ayant été utilisées sont les d-primaires (FDI, ADM et Moyens) et un indice de changement entre les d-primaires préapprentissage et les d-primaires des premiers blocs postapprentissage, le delta d-prime (FDI, ADM et Moyens) (voir Article 1). Cet indice est obtenu par la soustraction des d-primaires moyens préapprentissage des d-primaires moyens des premiers blocs postapprentissage.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec IBM SPSS Statistics version : 20. Les analyses de médiation ont été effectuées avec la macro SPSS pour médiations multiples (Preacher & Hayes, 2008).

Résultats

Le tableau 5 présente la matrice de corrélation entre le polymorphisme Val66Met et les sous-échelles Prise de perspective et Fantaisie. Les résultats indiquent une relation marginalement significative entre le polymorphisme Val66Met et l'échelle de Prise de perspective ($r = .30$; $p = .09$). Cette relation demeure marginalement significative lorsque l'effet des polymorphismes de l'*OXTR* est contrôlé ($r = .33$; $p = .065$). Toutefois, la relation entre le polymorphisme Val66Met et l'échelle de Fantaisie ne présente aucune tendance significative, et ce même en retirant l'effet des polymorphismes de l'*OXTR*.

Le tableau 6 présente la matrice de corrélation entre les sous-échelles Prise de perspective et Fantaisie et les mesures de l'activité du SNM. Les résultats indiquent que les échelles de Prise de perspective et de Fantaisie ne présentent aucune association avec les d-primaires ou les delta d-primaires et ce, même après avoir contrôlé l'influence des polymorphismes rs53576 et rs2254298 sur ces mesures.

Des analyses de médiation ont également été effectuées afin d'évaluer l'effet médiateur du SNM sur la relation entre le Val66Met et l'empathie autorapportée (Figure 8-9). Les résultats indiquent l'absence d'un lien direct entre le *BDNF* Val66Met et les échelles Prise de perspective et Fantaisie, et ce, même en contrôlant l'effet des polymorphismes de l'*OXTR* sur ces sous-échelles. Par ailleurs, les résultats indiquent, d'une part, une association entre le *BDNF* Val66Met et les d-primaires moyens ($b = .042$; $p = .046$) (Figure 8) et d'autre part, une association entre le polymorphisme et les deltas moyens ($b = -.054$; $p = .022$) (Figure 9). Toutefois, aucune association n'est observée entre les échelles d'empathie et les d-primaires moyens (voir Figure 8) ou les deltas moyens (voir Figure 9). De plus, aucun effet indirect n'est observé ($A*B$) entre les échelles d'empathie et les d-primaires moyens (PT : $b = .14$; CI 95% [-.25, .82]; FS : $b = .37$; CI 95% [-.30, 1.55]) (voir Figure 8) ou entre les échelles d'empathie et les deltas moyens (PT : $b = .22$; CI 95% [-.24, 1.13]; FS : $b = .12$; CI 95% [-1.14, 1.42]).

Ces analyses demeurent inchangées lorsque l'effet des polymorphismes de l'*OXTR* est contrôlé (D-Prime moyens : Résiduels PT: $b = .17$; CI 95% [-.23, .71]; Résiduels FS : $b = .34$; CI 95% [-.25, 1.66]; Delta moyens : Résiduels PT: $b = .24$; CI 95% [-.17, .96]; Résiduels FS : $b = .10$; CI 95% [-1.30, 1.41]).

Discussion

Les résultats indiquent que, bien que le polymorphisme Val66Met du *BDNF* semble influencer la sensibilité à l'observation d'actions et l'apprentissage associatif dans le SNM, ces mesures du fonctionnement du SNM ne présentent aucune association avec les échelles d'empathie autorapportées associées au Val66Met et ce, même après avoir contrôlé l'effet des polymorphismes rs53576 et rs2254298 de l'*OXTR*. Notons toutefois que ces analyses sont effectuées dans un échantillon restreint (N=32) où l'association directe entre le Val66Met et les sous-échelles de Prise de perspective et Fantaisie ne peut être directement observée. En effet, bien que cet échantillon soit suffisant pour observer les différences intra-participants rapportées dans l'article 1 (d de Cohen : de 1,0 à 2,1) cet échantillon s'avère insuffisant pour détecter des effets de plus petites tailles comme les associations attendues entre le SNM et l'empathie ou l'effet médiateur de du SNM dans la relation entre le *BDNF* et l'empathie. Ainsi, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et sont rapportés uniquement à titre indicatif.

L'absence d'une association directe entre le fonctionnement du SNM et l'empathie a fréquemment été observée dans la littérature et soulève d'importantes questions quant à la fonction cognitive de ce système. Ces questions seront discutées à la section : *Association entre l'activité du système des neurones miroirs et l'empathie* de la discussion générale.

Table 5. Matrice de corrélation entre le polymorphisme Val66Met du *BDNF* et les sous-échelles Prise de perspective et Fantaisie de l'IRI

	1	2	3	4	5
1. <i>BDNF</i> Val66Met	1				
2. PT	.30	1			
3. FS	-.06	.24	1		
4. Residuels PT	.33	.97**	.32	1	
5. Residuels FS	-.09	.28	.99**	.33	1

Notes. PT = Prise de perspective; FS = Fantaisie; ** = $p < .01$

Table 6. Matrice de corrélation

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. PT	1									
2. FS	.24	1								
3. Residuels PT	.96**	.32	1							
4. Residuels FS	.28	.99**	.33	1						
5. d-primes FDI	.06	.32	.08	.33	1					
6. d-primes ADM	.25	-.10	.27	-.12	.26	1				
7. d-primes moyens	.20	.13	.23	.11	.77**	.82**	1			
8. delta d-prime FDI	-.22	-.25	-.25	-.25	-.63**	-.11	-.46**	1		
9. delta d-prime ADM	-.06	.15	-.07	.17	.07	-.26	-.13	-.1	1	
10. delta moyens	-.23	-.02	-.26	-.01	-.38*	-.36	-.47**	.60**	.77**	1

Notes. PT = Prise de perspective; FS = Fantaisie; FDI = Premier dorsal interosseux; ADM = Abducteur digiti minimi; * = $p < .05$. ** = $p < .01$

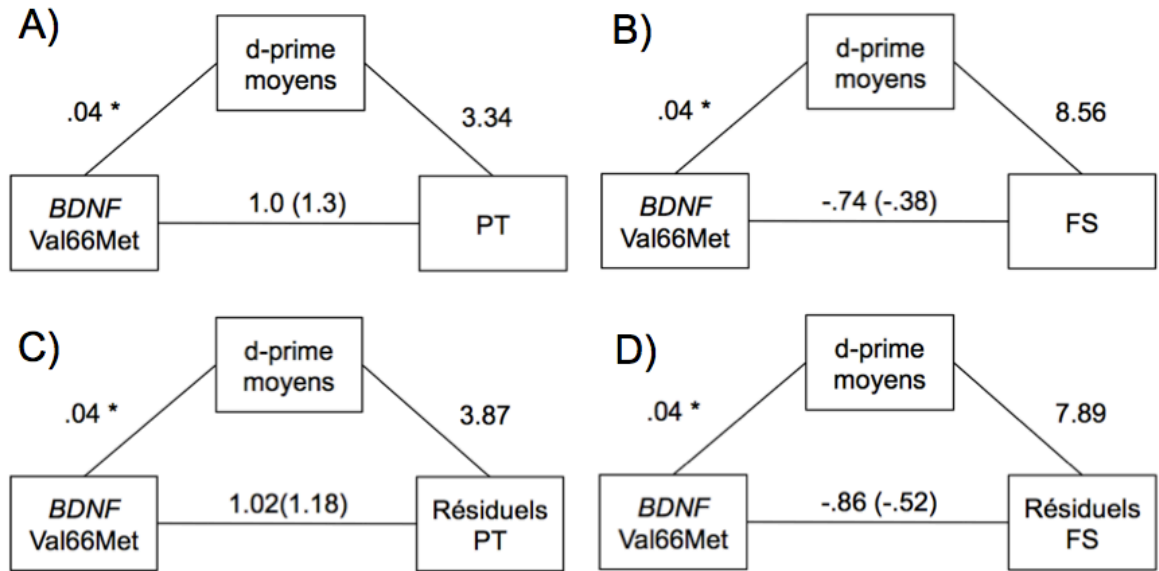


Figure 8 Analyse de l'effet médiateur des d-primés dans la relation entre le polymorphisme Val66Met et les sous-échelles Prise de perspective et Fantaisie de l'IRI.

Les valeurs rapportées sont les coefficients de régression non standardisés. La valeur du C initial est indiquée entre parenthèses et précédée de la valeur du C ajusté (C'); PT = Prise de perspective; FS = Fantaisie; * = $p < .05$.

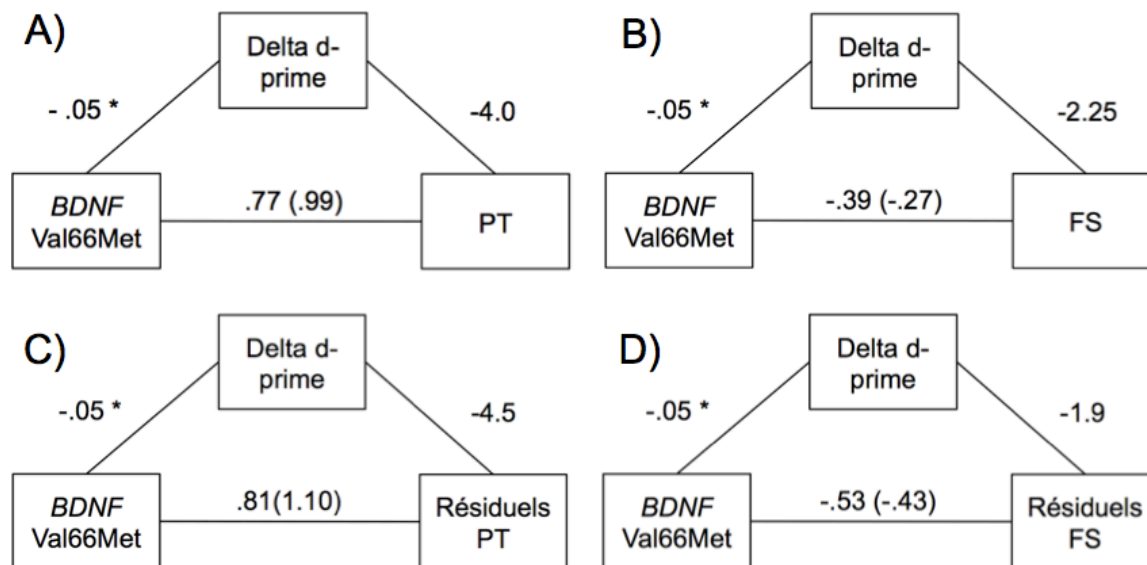


Figure 9. Analyse de l'effet médiateur des deltas d-primés dans la relation entre le polymorphisme Val66Met et les sous-échelles Prise de perspective et Fantaisie de l'IRI

Les valeurs rapportées sont les coefficients de régression non standardisés. La valeur du C initial est indiquée entre parenthèses et précédée de la valeur du C ajusté (C'); PT = Prise de perspective; FS = Fantaisie; * = $p < .05$.

Chapitre 7 : Measuring How Genetic and Epigenetic Variants Can Filter Emotion Perception (Article 3)

MEASURING HOW GENETIC AND EPIGENETIC VARIANTS CAN FILTER EMOTION PERCEPTION

Vincent Taschereau-Dumouchel ^{1,2,3}
Sébastien Héту ⁴
Yvon C. Chagnon ^{3,5}
&
Philip L. Jackson ^{1,2,3}

Affiliations:

- 1- École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada
- 2- Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale (CIRRIIS)
- 3- Centre de recherche de l'institut universitaire en santé mentale de Québec (CRIUSMQ)
- 4- Human Neuroimaging laboratory, Virginia Tech, Carilion Research Institute, Roanoke, VA, USA.
- 5- Département de Psychiatrie et des Neurosciences, Université Laval, Québec, Canada

Running head: Genetic variants filtering emotion perception

Word count: 2480

Correspondence should be addressed to:

Vincent Taschereau-Dumouchel
École de psychologie, Faculté des Sciences Sociales
Université Laval
Pavillon Félix-Antoine-Savard
2325, rue des Bibliothèques
Québec (Québec)
Canada, G1V 0A6
418-529-9141 ext. 6127
vincent.taschereau-dumouchel.1@ulaval.ca

The authors declare no conflict of interest.

This work was supported by grants from the National Science and Engineering Research Council (NSERC) and from the Quebec Bio-Imaging Network (QBIN) awarded to Philip Jackson. Vincent Taschereau-Dumouchel was supported by scholarships from the NSERC, the Centre thématique de recherche en neurosciences and the Canadian Institute of Health Research (CIHR). Sébastien Héту was supported by scholarship from the Fond de recherche en santé du Québec and CIHR. Philip L. Jackson was supported by a New Investigator Award from the CIHR.

Résumé

La perception des émotions a été grandement étudiée en neurosciences cognitives en lien avec son rôle postulé dans la cognition sociale et dans plusieurs psychopathologies. Jusqu'à présent, plusieurs études en neuroimagerie ont permis d'identifier des facteurs génétiques et épigénétiques affectant la réponse cérébrale lors de la perception des émotions, mais l'intégration de ces résultats par le biais d'études multivariées demeure un défi méthodologique important. En intégrant les travaux effectués dans des domaines de recherche parallèles, nous proposons une conceptualisation psychophysique de l'action des facteurs génétiques étudiés jusqu'à présent. Cette perspective propose de considérer les facteurs génétiques comme des « filtres » perceptuels pouvant interagir entre eux de façon à façonner des profils perceptuels distincts entre les groupes génétiques multivariés. Ces profils perceptuels pourraient notamment être décrits de façon très précise et comparés en utilisant diverses techniques développées dans le domaine de la psychophysique. Plus particulièrement, cette approche représente un outil puissant afin d'étudier les interactions gène-gène et gène-environnement et permet d'offrir une nouvelle conceptualisation théorique du lien cognitif existant entre la perception sociale et la cognition sociale dans diverses conditions psychiatriques.

Abstract

Emotion perception has been extensively studied in cognitive neurosciences and stands as a promising intermediate phenotype of social cognitive processes and psychopathologies. Exciting imaging genetic studies have recently identified genetic and epigenetic variants affecting brain responses during emotion perception tasks but characterizing how these variants interact and relate to higher-order cognitive processes remains a challenge. Here, we integrate works in parallel fields and propose a new psychophysical conceptualization to address this issue. This approach proposes to consider genetic variants as 'filters' of perceptual information that can interact to shape different perceptual profiles. Importantly, these perceptual profiles can be precisely described and compared between multivariate genetic groups using a new psychophysical method. Crucially, this approach represents a potentially powerful novel tool to address gene-by-gene and gene-by-environment interactions, and provides a new cognitive perspective to link social perceptive and social cognitive processes in the context of psychiatric disorders.

Key words: imaging genetics, emotion perception, intermediate phenotype, psychophysics.

Introduction

In everyday social interactions, it is quite common to observe that some people are more efficient than others at inferring emotional states from their peers. While social learning certainly plays a role in these differences, it is becoming increasingly clear that genetic factors can greatly influence this highly specialized process by affecting the building blocks of emotion perception. Indeed, using an imaging genetics approach, researchers are probing the human brain to determine the effect of candidate genes on specific neural responses to emotion perception. In such studies, blood oxygen-level dependent (BOLD) activity is typically used as an intermediate phenotype of psychopathologies such as autism (Dalton et al., 2006) or depression (Pezawas et al., 2005) known to have impaired emotion recognition and/or abnormal amygdala reactivity. For example, studies reported that common genetic variants in the oxytocin receptor gene (*OXTR*), the serotonin transporter gene (*SLC6A4*) and the brain-derived neurotrophic factor gene (*BDNF*) were associated with changes in amygdala reactivity during emotion perception which, in turn are related to behavioral phenotypes such as personality traits and psychopathologies (e.g., Hariri et al., 2002; Pezawas et al., 2005; Tost et al., 2010; Soliman et al., 2010).

This blooming field of research has brought invaluable insights on emotion perception and the intermediate phenotypes of psychopathologies but major challenges remain in the field. First, identifying the most sensitive and predictive intermediate phenotypes in the pathogenesis of psychiatric conditions appears crucial. Indeed, genetic variants are increasingly linked to changes in specific neural processes (e.g., Munafo, Brown & Hariri, 2008), but their impacts on behavior and psychopathologies typically remain elusive (e.g., Risch et al., 2009). Second, a great number of genetic variants have now been determined to affect similar neural processes during emotion perception (see Figure 10 and Table 7) and a new efficient multivariate approach appears necessary to study gene-by gene as well as gene-by-environment (i.e., epigenetics) interactions (see Figure 10). Importantly, testing the many interaction hypotheses in functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies appears impracticable due to the number of participants required and the cost of fMRI studies.

To address these challenges, we propose to exploit important information that may lie in the perceptual profiles associated with the neurobiological effects of these genetic variants. In this perspective, genetic variants shown to influence neural phenotypes of emotion perception may

additionally bias or 'filter' the perceptual signal in such a way that some genetic profiles may also present signature perceptual profiles (see figure 11). In other words, genetic and epigenetic variants might impact the perceptual signal by 'filtering' out some key information in such a way that individuals with different genetic profiles may not access the same information when perceiving the social world. Importantly, perceptual profiles can be precisely described using psychophysical approaches such as classification images (Eckstein & Ahumada, 2002), the Bubbles technique (Gosselin & Schyns, 2001) and eye tracking technique. These tools have been consistently used over the years to study emotion perception and have revealed aberrant uses of visual facial information in psychopathologies such as autism and schizophrenia that were traced back to the intermediate phenotype of emotion perception. For instance, the amygdala has been showed to be involved in the extraction of perceptual information from the eye region (Adolphs et al., 2005), a process altered in autism spectrum disorder (e.g., Dalton et al., 2006; Spezio et al., 2006) and schizophrenia (e.g., Clark, Gosselin & Goghari, 2013). Recent studies even showed using the Bubbles technique and single neuron recordings of neurosurgical patients that the amygdala predominantly respond to the eye region of emotional faces (Wang et al., 2014), a process altered in neurosurgical patients with autism spectrum disorder that show significantly more responses to the mouth region (Rutishauser et al., 2013).

These results indicate that perceptual profiles represent good perceptual proxies of the intermediate phenotype of emotion perception but they also present unique advantages that should be exploited to complement the current fMRI approach. Crucially, perceptual profiles can be compared across genetic groups relatively inexpensively in order to study gene-by-gene and gene-by-environment interactions that have been difficult to study in fMRI due to the large sample sizes required. In fact, because many psychophysical tools can be carried out on personal computers in brief experimental sessions, these techniques could even be implemented in genome-wide association studies if their efficacy and power can be first demonstrated in smaller samples (e.g., Spezio et al., 2006).

In the next sections, the biological mechanism linking genes and the processing of perceptual signals will be discussed before addressing some specific examples in light of a perceptual filtering perspective. Some concrete and testable ideas will be presented with respect to the oxytocin network, but the same logic also applies to other genetic variants previously shown to affect

neuroimaging phenotypes (Table 7). These findings will then be integrated to provide a perspective on multivariate genetic effects using a genetic filtering approach.

How can genetic variants filter emotion processing?

Genetic variants affecting neurotransmission in the central nervous system (e.g., affecting the binding potential of serotonergic receptors (David et al., 2005)) (see Figure 9a) can, theoretically, lead to an information processing bias at the cognitive level if these variants affect neural networks involved in emotion perception. Indeed, emotion perception has been showed to rely on a widely distributed network of brain regions and specific aspects of the perception process appear to be related to specific brain structures and neural networks (see Lindquist et al., 2012). Let us take the example of the amygdala, as this structure has been one of the primary targets so far in this literature. A recent meta-analytic review indicates that the amygdala appears related to the processing of salient exteroceptive sensations, which include, but are not limited, to fear and sadness perception (Lindquist et al., 2012). Using imaging genetics, several genetic variants have been linked to amygdala reactivity during the perception of emotion (Figure 8b). Importantly, these variants are present in many neuromodulator networks (e.g., oxytocin network, serotonin network, ...) and are thus likely to affect the perceptual process in different ways.

However, fMRI data reported so far hasn't been informative of the specific effects of genetic variants on perceptual information and we propose that psychophysical methods could be used to answer this question. Psychophysical tools are precisely used to study the link between physical stimuli and their perception (see Schyns, Gosselin & Smith, 2009). For instance, by using reverse correlation methods (e.g., the Bubbles technique (Gosselin & Schyns, 2011)), the diagnostic information of a perceptual decision (e.g., presence or absence of the facial expression of fear) can be determined. In these experiments, visual features of interest can be randomly sampled in order to create experimental stimuli either showing or masking these specific features. After the presentation of many randomly sampled stimuli in experimental trials requiring a perceptual decision (e.g., identifying a facial expression), a multiple regression analysis can then be applied to determine the features that were optimally associated with a correct answer. Therefore, using this procedure, the features significantly associated with a correct classification of the experimental stimuli can be determined as the

diagnostic features (e.g., the eye region) of a perceptual decision (e.g., recognition of the facial expression of fear). Importantly, in these experimental tasks, the sampling can be flexible and experimental stimuli can be created in order to study specific perceptual features such as spatial frequencies or facial features (see Schyns, Gosselin & Smith, 2009). For instance, this method was used to determine that information from the eye region was crucial for accurate recognition of facial expressions of fear (see Perceptual profiles in Figure 9b). Importantly, this technique can also be used to determine how this diagnostic information is altered in various conditions. For instance, using eye-tracking and the Bubbles technique, Adolphs and colleagues (2005) showed that damage to the amygdala was associated with an impaired use of the information from the eye region during the recognition of the facial expression of fear. Furthermore, abnormal use of the information from the eye region has also been reported in psychopathologies such as autism (e.g., Dalton et al., 2006; Spezio et al., 2006) and schizophrenia (e.g., Clark, Gosselin & Goghari, 2013). These examples show how psychophysical tools can be used to determine the information associated with a perceptual decision and how this process can be related to the brain and psychopathologies. In the next section, we present how these tools can be used to study perceptual filtering of genetic variants using the example of the oxytocin system.

The oxytocin network

The oxytocin network has been widely studied for its role in prosocial behaviors in animals (Lim & Young, 2006) and in humans (for reviews: Bartz et al., 2011, Graustella & MacLeaod, 2012). More precisely, experiments in human subjects have shown using intranasal oxytocin administration, that this neuropeptide is associated with social cognitive processes such as mental-state attribution (i.e., Reading the Mind in the Eye Test) (Domes et al., 2007) and empathic accuracy in judgments of emotional states in others (Bartz et al., 2010). These behavioral observations rely on social perceptive processes mediated in part, at the neural level, by the amygdala nuclei. For instance, results have indicated that intranasal oxytocin modulates the activity of lateral and dorsal regions of the anterior amygdala during the perception of facial expressions and also increases the probability of directing the gaze toward the eye region as a function of emotional valence (Gamer, Zurowski & Büchel, 2010).

A review of the literature indicates that almost 63% of the intranasal studies reported contextual and/or individual differences as moderators of oxytocin effects (Bartz et al., 2011). Genetic and epigenetic factors may partly explain these individual differences. It has indeed been reported that a common polymorphism (rs53576) of the *OXTR* gene seems related to individual differences in social cognitive processes (Rodrigues et al., 2009). This single nucleotide polymorphism (SNP) exists in the general population as either a guanine (G) or an adenine (A) and results in three common genotypes: G/G, G/A or A/A. Carriers of at least one of the less frequent A allele exhibited less accuracy in the Reading the Mind in the Eye Test (Rodrigues et al., 2009). Furthermore, Tost and colleagues (2010) also showed that carriers of the A allele have decreased amygdala reactivity during the observation of angry and fearful faces and a greater functional coupling between the amygdala and the hypothalamus during this task. More recently, Puglia and colleagues (2015) were the first to report an epigenetic modification of the *OXTR* gene that regulates the response to facial expressions in the human brain. More precisely, they reported a positive association between the methylation of the CpG site -934 of the *OXTR* gene and the reactivity of the amygdala, fusiform and insula during the perception of the facial expressions of fear and anger.

Based on these results, we can hypothesize that genetic and epigenetic variants (e.g., the rs53576 A allele and the methylation of the CpG site -934) may result in a filtering of diagnostic cues of the eye region leading to a relative impairment in mental state attribution (Rodrigues et al., 2009) and to a decreased amygdala reactivity (Tost et al., 2010; Puglia et al., 2015). To test this hypothesis, each genetic group's perceptual profile could be assessed and then compared using eye-tracking techniques (e.g., Gamer, Zurowski & Büchel, 2010), classification images (Eckstein & Ahumada, 2002) or the Bubbles technique (Gosselin & Schyns, 2001). Specifically, this approach would be ideally suited to answer important questions such as: Do A allele carriers of the rs53576 polymorphism rely on other sources of information to classify basic facial expressions such as information from the mouth region (preferentially used in autism spectrum disorders (Spezio et al., 2006))? Furthermore, continuous epigenetic variables such as the methylation percentage of the CpG site -934 can also be studied for their association with specific perceptual variables such as the gaze fixation time on the eye region or the proportion of the eye region used for accurate classification. In our view, to really understand the mechanism through which genetic and epigenetic variants lead to less accurate classifications, psychophysical tools are not just useful but necessary.

Toward an integrated view: A multivariate perspective

Psychophysical methods bear the potential to bring valuable information to delineate the role of genetic variants with respect to a given intermediate phenotype. Crucially, these techniques could be applied to many types of perceptual information as well as to many cognitive tasks. For instance, the processing of “low-level” visual characteristics such as the extraction of visual attributes or spatial frequencies processing has also been shown to affect social perceptive processes (Gosselin & Schyns, 2001). Moreover, many cognitive operations are related to emotional information (e.g., recognition, mere observation, mental-state attribution, and so on) and genetic variants may affect specifically some of these cognitive operations while preserving others. Therefore, by changing the nature of the stimuli and the experimental task, it is possible to broadly study the filtering effects of genetic variants on emotion perception.

Genetic and epigenetic neuroimaging of emotion perception is an ideal field for the use of perceptual profiles as many contributing genetic variants have now been identified (see figure 10b and table 7) and the questions of gene-by-gene and gene-by-environment interactions now need to be addressed. As discussed previously, because they have been shown to be good proxies of the intermediate phenotype of emotion perception, perceptive profiles could be used to study most interaction hypotheses supported by neuroimaging data. Moreover, the problem of interactions has been almost exclusively conceptualized in strict neurobiological terms so far and a genetic filtering perspective proposes a new perspective to study interactions at the perceptual level (figure 11b). For instance, a genetic variant filtering specific perceptual information may be a risk factor for social cognitive deficits only if an individual also carries a genetic variant affecting an alternative or a complementary source of information (see Figure 2b). For instance, the aberrant use of facial information in autism spectrum disorder and schizophrenia could be the result of genetic and epigenetic variants interacting to filter information from the eye region leading to atypical visual exploration of faces as well as an emphasize on the mouth region to classify facial expressions (Profile 4). These behavioral manifestations may emerge from the interaction of variants affecting subclinically the processing of the eye region when considered alone but that alter behavior in interaction. Accordingly, any combination of genetic and epigenetic variants leading to a sufficient filtering of this information could potentially represent a risk factor for specific psychopathologies. Therefore, perceptual filters may provide unique research hypotheses that are independent but complementary to a strict neurogenetic model and that could bring key insights on the pathways of developing psychopathologies.

As new candidate genes get discovered, the need for sensitive measure of intermediate phenotype increases, as well as the need for accurate assessment of gene-by-gene and gene-by-environment interactions. Psychophysical tools represent a unique approach to study interactions at the perceptual level in order to complement the current fMRI approach limited to study these effects in large cohorts of participants. Furthermore, these tools are particularly suited to study intermediate phenotypes that impact higher-order social cognition and clinical symptoms of psychopathologies. Working on the genetics of social cognition is a complex enterprise and tools developed in psychophysics might help to disentangle the complex links between intermediate phenotypes and genetics and epigenetics variants. An approach driven by information processing might, therefore, provide important perspectives to determine how genetic variants shape the way individuals look at the social world.

Acknowledgements

The authors thank Mathieu Grégoire for comments on an earlier version of the manuscript. This work was supported by grants from the National Science and Engineering Research Council (NSERC) and from the Quebec Bio-Imaging Network (QBIN) awarded to Philip Jackson. Vincent Taschereau-Dumouchel was supported by scholarships from the NSERC, the Centre thématique de recherche en neurosciences and the Canadian Institute of Health Research (CIHR). Sébastien Héту was supported by scholarship from the Fond de recherche en santé du Québec and CIHR. Philip L. Jackson was supported by a New Investigator Award from the CIHR. The authors declare no conflict of interest.

References

- Adolphs, R, Gosselin, F, Buchanan, TW, Tranel, D, Schyns, P, Damasio, AR. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, **433(7021)**: 68-72.
- Bartz, JA, Zaki, J, Bolger, N, Hollander, E, Ludwig, NN, et al. (2010). Oxytocin Selectively Improves Empathic Accuracy. *Psychol Sci*, **21(10)**: 1426-1428.
- Bartz, JA, Zaki, J, Bolger, N, Ochsner, KN. (2011). Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn Sci*, **15(7)**: 301-309.
- Bigos, KL, Mattay, VS, Callicott, JH, Straub, RE, Vakkalanka, R, et al. (2010). Genetic variation in *cacna1c* affects brain circuitries related to mental illness. *Arch Gen Psychiat*, **67(9)**: 939-945.
- Brown, SM, Peet, E, Manuck, SB, Williamson, DE, Dahl, RE, et al. (2005). A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase-2 gene biases amygdala reactivity. *Mol Psychiatry*, **10(9)**: 884-888.
- Clark, CM, Gosselin, F, Goghari, VM. (2013). Aberrant Patterns of Visual Facial Information Usage in Schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, **122(2)**: 513-519.
- Dalton, KM, Nacewicz, BM, Alexander, AL, Davidson, RJ. (2006). Gaze-fixation, Brain Activation, and Amygdala Volume in Unaffected Siblings of Individuals with Autism. *Biol Psychiatry*, **61**:512-520.
- David, SP, Murthy, NV, Rabiner, EA, Munafò, MR, Johnstone, EC, et al. (2005). A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT1A receptor binding in humans. *J Neurosci*, **25(10)**: 2586-2590.
- Domes, G, Heinrichs, M, Michel, A, Berger, C Herpertz, SC. (2007) Oxytocin Improves Mind-Reading in Humans. *Biol Psychiatry*, **61(6)**: 731-733.
- Eckstein, MP, Ahumada, AJ. (2002). Classification images: A tool to analyze visual strategies. *J Vision*, **2(1)**, i.
- Fakra, E, Hyde, LW, Gorka, A, Fisher, PM, Munoz KE, et al. (2009). Effects of HTR1A C(-1019)A on amygdala reactivity and trait anxiety. *Arch Gen Psychiat*, **66(1)**: 33-40.
- Gamer, M, Zurowski, B, Büchel, C. (2010). Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *P Nat Acad Sci USA*, **107(20)**: 9400-9405.
- Gosselin, F, Schyns, PG. (2001). Bubbles: A technique to reveal the use of information in recognition. *Vis Research*, **41**: 2261-2271.
- Graustella, AJ, MacLeod, C. (2012). A critical review of the influence of oxytocin nasal spray on social cognition in humans: Evidence and future directions. *Horm Behav*, **61(3)**: 410-418.
- Hariri, AR, Mattay, VS, Tessitore, A, Kolachana, B, Fera, F, et al. (2002). Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala. *Science*, **297(5580)**: 400-403.
- Joeyen-Waldorf, J, Nikolova, YS, Edgar, N, Walsh, C, et al. (2012). Adenylate Cyclase 7 Is Implicated in the Biology of Depression and Modulation of Affective Neural Circuitry. *Biol Psychiatry*, **71(7)**: 627-632.
- Lim, MM, Young, LJ. (2006). Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm Behav*, **50(4)**: 506-517.
- Lindquist, KA, Wager, TD, Kober, H, Bliss-Moreau, E, Barrett, LF. (2012). The brain basis of emotion: A meta-analytic review. *Behav Brain Sci*, **35(3)**: 121-143.
- Manuck, SB, Marsland, AL, Flory, JD, Gorka, A, Ferrell, RE, Hariri, AR. (2010). Salivary testosterone and a trinucleotide (CAG) length polymorphism in the androgen receptor gene predict amygdala reactivity in men. *Psychoneuroendocrinology*, **35(1)**: 94-104.
- Meyer-Lindenberg, A, Kolachana, B, Gold, B, Olsh, A, Nicodemus, KK, et al. (2008). Genetic variants in AVPR1A linked to autism predict amygdala activation and personality traits in healthy

- humans. *Mol Psychiatry*, **14(10)**: 968-975.
- Montag, C, Reuter, M, Newport, B, Elger, C, Weber, B. (2008). The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study. *NeuroImage*, **42(4)**: 1554-1559.
- Mukherjee, P, Whalley, HC, McKirdy, JW, McIntosh, AM, Johnstone, EC, et al. (2011). Effects of the BDNF Val66Met polymorphism on neural responses to facial emotion. *Psychiat Res-Neuroim*, **191(3)**: 182-188.
- Munafò, MR, Brown, SM, Hariri, AR. (2008). Serotonin Transporter (5-HTTLPR) Genotype and Amygdala Activation: A Meta-Analysis. *Biol Psychiat*, **63(9)**: 852-857.
- Nakahachi, T, Yamashita, K, Iwase, M, Ishigami, W, Tanaka, C, Toyonaga, K, et al. (2008). Distributed holistic processing in autism spectrum disorders verified by two cognitive tasks requiring perception of complex visual stimuli. *Psychiatry Research*. **159(3)**:330-338.
- Pezawas, L, Meyer-Lindenberg, A, Drabant, EM, Verchinski, BA, Munoz, KE, Kolachana, BS, et al. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*, **8(6)**: 828-834.
- Puglia, MH, Lillard, TS, Morris, JP, Connelly, JJ. (2015). Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene influences the perception of anger and fear in the human brain. *P Natl Acad Sci USA*, 10.1073/pnas.1422096112.
- Rasch, B, Spalek, K, Buholzer, S, Luechinger, R, Boesiger, P, Papassotiropoulos, A, et al. (2009). A genetic variation of the noradrenergic system is related to differential amygdala activation during encoding of emotional memories. *P Natl Acad Sci USA*, **106(45)**: 19191-19196.
- Risch, N, Herrell, R, Lehner, T, Liang, KY, Eaves, L, et al. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis. *JAMA: J Am Med Assoc*, **301(23)**: 2462-2471.
- Rodrigues, SM, Saslow, LR, Garcia, N, John, OP, Keltner, D. (2009). Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *P Natl Acad Sci USA*, **106(50)**: 21437-21441.
- Ruthishauser, U, Tudusciuc, O, Wang, Shuo, Mamelak, AN, Ross, IB, Adolphs R. (2013). Single-neuron correlates of atypical face processing in autism. *Neuron*, **80**: 887-899.
- Schyns, P, Gosselin, F, Smith, M. (2009). Information processing algorithms in the brain. *Trends Cogn Sci*, **13**: 20-26.
- Smolka, MN, Schumann, G, Wrase, J, Grosser, SM, Flor, H, Mann, K, et al. (2005). Catechol-O-Methyltransferase val158met Genotype Affects Processing of Emotional Stimuli in the Amygdala and Prefrontal Cortex. *J Neurosci*, **25(4)**: 836-842.
- Soliman, F, Glatt, CE, Bath, KG, Levita, L, Jones, RM, Pattwell, SS, et al. (2010). A Genetic Variant BDNF Polymorphism Alters Extinction Learning in Both Mouse and Human. *Science*, **327(5967)**: 863-866.
- Spezio, ML, Adolphs, R, Hurley, RSE, Piven, J. (2006). Abnormal Use of Facial Information in High-Functioning Autism. *J Autism Dev Disord*, **37(5)**:929-939.
- Tost, H, Kolachana, B, Hakimi, S, Lemaitre, H, Verchinski, BA, Mattay, VS, et al. (2010). A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *P Natl Acad Sci USA*, **107(31)**: 13936-13941.
- Tost, H, Kolachana, B, Verchinski, BA, Bilek, E, Goldman, AL, Mattay, VS, et al. (2011). Neurogenetic Effects of OXTR rs2254298 in the Extended Limbic System of Healthy Caucasian Adults. *Biol Psychiat*, **70(9)**: e37-e39.

- Wang, S, Tudusciuc, O, Mamelak, AN, Ross, IB, Adolphs, R, Rutishauser, U. (2014). Neurons in the amygdala selective for perceived emotion. *P Natl Acad Sci USA*, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1323342111.
- Wu, N, Li, Z, Su, Y. (2012). The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *J Affect Disorders*, **138(3)**: 468-472.
- Zhou, Z, Zhu, G, Hariri, AR, Enoch, MA, Scott, D, Sinha, R, et al. (2008). Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature*, **452**: 997-1001.

Tables and figures

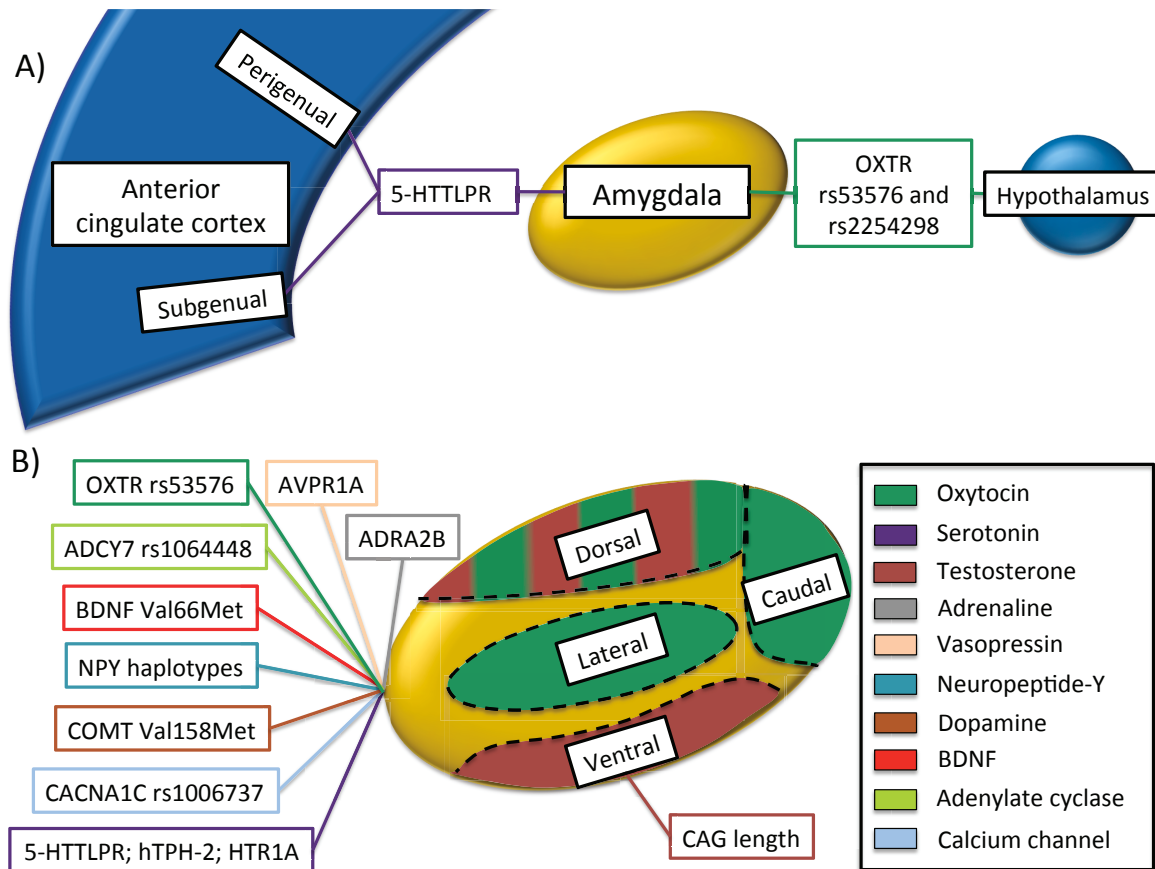


Figure 10. Summary of brain circuits and genetic variants affecting amygdala functional connectivity (A) and reactivity (B) during emotion perception.

(A) The functional connectivity of the amygdala with the anterior cingulate cortex has been shown to be influenced by the 5-HTTLPR, the serotonin transporter gene linked polymorphic region (Munafò, Brown & Hariri, 2008). Functional connectivity of the amygdala with the hypothalamus during emotion perception has also been linked to the oxytocin receptor (*OXTR*) gene polymorphisms rs53576 (Tost et al., 2010) and rs2254298 (Tost et al., 2011). (B) The different genetic factors that have been shown to affect amygdala reactivity during emotion perception: *ADRA2B*: a polymorphism in the $\alpha 2b$ -adrenoreceptor gene (Rasch et al., 2009), *AVPR1A*: a polymorphism in the vasopressin *V1aR* receptor gene (Meyer-Lindenberg et al., 2008), *OXTR* rs53576 (Tost et al., 2010), *ADCY7* rs1064448: A common single-nucleotide polymorphism of the adenylate cyclase 7 (*ADCY7*) gene (Joeyen-Waldorf et al., 2012). *CACNA1C* rs1006737: single-nucleotide polymorphism in the α -1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel (*CACNA1C*) gene (Bigos et al., 2010), *NPY* Haplotypes: the haplotypes-driven expression of the neuropeptide-Y (Zhou et al., 2008), *COMT* Val158Met: a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene (Smolka et al., 2005), *BDNF* Val66Met: a functional polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (e.g., Montag et al., 2008), *5-HTTLPR* (Munafò, Brown & Hariri, 2008), *hTPH2*: a regulatory variant (G(-844)T) of the tryptophan hydroxylase gene (*hTPH2*) (Brown et al., 2005), *HTR1A*: A common functional variant (C(-1019)G) in the human 5-HT1A gene (*HTR1A*) (Fakra et al., 2009) and CAG-length: a trinucleotide (CAG) repeat polymorphism in the androgen receptor gene (Manuck et al., 2010). Green and red

color-filled regions of the amygdala indicate subregions previously shown to be modulated during emotion perception by the intranasal administration of oxytocin (Bartz et al., 2010) and endogenous testosterone (Manuck et al., 2010) respectively.

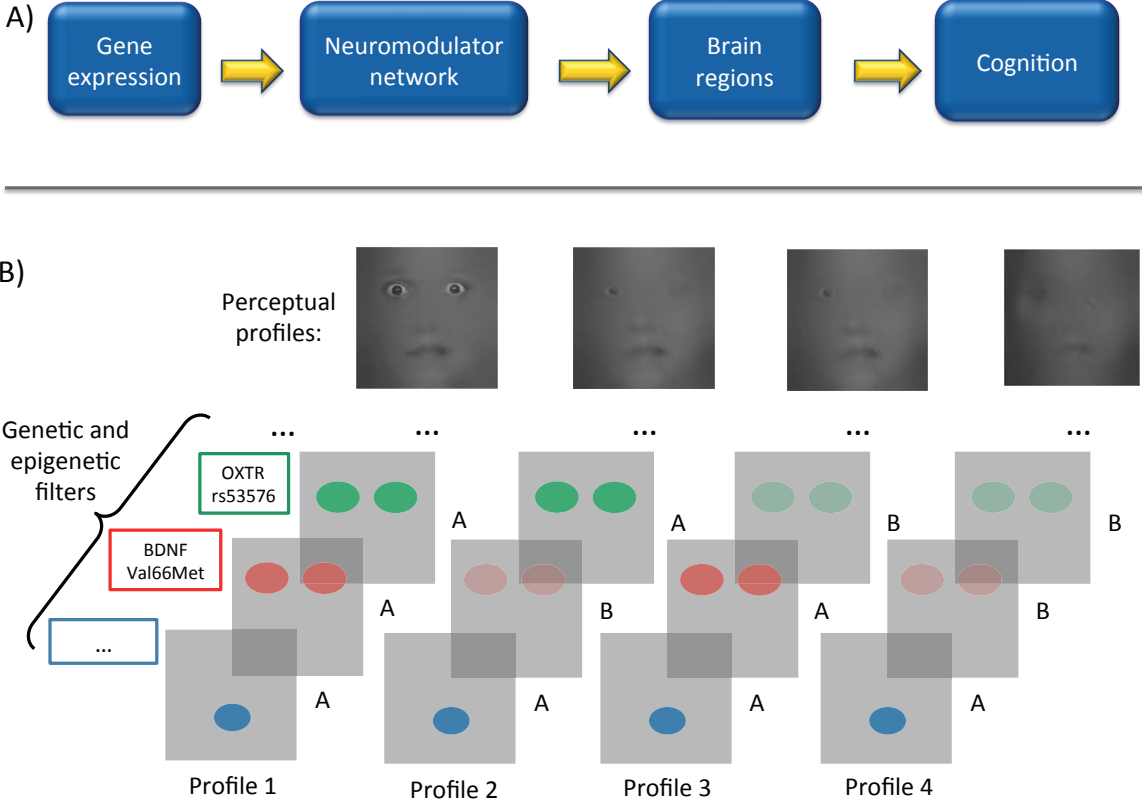


Figure 11. (A) Flow chart indicating how genetics can affect social cognition through emotion perception and (B) hypothetical combinations of genetic filters in emotion perception.

A) By affecting specific molecules (e.g. serotonin transporter), some polymorphisms affect cellular function in neuromodulator networks (e.g. serotonin network or oxytocin network) that sustain the processing of specific aspects of emotion perception and can theoretically impair the processing of specific information. Indeed, neuroimaging data indicated associations between many polymorphisms and “underactivations” of some brain structures during emotion perception, mainly the amygdala. This hypo functioning may indicate a poorer treatment of perceptual information and, therefore, differences in the information available for social cognitive processes. (B) Perceptual profiles associated to four hypothetical genetic profiles. Here, genetic filters represent polymorphisms shown to affect amygdala reactivity to the facial expression of fear. The resulting perceptual profile is presented as the diagnostic information determined by the *Bubbles* technique. The combination of these filters is illustrated by transparency and colors, where transparency represents an impaired use or the ‘filtering’ of diagnostic information. The genetic profile 1 leads to an accurate perception of the diagnostic information for the recognition of fear as depicted by the features shown in the perceptual profile of the genetic profile 1. This image shows the perceptual information determined by the *Bubbles* technique to be associated to an accurate classification of this facial expression in control individuals (Adolphs et al., 2005). Here, the perceptual profile determined in the genetic profile 1 is hypothesized to represent the ‘optimal’ perceptual profile as no risk alleles of candidate genes filters the perceptual information. Genetic profile 2 represents a genotype including one risk allele shown to

affect amygdala reactivity. The transparent red ovals represent the hypothetical information filtered by this risk allele (the Met allele of the *BDNF* Val66Met) and the resulting perceptual profile indicating an impaired use of the information from the eye region in comparison to the genetic profile 1. Genetic profile 3 represents another genetic profile that could lead to a similar information processing bias as the genetic profile 2 (the A allele of the *OXTR* rs53576), because of a similar filtering of perceptual information. Importantly, the genetic profile 4 indicates that perceptual profiles can capture gene-by-gene interactions by illustrating the hypothetical scenario of the effect of two risk alleles on the same phenotype. Here, the interaction of the two variants may further impair the processing of the information of the eye region in such a way that individuals have to overemphasize their use of the information of the mouth region in order to classify facial expressions, which in turn leads to atypical visual exploration of faces in clinical settings. Gene-by-environment interactions could also be studied using the same logic applied to environmental factors or epigenetic variants such as methylation of CpG sites. Accordingly, perceptual profiles could provide crucial information regarding the perceptual interactions of genetic and epigenetic variants outside of the scanner to complement the current neuroimaging approach (adapted with permission from Adolphs et al., 2005).

Table 7. Summary of genetic neuroimaging studies of emotion perception.
IAPS: International Affective Picture System

Genes	Polymorphisms	Functional effects	Tasks
Oxytocin receptor <i>OXTR</i>	rs53576	Bilateral amygdala; Functional coupling of the amygdala and the hypothalamus (Tost et al., 2010)	Facial expressions (anger and fear)
	rs2254298	Dorsal anterior cingulate gyrus (dACC); Functional coupling between hypothalamus and dACC and hypothalamus and amygdala (Tost et al., 2011)	Facial expressions (anger and fear)
	CpG site -934	Left amygdala, dACC, insula, fusiform gyrus and posterior superior temporal sulcus; Functional coupling between amygdala and other regions related to emotion regulation (Puglia et al., 2015)	Facial expressions (anger and fear)
Arginine vasopressine receptor 1A <i>AVPR1A</i>	5' microsatellite variant	Bilateral amygdala (Meyer-Lindenberg et al., 2008)	Facial expressions (anger and fear)
Serotonin transporter <i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR	Bilateral amygdala (Munafò et al., 2008)	see the meta-analysis of Munafò et al., 2008 Facial expression
Human triptophane hydroxylase 2 <i>hTPH2</i>	G(-844)T	Bilateral dorsal amygdala (Brown et al., 2005)	(anger and fear)
Serotonin 1A autoreceptor <i>HTR1A</i>	C(-1019)G	Bilateral amygdala (Fakra et al., 2009)	Facial expression (anger and fear)
Brain-derived neurotrophic factor <i>BDNF</i>	Val66Met	Right amygdala (Montag et al., 2008)	Pleasant and unpleasant emotional valence (IAPS)
		Midline ACC Right Brainstem Left insula Functional coupling ACC and hippocampus and para-	Facial expression (anger and fear)

			hippocampal gyrus (Mukherjee et al., 2011)	
Neuropeptide-Y <i>NPY</i>	Haplotype (rs5574; rs5573; rs3037354; rs16139; rs16139; rs17149106)		Right dorsal amygdala Right hippocampal (Zhou et al., 2008)	Facial expression (anger and fear)
Androgen receptor <i>AR</i>	Trinucleotide (CAG) repeat		Ventral bilateral amygdala (Manuck et al., 2010)	Facial expression (anger and fear)
Adenylate cyclase 7 <i>ADCY7</i>	rs1064448		Bilateral amygdala (Joyen-Waldorf, 2012)	Facial expression (anger and fear)
Alpha-2B adrenergic receptor <i>ADRA2B</i>	ADRA2B deletion variant		Bilateral amygdala Inferior parietal lobule Superior temporal sulcus Insula (Rasch et al., 2009)	Negative emotional valence (IAPS) Encoding
calcium channel, voltage- dependent, L type, alpha 1C subunit <i>CACNA1C</i>	rs1006737		Bilateral hippocampal (Bigos et al., 2006)	Negative emotional valence (IAPS stimuli) Encoding
Catechol-O-methyl transferase <i>COMT</i>	Val158Met		Ventrolateral PFC Middle frontal gyrus Left hippocampus Right amygdala Bilateral fusiform gyrus Left inferior parietal lobule (Smolka et al., 2005)	Negative emotional valence (IAPS stimuli)

Chapitre 8 : Discussion générale

La présente thèse avait pour objectif d'utiliser une approche par phénotype intermédiaire afin d'étudier l'effet du polymorphisme Val66Met du *BDNF* sur (1) l'apprentissage dans le système des neurones miroirs (SNM) et (2) l'empathie autorapportée. Nos résultats, documentant les effets neuronaux, mais aussi comportementaux du *BDNF* Val66Met, présentent une convergence d'indices suggérant pour la première fois qu'un facteur génétique précis puisse affecter à la fois la réponse du SNM et l'empathie autorapportée. Bien que nos résultats ne permettent pas de mettre en évidence un lien direct entre l'activité du SNM et l'empathie (voir chapitre 6), ils permettent toutefois de suggérer une association entre ces construits via l'influence d'un facteur génétique commun. La présente thèse contribue également à l'étude des phénotypes intermédiaires de l'empathie en proposant une approche expérimentale susceptible de faciliter les études génétiques multivariées de phénotypes perceptuels. Ces contributions représentent un apport scientifique significatif, susceptible de contribuer à l'étude de plusieurs psychopathologies associées à l'empathie et à ses phénotypes intermédiaires (Notaras et al., 2015). Les prochaines sections reprennent d'abord quelques considérations propres à chacun des articles avant de présenter une intégration de la contribution scientifique de la thèse. Une discussion portant sur les limites de la thèse ainsi que sur la proposition de pistes de recherche futures est également proposée.

Premier article

Le premier article de la thèse avait pour objectif d'évaluer l'influence du polymorphisme Val66Met du *BDNF* sur la facilitation motrice et l'apprentissage visuomoteur au sein du SNM. Pour ce faire, 16 participants Val/Val et 16 participants Met (10 Val/Met et 6 Met/Met) sélectionnés parmi un groupe de 111 jeunes adultes ont pris part à une expérience en TMS visant à évaluer la facilitation motrice lors de l'observation d'actions et lors d'un apprentissage associatif visuomoteur. Ainsi, les participants Met présentent des potentiels évoqués moteurs moins sensibles pour distinguer l'observation d'une action correspondante de l'observation d'une action non correspondante dans le muscle de l'ADM. De plus, nos résultats indiquent que les participants Met présentent un plus faible apprentissage visuomoteur comparativement aux participants Val/Val. Ces résultats permettent donc de suggérer une influence du polymorphisme Val66Met sur l'établissement du pairage observation-action par apprentissage associatif puisque les participants Met présentent une moins grande sensibilité à l'observation d'actions ainsi qu'une moins grande propension à l'apprentissage associatif

comparativement aux participants Val/Val. Ainsi, le développement de la sensibilité des représentations motrices moins fréquemment utilisées (c.-à-d., l'ADM) pourrait être sous optimal chez les participants Met en raison d'un plus faible apprentissage associatif.

Sur le plan de la validité des conclusions de cette étude, il est important de noter que les différences associées au génotype pourraient être partiellement attribuables à des facteurs de confusion. Premièrement, le génotype pourrait influencer l'amplitude des MEPs au niveau de base ou même influencer l'activité musculaire au repos avant les stimulations magnétiques, ce qui pourrait expliquer les différences de groupes observées. Toutefois, les analyses complémentaires effectuées permettent d'affirmer que ces possibilités sont peu probables. En effet, les résultats indiquent que l'amplitude des réponses motrices brutes n'était pas différente entre les groupes dans la condition d'observation ne présentant aucune main (*no movement*). De plus, l'analyse de l'activité musculaire précédente les stimulations magnétiques a permis de démontrer que cette activité ne différait pas en fonction des conditions d'observations et du génotype. Ainsi, ces analyses permettent d'écarter ces hypothèses alternatives. D'autre part, il est possible d'envisager qu'un effet attentionnel pourrait influencer les résultats obtenus, à savoir que les participants du groupe Met pourraient porter moins d'attention aux stimuli et ainsi présenter une moins grande facilitation motrice. Cette hypothèse apparaît également improbable puisqu'un effet attentionnel aurait été observé simultanément dans les deux muscles enregistrés et non uniquement dans l'ADM. De plus, l'utilisation d'essais de détection de cibles a également permis d'établir que les deux groupes expérimentaux paraissaient autant attentifs aux présentations puisqu'aucune différence n'a pu être observée quant au nombre de cibles détectées. Ainsi, il apparaît peu probable que les participants Met aient porté moins d'attention aux stimuli, mais notons que cette tâche de détection est toutefois peu sensible pour mesurer adéquatement les variations attentionnelles. En effet, très peu de cibles furent manquées lors de l'expérimentation. Les prochaines études pourraient bénéficier de l'utilisation d'une tâche d'attention visuelle plus sensible qui permettrait de documenter plus finement les variations attentionnelles des participants.

D'autre part, une réflexion peut être amorcée quant à la surreprésentation des participants Met/Met dans notre échantillon comparativement à leur fréquence observée dans la population générale. En effet, comme les porteurs homozygotes de l'allèle Met se trouvaient fortement représentés dans le groupe Met (6 des 16 participants), il serait possible que le facteur de risque génétique soit associé

quasi exclusivement à ces participants sans que les porteurs hétérozygotes ne présentent un phénotype similaire. Notre approche visant l'inclusion du plus grand nombre de participants Met/Met avait pour objectif d'inclure ces participants généralement peu étudiés en raison de la rareté de leur fréquence dans la population générale (5.4% du présent échantillon et environ 4.5% de la population nord-américaine; Shimizu et al., 2004). Ainsi, en effectuant une présélection en fonction du génotype, il nous était possible d'inclure le plus grand nombre de ces participants afin de constituer un groupe suffisamment nombreux. En effet, sans présélection en fonction du génotype, les chercheurs n'ont généralement aucun moyen de déterminer si les participants Met/Met diffèrent des participants Val/Met et doivent donc assumer que la présence d'un seul allèle Met est suffisant pour conférer les effets phénotypiques étudiés. Bien que cette hypothèse s'avère largement appuyée par la littérature, il apparaît toutefois prudent de documenter cet effet lorsque de nouveaux phénotypes sont étudiés. Ainsi, en effectuant une présélection sur la base du génotype comme celle effectuée par Kleim et collègues (2006), nous avons pu constituer des groupes permettant une inclusion substantielle de participants Met/Met, de façon à permettre une comparaison statistique avec les participants Val/Met. Bien que la taille de notre échantillon demeure restreinte (N = 6), nos résultats ont permis de suggérer que la présence d'un seul allèle Met paraissait suffisante pour conférer un effet phénotypique puisqu'aucune différence ou tendance sur aucune des variables étudiées n'a pu être observée entre les groupes Val/Met et Met/Met. Ainsi, en accord avec la plupart des études précédentes, le facteur de risque génétique a été considéré comme étant la présence d'un seul allèle Met et les analyses statistiques ont été effectuées en conséquence.

Deuxième article

Le second article de la thèse avait pour objectif d'évaluer l'influence du polymorphisme Val66Met du *BDNF* sur l'empathie autorapportée, un phénotype cognitif ayant été associé à l'activité du SNM. Pour ce faire, 111 participants ont rempli un questionnaire d'empathie et ont fourni un échantillon salivaire afin de permettre l'établissement du génotype de ce polymorphisme. Comme plusieurs autres facteurs génétiques avaient été préalablement associés à cet inventaire d'empathie, les deux facteurs génétiques ayant été les plus étudiés pour leurs effets sur l'empathie et sur la perception des émotions ont également été inclus au modèle statistique et considérés comme covariables. Cette approche a permis de déterminer que le polymorphisme Val66Met du *BDNF* présente une association avec l'empathie autorapportée qui ne peut être attribuée à l'effet des polymorphismes rs53576 et rs2254298 de l'*OXTR*. Plus particulièrement, nos résultats indiquent que

l'effet unique du Val66Met s'observe sur les échelles Prise de perspective et Fantaisie de l'IRI où les porteurs d'un allèle Met présentent moins de Prise de perspective et plus de Fantaisie que les porteurs homozygotes de l'allèle Val. Ainsi, ces résultats permettent de contribuer à enrichir notre compréhension des facteurs génétiques affectant l'empathie, un trait psychologique très étudié pour son rôle dans le fonctionnement social des individus.

Au plan méthodologique, notre approche présente l'avantage de contrôler sur le plan statistique les effets de facteurs génétiques confondants. Comme énoncé précédemment, l'étude de la génétique de l'empathie est un domaine relativement jeune, où les facteurs génétiques ont jusqu'à présent principalement été considérés individuellement. Bien que cette approche ait préalablement permis de déterminer plusieurs facteurs génétiques susceptibles d'être associés à cette mesure, il est dorénavant difficile de justifier l'étude d'associations génétiques individuelles alors que plusieurs autres facteurs de confusion influencent les associations rapportées (Rodrigues et al., 2009; Wu et al., 2012). Notre approche se basant sur l'introduction de covariables génétiques permet ainsi d'écarter certaines hypothèses alternatives et de clarifier l'effet individuel de facteurs génétiques. Il s'agit d'un ajout significatif à la littérature existante compte tenu de la nécessité croissante de contrôler pour l'effet de certains facteurs de confusion. Notons toutefois que cette approche présente le désavantage d'être sensible au jugement du chercheur puisque le choix des variables incluses au modèle doit être effectué selon des considérations théoriques. Par exemple, dans l'Article 2, d'autres facteurs génétiques auraient également pu être considérés dans l'analyse (voir Annexe 1) mais pour des raisons de puissance statistiques et de parcimonie, seuls deux facteurs génétiques ont été sélectionnés. Ainsi, la décision d'inclure les polymorphismes rs53576 et rs2254298 de l'*OXTR* est une décision susceptible d'avoir influencé les résultats obtenus et ayant dû être informée par la littérature disponible au moment de l'expérimentation et par la taille de l'échantillon utilisé. Il s'agit donc d'une faiblesse de cette approche par covariable qui présente par ailleurs l'avantage de pouvoir clarifier les effets individuels des facteurs génétiques à l'étude.

Troisième article

Les études utilisant une approche par phénotypes intermédiaires sont principalement effectuées en utilisant des gènes candidats et, jusqu'à présent, une grande quantité de facteurs génétiques ont pu être individuellement associés à des phénotypes intermédiaires (Annexe 2). L'un des principaux défis actuels pour ce domaine d'étude est de déterminer une façon simple d'étudier les phénotypes

intermédiaires, mais en considérant simultanément l'influence de plusieurs gènes. En effet, l'IRMf présente un grand potentiel pour l'étude des phénotypes intermédiaires de plusieurs psychopathologies, mais, en raison des coûts associés à son utilisation, cette technique ne peut être appliquée facilement aux grands échantillons nécessaires pour permettre l'étude des interactions gène-gène et gène-environnement.

L'Article 3 fait une contribution théorique à l'étude des phénotypes intermédiaires en suggérant l'utilisation d'outils psychophysiques afin d'étudier les effets cognitifs des facteurs génétiques accompagnant leurs effets neurobiologiques. En utilisant l'exemple de la perception des émotions, l'article détaille de quelle façon les effets cognitifs de facteurs génétiques peuvent être décrits à l'aide de profils perceptuels. Plus particulièrement, l'utilisation de diverses techniques psychophysiques pourrait notamment faciliter l'étude des interactions gène-gène et gène-environnement. De plus amples investigations seront toutefois nécessaires afin de valider l'utilisation de ces techniques qui pourraient être appliquées à peu de frais aux études d'associations pangénomiques.

Implications scientifiques de la thèse et pistes de recherche futures

La sensibilité et la spécificité dans le système des neurones miroirs

Notre approche introduit l'utilisation de la mesure de sensibilité d-prime (Green & Swets, 1966) dans l'étude de la facilitation motrice. Le d-prime est une mesure développée en psychophysique permettant de quantifier précisément la capacité d'un instrument à distinguer deux conditions expérimentales et apparaît un ajout significatif afin de documenter plus fidèlement le fonctionnement du SNM. Il est intéressant de noter que cette mesure n'a jamais été utilisée dans la littérature précédente bien qu'elle permette de décrire précisément l'action postulée du système. En effet, la plupart des études portant sur le SNM se sont attardées à déterminer l'amplitude de l'activité neuronale lors de l'observation d'actions, mais peu d'études ont porté directement sur la distinguabilité de deux conditions d'observation à partir de l'activité neuronale. En fait, si le fonctionnement du SNM permet effectivement de faciliter la compréhension des actions d'autrui, la simple activation du système lors de l'observation d'actions n'est pas suffisante pour soutenir cette fonction; le système doit également permettre de distinguer une action observée d'une autre action en utilisant uniquement l'activité neuronale. Considérons en exemple la situation où l'observation

d'actions entraînerait une forte activation du SNM, mais que cette activité serait indifférenciée d'une action observée à l'autre. Dans cette situation, il serait impossible de déterminer la nature de l'action observée uniquement à partir de l'activité neuronale. Ainsi, cet exemple relève l'importance d'étudier la sensibilité (p. ex., la capacité d'une représentation motrice à s'activer lors de l'observation d'une action correspondante comparativement à une condition d'observation non correspondante) et la spécificité (p. ex., l'observation d'une action entraîne une facilitation uniquement dans les représentations motrices concernées) du système. Par exemple, une activité sensible et spécifique serait enregistrée si l'observation d'une action impliquant le FDI était associée à une plus grande activation de la représentation motrice du FDI sans que d'autres représentations ne soient activées et sans que l'observation d'actions non correspondantes ne puisse entraîner une facilitation de la représentation du FDI. Ainsi, si les représentations motrices du SNM présentaient une activité sensible et spécifique, il serait possible d'utiliser uniquement l'activité du système pour déterminer la nature de l'action observée et, possiblement, d'en dériver une compréhension de l'action. Cette propriété apparaît être un paramètre essentiel pour permettre au SNM de remplir sa fonction postulée et devrait donc être davantage considérée dans cette littérature.

Cette préoccupation pour la sensibilité et la spécificité a d'ailleurs été discutée dans une revue récente de la littérature des études d'observation d'actions effectuées en TMS (Naish et al., 2014). Cette revue indique notamment que seulement 20 des 85 études TMS recensées remplissaient les deux critères suivants permettant l'étude optimale de la spécificité et de la sensibilité du système: (1) l'enregistrement de plus d'un muscle à la fois (c.-à-d., un muscle impliqué dans l'action observée et un muscle non impliqué) et (2) l'observation de plus d'un mouvement (c.-à-d., une condition d'observation correspondante au muscle enregistré et une condition non correspondante). L'utilisation simultanée de ces deux critères, comme dans l'étude présentée dans l'Article 1, permet l'observation de doubles dissociations dans l'activité du système et améliore ainsi grandement notre capacité à comprendre son fonctionnement. La double dissociation est une méthodologie robuste permettant d'indiquer les influences distinctes de deux manipulations expérimentales sur deux processus neuronaux distincts (Van Orden, Pennington, & Stone, 2001). Dans le cas de l'observation d'actions, une double dissociation s'observe lorsque deux conditions d'observation d'actions entraînent une facilitation de leurs représentations motrices correspondantes sans affecter les autres représentations. Notons que, si l'utilisation du d-prime est introduite dans ce contexte expérimental cette mesure permet de documenter précisément la sensibilité du SNM, mais présente aussi

l'avantage d'être indirectement informative de la spécificité. En effet, le d-prime permet de déterminer la sensibilité d'une mesure à départager deux conditions d'observation. Or, si la condition contrôle utilisée est une condition d'observation d'une action non correspondante, le d-prime sera informatif de la capacité du système à discriminer ces deux conditions. Plus particulièrement, si une représentation motrice présente une faible spécificité (par exemple, une grande activité lors de l'observation d'une action correspondante et lors de l'observation d'une action non correspondante) les conditions d'observation seraient difficilement différenciables et entraînerait une plus faible valeur du d-prime. Ainsi, nos résultats et plus particulièrement, l'utilisation du d-prime, permettent de contribuer à la compréhension théorique du SNM en rappelant la nécessité d'étudier la sensibilité et la spécificité du SNM.

De plus, cette discussion suscite une réflexion quant à l'étude de la sensibilité et la spécificité du SNM dans les études en neuroimagerie fonctionnelle. En effet, les études IRMf publiées jusqu'à présent ont principalement été effectuées en utilisant une approche par contraste qui ne permet malheureusement pas d'étudier ces facteurs par manque de résolution spatiale. Il est toutefois intéressant de noter que le développement des nouvelles techniques d'imagerie multivariées (voir Haxby et al., 2001) permettra peut-être d'obtenir une résolution suffisante pour étudier plus finement la sensibilité et la spécificité dans le SNM. En effet, ces techniques permettraient par exemple de déterminer, au niveau du voxel, le patron d'activation correspondant à une représentation motrice précise au sein du SNM et d'ensuite déterminer la similarité entre ce patron et le patron engendré par l'observation d'une action recrutant cette même représentation motrice (Molenberghs, Hayward, Mattingley, & Cunnington, 2012; Oosterhof, Tipper, & Downing, 2012). En utilisant l'activité des voxels individuels plutôt que l'activité moyenne d'une région cérébrale, cette technique permettrait de déterminer des différences dans les patrons d'activité ne pouvant être décelés en utilisant l'activité moyenne des régions d'intérêt. Cette approche a d'ailleurs été proposée afin d'étudier l'apprentissage associatif dans le SNM, mais n'a jusqu'à présent jamais été utilisée en observation d'actions (Taschereau-Dumouchel & Héту, 2012). Ainsi, en respectant les 2 conditions permettant l'établissement de doubles dissociations dans le SNM (Naish et al., 2014), les études d'imagerie fonctionnelle multivariées futures pourront peut-être s'attarder à la sensibilité et la spécificité de l'activation des représentations motrices lors de l'observation d'actions et pourront ainsi grandement raffiner notre compréhension des propriétés du système.

Perspective théorique sur le développement du système des neurones miroirs

Au plan théorique, les résultats de la présente thèse permettent pour la première fois d'observer une interaction entre la génétique et l'apprentissage associatif dans le développement du SNM. Ainsi, nos résultats permettent de contribuer à concilier ces deux perspectives quant au développement du système. Plus particulièrement, les résultats sont en accord avec la perspective de l'apprentissage associatif puisque le polymorphisme Val66Met paraît influencer la configuration du système en agissant sur l'apprentissage associatif visuomoteur. Par ailleurs, les résultats de la présente thèse font également une proposition supplémentaire en suggérant la possible présence d'une période critique pour le développement de la facilitation motrice. Cette hypothèse, préalablement proposée par certains auteurs (Ferrari et al., 2013), n'avait jusqu'à présent jamais reçu d'appuis empiriques. Nos résultats offrent un premier appui à cette proposition en documentant la nature transitoire de l'effet du *BDNF* Val66Met sur l'apprentissage associatif à l'âge adulte. Ainsi, il est donc possible que le *BDNF* Val66Met puisse influencer l'acquisition de la facilitation motrice à l'intérieur d'une période critique du développement et que ce polymorphisme puisse avoir un effet limité pour reconfigurer le système à l'extérieur de cette période. Cette hypothèse apparaît notamment plausible en raison du rôle du *BDNF* dans le système visuel du rongeur qui contribue au développement de la sélectivité de la réponse neuronale (Gao et al., 2014; Huang et al., 1999), mais aussi à l'ouverture et à la fermeture de la fenêtre critique de plasticité neuronale pour l'acquisition de cette propriété (Huang et al., 1999; Jiang et al., 2005; Levelt & Hubener, 2012). Bien que de plus amples résultats seront nécessaires pour statuer plus directement sur cette question, nos résultats permettent toutefois de suggérer cette possibilité et de motiver des études futures. Par exemple, il pourrait être intéressant de documenter plus directement la stabilité de l'apprentissage associatif chez l'adulte. En effet, bien que certaines études aient pu démontrer la présence d'un effet d'apprentissage le lendemain d'un apprentissage associatif (Catmur et al., 2008; Catmur et al., 2011; Catmur et al., 2007), ces résultats apparaissent en contradiction avec les résultats rapportés dans l'Article 1. Ainsi, l'étude de l'extinction de l'apprentissage visuomoteur dans le SNM et de l'effet du *BDNF* Val66Met dans ce processus, permettra peut être de clarifier si le SNM tend à retrouver sa configuration initiale après une séance d'apprentissage visuomoteur ou si les nouveaux apprentissages tendent à perdurer à travers le temps. De plus, afin d'étudier l'hypothèse d'une fenêtre critique de plasticité, des études futures pourraient chercher à déterminer le développement de la spécificité et de la sensibilité à travers le développement de l'enfant. En effet, selon cette hypothèse, l'observation des actions d'autrui

entraînerait, tôt après la naissance, une activation non spécifique des représentations motrices avant qu'un raffinement de la spécificité puisse s'observer. Ainsi, l'étude du développement de la spécificité permettrait d'évaluer la présence d'une période critique de développement et pourrait être étudiée notamment en utilisant l'IRMf multivariée (Haxby et al., 2001) tel que présentée à la section précédente.

Association entre l'activité du système des neurones miroirs et l'empathie

Bien que l'approche par phénotypes intermédiaires permette de suggérer une association entre les effets du polymorphisme Val66Met documentés en TMS et l'empathie autorapportée, cette approche ne permet pas d'établir une relation directe entre ces deux phénotypes et ne permet donc pas d'apporter une réponse directe à la question de la fonction du SNM. De plus, notons que les analyses supplémentaires effectuées permettent d'indiquer une absence d'association entre ces deux phénotypes, soit directement ou soit en considérant un effet médiateur du SNM dans la relation entre le *BDNF* Val66Met et l'empathie autorapportée (voir Chapitre 6). Cette absence d'association entre la facilitation motrice et l'empathie est en effet fréquemment observée dans la littérature si bien que plusieurs auteurs questionnent même l'association entre les deux concepts (Cook et al., 2014). Notons toutefois deux facteurs susceptibles d'influencer cette absence d'association observée dans les études précédentes. Premièrement, les associations entre phénotypes intermédiaires et phénotypes cognitifs sont fréquemment décrites comme étant des effets de petite taille (voir Rodrigues et al., 2009; Tost et al., 2010) pouvant être difficilement étudiés avec les petits échantillons typiquement utilisés dans les études portant sur l'observation d'actions. Deuxièmement, tel que discuté à la section précédente, la simple amplitude de l'activité du SNM n'est probablement pas suffisante pour résumer l'activité du système ce qui pourrait expliquer les résultats négatifs de plusieurs études ayant tenté d'établir une association directe entre ces mesures et l'empathie. Notons toutefois que les analyses supplémentaires n'ont pas non plus permis d'établir une association entre les d-primés et les échelles d'empathie autorapportée. Bien que cette absence d'association est possiblement attribuable en partie à la taille de l'échantillon, cette observation suscite une réflexion quant à l'association existante entre l'activité du SNM et l'empathie. Ainsi, bien que le d-prime permette de déterminer la capacité d'une représentation motrice à discriminer deux actions observées, cette mesure ne permet pas de déterminer la capacité de l'ensemble des représentations motrices à discriminer les actions observées. En effet, il est possible d'imaginer que le SNM puisse simultanément utiliser l'activité de plusieurs représentations motrices pour déterminer la nature des

actions observées, un processus qui ne serait pas capturé par le d-prime tel qu'ici proposé. Cette capacité pourrait être toutefois évaluée en utilisant une approche multivariée en neuroimagerie fonctionnelle. Ainsi, les patrons d'activation engendrés par l'observation de plusieurs actions (p. ex., observation d'un mouvement de l'index, observation d'un mouvement de l'auriculaire ...) pourraient être déterminés et ensuite utilisés afin de prédire les conditions d'observation de nouvelles images en utilisant uniquement l'activité neuronale évoquée par ces présentations. Cette approche permettrait d'obtenir un pourcentage de classification correcte propre à chaque individu qui pourrait ensuite être corrélé à l'empathie autorapportée. Cet indice permettrait de refléter la capacité du système à déterminer les conditions d'observation en utilisant l'ensemble des représentations motrices et serait possiblement plus représentatif de la capacité réelle du système à déterminer les actions observées à partir de son activité.

Par ailleurs, comme l'empathie est un trait psychologique multidéterminé, il est possible que l'ensemble des facteurs influençant ce construit puisse brouiller l'association directe entre le SNM et l'empathie. Ainsi, une approche multivariée considérant, par exemple, les influences simultanées du SNM et de la réactivité cérébrale lors de la perception des émotions pourrait possiblement grandement améliorer la prédiction de l'empathie affective autorapportée. En effet, les phénotypes intermédiaires ont généralement été étudiés individuellement, mais des études futures pourraient permettre une meilleure compréhension de leur relation à l'empathie en considérant simultanément le plus grand nombre possible de facteurs susceptibles d'influencer cette mesure.

L'action du polymorphisme Val66Met sur l'empathie

L'observation d'associations entre le polymorphisme Val66Met du *BDNF* et les deux échelles mesurant la composante cognitive de l'empathie soulève d'intrigantes questions quant au processus médiant de tels effets. Une première hypothèse, supportée par les résultats issus de l'Article 1, propose que cet effet soit médié par l'action du *BDNF* Val66Met sur le fonctionnement du SNM. En effet, plusieurs études ont préalablement suggéré une association entre le SNM et l'empathie (pour une revue, Baird et al., 2011) et cette relation est consolidée par l'association d'un facteur génétique commun à l'un et l'autre de ces phénotypes. Cette proposition doit toutefois être considérée avec une grande prudence puisque le polymorphisme Val66Met du *BDNF* a également été associé à plusieurs autres processus neuronaux susceptibles d'influencer l'empathie. Tel que mentionné précédemment, le *BDNF* Val66Met a notamment été associé à des phénotypes intermédiaires tels que la réactivité

cérébrale lors de l'observation d'émotions ainsi qu'à un biais attentionnel envers les stimuli sociaux menaçants (Carlson et al., 2014), deux processus ayant également été considérés comme des processus intermédiaires de l'empathie. Ainsi, le *BDNF* Val66Met pourrait influencer l'empathie en agissant sur plus d'un de ces phénotypes intermédiaires. Cette hypothèse apparaît d'autant plus plausible lorsque l'on considère que le *BDNF* Val66Met a été associé aux sous-échelles de la composante cognitive de l'empathie, alors que le SNM fut traditionnellement principalement associé à l'empathie affective (Shamay-Tsoory, 2011) (toutefois, pour une association avec l'échelle Prise de perspective, voir Gazzola et al., 2006). Ainsi, il est possible d'envisager que l'effet documenté sur la composante cognitive puisse être médié par l'action du *BDNF* Val66Met sur les structures du cortex préfrontal associées parallèlement à l'empathie cognitive (Shamay-Tsoory, 2011; Shamay-Tsoory et al., 2009) et au biais attentionnel pour les stimuli sociaux menaçants (Carlson et al., 2014). De plus, l'hypothèse de l'influence de multiples phénotypes intermédiaires apparaît d'autant plus probable considérant que le polymorphisme semble avoir des effets opposés sur les échelles de Prise de perspective de Fantaisie. Ainsi, tel que discuté dans l'Article 2, il est possible que l'allèle Met facilite la prise de perspective « hors-ligne » (c.-à-d., les représentations inférentielles de situations sociales dans lesquelles l'observateur est directement impliqué) tout en interférant avec la prise de perspective « en ligne » (i.e., situation sociale impliquant directement l'observateur) en affectant différemment ces processus recrutant des régions distinctes du cortex préfrontal ventromédian (Schilbach et al., 2006). Ainsi, tel que discuté à la section précédente, la valeur prédictive des études par phénotypes intermédiaires pourrait fort probablement être améliorée en étudiant simultanément plus d'un phénotype intermédiaire et les facteurs génétiques les influençant.

L'influence d'autres systèmes neuronaux et les interactions gène-gène

Tel que présenté dans l'Article 3, l'étude des phénotypes intermédiaires de traits psychologiques complexes fait intervenir un grand nombre de variables génétiques et demande ainsi le recours à un grand nombre de participants. Nos résultats sont les premiers à suggérer une association entre un facteur génétique précis et le fonctionnement du SNM, mais plusieurs autres facteurs génétiques sont susceptibles d'influencer ce système. Tout d'abord, tel que suggéré précédemment, le développement du SNM par apprentissage associatif présente plusieurs similarités avec le développement de la sélectivité à l'orientation dans le système visuel (Huang et al., 1999). Si un processus similaire opère effectivement dans le SNM, il serait intéressant d'étudier l'implication du système GABAergique dans l'apprentissage associatif. Certains indices indiquent effectivement que

l'inhibition GABA joue un rôle important dans l'apprentissage moteur chez l'humain. En effet, en utilisant la stimulation transcranienne par courant direct afin de diminuer la disponibilité du GABA au sein de M1, Stagg, Bachtiar, et Johansen-Berg (2011) ont démontré que les participants présentant une plus faible disponibilité du GABA après la stimulation présentaient également un apprentissage plus rapide d'une tâche motrice indiquée visuellement. Ainsi, ces résultats indiquent que les variations individuelles dans la réponse du système GABAergique influencent l'apprentissage dans M1. Bien que de plus en plus d'études s'intéressent à l'action du GABA dans le système moteur (Rosenkranz & Rothwell, 2012; Tremblay et al., 2013), il semble qu'aucune étude n'ait jusqu'à présent identifié de facteurs génétiques susceptibles d'être responsables de ces différences individuelles. Mentionnons toutefois que les gènes des récepteurs du GABA ont grandement été étudiés dans divers troubles neurodéveloppementaux (voir Braat & Kooy, 2015) et notamment, dans la cognition sociale et la psychose chez les individus présentant un diagnostic de schizophrénie (Tsang et al., 2013). De plus, certaines études ont également permis d'établir de possibles associations entre des gènes de certains récepteurs du GABA et les troubles du spectre autistique (C.-H. Chen et al., 2014; Ma et al., 2005; Warrier, Baron-Cohen, & Chakrabarti, 2013). En étudiant l'effet du *BDNF* Val66Met sur les processus d'inhibition médiés par la communication GABA, des études futures pourraient permettre de déterminer plus finement l'implication de l'inhibition GABA dans l'apprentissage associatif et pourraient peut-être permettre d'identifier d'autres cibles génétiques susceptibles d'influencer le développement du SNM.

Les interactions gène-environnement

Le polymorphisme Val66Met du *BDNF* est associé à une perturbation de la sécrétion dépendante d'activité du BDNF en entraînant : (1) une diminution de la concentration de pro-BDNF dans les dendrites (2) un déficit dans l'emballage du pro-BDNF dans les vésicules de sécrétion et (3) un déficit dans la sécrétion de la molécule dans la fente synaptique (Z.-Y. Chen et al., 2005; Z.-Y. Chen et al., 2004; Egan et al., 2003). Ces altérations confèrent donc une action du polymorphisme en interagissant avec les événements de vie suscitant l'activité neuronale. Par exemple, tel que suggéré dans l'Article 1, le polymorphisme pourrait influencer la configuration du SNM en agissant sur l'apprentissage associatif suscité par les situations de vie permettant une activation contingente et contiguë des représentations visuelles et motrices d'une même action. Ainsi, l'exposition aux variables environnementales suscitant un tel l'apprentissage associatif est également susceptible d'influencer le développement du système et les variables environnementales deviennent donc

d'importants facteurs à considérer. Plusieurs auteurs ont effectivement suggéré une influence des facteurs environnementaux dans le développement du SNM et les résultats présentés dans l'Article 1 représentent une démonstration expérimentale d'un mécanisme d'action pouvant supporter cette interaction. Ainsi, les études futures permettront de documenter de quelle façon les situations d'apprentissage permettent de consolider le système. Par exemple, sur le plan de l'apprentissage moteur, il a été démontré que d'offrir un apprentissage intensif aux participants (5 jours d'entraînement), permet d'éliminer l'effet du Val66Met observé sur l'apprentissage moteur (McHughen, Pearson-Fuhrhop, Ngo, & Cramer, 2011). Ainsi, il pourrait être intéressant de déterminer s'il est possible d'offrir un apprentissage visuomoteur suffisamment intense pour que les participants Met puissent présenter un apprentissage comparable aux participants Val/Val. De plus, l'exposition à l'apprentissage visuomoteur dans la vie de tous les jours, est une variable difficilement contrôlable, mais qui peut être étudiée en fonction de l'expertise dans l'exécution et l'observation de certains mouvements. Par exemple, certaines études ont permis de documenter que l'effet de l'expertise dans l'exécution et l'observation de mouvements pouvait influencer la réponse du SNM notamment en étudiant des danseurs experts (Calvo-Merino et al., 2005), des pianistes (Haslinger et al., 2005), des joueurs de basketball professionnels (Aglioti et al., 2008) et des guitaristes (Buccino et al., 2004). Ainsi, en étudiant l'effet du génotype indépendamment chez des individus présentant une expertise motrice et chez des individus non initiés, il serait possible de déterminer si l'expertise dans l'observation et l'exécution de certains mouvements permet de contrer les effets du génotype sur l'observation d'actions ou si les différences attribuées au génotype peuvent également être observées dans des groupes d'experts.

L'influence des facteurs épigénétiques

De nombreux facteurs épigénétiques peuvent également affecter l'expression des gènes et ces facteurs sont de plus en plus étudiés en relation avec les traits psychologiques et psychiatriques (Bouille et al., 2012). L'épigénétique réfère aux processus tels que la méthylation ou l'acétylation des histones qui peuvent contrôler l'expression des gènes sans directement en affecter la séquence. Les modifications épigénétiques sont généralement comprises comme résultantes de l'influence de facteurs environnementaux (Bouille et al., 2012). Par exemple, une étude récente a permis de déterminer que les expériences de vie adverse en bas âge (c.-à-d., l'exposition *in utero* au bisphenol A) entraînent des modifications épigénétiques du gène du *BDNF* d'une nature similaire tant chez la souris que chez l'humain (Kundakovic et al., 2014). L'une des modifications épigénétiques ayant été

la plus étudiées est la méthylation des sites CpG (pour des revues, Boule et al., 2012; Mitchelmore & Gede, 2014; Roth & Sweatt, 2011), un processus qui s'observe par l'insertion d'un groupement méthyl aux sites d'alternance entre les nucléotides C et G du brin d'ADN. Ces groupements sont susceptibles d'interférer avec l'expression des gènes (Bergman & Cedar, 2013) et certains sites de méthylation ont ainsi été associés à diverses psychopathologies. Plus particulièrement, la méthylation de certains exons précis du gène du BDNF a été associée notamment à la schizophrénie (Ikegame et al., 2013; Kordi-Tamandani, Sahranavard, & Torkamanzehi, 2012; Mill et al., 2008) et à la dépression (D'Addario et al., 2013; Fuchikami et al., 2011). Jusqu'à présent, peu d'études ont porté sur les facteurs épigénétiques influençant le phénotype intermédiaire de la perception sociale (Puglia, Lillard, Morris, & Connelly, 2015), mais ces facteurs représentent d'importantes cibles à étudier dans l'optique de raffiner notre compréhension de ce phénotype. Ces facteurs apparaissent d'autant plus importants considérant qu'ils sont susceptibles de représenter l'un des mécanismes d'action principal de l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes.

Implications pour la recherche sur les psychopathologies associées au système des neurones miroirs et à l'empathie

Comme le polymorphisme Val66Met a fréquemment été associé à des psychopathologies associées au SNM et à l'empathie, les observations rapportées dans la présente thèse suggèrent un certain nombre d'implications pour la recherche clinique. Prenons tout d'abord l'exemple de la schizophrénie, une psychopathologie ayant été associée à des symptômes sociaux cognitifs ainsi qu'au polymorphisme Val66Met. Bien que le polymorphisme ne soit pas en soit un facteur de risque important du développement de la schizophrénie, une revue récente de la littérature indique que le polymorphisme modulerait possiblement les caractéristiques cliniques de la pathologie comme la réponse au traitement et le fonctionnement neurocognitif (Notaras et al., 2015). Plus particulièrement, les effets cognitifs du *BDNF* Val66Met ont été très étudiés dans la schizophrénie, mais une revue de la littérature récente n'indique aucun effet significatif sur l'ensemble des domaines cognitifs étudiés jusqu'à présent (Ahmed et al., 2015). Notons toutefois que cette méta-analyse ne quantifiait aucun des symptômes neurocognitifs de la schizophrénie ayant été associés au fonctionnement du SNM (Mehta, Thirthalli, Aneelraj, et al., 2014) à savoir la perturbation de la cognition sociale, de la perception de la frontière interpersonnelle, ainsi que les symptômes négatifs et catatoniques de la maladie (Mehta, Thirthalli, Aneelraj, et al., 2014). En effet plusieurs études ayant utilisé l'EEG (Mitra, Nizamie, Goyal, & Tikka, 2014; Singh, Pineda, & Cadenhead, 2011), la MEG (Schurmann et al.,

2007), la TMS (Enticott et al., 2008; Mehta, Thirthalli, Basavaraju, Gangadhar, & Pascual-Leone, 2014) et l'IRMf (Lee, Chun, Yoon, Park, & Kim, 2014; Park et al., 2009; Quintana, Davidson, Kovalik, Marder, & Mazziotta, 2001; Thakkar, Peterman, & Park, 2014) ont permis de rapporter une activité réduite du SNM chez les patients présentant un diagnostic de schizophrénie. De façon intéressante, certains auteurs ont même proposé que la schizophrénie puisse être associée à la fois à une diminution de l'activité du SNM et à une augmentation de son activité chez certains patients. Par exemple, l'augmentation de l'activité du SNM serait principalement associée à des symptômes tels que la catatonie, l'instabilité affective et la présence d'hallucinations alors qu'un sous fonctionnement du SNM pourrait être plutôt associé aux symptômes négatifs, aux difficultés de cognition sociales et à une difficulté dans la gestion de soi (Mehta, Thirthalli, Aneelraj, et al., 2014). Considérant ce corpus, plusieurs avenues de recherche peuvent être proposées afin de raffiner notre compréhension de l'action du BDNF dans la schizophrénie. Tout d'abord, il serait intéressant de déterminer, chez les individus présentant un diagnostic de schizophrénie, l'impact du polymorphisme Val66Met sur le fonctionnement du SNM et sur les symptômes possiblement associés à un hypofonctionnement du système tel que les difficultés de cognition sociale, les symptômes négatifs et les difficultés de gestion de soi. Ces études permettront certainement de raffiner notre compréhension de la schizophrénie et de ses phénotypes intermédiaires. De plus, l'hypothèse voulant qu'une sous-catégorie de patients puisse également présenter une suractivation du SNM soulève l'intéressante question des facteurs génétiques pouvant médier cette suractivation. L'étude de ces facteurs chez les patients, mais aussi chez leurs proches (Lavoie, Jackson, Godmaire-Duhaime, Lacroix, & Achim, 2014; Lavoie, Lacroix, Godmaire-Duhaime, Jackson, & Achim, 2013) pourrait possiblement enrichir notre compréhension de la facilitation motrice et des facteurs génétiques permettant de faciliter son développement.

Limites de la thèse et perspectives de recherche futures

Certains facteurs limitent la portée des conclusions présentée dans la présente thèse. Par exemple, les observations rapportées demeurent préliminaires et devront être reproduites par d'autres études afin de consolider la validité des conclusions. Notons toutefois que bien que les études présentées aient été effectuées avec des échantillons de petite taille, la validité des conclusions rapportées ne devrait pas en être affectée substantiellement. Ainsi, la taille de l'échantillon utilisé dans l'Article 1 est comparable à celui de la plupart des études portant sur l'étude de la facilitation motrice en TMS (Catmur et al., 2008; Catmur et al., 2011; Catmur et al., 2007) et représente un échantillon suffisant

pour permettre un échantillonnage représentatif. De plus, l'utilisation de critères statistiques visant à diminuer l'impact des données extrêmes permet également d'ajouter une confiance en la validité de l'échantillon utilisé. Toutefois, comme il n'est pas possible de se prémunir contre la possibilité d'une erreur de type 1 (c.-à-d., rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie), d'autres études, et possiblement une approche méta-analytique, seront nécessaires afin de confirmer la validité des conclusions. De plus, la taille de l'échantillon utilisé dans l'Article 2 correspond également à un échantillon suffisant afin d'effectuer les analyses rapportées, mais demeure un échantillon restreint. Ainsi, la reproduction de ces résultats dans des échantillons indépendants et plus volumineux apparaît souhaitable afin d'établir plus solidement la validité des conclusions. La reproduction des résultats paraît particulièrement importante puisqu'en génétique comportementale les facteurs génétiques présentent généralement des effets de petite taille étant susceptibles d'être influencés par plusieurs facteurs confondants.

Le contrôle statistique des multiples facteurs génétiques influençant l'empathie autorapportée apparaît également une considération importante afin de préciser la validité des résultats obtenus. L'utilisation de covariables dans l'Article 2 a permis de contrôler pour l'influence simultanée de polymorphismes de l'*OXTR*, mais ne permet pas de contrôler pour l'ensemble des facteurs génétiques ayant été préalablement associé à l'empathie, ce qui limite la portée des conclusions. Ainsi, l'utilisation de plus grands échantillons pourrait permettre d'étudier plus précisément les facteurs génétiques contribuant à l'empathie autorapportée en considérant l'influence unique de certains facteurs génétiques en utilisant une approche avec covariance. L'utilisation de plus grands échantillons paraît également souhaitable afin d'étudier les influences simultanées de plusieurs facteurs génétiques afin de prédire les scores d'empathie. Cette approche permettrait notamment de considérer les interactions gène-gène, des interactions jusqu'à présent peu étudiées dans cette littérature.

La validité des conclusions rapportées pourrait également être consolidée par l'utilisation de plus d'une technique de neuroimagerie. Par exemple, l'utilisation de l'IRMf permettrait d'observer l'effet du polymorphisme plus directement sur l'activité des structures classiquement impliquées dans le SNM, à savoir l'IFG et l'IPL. En effet, tel que discuté précédemment, la stimulation transcranienne de M1 lors de l'observation d'actions permet d'étudier indirectement l'activité du SNM via son influence sur le cortex moteur primaire. Ainsi, une approche par IRMf permettrait d'évaluer plus directement l'effet

du polymorphisme sur la réponse du SNM et permettrait de consolider la validité des conclusions. Une approche par IRMf multivariée serait probablement souhaitable afin d'étudier la sensibilité des représentations motrices telle qu'étudiée dans la présente thèse. En effet, les approches par régions d'intérêt ne permettraient probablement pas d'offrir une résolution suffisante pour étudier la sensibilité des représentations motrices telle que décrite en TMS et pourraient donc s'avérer trop peu sensibles pour déceler l'effet du polymorphisme. De plus, l'utilisation de techniques présentant une bonne résolution temporelle telles que l'EEG et la MEG permettrait l'étude dynamique de l'activité neuronale lors de l'apprentissage associatif. En effet, les résultats de l'Article 1 indiquent un effet du polymorphisme Val66Met sur la diminution des temps de réponse lors de la tâche d'apprentissage visuomoteur, mais ne permettent pas de préciser la nature des changements opérés sur le plan de l'activité du SNM. Ainsi, l'utilisation de l'EEG et de la MEG permettrait de documenter les modifications d'activité associées à l'apprentissage au sein du SNM. Ces modifications pourraient potentiellement s'observer au niveau de la synchronie des rythmes gamma entre les régions pariétale et frontale du SNM (Miltner, Braun, Arnold, Witte, & Taub, 1999) puisque les résultats de la présente thèse ne permettent pas de statuer directement sur la nature des changements permettant de soutenir la différence de groupe observée.

D'autre part, la contribution scientifique effectuée par la description de l'approche psychophysique proposée dans l'Article 3 demeure limitée puisque la validité de cette approche demeure hypothétique. Ainsi, cette contribution demeure limitée puisqu'elle ne permet pas d'offrir de résultats empiriques supportant l'utilisation de cette approche. Notons toutefois que cet article visait à susciter une réflexion sur l'approche actuelle, ses limites et les approches alternatives. Bien que des études futures seront nécessaires afin de déterminer l'utilité d'une approche psychophysique, cet article permet toutefois d'introduire cette démarche à un domaine de recherche ayant été dominé par l'imagerie fonctionnelle et qui pourrait bénéficier des avancées effectuées dans le domaine de la psychophysique.

Conclusions

Les résultats de la présente thèse présentent les premiers indices suggérant l'influence d'un facteur génétique précis sur l'apprentissage et le fonctionnement du système des neurones miroirs. Plus particulièrement, ce facteur génétique semble influencer l'apprentissage associatif et pourrait ainsi contribuer à la configuration de la sensibilité à l'observation d'actions dans le SNM. L'influence de ce facteur génétique a également été observée sur le plan de l'empathie autorapportée, un phénotype fréquemment associé au fonctionnement du système des neurones miroirs. Le prochain défi sur le plan de la recherche fondamentale sera de déterminer la validité de ces conclusions en permettant une reproduction des résultats dans un plus grand échantillon et en utilisant des techniques d'imagerie permettant d'offrir une autre perspective de l'activité du SNM. De plus, l'étude des interactions gène-gène et gène-environnement permettra de déterminer encore plus finement le mécanisme d'actions de ce polymorphisme. Plus particulièrement, les interactions avec le système GABAergique apparaissent importantes à étudier en raison de l'étroite association entre ces deux systèmes dans les systèmes visuels et moteurs.

Les résultats de la présente thèse représentent une avancée significative pour l'étude de l'empathie et de plusieurs psychopathologies ayant été associée à la fois au SNM et à des difficultés sur le plan de la cognition sociale. Plus particulièrement, en plus de contribuer à notre compréhension théorique de l'étiologie des psychopathologies, l'étude des facteurs génétiques associés à diverses psychopathologies permet d'identifier des cibles de traitement potentielles. Ainsi, bien que les résultats présentés dans la présente thèse n'ont pas directement une portée clinique, il est possible d'envisager, par exemple, un traitement visant le *BDNF* par neurostimulation ou par voie pharmacologique afin d'agir sur la configuration du SNM. Notamment, plusieurs interventions, dont la stimulation cérébrale (Fritsch et al., 2010) et l'activité physique (Kim et al., 2014) ont été associées à des modulations de l'activité du *BDNF* et pourraient être considérées comme des composantes d'un traitement multimodal.

Bien que de nombreuses questions demeurent quant au développement et au fonctionnement du système des neurones miroirs, les observations empiriques fournies dans la présente thèse permettent d'avancer notre compréhension de la finesse des mécanismes cérébraux soutenant notre capacité à comprendre les pensées et sentiments d'autrui. Les efforts scientifiques soutenus par les études futures permettront de raffiner notre compréhension des facteurs génétiques influençant le

système des neurones miroirs et permettront peut-être de contrer les conséquences délétères du dysfonctionnement de ce système.

Bibliographie

- Achim, A. M., Guitton, M., Jackson, P. L., Boutin, A., & Monetta, L. (2013). On what ground do we mentalize? Characteristics of current tasks and sources of information that contribute to mentalizing judgments. *Psychological Assessment, 25*(1), 117-126. doi: 10.1037/a0029137
- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual Review of Psychology, 60*, 693-716.
- Aglioti, S. M., Cesari, P., Romani, M., & Urgesi, C. (2008). Action anticipation and motor resonance in elite basketball players. *Nature neuroscience, 11*(9), 1109-1116.
- Ahmed, A. O., Mantini, A. M., Fridberg, D. J., & Buckley, P. F. (2015). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research, 226*(1), 1-13.
- Avenanti, A., Buetti, D., Galati, G., & Aglioti, S. M. (2005). Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nature neuroscience, 8*(7), 955-960.
- Baird, A. D., Scheffer, I. E., & Wilson, S. J. (2011). Mirror neuron system involvement in empathy: a critical look at the evidence. *Social neuroscience, 6*(4), 327-335.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition, 21*(1), 37-46.
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 34*(2), 163-175.
- 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. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42*(2), 241-251.
- Bergman, Y., & Cedar, H. (2013). DNA methylation dynamics in health and disease. *Nat Struct Mol Biol, 20*(3), 274-281.

- Boccia, M., Petrusz, P., Suzuki, K., Marson, L., & Pedersen, C. (2013). Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience*, 253, 155-164.
- Boulle, F., Van den Hove, D., Jakob, S., Rutten, B., Hamon, M., Van Os, J., . . . Kenis, G. (2012). Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 584-596.
- Braat, S., & Kooy, R. F. (2015). The GABAA Receptor as a Therapeutic Target for Neurodevelopmental Disorders. *Neuron*, 86(5), 1119-1130.
- Bramham, C. R., & Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Progress in neurobiology*, 76(2), 99-125.
- Brass, M., & Heyes, C. (2005). Imitation: is cognitive neuroscience solving the correspondence problem? *Trends in cognitive sciences*, 9(10), 489-495.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., . . . Freund, H. J. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 13(2), 400-404.
- Buccino, G., Vogt, S., Ritzl, A., Fink, G. R., Zilles, K., Freund, H.-J., & Rizzolatti, G. (2004). Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study. *Neuron*, 42(2), 323-334.
- Byrne, R. W., & Bates, L. A. (2007). Sociality, evolution and cognition. *Current Biology*, 17(16), R714-723.
- Call, J., & Tomasello, M. (2008). Does the chimpanzee have a theory of mind? 30 years later. *Trends in cognitive sciences*, 12(5), 187-192.
- Calvo-Merino, B., Glaser, D. E., Grèzes, J., Passingham, R. E., & Haggard, P. (2005). Action observation and acquired motor skills: an FMRI study with expert dancers. *Cerebral cortex*, 15(8), 1243-1249.
- Carlson, J. M., Cha, J., Harmon-Jones, E., Mujica-Parodi, L. R., & Hajcak, G. (2014). Influence of the BDNF Genotype on Amygdalo-Prefrontal White Matter Microstructure is Linked to Nonconscious Attention Bias to Threat. *Cerebral cortex*, 24(9), 2249-2257.
- Carrington, S. J., & Bailey, A. J. (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human brain mapping*, 30(8), 2313-2335.

- Catmur, C., Gillmeister, H., Bird, G., Liepelt, R., Brass, M., & Heyes, C. (2008). Through the looking glass: Counter-mirror activation following incompatible sensorimotor learning. *European Journal of Neuroscience*, 28(6), 1208-1215.
- Catmur, C., Mars, R. B., Rushworth, M. F., & Heyes, C. (2011). Making mirrors: premotor cortex stimulation enhances mirror and counter-mirror motor facilitation. *Journal of cognitive neuroscience*, 23(9), 2352-2362.
- Catmur, C., Walsh, V., & Heyes, C. (2007). Sensorimotor learning configures the human mirror system. *Current Biology*, 17(17), 1527-1531.
- Chaminade, T., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2005). An fMRI study of imitation: action representation and body schema. *Neuropsychologia*, 43(1), 115-127.
- Chao, M. V. (2003). Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(4), 299-309.
- Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., . . . Rothwell, J. C. (2008). A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *Journal of Physiology*, 586(Pt 23), 5717-5725.
- Chen, C.-H., Huang, C.-C., Cheng, M.-C., Chiu, Y.-N., Tsai, W.-C., Wu, Y.-Y., . . . Gau, S. S.-F. (2014). Genetic analysis of GABRB3 as a candidate gene of autism spectrum disorders. *Molecular autism*, 5(1), 36.
- Chen, Z.-Y., Ieraci, A., Teng, H., Dall, H., Meng, C.-X., Herrera, D. G., . . . Lee, F. S. (2005). Sortilin controls intracellular sorting of brain-derived neurotrophic factor to the regulated secretory pathway. *The Journal of neuroscience*, 25(26), 6156-6166.
- Chen, Z.-Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C.-J., . . . McEwen, B. S. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, 314(5796), 140-143.
- Chen, Z.-Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C.-X., Teng, K. K., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2004). Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF)(Met66) alters the intracellular trafficking and activity-

- dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *The Journal of neuroscience*, 24(18), 4401-4411.
- Christ, C. C., Carlo, G., & Stoltenberg, S. F. (2015). Oxytocin Receptor (OXTR) Single Nucleotide Polymorphisms Indirectly Predict Prosocial Behavior Through Perspective Taking and Empathic Concern. *Journal of Personality*.
- Cochin, S., Barthelemy, C., Lejeune, B., Roux, S., & Martineau, J. (1998). Perception of motion and qEEG activity in human adults. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 107(4), 287-295.
- Cochin, S., Barthelemy, C., Roux, S., & Martineau, J. (1999). Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography. *European Journal of Neuroscience*, 11(5), 1839-1842.
- Cohen-Seat, G., Gastaut, H., Faure, J., & Heuyer, G. (1954). Etudes expérimentales de l'activité nerveuse pendant la projection cinématographique. *Rev. Int. Filmologie*, 5, 7-64.
- Cook, R., Bird, G., Catmur, C., Press, C., & Heyes, C. (2014). Mirror neurons: from origin to function. *Behavioral and Brain Sciences*, 37(2), 177-192.
- D'Addario, C., Dell'Osso, B., Galimberti, D., Palazzo, M. C., Benatti, B., Di Francesco, A., . . . Maccarrone, M. (2013). Epigenetic modulation of BDNF gene in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 73(2), e6-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.07.009
- Darwin, C. (1859). On the origins of species by means of natural selection. *London: Murray*, 247.
- Darwin, C. (1871). *The descent of man, and selection in relation to sex*. New York,: D. Appleton and company.
- Davis, M. C., Horan, W. P., Nurmi, E. L., Rizzo, S., Li, W., Sugar, C. A., & Green, M. F. (2014). Associations between oxytocin receptor genotypes and social cognitive performance in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 159(2-3), 353-357.
- Davis, M. H. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 85.
- Davis, M. H. (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of personality and social psychology*, 44(1), 113.

- Dawkins, R. (1976). *The selfish gene*. Oxford University Press, 1, 976.
- de Beer, G. (1964). Mendel, Darwin, and Fisher (1865-1965). *Notes and Records of the Royal Society of London*, 192-226.
- de Vignemont, F., & Singer, T. (2006). The empathic brain: how, when and why? *Trends in cognitive sciences*, 10(10), 435-441.
- de Waal, F. B. (2008). Putting the altruism back into altruism: the evolution of empathy. *Annual Review of Psychology*, 59, 279-300.
- Decety, J., Chaminade, T., Grezes, J., & Meltzoff, A. (2002). A PET exploration of the neural mechanisms involved in reciprocal imitation. *Neuroimage*, 15(1), 265-272.
- Decety, J., & Jackson, P. L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 3(2), 71-100.
- Decety, J., & Jackson, P. L. (2006). A social-neuroscience perspective on empathy. *Current directions in psychological science*, 15(2), 54-58.
- di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental brain research*, 91(1), 176-180.
- Dincheva, I., Glatt, C. E., & Lee, F. S. (2012). Impact of the BDNF Val66Met polymorphism on cognition: implications for behavioral genetics. *Neuroscientist*, 18(5), 439-451.
- Donaldson, Z. R., & Young, L. J. (2008). Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, 322(5903), 900-904.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., . . . Dean, M. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257-269.
- Enticott, P. G., Hoy, K. E., Herring, S. E., Johnston, P. J., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2008). Reduced motor facilitation during action observation in schizophrenia: a mirror neuron deficit? *Schizophrenia research*, 102(1-3), 116-121.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., & Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation: a

- magnetic stimulation study. *Journal of neurophysiology*, 73(6), 2608-2611.
- Fan, Y., Duncan, N. W., de Greck, M., & Northoff, G. (2011). Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 903-911.
- Fecteau, S., Pascual-Leone, A., & Théoret, H. (2008). Psychopathy and the mirror neuron system: preliminary findings from a non-psychiatric sample. *Psychiatry Research*, 160(2), 137-144.
- Ferrari, P. F., Tramacere, A., Simpson, E. A., & Iriki, A. (2013). Mirror neurons through the lens of epigenetics. *Trends in cognitive sciences*, 17(9), 450-457.
- Ferrari, P. F., Visalberghi, E., Paukner, A., Fogassi, L., Ruggiero, A., & Suomi, S. J. (2006). Neonatal imitation in rhesus macaques. *PLoS Biology*, 4(9), e302.
- Figurov, A., Pozzo-Miller, L. D., Olafsson, P., Wang, T., & Lu, B. (1996). Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature*, 381(6584), 706-709.
- Frielingsdorf, H., Bath, K. G., Soliman, F., Difede, J., Casey, B. J., & Lee, F. S. (2010). Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met endophenotypes: implications for posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1208, 150-157.
- Frith, U. (1989). *Autism: Explaining the enigma*.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct Current Stimulation Promotes BDNF-Dependent Synaptic Plasticity: Potential Implications for Motor Learning. *Neuron*, 66(2), 198-204.
- Fuchikami, M., Morinobu, S., Segawa, M., Okamoto, Y., Yamawaki, S., Ozaki, N., . . . Terao, T. (2011). DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PloS one*, 6(8), e23881. doi: 10.1371/journal.pone.0023881
- Furman, D. J., Chen, M. C., & Gotlib, I. H. (2011). Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. *Psychoneuroendocrinology*, 36(6), 891-897. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.12.004
- Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in cognitive sciences*, 7(2), 77-83.

- Gallese, V., Rochat, M., Cossu, G., & Sinigaglia, C. (2009). Motor cognition and its role in the phylogeny and ontogeny of action understanding. *Developmental Psychology, 45*(1), 103-113.
- Galton, F. (1865). Hereditary talent and character. *Macmillan's Magazine, 12*(157-166), 318-327.
- Gamer, M., Zurowski, B., & Büchel, C. (2010). Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 107*(20), 9400-9405.
- Gao, M., Maynard, K. R., Chokshi, V., Song, L., Jacobs, C., Wang, H., . . . Lee, H. K. (2014). Rebound potentiation of inhibition in juvenile visual cortex requires vision-induced BDNF expression. *The Journal of neuroscience, 34*(32), 10770-10779.
- Gastaut, H. J., & Bert, J. (1954). EEG changes during cinematographic presentation (Moving picture activation of the EEG). *Electroencephalography and clinical neurophysiology, 6*, 433-444.
- Gazzola, V., Aziz-Zadeh, L., & Keysers, C. (2006). Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Current Biology, 16*(18), 1824-1829.
- Gerstein, M. B., Bruce, C., Rozowsky, J. S., Zheng, D., Du, J., Korbel, J. O., . . . Snyder, M. (2007). What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition. *Genome research, 17*(6), 669-681.
- Goldberg, T. E., & Weinberger, D. R. (2009). *The genetics of cognitive neuroscience* T. E. Goldberg & D. R. Weinberger (Eds.), *Issues in clinical and cognitive neuropsychology*.
- Gong, P., Liu, J., Li, S., & Zhou, X. (2013). Dopamine beta-hydroxylase gene modulates individuals' empathic ability. *Social cognitive and affective neuroscience, nst122*.
- Gonzalez-Liencre, C., Shamay-Tsoory, S. G., & Brune, M. (2013). Towards a neuroscience of empathy: ontogeny, phylogeny, brain mechanisms, context and psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 37*(8), 1537-1548.
- Green, D. M., & Swets, J. A. (1966). *Signal Detection Theory and Psychophysics*: John Wiley and Sons.
- Greenberg, M. E., Xu, B., Lu, B., & Hempstead, B. L. (2009). New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *The Journal of neuroscience, 29*(41), 12764-12767.
- Guzman, Y. F., Tronson, N. C., Jovasevic, V., Sato, K., Guedea, A. L., Mizukami, H., . . . Radulovic, J. (2013).

- Fear-enhancing effects of septal oxytocin receptors. *Nature neuroscience*, 16(9), 1185-1187.
- Hajcak, G., Castille, C., Olvet, D., Dunning, J., Roohi, J., & Hatchwell, E. (2009). Genetic variation in brain-derived neurotrophic factor and human fear conditioning. *Genes, Brain and Behavior*, 8(1), 80-85.
- Hamilton, W. D. (1964). The genetical evolution of social behaviour. I. *Journal of Theoretical Biology*, 7(1), 1-16.
- Hardy, J., & Singleton, A. (2009). Genomewide association studies and human disease. *New England Journal of Medicine*, 360(17), 1759-1768.
- Hari, R., Forss, N., Avikainen, S., Kirveskari, E., Salenius, S., & Rizzolatti, G. (1998). Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(25), 15061-15065.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., . . . Weinberger, D. R. (2002). Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala. *Science*, 297(5580), 400-403.
- Harrisberger, F., Smieskova, R., Schmidt, A., Lenz, C., Walter, A., Wittfeld, K., . . . Borgwardt, S. (2015). BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 107-118.
- Haslinger, B., Erhard, P., Altenmüller, E., Schroeder, U., Boecker, H., & Ceballos-Baumann, A. O. (2005). Transmodal sensorimotor networks during action observation in professional pianists. *Journal of cognitive neuroscience*, 17(2), 282-293.
- Haxby, J. V., Gobbini, M. I., Furey, M. L., Ishai, A., Schouten, J. L., & Pietrini, P. (2001). Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*, 293(5539), 2425-2430.
- Héту, S., Gagne, M., Jackson, P., & Mercier, C. (2010). Variability in the effector-specific pattern of motor facilitation during the observation of everyday actions: implications for the clinical use of action observation. *Neuroscience*, 170(2), 589-598.

- Heyes, C. (2001). Causes and consequences of imitation. *Trends in cognitive sciences*, 5(6), 253-261.
- Heyes, C. (2010). Where do mirror neurons come from? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(4), 575-583.
- Hosang, G. M., Shiles, C., Tansey, K. E., McGuffin, P., & Uher, R. (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medecine*, 12, 7.
- Huang, Z. J., Kirkwood, A., Pizzorusso, T., Porciatti, V., Morales, B., Bear, M. F., . . . Tonegawa, S. (1999). BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*, 98(6), 739-755.
- Huang, Z. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual review of neuroscience*, 24, 677.
- Hurlemann, R., & Scheele, D. (sous-presse). Dissecting the role of oxytocin in the formation and loss of social relationships. *Biological Psychiatry*(0).
- Iacoboni, M. (2009). Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annual Review of Psychology*, 60, 653-670.
- Iacoboni, M., & Dapretto, M. (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(12), 942-951.
- Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 286(5449), 2526-2528.
- Ikegame, T., Bundo, M., Sunaga, F., Asai, T., Nishimura, F., Yoshikawa, A., . . . Iwamoto, K. (2013). DNA methylation analysis of BDNF gene promoters in peripheral blood cells of schizophrenia patients. *Neurosci Res*, 77(4), 208-214. doi: 10.1016/j.neures.2013.08.004
- Inoue, H., Yamasue, H., Tochigi, M., Abe, O., Liu, X., Kawamura, Y., . . . Kasai, K. (2010). Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. *Biological Psychiatry*, 68(11), 1066-1072.
- Jackson, P. L., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2005). How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *Neuroimage*, 24(3), 771-779.

- James, W. (1890). *The principles of psychology*: New York: Dover.
- Jiang, B., Huang, Z. J., Morales, B., & Kirkwood, A. (2005). Maturation of GABAergic transmission and the timing of plasticity in visual cortex. *Brain Research Reviews*, *50*(1), 126-133.
- Joundi, R. A., Lopez-Alonso, V., Lago, A., Brittain, J.-S., Fernandez-del-Olmo, M., Gomez-Garre, P., . . . Brown, P. (2012). The effect of BDNF val66met polymorphism on visuomotor adaptation. *Experimental brain research*, *223*(1), 43-50.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of neuroscience*, *17*(11), 4302-4311.
- Keysers, C., & Perrett, D. I. (2004). Demystifying social cognition: a Hebbian perspective. *Trends in cognitive sciences*, *8*(11), 501-507.
- Kilner, J., & Frith, C. (2007). A possible role for primary motor cortex during action observation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(21), 8683-8684.
- Kim, H.-j., Song, B.-k., So, B., Lee, O., Song, W., & Kim, Y. (2014). Increase of circulating BDNF levels and its relation to improvement of physical fitness following 12 weeks of combined exercise in chronic patients with schizophrenia: A pilot study. *Psychiatry Research*, *220*(3), 792-796.
- Kleim, J. A., Chan, S., Pringle, E., Schallert, K., Procaccio, V., Jimenez, R., & Cramer, S. C. (2006). BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nature neuroscience*, *9*(6), 735-737.
- Kogan, A., Saslow, L. R., Impett, E. A., Oveis, C., Keltner, D., & Rodrigues Saturn, S. (2011). Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression of the prosocial disposition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(48), 19189-19192.
- Kordi-Tamandani, D. M., Sahranavard, R., & Torkamanzehi, A. (2012). DNA methylation and expression profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and dopamine transporter (DAT1) genes in patients with schizophrenia. *Mol Biol Rep*, *39*(12), 10889-10893. doi: 10.1007/s11033-012-1986-0
- Koski, L., Wohlschläger, A., Bekkering, H., Woods, R. P., Dubeau, M.-C., Mazziotto, J. C., & Iacoboni, M. (2002). Modulation of motor and premotor activity during imitation of target-directed actions. *Cerebral*

cortex, 12(8), 847-855.

- Kundakovic, M., Gudsruk, K., Herbstman, J. B., Tang, D., Perera, F. P., & Champagne, F. A. (2014). DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201408355.
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage*, 54(3), 2492-2502.
- Langford, D. J., Crager, S. E., Shehzad, Z., Smith, S. B., Sotocinal, S. G., Levenstadt, J. S., . . . Mogil, J. S. (2006). Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science*, 312(5782), 1967-1970.
- Lau, J. Y., Goldman, D., Buzas, B., Hodgkinson, C., Leibenluft, E., Nelson, E., . . . Ernst, M. (2010). BDNF gene polymorphism (Val66Met) predicts amygdala and anterior hippocampus responses to emotional faces in anxious and depressed adolescents. *Neuroimage*, 53(3), 952-961.
- Laursen, H. R., Siebner, H. R., Haren, T., Madsen, K., Groenlund, R., Hulme, O., & Henningsson, S. (2014). Variation in the oxytocin receptor gene is associated with behavioral and neural correlates of empathic accuracy. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8.
- Lavoie, M.-A., Jackson, P. L., Godmaire-Duhaime, F., Lacroix, J. B., & Achim, A. M. (2014). Performance in multiple domains of social cognition in parents of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 220(1), 118-124.
- Lavoie, M.-A., Lacroix, J. B., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P. L., & Achim, A. M. (2013). Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research*, 209(2), 129-135.
- Lee, J. S., Chun, J. W., Yoon, S. Y., Park, H.-J., & Kim, J.-J. (2014). Involvement of the mirror neuron system in blunted affect in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 152(1), 268-274.
- Lepage, J. F., Lortie, M., Taschereau-Dumouchel, V., & Théoret, H. (2009). Validation of French-Canadian versions of the Empathy Quotient and Autism Spectrum Quotient. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*, 41(4), 272.
- Lepage, J. F., & Theoret, H. (2007). The mirror neuron system: grasping others' actions from birth?

Developmental Science, 10(5), 513-523.

- Lepage, J. F., Tremblay, S., & Théoret, H. (2010). Early non-specific modulation of corticospinal excitability during action observation. *European Journal of Neuroscience*, 31(5), 931-937.
- Levelt, C. N., & Hubener, M. (2012). Critical-period plasticity in the visual cortex. *Annual review of neuroscience*, 35, 309-330.
- Liu, B. H., Li, Y. T., Ma, W. P., Pan, C. J., Zhang, L. I., & Tao, H. W. (2011). Broad inhibition sharpens orientation selectivity by expanding input dynamic range in mouse simple cells. *Neuron*, 71(3), 542-554.
- Liu, I. Y., Lyons, W. E., Mamounas, L. A., & Thompson, R. F. (2004). Brain-derived neurotrophic factor plays a critical role in contextual fear conditioning. *The Journal of neuroscience*, 24(36), 7958-7963.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150-157.
- Lonsdorf, T. B., Weike, A. I., Golkar, A., Schalling, M., Hamm, A. O., & Öhman, A. (2010). Amygdala-dependent fear conditioning in humans is modulated by the BDNFval66met polymorphism. *Behavioral neuroscience*, 124(1), 9.
- LoParo, D., & Waldman, I. D. (2015). The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 20(5), 640-646.
- Loth, E., Poline, J. B., Thyreau, B., Jia, T., Tao, C., Lourdasamy, A., . . . Schumann, G. (2014). Oxytocin receptor genotype modulates ventral striatal activity to social cues and response to stressful life events. *Biological Psychiatry*, 76(5), 367-376.
- Luo, S., Li, B., Ma, Y., Zhang, W., Rao, Y., & Han, S. (2015). Oxytocin receptor gene and racial ingroup bias in empathy-related brain activity. *Neuroimage*, 110, 22-31.
- Ma, D. Q., Whitehead, P. L., Menold, M. M., Martin, E. R., Ashley-Koch, A. E., Mei, H., . . . Pericak-Vance, M. A. (2005). Identification of Significant Association and Gene-Gene Interaction of GABA Receptor Subunit Genes in Autism. *The American Journal of Human Genetics*, 77(3), 377-388.

- McAllister, A. K., Katz, L. C., & Lo, D. C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annual review of neuroscience*, 22(1), 295-318.
- McHughen, S. A., Pearson-Fuhrhop, K., Ngo, V. K., & Cramer, S. C. (2011). Intense training overcomes effects of the val66met BDNF polymorphism on short-term plasticity. *Experimental brain research*, 213(4), 415-422.
- McHughen, S. A., Rodriguez, P. F., Kleim, J. A., Kleim, E. D., Crespo, L. M., Procaccio, V., & Cramer, S. C. (2010). BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cerebral cortex*, 20(5), 1254-1262.
- Mehta, U. M., Thirthalli, J., Aneelraj, D., Jadhav, P., Gangadhar, B. N., & Keshavan, M. S. (2014). Mirror neuron dysfunction in schizophrenia and its functional implications: a systematic review. *Schizophr Res*, 160(1-3), 9-19.
- Mehta, U. M., Thirthalli, J., Basavaraju, R., Gangadhar, B. N., & Pascual-Leone, A. (2014). Reduced mirror neuron activity in schizophrenia and its association with theory of mind deficits: evidence from a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophrenia Bulletin*, 40(5), 1083-1094.
- Melchers, M., Montag, C., Felten, A., & Reuter, M. (2015). The oxytocin receptor gene and social perception. *Social neuroscience*, 10(4), 345-353.
- Melchers, M., Montag, C., Markett, S., & Reuter, M. (2015). Assessment of empathy via self-report and behavioural paradigms: data on convergent and discriminant validity. *Cognitive Neuropsychiatry*, 20(2), 157-171.
- Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., & Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(9), 524-538.
- Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 7(10), 818-827.
- Mill, J., Tang, T., Kaminsky, Z., Khare, T., Yazdanpanah, S., Bouchard, L., . . . Petronis, A. (2008). Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Am J Hum Genet*, 82(3), 696-711. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.01.008

- Miltner, W. H., Braun, C., Arnold, M., Witte, H., & Taub, E. (1999). Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature*, 397(6718), 434-436.
- Mitchelmore, C., & Gede, L. (2014). Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *brain research*, 1586, 162-172.
- Mitra, S., Nizamie, S. H., Goyal, N., & Tikka, S. K. (2014). Unchanging mirror neuron activity in schizophrenia patients over 4 weeks of treatment: evidence from a 192 channel quantitative electroencephalography study. *Biological Psychiatry*, 76(6), e13-14.
- Molenberghs, P., Hayward, L., Mattingley, J. B., & Cunnington, R. (2012). Activation patterns during action observation are modulated by context in mirror system areas. *Neuroimage*, 59(1), 608-615.
- Montag, C., Brockmann, E.-M., Lehmann, A., Müller, D. J., Rujescu, D., & Gallinat, J. (2012). Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated 'empathic concern' in schizophrenia. *PloS one*, 7(12), e51882.
- Montag, C., Heinz, A., Kunz, D., & Gallinat, J. (2007). Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 92(1), 85-89.
- Montag, C., Reuter, M., Newport, B., Elger, C., & Weber, B. (2008). The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage*, 42(4), 1554-1559.
- Mühlberger, A., Andreatta, M., Ewald, H., Glotzbach-Schoon, E., Tröger, C., Baumann, C., . . . Pauli, P. (2014). The BDNF Val66Met polymorphism modulates the generalization of cued fear responses to a novel context. *Neuropsychopharmacology*, 39(5), 1187-1195.
- Munafò, M. R., Brown, S. M., & Hariri, A. R. (2008). Serotonin Transporter (5-HTTLPR) Genotype and Amygdala Activation: A Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 63(9), 852-857.
- Muthukumaraswamy, S. D., & Johnson, B. W. (2004). Primary motor cortex activation during action observation revealed by wavelet analysis of the EEG. *Clinical Neurophysiology*, 115(8), 1760-1766.
- Naish, K. R., Houston-Price, C., Bremner, A. J., & Holmes, N. P. (2014). Effects of action observation on corticospinal excitability: Muscle specificity, direction, and timing of the mirror response.

- Neuropsychologia*, 64C, 331-348.
- Nishitani, N., & Hari, R. (2000). Temporal dynamics of cortical representation for action. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(2), 913-918.
- Nishitani, N., & Hari, R. (2002). Viewing lip forms: cortical dynamics. *Neuron*, 36(6), 1211-1220.
- Notaras, M., Hill, R., & van den Buuse, M. (2015). A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 51, 15-30.
- Oosterhof, N. N., Tipper, S. P., & Downing, P. E. (2012). Viewpoint (in) dependence of action representations: an MVPA study. *Journal of cognitive neuroscience*, 24(4), 975-989.
- Panksepp, J., & Panksepp, J. B. (2013). Toward a cross-species understanding of empathy. *Trends in neurosciences*, 36(8), 489-496.
- Park, K. M., Kim, J. J., Ku, J., Kim, S. Y., Lee, H. R., Kim, S. I., & Yoon, K. J. (2009). Neural basis of attributional style in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 459(1), 35-40.
- Parker, K. J., Garner, J. P., Libove, R. A., Hyde, S. A., Hornbeak, K. B., Carson, D. S., . . . Hardan, A. Y. (2014). Plasma oxytocin concentrations and OXTR polymorphisms predict social impairments in children with and without autism spectrum disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(33), 12258-12263.
- Petroni, A., Baguear, F., & Della-Maggiore, V. (2010). Motor resonance may originate from sensorimotor experience. *Journal of neurophysiology*, 104(4), 1867-1871.
- Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., . . . Weinberger, D. R. (2004). The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *The Journal of neuroscience*, 24(45), 10099-10102.
- Pfeifer, J. H., Iacoboni, M., Mazziotta, J. C., & Dapretto, M. (2008). Mirroring others' emotions relates to empathy and interpersonal competence in children. *Neuroimage*, 39(4), 2076-2085.
- Poo, M.-m. (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(1), 24-32.
- Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior research methods*, 40(3), 879-891.

- Preston, S. D., & de Waal, F. B. (2002). Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behavioral and Brain Sciences*, 25(1), 1-20; discussion 20-71.
- Puglia, M. H., Lillard, T. S., Morris, J. P., & Connelly, J. J. (2015). Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene influences the perception of anger and fear in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(11), 3308-3313. doi: 10.1073/pnas.1422096112
- Quintana, J., Davidson, T., Kovalik, E., Marder, S. R., & Mazziotta, J. C. (2001). A compensatory mirror cortical mechanism for facial affect processing in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 25(6), 915-924.
- Rakofsky, J. J., Ressler, K. J., & Dunlop, B. W. (2012). BDNF function as a potential mediator of bipolar disorder and post-traumatic stress disorder comorbidity. *Molecular Psychiatry*, 17(1), 22-35.
- Ray, M., Dewey, D., Kooistra, L., & Welsh, T. N. (2013). The relationship between the motor system activation during action observation and adaptation in the motor system following repeated action observation. *Human Movement Science*, 32(3), 400-411.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual review of neuroscience*, 27, 169-192.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Matelli, M., Bettinardi, V., Paulesu, E., Perani, D., & Fazio, F. (1996). Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Experimental brain research*, 111(2), 246-252.
- Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2010). The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(4), 264-274.
- Rodrigues, S. M., Saslow, L. R., Garcia, N., John, O. P., & Keltner, D. (2009). Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(50), 21437-21441.
- Rosenkranz, K., & Rothwell, J. C. (2012). Modulation of proprioceptive integration in the motor cortex shapes human motor learning. *The Journal of neuroscience*, 32(26), 9000-9006.
- Roth, T. L., & Sweatt, J. D. (2011). Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *Hormones and Behavior*, 59(3), 315-320.

- Rutishauser, U., Mamelak, A. N., & Adolphs, R. (2015). The primate amygdala in social perception - insights from electrophysiological recordings and stimulation. *Trends Neurosci*, 38(5), 295-306.
- Samson, D., Apperly, I. A., Chiavarino, C., & Humphreys, G. W. (2004). Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nature neuroscience*, 7(5), 499-500.
- Saxe, R., & Kanwisher, N. (2003). People thinking about thinking people: the role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage*, 19(4), 1835-1842.
- Schulte-Ruther, M., Markowitsch, H. J., Fink, G. R., & 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(8), 1354-1372.
- Schultz, J., Friston, K. J., O'Doherty, J., Wolpert, D. M., & Frith, C. D. (2005). Activation in posterior superior temporal sulcus parallels parameter inducing the percept of animacy. *Neuron*, 45(4), 625-635.
- Schultz, W., & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual review of neuroscience*, 23(1), 473-500.
- Schurmann, M., Jarvelainen, J., Avikainen, S., Cannon, T. D., Lonqvist, J., Huttunen, M., & Hari, R. (2007). Manifest disease and motor cortex reactivity in twins discordant for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 191, 178-179.
- Scopinho, A. A., Tavares, R. F., & Correa, F. M. (2009). The medial forebrain bundle mediates cardiovascular responses to electrical stimulation of the medial prefrontal cortex. *Autonomic Neuroscience*, 147(1-2), 38-47.
- Shamay-Tsoory, S. G. (2011). The neural bases for empathy. *Neuroscientist*, 17(1), 18-24.
- Shamay-Tsoory, S. G., Aharon-Peretz, J., & Perry, D. (2009). Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*, 132(Pt 3), 617-627.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., & Iyo, M. (2004). Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 126(1), 122-123.

- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, *303*(5661), 1157-1162.
- Singh, F., Pineda, J., & Cadenhead, K. S. (2011). Association of impaired EEG mu wave suppression, negative symptoms and social functioning in biological motion processing in first episode of psychosis. *Schizophrenia research*, *130*(1-3), 182-186.
- Skuse, D. H., Lori, A., Cubells, J. F., Lee, I., Conneely, K. N., Puura, K., . . . Young, L. J. (2014). Common polymorphism in the oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with human social recognition skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(5), 1987-1992.
- Smith, K. E., Porges, E. C., Norman, G. J., Connelly, J. J., & Decety, J. (2014). Oxytocin receptor gene variation predicts empathic concern and autonomic arousal while perceiving harm to others. *Social neuroscience*, *9*(1), 1-9.
- Soliman, F., Glatt, C. E., Bath, K. G., Levita, L., Jones, R. M., Pattwell, S. S., . . . Casey, B. J. (2010). A Genetic Variant BDNF Polymorphism Alters Extinction Learning in Both Mouse and Human. *Science*, *327*(5967), 863-866.
- Stagg, Charlotte J., Bachtiar, V., & Johansen-Berg, H. (2011). The Role of GABA in Human Motor Learning. *Current Biology*, *21*(6), 480-484.
- Strafella, A. P., & Paus, T. (2000). Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport*, *11*(10), 2289-2292.
- Szatmari, P., Maziade, M., Zwaigenbaum, L., Mérette, C., Roy, M.-A., Joober, R., & Palmour, R. (2007). Informative phenotypes for genetic studies of psychiatric disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *144B*(5), 581-588. doi: 10.1002/ajmg.b.30426
- Taschereau-Dumouchel, V., & Héту, S. (2012). Visuomotor representations within the human primary motor cortex: the elusive markers of visuomotor associative learning. *The Journal of neuroscience*, *32*(3), 759-760.
- Thakkar, K. N., Peterman, J. S., & Park, S. (2014). Altered brain activation during action imitation and observation in schizophrenia: a translational approach to investigating social dysfunction in

- schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 171(5), 539-548.
- Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270(5236), 593-598.
- Torrents-Rodas, D., Fullana, M. A., Arias, B., Bonillo, A., Caseras, X., Andión, O., . . . Torrubia, R. (2012). Acquisition and generalization of fear conditioning are not modulated by the BDNF-val66met polymorphism in humans. *Psychophysiology*, 49(5), 713-719.
- Tost, H., Kolachana, B., Hakimi, S., Lemaitre, H., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., . . . Meyer-Lindenberg, A. (2010). A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(31), 13936-13941.
- Tost, H., Kolachana, B., Verchinski, B. A., Bilek, E., Goldman, A. L., Mattay, V. S., . . . Meyer-Lindenberg, A. (2011). Neurogenetic Effects of OXTR rs2254298 in the Extended Limbic System of Healthy Caucasian Adults. *Biological Psychiatry*, 70(9), e37-e39.
- Tremblay, S., Beaulieu, V., Proulx, S., de Beaumont, L., Marjanska, M., Doyon, J., . . . Theoret, H. (2013). Relationship between transcranial magnetic stimulation measures of intracortical inhibition and spectroscopy measures of GABA and glutamate+glutamine. *Journal of neurophysiology*, 109(5), 1343-1349.
- Tsang, S. Y., Zhong, S., Mei, L., Chen, J., Ng, S.-K., Pun, F. W., . . . Guo, J. (2013). Social cognitive role of schizophrenia candidate gene GABRB2. *PloS one*, 8(4), e62322.
- Uzefovsky, F., Shalev, I., Israel, S., Edelman, S., Raz, Y., Mankuta, D., . . . Ebstein, R. P. (2015). Oxytocin receptor and vasopressin receptor 1a genes are respectively associated with emotional and cognitive empathy. *Hormones and Behavior*, 67, 60-65.
- Vachon-Preseau, E., Martel, M. O., Roy, M., Caron, E., Jackson, P. L., & Rainville, P. (2011). The multilevel organization of vicarious pain responses: effects of pain cues and empathy traits on spinal nociception and acute pain. *Pain*, 152(7), 1525-1531.
- Vachon-Preseau, E., Roy, M., Martel, M. O., Albouy, G., Chen, J., Budell, L., . . . Rainville, P. (2012). Neural

- processing of sensory and emotional-communicative information associated with the perception of vicarious pain. *Neuroimage*, 63(1), 54-62.
- Van Orden, G. C., Pennington, B. F., & Stone, G. O. (2001). What do double dissociations prove? *Cognitive Science*, 25(1), 111-172.
- Vineis, P., Brennan, P., Canzian, F., Ioannidis, J. P., Matullo, G., Ritchie, M., . . . Thompson, J. (2008). Expectations and challenges stemming from genome-wide association studies. *Mutagenesis*, 23(6), 439-444.
- Warrier, V., Baron-Cohen, S., & Chakrabarti, B. (2013). Genetic variation in GABRB3 is associated with Asperger syndrome and multiple endophenotypes relevant to autism. *Molecular autism*, 4(1), 48.
- Weisman, O., Pelphrey, K. A., Leckman, J. F., Feldman, R., Lu, Y., Chong, A., . . . Ebstein, R. P. (2015). The association between 2D:4D ratio and cognitive empathy is contingent on a common polymorphism in the oxytocin receptor gene (OXTR rs53576). *Psychoneuroendocrinology*, 58(0), 23-32.
- Woo, N. H., Teng, H. K., Siao, C.-J., Chiaruttini, C., Pang, P. T., Milner, T. A., . . . Lu, B. (2005). Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nature neuroscience*, 8(8), 1069-1077.
- Wu, N., Li, Z., & Su, Y. (2012). The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *Journal of Affective Disorders*, 138(3), 468-472.
- Young, K. A., Gobrogge, K. L., Liu, Y., & Wang, Z. (2011). The neurobiology of pair bonding: insights from a socially monogamous rodent. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(1), 53-69.
- Young, L. J., & Wang, Z. (2004). The neurobiology of pair bonding. *Nat Neurosci*, 7(10), 1048-1054.
- Yu, H., Wang, Y., Pattwell, S., Jing, D., Liu, T., Zhang, Y., . . . Chen, Z.-Y. (2009). Variant BDNF Val66Met polymorphism affects extinction of conditioned aversive memory. *The Journal of neuroscience*, 29(13), 4056-4064.
- Zaki, J., & Ochsner, K. (2012). The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nature neuroscience*, 15(5), 675-680.

Annexe 1

Tableau résumé des principales études ayant portées sur l'effet des polymorphismes de l'OXTR sur la cognition sociale, la perception social et sur la neuroimagerie de la perception sociale

Polymorphisme de l'OXTR	Étude	Population	Effet sur la cognition sociale	Effet sur la perception sociale	Neuroimagerie
rs53576	Rodrigues et al. (2009)	Adulte	Empathie dispositionnelle (IRI) (AA/GA ↓)	RMET (AA/ GA ↓ précision)	-
	Smith et al. (2014)	Adulte	Préoccupation empathique (IRI) (AA/GA ↓)	Observation de la douleur d'autrui (AA/ GA ↓ réactivité en GSR)	-
	Uzefovsky et al. (2015)	Adulte	Empathie affective (AA/GA ↓)	-	-
	Kogan et al. (2011)	Adulte	Prosocialité (AA/ GA ↓)	-	-
	Wu et al. (2012)	Adulte	Aucun effet sur l'empathie (IRI)	-	-
	Montag et al. (2012)	Adulte schizophrénie	Aucun effet effet sur l'empathie (IRI)	-	-
	Weisman et al. (2015)	Homme adulte	-	RMET (AA/ GA ↓précision)	-
	(Parker et al., 2014)	Enfant Neurotypique et Autiste	-	Reconnaissance des émotions (NEPSY-II) (AG/ GG ↓)	-
	Tost et al. (2010)	Adulte	Tempérament prosocial (AA ↓)	-	Perception d'expressions faciales (AA/ GA ↓ réactivité des amygdales)
	Luo et al. (2015)	Adulte	-	Biais racial intra-groupe dans une tâche d'évaluation de la douleur d'autrui (AA/ GA ↓ du biais)	Perception d'individus du groupe racial exprimant de la douleur (AA/ GA ↓ de l'activité de l'ACC, SMA et ↑ du NAcc)
Laursen et al. (2014)	Femmes adultes	-	Précision dans la perception de la douleur (AA/ GA ↑ précision)	Aucun effet	
rs2254298	Wu et al. (2012)	Adulte	Empathie cognitive et IRI total (AA ↓)	-	-
	Montag et al. (2012)	Adulte schizophrénie	Préoccupation empathique (IRI) (AA/ GA ↑)	-	-

	Inoue et al. (2010)	Adulte	-	-	Le volume des amygdales (AA/ GA ↑ du volume)
	Furman, Chen, and Gotlib (2011)	Jeunes filles âgée de 10 à 15 ans	-	-	Le volume des amygdales (AA/ GA ↑ du volume)
	Tost et al. (2011)	Adulte	-	-	Perception d'expression faciales (AA/ GA ↓ de la désactivation du dACC)
rs2268491	Wu et al. (2012)	Adulte	Empathie cognitive et IRI total (CC ↓)	-	-
rs2268498	Christ et al. (2015)	Adulte	Préoccupation empathique (IRI) (CC/TC ↓)	-	-
	Melchers, Montag, Felten, and Reuter (2015)	Adulte	-	Tâche de perception interpersonnelle (CC ↓)	-
rs237887	Skuse et al. (2014)	Autisme et leur famille rapprochée	-	Mémoire des visages (AA/ GA ↓)	-
	Wu et al. (2012)	Adulte	Prise de perspective (IRI) (AA/GA ↑)	-	-
rs237915	Loth et al. (2014)	Adolescent	Problèmes affectifs (Filles) Problème avec les pairs (Garçons) (CC ↑)		Expression faciale de la colère (CC ↓ activité dans VS)

Abréviations : RMET: Le test Lire l'État d'Esprit dans les Yeux (*Reading the Mind in the Eyes Test*), ACC : Cortex cingulé antérieur, SMA : aire motrice supplémentaire; NAcc : Nucleus accumbens; VS : Striatum ventral; GSR : Ground skin reactivity

Annexe 2

Tableau résumé des principales études en neuroimagerie génétique ayant porté sur la perception des émotions.

Gènes	Polymorphismes	Effet fonctionnel	Tâche
Oxytocin receptor <i>OXTR</i>	rs53576	Amygdales bilatérales; Couplage fonctionnel de l'amygdale et de l'hypothalamus (Tost et al., 2010)	Expressions faciales (Colère et peur)
	rs2254298	Gyrus cingulé antérieur dorsal (dACG); Couplage fonctionnel de l'hypothalamus et de l'amygdale et de l'hypothalamus et du dACG (Tost et al., 2011)	Expressions faciales (Colère et peur)
	CpG site -934	Amygdale gauche, dACC, insula, gyrus fusiforme et sulcus temporal supérieur; Couplage fonctionnel de l'amygdale et d'autres régions impliquées dans la régulation émotionnelles (Puglia et al., 2015)	Expressions faciales (Colère et peur)
Récepteur 1a de l'arginine- vasopressine <i>AVPR1A</i>	Variant microsatellite 5'	Amygdales bilatérales (Meyer- Lindenberg et al., 2008)	Expressions faciales (Colère et peur)
Transporteur de la sérotonine <i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR	Amygdales bilatérales (Munafò et al., 2008)	Voir la méta-analyse de (Munafò et al., 2008)
Tryptophane hydroxylase humaine 2 <i>hTPH2</i>	G(-844)T	Amygdales dorsales bilatérales (Brown et al., 2005)	Expressions faciales (colère et peur)
Autorecepteur 1a de la sérotonine <i>HTR1A</i>	C(-1019)G	Amygdales bilatérales (Fakra et al., 2009)	Expressions faciales (Colère et peur)
Facteur neurotrophique dérivé du cerveau <i>BDNF</i>	Val66Met	Amygdale droite (Montag et al., 2008)	Valence émotionnelle plaisante et déplaisante (IAPS)

			Ligne médiane de l'ACC Tronc cérébral droit Insula gauche Couplage fonctionnel de l'ACC , de l'hippocampe et du gyrus para-hippocampique (Mukherjee et al., 2011)	Expressions faciales (Colère et peur)
Neuropeptide-Y <i>NPY</i>	Haplotype (rs5574; rs5573; rs3037354; rs16139; rs16139; rs17149106)		Amygdala dorsale droite Hippocampe droite (Zhou et al., 2008)	Expressions faciales (Colère et peur)
Récepteur de l'androgène <i>AR</i>	Répétition trinucleotide (CAG)		Amygdala ventrale bilatérale (Manuck et al., 2010)	Expressions faciales (Colère et peur)
Adenylate cyclase 7 <i>ADCY7</i>	rs1064448		Amygdale bilatérale (Joyen- Waldorf, 2012)	Expressions faciales (Colère et peur)
Récepteur adrénergique Alpha-2B <i>ADRA2B</i>	Variant de délétion <i>ADRA2B</i>		Amygdale bilatérale Lobule pariétal inférieur Sulcus temporal supérieur Insula (Rasch et al., 2009)	Valence émotionnelle négative (IAPS) Encodage
Canal calcique, dépendant du voltage, type L, sous-unité alpha 1C <i>CACNA1C</i>	rs1006737		Hippocampes bilatérales (Bigos et al., 2006)	Valence émotionnelle négative (IAPS) Encodage
Catechol-O-methyl transferase <i>COMT</i>	Val158Met		PFC ventrolatéral Gyrus frontal médian Hippocampe gauche Amygdale droite Gyrus fusiforme bilatéral Lobule pariétal inférieur gauche (Smolka et al., 2005)	Valence émotionnelle négative (IAPS)

Abréviations: IAPS: dACG: Gyrus cingulé antérieur dorsal; ACC: Cortex cingulé antérieur; PFC: Cortex pré-frontal International Affective Picture System