

# **CONSTITUTION D'UN REFERENTIEL BASE SUR UNE METHODE D'ANALYSE ET DE RECHERCHE DE L'INTEGRATION DES EMOTIONS (M.A.R.I.E)**

**(MESURE DE LA PERCEPTION VISUELLE DES EMOTIONS FACIALES)**

## **INVESTIGATEUR PRINCIPAL:**

Docteur GRANATO Philippe  
Centre Hospitalier de Valenciennes  
Avenue Desandrouin  
59300 Valenciennes

## **PROMOTEUR DE L'ETUDE :**

Centre Hospitalier de Valenciennes  
Avenue Desandrouins  
59300 Valenciennes

## **LIEU DE RÉALISATION DE L'ÉTUDE**

Centre d'Investigation Clinique  
Pr LIBERSA Christian  
Hôpital Cardiologique  
Bd du Pr. Jules LECLERCQ  
59037 LILLE Cedex

## SOMMAIRE DU DOCUMENT

<b>1- RÉSUMÉ DU PROJET</b>	<b>3</b>
<b>2- JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE</b>	<b>4</b>
2-1 INTRODUCTION	4
2-2 OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ÉTUDE	6
<b>3- PLAN DE L'ESSAI</b>	<b>6</b>
3-1 MÉTHODOLOGIE DE L'ESSAI	6
<b>3-1-1 Lieu de l'essai</b>	<b>6</b>
<b>3-1-2 Déroulement</b>	<b>6</b>
<b>3-1-2-1 Visite de sélection</b>	<b>6</b>
<b>3-1-2-2 Visite d'inclusion</b>	<b>7</b>
3-2 POPULATION ÉTUDIÉE	7
3-2-1 PROCÉDURES D'INCLUSION	7
3-2-2 CRITÈRES D'INCLUSION	7
3-2-3 CRITÈRES DE NON-INCLUSION	8
3-2-4 VIOLATION DES CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION	8
3-3 TAILLE DE LA POPULATION A ÉTUDIER	8
3-4 RANDOMISATION	8
3-5 MATÉRIEL UTILISÉ	9
3-5-1 PRINCIPE	9
3-5-2 STANDARDISATION DES RESULTATS	10
3-5-3 PROCÉDURE	10
<b>4- TRAITEMENTS ASSOCIES</b>	<b>11</b>
<b>5- MÉTHODE D'ANALYSE DE DONNÉES</b>	<b>11</b>
5-1 ANALYSE DES RÉSULTATS	11
<b>6 EXTRAPOLATION DES RÉSULTATS</b>	<b>11</b>
<b>7- ÉVÉNEMENTS INATTENDUS</b>	<b>12</b>
<b>8- ARCHIVAGE DES DONNEES</b>	<b>12</b>
<b>9- BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>12</b>
<b>10- NOTICE D'INFORMATION</b>	<b>14</b>
<b>11- CONSENTEMENT ÉCLAIRE</b>	<b>16</b>
<b>12 CURRICULUM-VITAE DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL</b>	<b>18</b>
<b>13- LES ANNEXES</b>	<b>30</b>
13-1 Annexe N°1	
13-2 Annexe N°2	
13-3 Annexe N°3	
13-4 Annexe N°4	
13-5 Figure N°1	
13-6 Figure N°2	
13-7 Figure N°3	
13-8 Figure N° 4	
13-9 Figure N°5	
13- 10 Table N°1	
13-11 Table N°2	
13-12 Table N°3	

# 1- RÉSUMÉ DU PROJET

## **Justification de l'étude et objectifs**

Le vieillissement de la population entraîne une augmentation du nombre des maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer (MA). Le diagnostic clinique positif de la MA est difficile. La MA semble débiter dans l'hippocampe qui est le siège, pour partie, de la mémoire et des émotions. L'apparition première d'un trouble de la perception visuelle des émotions faciales pourrait constituer un progrès dans le diagnostic positif initial et infra-clinique. Cela permettrait une prise en charge sociale et médicamenteuse plus ciblée des sujets à risque en raison du coût des soins. Le but de ce projet est d'étalonner le premier outil de mesures chiffrées de la perception visuelle des émotions faciales afin de constituer un référentiel à visée comparative.

## **Matériel et méthode**

Cette étude est un essai contrôlé, randomisé en simple aveugle sur groupes parallèles. Il s'agit de présenter à un sujet une émotion issue d'un couple d'émotions "canoniques", d'un même individu. Le sujet fait un choix binaire de type forcé pour l'émotion qu'il perçoit. Chaque émotion est extraite, d'un continuum de 19 figurations. Ces dernières sont générées par informatique à partir des deux émotions "canoniques" spécifiques de la série. La somme du nombre et du type de réponses pour chaque figuration d'une série conduit à une courbe de Gauss spécifique d'une moyenne et d'un écart-type propre à la série et à la population étudiée. Le temps de réaction entre l'apparition de l'émotion et la réponse est aussi prise en compte.

## **Résultats attendus**

Ces mesures chiffrées permettront la constitution d'un référentiel spécifique d'un couple d'émotions, d'une population et d'une tranche d'âges. Ce référentiel permettra de confirmer ou d'infirmier l'existence d'un trouble de la perception visuelle des émotions faciales dans les pathologies neurodégénératives telle que la MA et en particulier à un stade antérieur à l'apparition des troubles de la mémoire. De plus, cet outil permettra un travail de recherche sur les patients avec lésions cérébrales vasculaires, dépression, schizophrénie. Les temps de réactions permettront d'étudier les vitesses de traitement des processus cognitifs et émotionnels avec ou sans psychotropes (anticholinestérasiques, antidépresseurs, neuroleptiques, etc.).

## 2- JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

### 2-1 INTRODUCTION

L'identification visuelle des émotions faciales est un fait quotidien. Une reconnaissance correcte des visages et des expressions faciales est indispensable à la vie en groupe (1 ; 2). Le cerveau humain semble avoir une capacité innée à discriminer les émotions du visage. Une défaillance dans la perception des émotions conduit un individu à des difficultés relationnelles, *a fortiori* s'il préexiste des troubles psychologiques. L'identification individuelle des émotions est empreinte de subjectivité. Il est extrêmement difficile d'obtenir un consensus dans l'identification exacte d'une émotion sur un visage par un groupe de sujets. Cette constatation conduit les individus à des prises de positions différentes et parfois opposées pour un même stimulus. Il en est ainsi pour la perception visuelle du spectre lumineux (6); la perception auditive des phonèmes, (7; 8) la perception visuelle de l'identité des visages (9) et la perception des expressions faciales émotionnelles (10;11;12 ;13).

L'étude de cette subjectivité semblait difficile dans la mesure où ces phénomènes faisaient intervenir des échelles qualitatives et/ou semi quantitatives. La conception de ces dernières ne pouvait se dédouaner de cette dimension subjective décelable chez le concepteur et/ou dans la population témoin de référence. Néanmoins, cet obstacle a été contourné par Ekman et Friesen (14). Ils ont défini des expressions émotionnelles dites "canoniques". Il ont montré qu'il existe certaines figurations d'émotions qui recueillent un certain consensus. Les sujets répondent en nommant de façon identique l'image de la : joie, peur, dégoût, colère, tristesse, surprise et neutralité émotionnelle. Cela, à partir d'un consensus (non absolu) auprès de différents échantillons d'individus de races, de nationalités et de cultures différentes. La composante subjective est d'autant moindre que le nombre de témoins est grand et que le consensus proche de 100 %. Néanmoins, elle est toujours présente. La difficulté à éliminer totalement la composante subjective dans l'étude de la perception faciale des émotions a conduit à une stagnation du concept malgré l'intuition de son importance. Par conséquent, aucun outil de mesure objectif n'a pu être élaboré.

L'étude des émotions nous semble pertinente dans sa dimension subjective, d'une part, en raison de leur omniprésence dans la vie sociale, affective et relationnelle d'un individu et d'autre part, compte tenu de leur implication dans les pathologies psychiatriques et neurologiques. Et enfin, parce que les travaux de Friesen et Eckman constituent une base d'étude importante qui s'enrichit de travaux très récents (9 ; 10 ; 11). Néanmoins, aucun outil de mesure fiable, dans la mesure des émotions faciales, n'est disponible.

Le but de notre travail est de mettre en évidence les aspects quantitatifs et mesurables de la perception des émotions afin de proposer une méthode de mesure qui permet de comparer de façon chiffrée la perception des émotions chez différents groupes d'individus. Notre étude s'adresse à un groupe d'individus sains et a pour but de connaître la manière dont ils perçoivent et identifient les émotions faciales de leurs contemporains. La quantification doit être facile, rapide, atraumatique et réalisable au lit du malade.

L'avènement de l'outil informatique permet d'explorer de façon plus précise le fonctionnement de l'appareil psychique. Aussi, est-ce dans cet objectif que nous avons étudié la perception visuelle des émotions faciales.

La transformation, informatique de la morphologie d'une émotion canonique (suivant les critères de Ekman et Frisen (1975)) en une autre permet de créer un continuum d'états intermédiaires entre cette paire d'émotions. Nous devons examiner et quantifier la réaction de sujets normaux face à ces continuums. Nous avons nommé cette procédure M.A.R.I.E. pour Méthode d'Analyse et de Recherche de l'Intégration des Émotions. Nous proposons un outil qui s'identifie par l'acronyme **M.A.R.I.E.** Par conséquent, l'objet de cette étude est la validation et l'étalonnage de M.A.R.I.E..

Nous étudierons la relation entre la modification quantitative du continuum et la variation quantitative des réponses.

Un travail de recherche préliminaire (12 ; 13) a abouti à des résultats qui permettent une **standardisation des graphes** qui prennent l'aspect d'une courbe de Laplace-Gauss. Aussi, l'originalité et l'intérêt de notre travail s'exprime par le fait qu'une courbe de Laplace-Gauss est identifiée par sa moyenne et son écart-type qui lui sont spécifiques. Par conséquent, chaque graphe est identifiable par une moyenne et un écart-type spécifique de la transition morphologique et de la population étudiée. De plus, nos résultats antérieurs rendent les courbes de Laplace-Gauss indépendantes du nombre de portraits intermédiaires.

Le but est donc d'obtenir des référentiels qui permettront des travaux à venir d'exploration de la perception des émotions faciales sur le sujet sain et pathologique.

\* Sur le sujet sain, ils permettront :

- 1) une analyse objective de la perception visuelle des émotions, par une population témoin considérée comme saine,
- 2) un suivi dans le temps de cette même population
- 3) un test corrélatif entre le vieillissement avec ou sans démence et un trouble de la perception visuelle des émotions. L'intérêt étant de découvrir s'il ne peut servir de test d'orientation diagnostique à un stade infra-clinique de la démence.

\* Sur les populations pathologiques, ils permettront l'étude dans le domaine de la

- 1) psychiatrie : maladie de Alzheimer et autres démences, dépression, anxiété, la psychose (dissociation idéo-affective), autisme de Kanner,
- 2) neurologiques : accidents vasculaires cérébraux, maladie de Parkinson, etc.,
- 3) neuro-psycho-pharmacologique : augmentation, diminution du temps de prise de décision et / ou modification de la perception des émotions lors de la prise de toutes molécules pharmacologiquement active : antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques.

## **2-2 OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ÉTUDE**

Il s'agit d'un étalonnage chiffré du premier outil de mesure dans l'étude de la perception visuelle des émotions faciales sur une population considérée comme saine. Les résultats obtenus auront valeur de chiffres de référence.

## **3- PLAN DE L'ESSAI**

### **3-1 MÉTHODOLOGIE DE L'ESSAI**

Il s'agit d'un essai contrôlé, monocentrique, randomisé (choix aléatoire des séries), réalisé en simple aveugle sur des groupes parallèles et sans bénéfice individuel direct pour les volontaires.

#### **3-1-1 Lieu de l'essai**

L'étude se déroulera dans un lieu agréé à la recherche sans bénéfice individuel direct : Le Centre d'Investigation Clinique (CIC) du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille.

#### **3-1-2-Déroulement**

Les volontaires se rendront deux fois au CIC. La première fois lors de la visite de sélection et la seconde fois lors de la visite d'inclusion.

La durée de participation du volontaire à l'étude se répartit en 2 fois 2 heures.

La durée totale de la période d'inclusion sera de 3 ans.

##### **3-1-2-1 Visite de sélection**

Les volontaires se présenteront au CIC où après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, ils signeront le consentement éclairé et la lettre d'information.

Pour la totalité des sujets, les échelles "d'anxiété de Hamilton" (HAMA), "de dépression de Hamilton (HDRS)" seront réalisées. (*cf annexe 1 et 2*). Les sujets ayant un score supérieur à 14 à l'échelle de HAMA ou un score de plus de 10 à la HDRS seront exclus de l'étude. Seul les sujets de plus de 50 ans bénéficieront de la réalisation d'une échelle d'évaluation des fonctions supérieures (Mini Mental State Examination MMSE, (*cf annexe 3*)).

Les sujets ayant un MMSE compris entre 20/30 et 29/30 bénéficieront d'une évaluation par l'échelle de MATTIS (Mattis Dementia Rating Scale) (*cf annexe 4*). Dans cette hypothèse il s'agira d'un diagnostic inopiné d'altération des fonctions supérieures. Ce type de population sera à prendre en compte car il est constitutif d'une population supposée saine. De plus, ce type de patient n'exprime aucun symptôme clinique susceptible de présager à une quelconque pathologie.

Un rendez-vous au CIC pour la visite de sélection leur est proposé. Les sujets seront informés qu'ils ne devront, en aucun cas, prendre de substances stupéfiantes ou de psychotropes pouvant modifier la perception des émotions la veille et le jour de la visite d'inclusion .

### 3-1-2-2 Visite d'inclusion

15 ml de sang total et 50 ml d'urine seront prélevés pour analyse toxicologique (Benzodiazépines, phénobarbital, antidépresseurs tricycliques, Barbituriques, Méprobamate, Phénothiazines, Amphétamines, Opiacés, Cannabis, Cocaïne) et pour un dosage d'alcoolémie.

Les sujets sont informés sur l'utilisation du logiciel et sont amenés à visualiser 6 séries d'images avec une pause de 5 minutes au moins après deux séries.

Les conditions de passation exigent une extrême concentration et attention de la part des sujets aussi les volontaires seront isolés dans une pièce dans un silence total.

Les sujets dont la recherche de toxique et d'alcool se révèle positive seront sortis de l'essai. Leurs résultats aux tests ne pourront être retenus pour analyse.

### 3-2 POPULATION ÉTUDIÉE

Il s'agira d'adultes droitiers, hommes et femmes entre 20 et 70 ans. Seules les femmes en dehors de leur période menstruelle seront incluses.

Les volontaires seront inclus dans l'un des 7 groupes parallèles suivant :

- groupe 1 : volontaires âgés de 20 à 30 ans,
- groupe 2: volontaires âgés de 30 à 40 ans,
- groupe 3 : volontaires âgés de 40 à 50 ans,
- groupe 4 : volontaires âgés de 50 à 55 ans,
- groupe 5 : volontaires âgés de 55 à 60 ans,
- groupe 6 : volontaires âgés de 60 à 65 ans,
- groupe 7 : volontaires âgés de 65 à 70 ans.

#### 3-2-1 PROCEDURES D'INCLUSION

Après avoir été informés sur l'utilisation du logiciel, la date de la prochaine visite et les modalités de cet essai, les volontaires devront signer un consentement éclairé et une lettre d'information avant d'être inclus dans l'étude. Un original de ces documents leur sera remis.

Ils devront satisfaire à **tous** les critères d'inclusion et de non-inclusion pour être sélectionnés pour l'essai.

Le test est mené de façon anonyme et tous les sujets sont identifiés par un numéro d'ordre et leurs initiales (1<sup>ère</sup> du prénom, 2<sup>ème</sup> du prénom, 1<sup>ère</sup> du nom).

#### 3-2-2 CRITERES D'INCLUSION

Hommes et Femmes âgés de 20 à 70 ans,  
Femmes hors menstruations,  
Score à l'échelle HDRS  $\leq$  à 10,  
Score à l'échelle HAMA  $\leq$  à 14,  
Acuité visuelle corrigée ou non = à 10/10,  
Recherche Toxiques négative  
Alcoolémie négative  
Droitiers (es),

Sans traitement en cours,  
En mesure de comprendre et signer le protocole  
Assuré Social

### **3-2-3 CRITERES DE NON-INCLUSION**

Score à l'échelle HDRS > 10,  
Score à l'échelle HAMA >14,  
Acuité visuelle corrigée ou non < 10/10,  
Personne ayant des troubles psychiques ou neurologiques,  
Personnes appartenant à une même cellule familiale et dont un membre est déjà inclus,  
dans l'étude.  
Sujet ayant nécessité la prescription de façon prolongée ou non de psychotropes avant la  
visite de sélection  
Recherche toxiques positive  
Alcoolémie positive  
Femmes enceintes,  
Femmes en période de menstruations  
Gauchers (es).

### **3-2-4 VIOLATION DES CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION**

Les critères d'inclusion et de non-inclusion devront être scrupuleusement respectés. Les  
résultats des tests passés par tout volontaire inclus par inadvertance ne pourront être  
retenus pour analyse.

Les volontaires sont informés qu'ils ne doivent en aucun cas prendre de médication. En  
cas de recherche positive de toxiques, les résultats des tests passés ne pourront être  
retenus pour analyse.

L'indemnisation des sujets s'élèvera à **300** francs pour un protocole réalisé dans le  
respect des contraintes propres à l'étude et de façon complète. La période d'exclusion  
sera d'une semaine après la fin de l'étude.

### **3-3 TAILLE DE LA POPULATION A ÉTUDIER**

Si l'on veut estimer les courbes (et les paramètres s'y rattachant), il faut considérer une  
trentaine de sujets par classe d'âges

Cet effectif permettra :

- 1) l'estimation raisonnable de la moyenne et l'écart-type d'une loi normale
- 2) la comparaison entre des courbes "sains" / "pathologiques" par la moyenne
- 3) l'utilisation de tests de comparaison de distribution pour savoir si deux distributions  
sont significativement différentes.

### **3-4 RANDOMISATION**

Lors de la visite première visite de sélection, un numéro de randomisation sera attribué à  
chaque volontaire ayant signé le consentement éclairé et entré dans la mémoire de  
l'ordinateur. Ce numéro ainsi que les initiales du patient seront aussi inscrits sur le cahier  
d'observation.

### 3- 5 MATÉRIEL UTILISÉ

#### 3-5-1 PRINCIPE

Le principe de notre approche, suivant une méthode déjà employée (9; 10; 11; 12; 13), est de s'intéresser à la réaction des individus face à une image transitionnelle. Cette dernière est une image qui ne représente ni complètement une émotion canonique "A" ni complètement une émotion canonique "B". Le concept "**d'émotions canoniques**" date de 1975(14). Il associe un ensemble de 7 émotions qui recouvrent : la joie, la tristesse, la peur, la colère, la surprise, le dégoût et la neutralité affective (figure N°1).

Pour paramétrer entièrement et de manière continue la transition d'une image "A" vers une image "B", nous avons utilisé la technique informatique du **morphing**. Nous obtenons ainsi une série de "figurations intermédiaires" et paramétrées entre la figuration de l'émotion "A" et l'émotion "B" (figure N°2).

Nous avons construit par morphing des séries d'images transitionnelles ou figurations intermédiaires entre des paires d'émotions canoniques. Les séries de transitions comprenaient 17 images mélangeant les figurations canoniques selon une **contribution inversement proportionnelle** des 2 émotions canoniques qui ont généré les séries (table N°1). Le choix réalisé par le sujet découlait de l'interprétation qu'il fait de chaque figuration. Ainsi, c'est l'aspect purement subjectif et inhérent à chaque témoin qui était pris en compte au travers de ce choix forcé de type binaire (figure N° 3).

Chacune des figurations (10 cm X 18 cm) est montrée individuellement à un témoin à partir d'un écran d'ordinateur, situé à 40 centimètres des yeux. Le témoin doit choisir parmi les deux émotions celle qui semble caractériser l'image qu'il voit (figure N°3).

L'ordre d'apparition des figurations d'une série a été randomisé et est toujours le même pour chaque sujet. Cependant, les deux figurations canoniques apparaissaient en avant-dernière et dernière position. Chaque témoin a visualisé 6 séries de 19 figurations situées au centre de l'écran.

A gauche, de la figuration sur l'écran, le substantif de l'émotion canonique "A" est affiché. Le témoin activait ce choix en appuyant sur le bouton gauche de la souris. L'ordinateur convertissait ce choix en valeur numérique "0".

A droite, de la figuration sur l'écran de l'écran, le substantif de l'émotion canonique "B" était affiché. Le témoin activait ce choix en appuyant sur le bouton droit de la souris. L'ordinateur convertissait ce choix en valeur numérique "1".

Nous n'avons pas défini, a priori, de bonne ou mauvaise réponse. Par conséquent, pour une figuration donnée d'une série le choix de l'ensemble des témoins correspond à une suite de "0" et de "1". Ce type de conversion permet un calcul

facile et rapide d'un chiffre qui exprimera le pourcentage de sujets qui perçoivent l'émotion "A", et par soustraction au chiffre 100, le nombre de témoins qui perçoivent l'émotion "B" pour la même figuration

### 3.5.2 STANDARDISATION DES RÉSULTATS

#### Gamme de transition.

L'étape de morphing ayant fourni une série de 17 figurations intermédiaires entre deux figurations canoniques ; à chaque figure  $i$  on a associé une mesure du degré de transition. Pour obtenir une mesure indépendante du nombre de figurations intermédiaire, on a calculé cette valeur de transition ( $T_i$ ) de la manière suivante :

$$T_i = 2 \times ( T_{Mi,b} / T_{Mmax} ) - 1$$

où  $T_{Mi,b}$  est la contribution de l'image canonique B à l'image intermédiaire  $i$ ,  $T_{Mmax}$  le taux de contribution maximum (de 100% dans nos calculs).

On obtient donc (quel que soit le nombre de figurations intermédiaires) une valeur de transition variant de -1 à +1 et passant par 0 pour la figuration intermédiaire centrale n°10. Le tableau N°1 indique indistinctement pour chaque série, la nature et la valeur de transition des différentes figurations.

#### Mesure de la réponse des sujets

Pour mesurer la "Méprise" qui est le fait de ne pas répondre comme la majorité, nous avons comptabilisé pour chaque image les réponses de la manière suivante. Autrement dit, pour chaque figure  $i$ , le taux de méprise ( $M_i\%$ ) est la proportion de sujets n'ayant pas répondu comme la majorité, soit :

$$M_i\% = 100 \times \text{minimum} ( n_{a,i} ; n_{b,i} ) / N$$

où  $n_{a,i}$  est le nombre de sujets ayant répondu "émotion A" à la figuration  $i$ ,  $n_{b,i}$  le nombre de sujets ayant répondu b à cette figuration ;  $N$  le nombre total de sujets (avec  $N = n_{a,i} + n_{b,i}$ ). Le taux de méprise varie donc de 0% (lorsque tous les sujets répondent de la même manière), à 50% (lorsque les sujets répondent aussi nombreux dans un sens que dans l'autre).

Figure N°4 nous voyons le graphe du travail préliminaire, concernant la " colère " versus la " tristesse "

#### 3-5-3 Procédure

Nous avons appliqué cette approche aux paires d'émotions suivantes :

- " colère " versus " tristesse ",
- " joie " versus " tristesse ",
- " colère " versus " peur ",
- " neutralité émotionnelle " versus " dégoût ",
- " neutralité émotionnelle " versus " surprise "
- " neutralité émotionnelle " versus " tristesse ".
- " neutralité émotionnelle " versus " peur ".
- " neutralité émotionnelle " versus " colère".
- " neutralité émotionnelle " versus " joie ".

Les résultats respectifs à chaque série ont fait l'objet d'un graphe qui exprimera le nombre de sujets qui ont perçu l'émotion A (ou l'émotion B) pour chaque stimulus.

La standardisation des graphes aboutit à un aspect de courbes de type de Laplace-Gauss qui sont indépendantes du nombre de portraits intermédiaires. Chaque graphe autorise une analyse objective et chiffrée de la perception. Un travail préliminaire c'est intéressé à l'étude des paires " colère " versus " tristesse " (figure 4), et " indifférence affective " versus tristesse " (figure 5) sur une population homogène de 65 élèves infirmières entre 19 et 22 ans.

Les données brutes sont dans la table N°2. L'analyse statistique dans la table N° 3.

## 4- TRAITEMENTS ASSOCIES

Les volontaires ne doivent prendre aucun médicaments.

## 5- MÉTHODE D'ANALYSE DE DONNÉES

### 5-1 ANALYSE DES RÉSULTATS

On s'intéressera à la **fonction  $M\% = f(T)$**  qui représente la variation du taux de "méprise" le long de la gamme de transition. Cette fonction est traitée comme une densité de probabilité et la distribution obtenue est comparée à une distribution Gaussienne. L'écart à la normalité est étudiée en comparant les effectifs observés aux effectifs attendus (sous l'hypothèse d'une loi normale de même moyenne et de même écart-type) par un test Chi-2 dont le nombre de degrés de liberté est égal au nombre de figurations moins.

## 6 EXTRAPOLATION DES RÉSULTATS

Il sera possible de déterminer l'état émotionnel d'une population donnée. Un travail identique sur différentes populations différentes par leur cultures, religions etc., permettront des comparaisons non plus subjectives et empiriques mais scientifiques.

Un travail comparatif similaire sera réalisable entre une population saine de référence et une population porteuse d'une pathologie donnée. L'objectif étant de connaître les liens entre cette pathologie et la perception des émotions : accidents vasculaires cérébraux, démences de tout type, Sclérose en plaques dépression, schizophrénie, autisme, etc.. saine témoin.

L'impact de la prise des psychotropes dans cette nouvelle dimension que constitue les émotions pourra enfin être appréhendé grâce à la mesure du temps de prise de décision tant sur un plan individuel que global et les modifications des moyennes et des écart-types de références.

Il sera possible d'explorer et d'identifier les régions du cerveau impliquées dans l'analyse des émotions. En effet, il s'agirait de coupler une débimétrie cérébrale (ou RMN fonctionnelle) avec MARIE.

## 7- ÉVÉNEMENTS INATTENDUS

Un événement indésirable grave est un événement à l'origine d'un décès, d'une menace du pronostic vital immédiat, d'une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, d'une anomalie congénitale ou d'une incapacité significative ou persistante, ainsi que tout événement jugé médicalement significatif.

Tout événement indésirable grave, même s'il ne semble pas lié à l'étude réalisée, doit être rapporté sous 24 heures aux autorités compétentes.

Cet événement sera également systématiquement porté à la connaissance du **Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)** Pour tous les autres cas (événement inopportun non grave), l'avis du CRPV sera demandé afin de juger de la sévérité de l'événement ou pour la rédaction du formulaire de déclaration CERFA.

La décision de poursuite de l'essai sera prise après concertation des différents partenaires participant à l'essai.

## 8- ARCHIVAGE DES DONNÉES

Les documents seront archivés, sur support papier et informatique, au Centre d'Investigation Clinique de LILLE durant 15 ans après la clôture de l'étude.

## 9- BIBLIOGRAPHIE

1) Factors influencing the communication of emotional intent by facial expressions;  
DRAG R.M. and SHAW M.E.

*Psychon. SCI.* (8) 137-138. 1967

2) Studies of human social signals / theory, methods and data.

LOCKARD J.

*Evolution of human social behaviour. Edited by LOCKARD J*

Amsterdam. Elsevier, 1980: 1-30

3) Le visage et l'expression faciale. Approche neuropsychologique.

MARDAGA P.

*Edition Liège Belgium.* 1983

4) Infant discrimination of facial expressions.

YOUNG-BROWNE G., ROSENFELD H.M., HOROWITZ F.D.

*Child Development;* (48) 555-562, 1977

5) Discrimination and imitation of facial expressions by neonates.

FIELD T.M., WOODSON R., GREENBERG R., COHEN D.

*Science.* (218) 179-181. 1982

6) Discrimination and matching within and between hues measured by reaction times : some implications for categorical perception and levels of information processing.

BORSTEIN M.H., KORDA N.O.

*Psychological research*, (46) 207-222. 1984

7) The discrimination of speech sounds within and across phoneme boundaries.

LIBERMAN A.M., HARRIS K.S., HOFFMAN H.S., GRIFFITH B.C.

*Journal of Experimental Psychology*. (54) 358-368, 1957

8) Perception of the speech code.

LIBERMAN A.M., COOPER F.S., SHANKWEILER D.P. STUDDERT-KENNEDY M.

*Psychological review*, (74) 431-461. 1967

9) Categorical effects in the perception of faces

BEALE J.M., KEIL F.C.

*Cognition*. (57) 217-239. 1995

10) Categorical perception of morphed facial expression.

CALDER A.J., YOUNG A.W., PERETT D.I., ETCOFF N.L., ROWLAND.

*Visual Cognition*. (3) 81-117. 1996

11) Categorical perception of facial expressions.

ETCOFF N.L., MAGEE J.J.

*Cognition*. (44) 227-240. 1992

12) Etude objective de la perception du sourire et de la tristesse par la méthode d'analyse de recherche de l'intégration des émotions.

GRANATO Ph., BRUYER R., REVILLION J. J.

*Annales Médico-Psychologiques*. (1), 154.1996.

13) Categorical effects in the perception of facial expression : M. A. R. I. E. a simple and sensitive clinical tool.

BRUYER R., GRANATO P.

*Applied Cognitive Psychology (sous presse)*

14) Unmasking the face

EKMAN P., FRIESEN W.V.

*Englewood Cliffs, NJ Prentice Hall*. 1975

## 10- NOTICE D'INFORMATION

### **Protocole M.A.R.I.E “ Méthode d’Analyse et de Recherche de l’Intégration des Emotions ” Mesure de la perception visuelles des émotions faciales.**

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à un programme de recherche dont le but est de valider une méthode d’analyse de perceptions des émotions du visage humain. A cet égard, il vous est proposé de passer un test (totalement indolore) utilisant un programme informatique. Afin que ce test se déroule dans les meilleures conditions, vous serez pris en charge par une structure spécialisée dans la recherche clinique : le Centre d’Investigation Clinique (CHR&U de Lille, hôpital cardiologique).

Au cours de ce test, vous aurez à choisir, pour chaque image, une des deux émotions proposées. Le but étant d’observer la réaction des sujets face à des émotions allant d’une expression A vers une expression B en passant par des expressions intermédiaires. Trois fois deux séries d’images apparaîtront à l’écran. Une pause de 5 minutes sera donnée après la visualisation de deux séries.

Avant le test il est nécessaire que vous ayez interrompu tout traitement psychotrope ou antidépresseur depuis au moins 5 fois la durée de demi-vie du médicament.. Afin de rechercher toute prise éventuelle de toxiques et d’alcool, 15 ml de sang total et 50 ml d’urines vous seront prélevés.

Vous êtes totalement libre de refuser de participer à cette étude ou de vous retirer de celle-ci à quelque moment que ce soit. Toutes les données de l’étude seront traitées de façon confidentielle.

Si vous acceptez de participer à cette étude et conformément à l'article L209-17 du Code de la Santé Publique, votre participation sera enregistrée sur le fichier national des personnes se prêtant à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct. Il vous sera possible à tout moment de vérifier l'exactitude des données inscrites dans ce fichier.

Conformément à la loi du 20 décembre 1998 (loi 88-1138) relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche médicale, cette étude a obtenu l’avis favorable du comité Consultatif de Protection des personnes dans la Recherche Biomédicale de Lille auquel elle a été soumise le

De même, si vous êtes d’accord pour participer à cette étude, vous voudrez bien donner votre consentement écrit sur le formulaire ci-joint. Ce consentement n’entrave en aucune façon votre liberté de vous retirer à tout moment après en avoir informé le CIC.

En compensation des contraintes subies, il vous sera versé une indemnisation de 300 francs.

A l'issue de cette étude, vous ne pourrez participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct avant un laps de temps d'une semaine.

Pour toute information complémentaire un médecin investigateur référent est à votre écoute au 03.20.44.68.91.

Fait à:

Le :

Signature du volontaire

Signature du médecin

précédée de la mention " lu et approuvé "

# 11- FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRE

**ÉTUDE M.A.R.I.E** : *Méthode d'Analyse et de Recherche de l'Intégration des Émotions.*

Je soussigné M., Mme, Mlle \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Code postal \_\_\_\_\_ commune \_\_\_\_\_

Déclare avoir reçu de mon médecin, le Docteur \_\_\_\_\_  
toutes les informations concernant l'étude M.A.R.I.E. à laquelle il m'a proposé de participer.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser et que ma décision n'aura aucune influence sur mes relations avec lui.

**J'ACCEPTÉ DE PARTICIPER A CETTE ÉTUDE DANS LES CONDITIONS PRÉCISÉES CI-APRÈS.**

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités (déclarations légales en particulier).

Je conserve tous les droits garantis par la loi du 20 décembre 1988 et ses amendements.

Je n'aurai à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de ma participation à cette étude.

**SI JE LE DESIRE, JE SERAIS LIBRE, A TOUT MOMENT, D'ARRÊTER MA PARTICIPATION**

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent directement à la recherche et désignées par le médecin chargé de l'organisation de cette étude.

J'ai été informé des contraintes engendrées, des buts de l'étude par une entrevue où j'ai pu poser toutes les questions que je souhaitais et par une lettre écrite. Il m'a été laissé suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation dans cet essai.

Je pourrai, à tout moment, demander toute information complémentaire à mon médecin (03.20.44.68.91).

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi " Informatique et Liberté " (article 40) s'exerce à tout moment auprès du Docteur  
mon médecin.

Je pourrai, à tout moment pendant la durée de l'étude, exercer mon droit de rectification auprès de lui ou d'un médecin de mon choix.

Ma participation sera enregistrée sur le fichier national des personnes se prêtant à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct. A l'issue de cette étude je ne

pourrai participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct durant une période d'une semaine à compter de la fin de l'étude.

Je reconnais que l'on m'a remis une copie de ce document et de la note d'information à conserver par dévers moi.

Fait à \_\_\_\_\_, le \_\_\_\_\_

Signature de l'investigateur

Signature du volontaire

précédée de la mention " lu et approuvé "

*Documents réalisés en triple exemplaire, un vous est destiné, les deux autres pour l'investigateur du CIC et celui de...*

## 11- CURRICULUM-VITAE DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL

**-Docteur GRANATO Philippe-**

**-février 1999-**

Nationalité: française  
Né le 25 juillet 1962

### **ADRESSE PROFESSIONNELLE:**

Centre Hospitalier de Valenciennes  
Avenue Desandrouin  
59300 Valenciennes  
Nord  
France

Téléphone : (33) 03 27 14 31 82  
Fax : (33) 03 27 14 36 57

e-mail : granato.philippe@free.fr

### **SITUATION MILITAIRE:**

Mars 1990 à Mars 1991  
Lieu BREST.  
Hôpital d'Instruction des Armées :  
Clermont -Tonnerre.  
Médecin Capitaine de Réserve

### **SITUATION PROFESSIONNELLE:**

Spécialité : Psychiatrie.

Ancien Interne des Hôpitaux de Lille.

Ancien Assistant du Centre Hospitalier de Valenciennes.

Praticien Hospitalier en Psychiatrie au Centre Hospitalier de Valenciennes.

30 ième sur 220 au Concours National de Praticien Hospitalier de 1995.

Service du Docteur Révillon. Centre psychothérapique rue Victor Hornez 59880  
Saint Saulve Nord : 59 G 32.

### **TITRES UNIVERSITAIRES:**

**D-E-A** en Sciences de la Vie et de la Santé : orientation Neurosciences.  
Docteur en Médecine.  
Spécialiste en Psychiatrie générale.  
Attaché d'Enseignement Clinique.

### **SOCIETES SAVANTES**

Membre de l'Institut collégiale de Psychiatrie de Lille.

Membre de la Société Française de Pharmacologie Clinique et  
Thérapeutique.

Membre titulaire du Congrès de Neurologie et de Psychiatrie de Langue Française.

### **PRIX SCIENTIFIQUES**

SÉLECTION NATIONALE AU "PRIX PREMIÈRE COMMUNICATION LILLY DISTA"  
POUR LE CONGRES DE NEUROLOGIE ET DE PSYCHIATRIE DE LANGUE  
FRANÇAISE. 1993. 91 ème SESSION POINTE A PITRE.

### **MÉMOIRE DE DEA:**

"DÉTECTION DE LÉSIONS HISTOLOGIQUES DE TYPE ALZHEIMER DANS LE  
CORTEX DE PERSONNES ÂGÉES NON DÉMENTES"

### **THÈSE DE MÉDECINE:**

"MANIFESTATIONS PSYCHOTIQUES CHEZ LE SUJET ÂGE NON DÉMENT ET DANS  
LE SYNDROME DÉMENTIEL DE TYPE ALZHEIMER."

### **MÉMOIRE DE PSYCHIATRIE:**

"LES TROUBLES DE LA RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS DANS LE SYNDROME  
DÉMENTIEL DE TYPE ALZHEIMER ET DANS L'AUTISME INFANTILE."

### **RÉSUMÉ DE LA THÈSE DE MÉDECINE**

Le syndrome psychotique des sujets âgés constitue une entité très hétérogène au sein de laquelle s'entremêlent des facteurs étiologiques divers. Nous avons tenté de faire

l'analyse de ce syndrome psychotique présent aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer et chez certaines personnes âgées non démentes. Cependant, chez la quasi-totalité des sujets âgés déments et non déments, des lésions histologiques typiques de la maladie d'Alzheimer sont retrouvées. Néanmoins, les premières lésions qui se localisent dans le cortex entorhinal et transentorhinal semblent avoir un tableau clinique particulier. Ce dernier est perturbé par des lésions hétérogènes de la substance blanche ainsi que par une perte de l'acuité des organes des sens.

## **RÉSUMÉ DU MÉMOIRE DE PSYCHIATRIE**

### **LES TROUBLES DE LA RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS DANS LE SYNDROME déméntiel DE TYPE ALZHEIMER ET DANS L'AUTISME INFANTILE. A PROPOS D'UN PROJET DE RECHERCHE.**

Ce travail propose un outil clinique simple et facile d'emploi pour l'exploration de la reconnaissance visuelle des émotions. Auparavant, nous avons réalisé une revue de la Littérature concernant, le trouble de la perception des émotions au cours du syndrome déméntiel de type Alzheimer ainsi que dans l'autisme infantile. Enfin, nous avons décrit le concept de notre outil de travail.

Au décours de ce mémoire, nous avons validé la méthode auprès de sujets sains. D'une part les résultats obtenus confirment et affinent les données de la littérature. D'autre part ils permettent une quantification précise de ces résultats. Néanmoins, seule la perception du sourire et de la tristesse a été étudiée.

L'extension et la validation de cet outil à d'autres émotions s'impose. Cela permettra une exploration clinique facile et rapide des troubles de la reconnaissance visuelle des émotions. D'une part dans de multiples pathologies neurologiques : accidents vasculaires cérébraux, maladie neuro-dégénératives. D'autre part dans des pathologies psychiatriques : syndrome de Korsakoff, syndrome déméntiel de type Alzheimer et de type non Alzheimer, schizophrénie, syndrome dépressif, etc.

Ce travail a fait l'objet d'un article qui est sous presse auprès des Annales Médico-psychologiques.

## **RÉSUMÉ DU MÉMOIRE POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES APPROFONDIES DE NEUROSCIENCES.**

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative d'étiopathogénie inconnue. Elle touche préférentiellement la personne âgée au delà de 65 ans avec un pronostic péjoratif à court terme. Le diagnostic est très difficile à poser du vivant du malade. A ce jour il n'existe aucun traitement préventif et/ou curatif. L'augmentation de la

tranche d'âge 60/80 ans et le coût de la prise en charge sociale font de cette maladie un problème de santé publique pour les pays industrialisés.

Sur le plan anatomo-pathologique la MA est caractérisée par la mise en place au sein du parenchyme cérébral de deux types de lésions: les plaques séniles dans l'espace extra- neuronal et la dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) dans l'espace intra-neuronal.

Les plaques séniles résultent de l'accumulation de substance amyloïde constituée par l'agglutination d'une protéine nommée bêta A4 organisée en filaments droits et colorables par la thioflavine S.

La DNF est la résultante d'un dépôt de matériel fibrillaire formé de filaments appariés en hélice (PHF) composés principalement de protéines Tau hyper-phosphorylées. Les protéines Tau, à l'état de base sont associées aux microtubules eux-mêmes indispensables au transport axonal. En nous aidant d'un anticorps anti-Tau et de thioflavine nous avons réalisé une analyse de deux cerveaux de sujets âgés non déments (63 et 93 ans) en adoptant la systématisation de BRAAK et BRAAK (1991) dans le but d'appréhender l'existence de ce type de lésions chez des sujets âgés non déments. Nous avons constaté la présence de lésions typiques de la MA. La topographie de ces lésions est centrée par le cortex TRANSECTORIAL qui semble être le point de départ des lésions de DNF pour ensuite toucher les champs ammoniens impliqués dans la mémoire.

L'observation de lésions de type Alzheimer dans le cortex cérébral de personnes âgées non démentes est en faveur de l'existence d'un stade infra-clinique de la MA. Cependant, ces lésions peuvent être le résultat d'un vieillissement normal du sujet âgé, et à l'heure actuelle, ni les études cliniques ni les observations microscopiques, ne permettent de distinguer ce vieillissement normal d'une maladie d'Alzheimer débutante.

Il nous est difficile de préjuger de l'instant de la mise en place des lésions et de leur pouvoir évolutif en fonction de l'interaction sujet / environnement. Par ailleurs l'absence de limites nettes qui permettent une distinction entre non MA, pré-Alzheimer et MA avérée remet en question les outils de diagnostics cliniques.

## **CHRONOLOGIE DU CURSUS D'INTERNAT**

**Année d'admission en Médecine : 1980.**

**Faculté de Médecine de LILLE.**

**novembre 88 à avril 89.....**Stage indifférencié au Centre de Soins pour Personnes Agées, rue des Bateliers à Lille.

Professeur Dewailly. Médecine interne à orientation gériatrique.

**mai 89 à octobre 89**.....Stage d'interne en pédo-psychiatrie à la consultation Médico-Psychologique de l'intersecteur de Valenciennes.  
Responsable Docteur Madoeuf.

**novembre 89 à mars 90**.....Stage d'interne en pédo-psychiatrie à la consultation Médico-Psychologique de l'intersecteur de Valenciennes.  
Responsable Docteur Madoeuf.

**mars 90 à mars 91**.....Service Militaire dans la Marine Nationale française à L'Hôpital d'Instruction des Armées de Brest. Consultations aux Urgences de L'hôpital.  
Responsable le Docteur Le Guern.

**mars 91 à avril 91**.....Stage en surnombre au Pavillon 54 hôpital de la Charité à Lille, Professeur PARQUET.  
Responsable le Docteur Danel Consultation d'alcoologie, clinique d'alcoologie. Animation de groupe de parole sur "l'alcool", tables rondes avec les patients, cours d'hygiène alimentaire aux patients.

**mai 91 à octobre 91**.....Stage au Pavillon 54 hôpital de la Charité à Lille, Professeur PARQUET. Responsable le Docteur Danel, consultation d'alcoologie, clinique d'alcoologie.  
Animation de groupe de parole sur "l'alcool", tables rondes avec les patients, cours d'hygiène alimentaire aux patients.  
Travail sur l'épidémiologie de l'anxiété avec le Docteur Servant.

**novembre 91 à novembre 92**.....Préparation et obtention du Diplôme d'Études Approfondies des Sciences de la Vie et de la Santé de Lille.  
Responsable professeur Mazzuca.  
Sujet du mémoire de D.E.A "*DETECTION DE LÉSIONS HISTOLOGIQUES DE TYPE ALZHEIMER DANS LE CORTEX DE PERSONNES ÂGÉES NON DÉMENTES*".  
Apprentissage de la rigueur du discours et de l'écriture scientifique. Début par "compagnonnage" des publications (confère le curriculum vitae).

**novembre 92 à avril 93**.....Psychiatrie Adulte aux U.S.N. B du C.H.R.U de Lille.  
Professeur Goudemand. Clinique et Consultations externes, interne de "porte" et de garde, astreintes aux Urgences de L'Hôpital B,

Interne dans la "Psychiatrie de liaison" avec les services de cardiologie, de neurochirurgie.

\* Sélection nationale "Prix première communication" Laboratoire Lilly. Arrivé quatrième. Présentation de mon travail de D.E.A "*DETECTION DE LÉSIONS HISTOLOGIQUES DE TYPE ALZHEIMER DANS LE CORTEX DE PERSONNES ÂGÉES NON DÉMENTES*".

\* Élaboration d'un projet d'études avec accord du CCPPRB concernant l'impact du MIDAZOLAM en psychiatrie.

**mai 93 à octobre 93**.....Psychiatrie Adultes aux U.S.N. B du C.H.R.U de Lille.

Professeur Goudemand.

Clinique et Consultations externes, interne de "porte" et de garde astreintes aux Urgences de L'Hôpital B.

Interne en "Psychiatrie de liaison" avec les services de cardiologie, de neurochirurgie.

Publications. inscription et participation aux séminaires du **FUAG**.

**novembre 93 à avril 94**.....Stage interne en pédo-psychiatrie service du Professeur Parquet. Clinique, consultations externes, suivi des hospitalisations.

Interne de "porte" et de garde astreintes aux Urgences de L'Hôpital B,

Interne dans la "Psychiatrie de liaison" avec les services de cardiologie, de neurochirurgie.

Publications. Conférences.

**Au cours des différents stages, validation de l'ensemble des séminaires obligatoires.**

Le 29 septembre 1992 soutenance avec succès de mon mémoire du Diplôme d'Études Approfondies en Sciences de la Vie et de la Santé ; option Neurosciences de l'Université de Lille II : Droit et Santé.

"*DÉTECTION DE LÉSIONS HISTOLOGIQUES DE TYPE ALZHEIMER DANS LE CORTEX DE PERSONNES ÂGÉES NON DÉMENTES*"

le 14 avril 1994 soutenance avec succès de ma Thèse de Médecine en la faculté de Médecine de Lille :

"*MANIFESTATIONS PSYCHOTIQUES CHEZ LE SUJET ÂGE NON DÉMENT ET DANS LE SYNDROME DÉMENTIEL DE TYPE ALZHEIMER.*"

le 30 avril 1994 soutenance avec succès du Diplôme d'études spécialisées de Psychiatrie

.

“LES TROUBLES DE LA RECONNAISSANCE DES ÉMOTIONS DANS LE SYNDROME DÉMENTIEL DE TYPE ALZHEIMER ET DANS L’AUTISME INFANTILE.”

**mai 94 à mars 95**.....Fonctions d’Assistant Spécialiste dans le Service de Psychiatrie générale du Docteur REVILLION. Centre Psychothérapique de L’Hôpital de Valenciennes.

**mai 95 à avril 97**.....Fonctions de praticien hospitalier dans le Service de Psychiatrie générale du Docteur REVILLION. Centre Psychothérapique de L’Hôpital de Valenciennes.

le 8 février 1996 reçu 30 ième sur 220 au concours national de praticien hospitalier en psychiatrie.

## TITRES DE PUBLICATIONS

### COMMUNICATIONS ÉCRITES AFFICHÉES

#### 1992

P1: DÉTECTION DE LÉSIONS HISTOLOGIQUES DE TYPE ALZHEIMER DANS LE CORTEX DE PERSONNES ÂGÉES NON DÉMENTES.

**GRANATO Ph.**, DEFOSSEZ A., DELACOURTE A., FRIGARD B., VERMERSH P., MAZZUCA M.

*International Psychogeriatric Association Workshop LILLE (FRANCE) oct 1992.*

#### 1993

P2 INTERET DU MIDAZOLAM EN PSYCHIATRIE....

**Ph. GRANATO.**; D. DUTOIT.; G. VAIVA. P. THOMAS.; I. TARET.; I. BIANCHI.; M. GOUEMAND.

*Réunion de la Société Française de Pharmacologie Clinique et de Thérapeutique. LILLE le 5 novembre 1993.*

#### 1994

P3 M.A.R.I.E. : Analysis and Research Method of the Integration of Emotions.

**Ph GRANATO.**

*Colloque Médecine et Recherche de la Série Neurosciences. Neurobiologie de la prise de Décision. Paris le 24 octobre 1994.*

P4 An objective study of the smile perception in a test population with M.A.R.I.E.

**Ph. GRANATO.**; S.WEILL.; P. VANEECLOO.; J.J. REVILLION.

*Colloque Médecine et Recherche de la Série Neurosciences. Neurobiologie de la prise de Décision. Paris le 24 octobre 1994.*

## 1995

P5 Intérêt de l'AMISULPRIDE (SOLIAN\*) en géronto-psychiatrie.

**GRANATO Ph.;** VANEECLOO. P.; REVILLION. J.J.

*Réunion de la Société Française de Pharmacologie Clinique et de Thérapeutique. Montpellier le 7 avril 1995.*

P6 Intérêt de la méthode d'analyse et de recherche de l'intégration des émotions dans l'évaluation et l'étude des psychotropes.

**GRANATO Ph.;** VANEECLOO. P.; REVILLION. J.J.

*Réunion de la Société Française de Pharmacologie Clinique et de Thérapeutique. Montpellier le 7 avril 1995.*

P7 Efficacité de l'association CARBAMAZEPINE (TEGRETOL\*) et DROPERIDOL (DROLEPTAN\*) dans les troubles graves du comportement.

**GRANATO Ph.;** VANEECLOO. P.; REVILLION. J.J.

*Réunion de la Société Française de Pharmacologie Clinique et de Thérapeutique. Montpellier le 7 avril 1995.*

P8 Démence frontale après prise d'EXTASY et de L.S.D.

**GRANATO Ph.;** VANEECLOO. P.; REVILLION. J.J.

*Réunion de la Société Française de Pharmacologie Clinique et de Thérapeutique. Montpellier le 7 avril 1995.*

P9 The importance of Solian\* (Amisulpride) in the psychiatry of elderly subjects.

**GRANATO Ph.;** DUFOUR M.; REVILLION J.J.

*First Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. September, 27-30, 1995, Paris- France.*

P10 Chemical New Drugs and Dementia.

**GRANATO Ph.;** REVILLION J.J.

*First Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. September, 27-30, 1995, Paris- France.*

P11 Midazolam and mood disorder in elderly.

**GRANATO Ph.**

*First Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. September, 27-30, 1995, Paris- France.*

## 1996

P12 Efficiency of Lithium on stereotypies.

**GRANATO Ph.;** BLOIS Véronique.; REVILLION J.J.

*X World Congress of Psychiatry. Madrid, August 23-28, 1996.*

P13 Frontal dementia in young subjects after taking a mixture of L.S.D. and Ecstasy.

**GRANATO Ph.;** WEIL Solange.; REVILLION J.J.

*X World Congress of Psychiatry. Madrid, August 23-28, 1996.*

P14 M.A.R.I.E. : An Analysis and Research Method of Integration of Emotions.

**GRANATO Ph.**

*X World Congress of Psychiatry. Madrid, August 23-28, 1996.*

P15 Objective measuring of the visual perception of emotions validation of M.A.R.I.E. data processing version.

**GRANATO Ph.**, BRUYER R., LECHERF O., FONTENIER M.A., GRAS H., REVILLION J.J.

CONNECTIONS, COGNITION AND ALZHEIMER'S DISEASE Fondation IPSEN Paris le 20 mai 1996.

P16 Deficiency in the perception of emotion in healthy senior subjects.

**GRANATO Ph.**, BRUYER R., LECHERF O., FONTENIER M.A., GRAS H., REVILLION J.J.

CONNECTIONS, COGNITION AND ALZHEIMER'S DISEASE Fondation IPSEN Paris le 20 mai 1996.

P17 Efficiency of lithium on stereotypies.

**GRANATO Ph.**, REVILLION J.J.

CONNECTIONS, COGNITION AND ALZHEIMER'S DISEASE Fondation IPSEN Paris le 20 mai 1996.

P18 M.A.R.I.E : Analysis and Recherche Method of Integration of Emotion : a tool for the visual recognition trouble of facial emotions.

**GRANATO Ph.**

CONNECTIONS, COGNITION AND ALZHEIMER'S DISEASE Fondation IPSEN Paris le 20 mai 1996.

P19 Intérêt de la méthode d'analyse et de recherche de l'intégration des émotions: "M.A.R.I.E."

**GRANATO Ph.**

94ème Congres de neurologie et de Psychiatrie de langue française de Toulon. 24 juin au 28 juin 1996.

P20 Mesure objective de la perception visuelle des emotions validation de M.A.R.I.E. version informatique.

**GRANATO Ph.**, BRUYER R., LECHERF O., FONTENIER M.A., REVILLION J.J.

94ème Congres de neurologie et de Psychiatrie de langue française de Toulon. 24 juin au 28 juin 1996.

P21 Trouble de la perception des émotions chez les sujets ages sains.

**GRANATO Ph.**, BRUYER R., LECHERF O., FONTENIER M.A., REVILLION J.J.

94ème Congres de neurologie et de Psychiatrie de langue française de Toulon. 24 juin au 28 juin 1996.

P21 Efficacité du lithium dans le traitement des stéréotypies.

**GRANATO Ph.**, REVILLION J.J.

94ème Congres de neurologie et de Psychiatrie de langue française de Toulon. 24 juin au 28 juin 1996.

P22 Démence frontale du sujet jeune après prise d'ecstasy.

**GRANATO Ph.**, WEILL S., REVILLION J.J.

94ème Congrès de neurologie et de Psychiatrie de langue française de Toulon. 24 juin au 28 juin 1996.

## 1997

P23 Vers un abord psychologique du sujet vieillissant

A.S. DUQUESNE, **Ph. GRANATO**, B.DROUET, C. VALLET, J.J. REVILLION.

journée régionale de gériatrie du 26 avril 1997 Espace Athéna Saint Saulve.

## COMMUNICATIONS ORALES

## 1992

C1 LE CORTEX TRANS-ENTORHINAL, BERCEAU DE LA DEGENERESCENCE NEUROFIBRILLAIRE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.

FRIGARD B., VERMERSCH P., **GRANATO Ph.**, DEFOSSEZ A., DELACOURTE A.

*IV CONGRES INTERREGIONAL DE GERONTOLOGIE LILLE sept 1992.*

C2 PATHOLOGICAL TAU PROTEINS: WHAT DO THEY TELL US ABOUT ALZHEIMER'S DISEASE?

DELACOURTE A., DEFOSSEZ A., VERMERSH P., FRIGARD B., BUEE L., SAUTIERE P.E., WATTEZ A., SCHERRER V., CAILLET M.L., **GRANATO Ph.**

*International Psychogeriatric Association Workshop LILLE (FRANCE) oct 1992*

## 1993

C3 PRESENCE DE LESIONS HISTOLOGIQUE TYPE ALZHEIMER DANS LE CORTEX TRANSENTORHINAL DE SUJETS AGES NON DEMENTS.

**GRANATO Ph.**

*SELECTION NATIONALE AU " PRIX PREMIERE COMMUNICATION LILLY DISTA" POUR LE CONGRES DE PSYCHIATRIE ET DE NEUROLOGIE DE LANGUE FRANCAISE. Pointe-à-Pitre. 25 avril au 1 mai 1993.*

*91 ième SESSION POINTE A PITRE.*

C4 EFFET INATTENDU DU MIDAZOLAM SUR UNE DEPRESSION AVEC RESISTANCE AUX ANTIDEPRESSEURS.

**GRANATO P.**, VAIVA G., THOMAS P., TARET I., CATOT Ph., DUTOIT D., BIANCHI I., GOUEMAND M.

*Communication au 91ème Congrès de neurologie et de Psychiatrie de langue française de Pointe-à-Pitre. 25 avril au 1 mai 1993.*

C5 INTOXICATION CAFEINIQUE ET NICOTINIQUE: un cas de " pseudo-résistance" au traitement neuroleptique.

VAIVA. G, **GRANATO. Ph**, THOMAS. P, ODOU. P, LUYCKX. M, GOUEMAND. M.

*Communication au 91ème Congrès de neurologie et de Psychiatrie de langue française de Pointe-à-Pitre. 25 avril au 1 mai 1993.*

C6 DOSAGES DE NEUROLEPTIQUES PAR RADIORECEPTEUR ESSAI (RRE):  
VERS UNE FOURCHETTE THERAPEUTIQUE ?  
VAIVA. G. THOMAS. P, KOCHMAN. F, ODOU. P, DUTOIT. D, BIANCHI.I, **GRANATO. Ph**, LUYCKX. M, GOUDEMAMAND. M.  
*Communication au 91ème Congres de neurologie et de Psychiatrie de langue française de Pointe-à-Pitre.25 avril au 1 mai 1993.*

## 1996

C7 VALIDATION OF MARIE, A RECOGNITION TEST OF FACIAL EXPRESSIONS.  
**GRANATO. Ph.**; LECHERF. O.; FONTENIER. A.M.; BRUYER. R.; REVILLION. J.J.  
*X World Congress of Psychiatry. Madrid, August 23-28, 1996.*

## 1997

C8 Intérêt de la mesure quantitative des émotions au cours du vieillissement.  
Ph. GRANATO, S. WEILL, C. HOUDIN, A.S. DUQUESNE, J.J. REVILLION  
journée régionale de gériatrie du 26 avril 1997 Espace Athéna Saint Saulve.

## COMMUNICATIONS ECRITES

## 1993

A1 EFFET INATTENDU DU MIDAZOLAM SUR UN TROUBLE DE L'HUMEUR.  
**GRANATO. Ph**, VAIVA. G, THOMAS. P, TARET. I, CATOT. Ph.; DUTOIT. D.; BIANCHI. I.;  
GOUDEMAMAND. M.  
*RAPPORT du 91ème Congres de neurologie et de Psychiatrie de langue française de Pointe-à-Pitre. 25 avril au 1 mai 1993.*

A2 PRESENCE DE LESIONS HISTOLOGIQUE TYPE ALZHEIMER DANS LE  
CORTEX TRANSENTORHINAL DE SUJETS AGES NON DEMENTS.  
**GRANATO Ph.**  
*Rapport du 91 ème congres de neurologie et de Psychiatrie de langue française de l'année 1993.*

A3 IMMUNO-HISTO-CHEMICAL ANALYSIS OF ALZHEIMER TYPE LESION IN THE  
CORTEX OF NON DEMENTED ELDERLY PEOPLE.  
**GRANATO, Ph**; DESFOSSEZ, A; VAIVA, G; GOUDEMAMAND, M; DELACOURTE, A;  
MAZZUCA, M.  
PSYCHIATRIE, Prof GOUDEMAMAND U-S-N B C-H-R-U de LILLE FRANCE.  
*9th WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY. RIO de JANEIRO june 6th - 12th 1993  
BRAZIL ORGANISED BY WORLD PSYCHIATRIC ASSOCIATION.*

A4 DOSAGES DE NEUROLEPTIQUES PAR RADIORECEPTEUR ESSAI (RRE):  
VERS UNE FOURCHETTE THERAPEUTIQUE ?  
VAIVA. G. THOMAS. P, KOCHMAN. F, ODOU. P, DUTOIT. D, BIANCHI.I, **GRANATO. Ph**, LUYCKX. M, GOUDEMAMAND. M

*Rapport du 91 ème congres de Neurologie et de Psychiatrie de langue française de l'année 1993.*

A5 INTERET DU MIDAZOLAM EN PSYCHIATRIE...

**GRANATO, Ph**; DUTOIT. D.; VAIVA. G.; THOMAS. P.; TARET. I.; BIANCHI. I.;  
GOUEMAND. M.

*THERAPIE. vol 48/4, (374-375) 1993.*

## 1994

A6 IMPROVEMENT BY MIDAZOLAM OF SEVERE MOOD DISORDER.

**GRANATO Ph** ; PARQUET J.Ph.; GOUEMAND. M.

*EUROPEAN PSYCHIATRY. vol 9 n°6. 1994.*

## 1996

A7 ETUDE OBJECTIVE DE LA PERCEPTION DU SOURIRE ET DE LA TRISTESSE  
PAR LA METHODE D'ANALYSE DE RECHERCHE DE L'INTEGRATION DES  
EMOTIONS MARIE.

**GRANATO. Ph.**; BRUYER. R.; REVILLION. J.J.

*ANNALES MEDICO-PSYCHOLOGIQUES. 154 (1), 1996.*

A8 CATEGORICAL EFFECTS IN THE PERCEPTION OF FACIAL EXPRESSION :  
M.A.R.I.E. A SIMPLE AND SENSITIVE CLINICAL TOOL.

Raymond BRUYER & **Philippe GRANATO.**

*Applied Cognitive Psychology. (sous presse).Septembre 1996.*

## 1997

A9 ECSTASY AND DEMENTIA IN A YOUNG SUBJECT.

GRANATO Ph., WEILL S., REVILLION J.J.

*EUROPEAN PSYCHIATRY. 12 : 369 – 371 ; 1997.*

A10 DEMENCE FRONTALE DU SUJET JEUNE APRES PRISE D'ECSTASY.

GRANATO Ph., WEILL S., REVILLION J.J.

*Rapport du 94 ème congres de Neurologie et de Psychiatrie de langue française de l'année 1996*

A11 CATEGORICAL EFFECTS IN THE PERCEPTION OF FACIAL EXPRESSION :  
M.A.R.I.E.-A SIMPLE AND SENSITIVE CLINICAL TOOL.

BRUYER Raymond and GRANATO Philippe

*Eurp. Rev.of.Appl.Psycho., 1997 –sous presse-*

## 13- LES ANNEXES

- 13.1 Annexe 1 :** Echelle d'anxiété de Hamilton (HAMA)
- 13.2 Annexe 2 :** Echelle de dépression de Hamilton (HDRS)
- 13.3 Annexe 3 :** Mini Mental State Examination (MMSE)
- 13.4 Annexe 4 :** Echelle de MATTIS (Mattis Dementia Rating Scale)
- 13.5 Figure 1 :** Représentation des émotions canoniques d'après les travaux de Eckman et Friesen.
- 13.6 Figure 2 :** Groupe de représentations issues de la série "Joie- Neutralité"
- 13.7 Figure 3 :** Représentation intermédiaire "Joie Tristesse"
- 13.8 Figure 4 :** Graphe d'un travail préliminaire sur les émotions colère versus tristesse
- 13.9 Figure 5 :** Graphe d'un travail préliminaire sur les émotions indifférence émotionnelle versus tristesse
- 13.10 Table 1 :** Proportion de 2 émotions canoniques pour chaque représentation de chaque série.
- 13.11 Table 2 :** Données brutes en nombre absolu et pourcentage obtenu pour chaque stimulus.
- 13-12 Table N°3** Run Test