

Neurostimulation du cortex préfrontal dorsolatéral : quels effets sur la symptomatologie, l'humeur et les émotions dans la dépression et la schizophrénie ?

Does Prefrontal Noninvasive Brain Stimulation Alleviating Symptoms in Depression and Schizophrenia Impact Mood and Emotion Processing?

Marion Psomiades, Clara Fonteneau, Marie-Françoise Suaud-Chagny, Frédéric Haesebaert and Jérôme Brunelin

Volume 41, Number 1, Spring 2016

Neurosciences affectives et santé mentale

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/1036972ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/1036972ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (print)

1708-3923 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Psomiades, M., Fonteneau, C., Suaud-Chagny, M.-F., Haesebaert, F. & Brunelin, J. (2016). Neurostimulation du cortex préfrontal dorsolatéral : quels effets sur la symptomatologie, l'humeur et les émotions dans la dépression et la schizophrénie ? *Santé mentale au Québec*, 41(1), 223-239. <https://doi.org/10.7202/1036972ar>

Article abstract

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) are noninvasive brain stimulation techniques currently used as therapeutic tools in various psychiatric conditions. Applied over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), they showed their efficacy in reducing drug-resistant symptoms in patients with major depression and in patients with schizophrenia with predominantly negative symptoms. The DLPFC is a brain structure involved in the expression of these symptoms as well as in other dysfunctional functions observed in these conditions such as emotional processes. The goal of this review is to establish whether or not a link exists between clinical improvements and modulation of emotional processes following the stimulation of the DLPFC in both conditions. The data collected show that improved emotional processes is not linked to a clinical improvement neither in patients with depression nor in patients with negative schizophrenia. Our results suggest that although sharing common brain structures, the brain networks involved in both symptoms and in emotional processes would be separate.

Neurostimulation du cortex préfrontal dorsolatéral : quels effets sur la symptomatologie, l'humeur et les émotions dans la dépression et la schizophrénie ?

Marion Psomiades^a

Clara Fonteneau^b

Marie-Françoise Suaud-Chagny^c

Frédéric Haesebaert^d

Jérôme Brunelin^e

RÉSUMÉ La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et la stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS) sont des techniques de stimulation cérébrale non invasive actuellement utilisées comme solutions thérapeutiques dans plusieurs pathologies psychiatriques. Appliquées au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), elles ont montré leur efficacité pour diminuer les symptômes pharmacorésistants chez les patients déprimés et chez les patients schizophrènes

-
- a. M. Sc., Inserm U1028/CNRS UMR5292 – Lyon Neuroscience Research Center PSYR2 Team – University Lyon 1, France.
 - b. M. Sc., Inserm U1028/CNRS UMR5292 – Lyon Neuroscience Research Center PSYR2 Team – University Lyon 1, France.
 - c. Ph. D., chercheur, Inserm U1028/CNRS UMR5292 – Lyon Neuroscience Research Center PSYR2 Team – University Lyon 1, France.
 - d. M.D., Ph. D., psychiatre, Inserm U1028/CNRS UMR5292 – Lyon Neuroscience Research Center PSYR2 Team – University Lyon 1, France.
 - e. Ph. D., Inserm U1028/CNRS UMR5292 – Lyon Neuroscience Research Center PSYR2 Team – University Lyon 1, France – Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale, Québec, Canada.

avec symptômes négatifs prédominants (SN). Le CPFDL est une structure cérébrale impliquée dans l'expression de ces symptômes et dans d'autres processus dysfonctionnels de ces deux pathologies comme les processus émotionnels. Le but de cette revue est d'établir s'il existe ou non un lien entre l'amélioration clinique et la modulation des processus émotionnels suite à la stimulation du CPFDL dans ces deux pathologies. Les données collectées montrent que l'amélioration des processus émotionnels n'est pas en lien avec l'amélioration clinique ni chez les patients déprimés ni chez les patients SN. Notre revue suggère que bien que partageant des structures cérébrales communes, les réseaux cérébraux impliqués dans les processus émotionnels d'une part et les symptômes dépressifs ou les SN d'autre part seraient distincts.

MOTS CLÉS cortex préfrontal dorsolatéral, stimulation transcrânienne, émotion, dépression, schizophrénie

Does Prefrontal Noninvasive Brain Stimulation Alleviating Symptoms in Depression and Schizophrenia Impact Mood and Emotion Processing?

ABSTRACT Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) are noninvasive brain stimulation techniques currently used as therapeutic tools in various psychiatric conditions. Applied over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), they showed their efficacy in reducing drug-resistant symptoms in patients with major depression and in patients with schizophrenia with predominantly negative symptoms. The DLPFC is a brain structure involved in the expression of these symptoms as well as in other dysfunctional functions observed in these conditions such as emotional processes. The goal of this review is to establish whether or not a link exists between clinical improvements and modulation of emotional processes following the stimulation of the DLPFC in both conditions. The data collected show that improved emotional processes is not linked to a clinical improvement neither in patients with depression nor in patients with negative schizophrenia. Our results suggest that although sharing common brain structures, the brain networks involved in both symptoms and in emotional processes would be separate.

KEYWORDS schizophrenia, depression, transcranial stimulation, emotion, dorsolateral prefrontal cortex

Introduction

Les techniques de stimulation transcrânienne non invasive comme la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et la stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS) permettent de moduler la connectivité et l'activité cérébrale entraînant des modifications comportementales et cognitives subséquentes. Des études de neurophysiologie ont montré que la rTMS haute fréquence et la tDCS anodique appliquées au niveau de la région du cortex moteur primaire pouvaient augmenter l'excitabilité corticale de cette région (Lefaucheur *et al.*, 2014; Brunoni *et al.*, 2012). À l'inverse, il a été montré que la rTMS appliquée à basse fréquence ainsi que la tDCS cathodique pouvaient diminuer l'excitabilité du cortex moteur (Lefaucheur *et al.*, 2014; Brunoni *et al.*, 2012). Les études de neuroimagerie ont montré que les patients souffrant d'un épisode dépressif majeur et les patients schizophrènes avec symptômes négatifs prédominants (SN) présentaient des anomalies structurales et fonctionnelles au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) et notamment une hypoactivité du CPFDL gauche. Il a ainsi été proposé d'appliquer les techniques de neurostimulation « facilitatrices » comme la rTMS haute fréquence et la tDCS anodique sur les aires cérébrales dysfonctionnelles chez les patients présentant des symptômes pharmacorésistants afin de développer de nouvelles solutions thérapeutiques pour ces patients (Brunelin *et al.*, 2010; Tortella *et al.*, 2015). Depuis la première étude menée en 1993 chez des patients déprimés (Höflich *et al.*, 1993), plusieurs études contrôlées randomisées et plusieurs méta-analyses ont confirmé l'efficacité clinique de la rTMS appliquée au niveau du CPFDL pour diminuer les symptômes chez les sujets déprimés et chez les patients SN (Lefaucheur *et al.*, 2014). Des résultats prometteurs montrant l'efficacité clinique de la tDCS appliquée au niveau du CPFDL ont également été rapportés récemment chez les patients déprimés (Tortella *et al.*, 2015) et chez les patients SN (Mondino *et al.*, 2015 a).

Bien que l'efficacité clinique des techniques de neurostimulation soit solidement établie dans ces deux indications, les mécanismes de l'effet thérapeutique restent incertains. Si le CPFDL est impliqué dans les symptômes dépressifs et dans les symptômes négatifs de la schizophrénie, il est également impliqué dans de nombreuses fonctions cognitives et notamment dans les processus émotionnels (Herrington *et al.*, 2005). Les processus émotionnels sont connus comme étant dysfonctionnels chez les patients déprimés (Beevers, 2005), et chez les

patients schizophrènes (O'Driscoll *et al.*, 2014). Nous proposons ici de discuter les études qui ont mesuré les effets des techniques de neurostimulation appliquées en regard du CPFDL sur les symptômes et sur les processus émotionnels chez les patients déprimés et chez les patients SN, afin d'établir s'il existe un lien ou non entre l'amélioration clinique et la modulation des processus émotionnels dans ces deux pathologies. Les études ont été sélectionnées sur la base de données *PubMed* jusqu'en octobre 2015 avec les mots clés: *emotion*, *DLPFC*, *rTMS*, *tDCS*, *depression*, *schizophrenia*. Seuls les articles abordant les aspects cliniques et émotionnels chez les patients présentant un épisode dépressif majeur ou les patients schizophrènes recevant de la stimulation sur le CPFDL ont été retenus (Tableau I).

1. Stimulation du CPFDL chez les patients déprimés

L'épisode dépressif majeur (EDM) est un trouble invalidant avec une forte prévalence dans le monde occidental. Malgré les avancées des approches pharmacologiques, environ 30 % des patients déprimés demeurent symptomatiques et sont considérés comme résistants aux traitements (Berlim & Turecki, 2007), justifiant le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Plusieurs études ont rapporté l'efficacité des techniques de stimulation pour diminuer les symptômes dépressifs résistants (De Raedt *et al.*, 2015; Tortella *et al.*, 2015). Dans cette indication, les zones cibles de traitement sont les CPFDL gauche et droit. La sélection de ces cibles est basée sur les études de neuroimagerie qui ont montré une asymétrie préfrontale chez les patients déprimés avec une hypoactivité du CPFDL gauche et une hyperactivité du CPFDL droit (Grimm *et al.*, 2008). Les protocoles de rTMS proposés utilisent soit une stimulation « facilitatrice » à haute fréquence sur le CPFDL gauche, soit une stimulation « inhibitrice » à basse fréquence sur le CPFDL droit (Lefaucheur *et al.*, 2014). La tDCS a montré son efficacité avec le montage positionnant l'anode « facilitatrice » au niveau du CPFDL gauche et la cathode « inhibitrice » sur le CPFDL droit, la région supra-orbitale droite ou dans une position extracéphalique (Tortella *et al.*, 2015).

Par ailleurs, des études ont montré qu'il existait un déficit des processus émotionnels chez les patients déprimés avec notamment un biais attentionnel vers les stimuli négatifs ou un déficit de reconnaissance des émotions faciales (Gotlib & Joormann, 2010; Dalili *et al.*, 2015). Plusieurs études cliniques se sont ainsi intéressées au lien entre

l'amélioration clinique de la symptomatologie dépressive dans sa globalité, évaluée par des échelles d'évaluations psychométriques standardisées (p. ex., MADRS₁₀, HDRS₁₇) et les effets des techniques de neurostimulation sur l'«humeur» évaluée par des échelles visuelles analogiques (EVA), par des échelles d'évaluation psychométriques standardisées telle que la *Profile of Mood States* (POMS), la *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS) ou encore par des tests cognitifs comme le *Go/No-go* affectif.

1.1 Effet sur l'humeur

Dans une première étude contrôlée randomisée, Dang *et al.* (2007) ont montré que bien que la rTMS active diminuait significativement les symptômes de la dépression (Avery *et al.*, 2006), elle n'entraînait pas d'effet sur l'humeur des patients déprimés, comparée à la stimulation placebo. Dans cette étude, 68 patients (35 actifs, 33 placebos) devaient coter leur humeur sur une EVA à 5 items mesurant tristesse, anxiété, joie, fatigue et douleur. Les patients recevaient 15 sessions de rTMS à haute fréquence (10 Hz) sur le CPFDL gauche. Dans une autre étude évaluant l'effet de 10 et 15 sessions de rTMS haute fréquence (10 Hz) en regard du CPFDL droit, Anderson *et al.* (2009) ont montré que chez 20 patients non cliniquement répondeurs à la rTMS après 3 semaines de stimulation sur le CPFDL gauche, la rTMS sur le CPFDL droit n'avait pas non plus d'effet sur l'humeur mesurée à l'aide d'une EVA à 15 items (joie, irritabilité, colère, excitation, confusion, calme, tristesse, anxieux, nerveux, ennuyé, relaxé, fatigué, distrait, douleur et inconfort).

Ces résultats sont en contradiction avec l'étude contrôlée de Szuba *et al.* (2001) réalisée chez 14 patients (9 actifs, 5 placebos) qui recevaient 10 séances de rTMS haute fréquence (10 Hz) sur le CPFDL gauche. Cette étude incluant des patients déprimés sans traitement médicamenteux a montré une amélioration immédiate des items dépression, anxiété et colère mesurés par la *Profile of Mood States* (POMS) suite à la rTMS active comparée à la stimulation placebo. Cette amélioration n'était néanmoins pas significativement liée à une amélioration clinique. Finalement, dans une étude contrôlée en *cross-over* versus placebo utilisant l'échelle *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS) qui mesure l'humeur et les sensations, Palm *et al.* (2012) ont montré que 10 séances de tDCS (1 ou 2 mA, 20 min) avec l'anode appliquée sur le CPFDL gauche et couplée à la cathode sur l'aire supra-orbitale droite entraînaient une augmentation significative des émotions positives et une tendance à la diminution pour les émotions négatives chez 22 patients

déprimés. Dans cette étude, la tDCS active appliquée au niveau du CPFDL n'entraînait cependant pas de modification des symptômes dépressifs. Ces études suggèrent qu'il n'y a pas de lien entre amélioration clinique et changement de l'humeur chez les patients déprimés.

1.2 Effets sur les processus attentionnels émotionnels

Bermpohl *et al.* (2006) ont mis en évidence que la réponse clinique à la rTMS et l'impact sur les émotions variaient selon le site de stimulation et la sévérité de la dépression. Les auteurs ont stimulé 18 patients déprimés à différents stades de la maladie, 10 en phase aiguë et 8 en rémission partielle ou totale selon leur score à l'HDRS₁₇. Les stimulations étaient délivrées à basse fréquence (1 Hz) sur trois zones cibles (CPFDL gauche, CPFDL droit ou cortex occipital). Chaque sujet recevait chacune des séances de stimulation de manière randomisée et réalisait une tâche de *Go/No-go* affective (AGN). Dans cette tâche, les sujets devaient répondre à des stimuli d'une valence émotionnelle spécifique tout en inhibant la réponse aux stimuli de valences opposées. Le nombre d'erreurs (c.-à-d., la somme des fausses alarmes et des omissions) a été mesuré dans chacune des conditions de l'étude. La rTMS « inhibitrice » appliquée sur le CPFDL droit améliorait les performances pour les patients déprimés en phase aiguë comparativement aux patients en rémission partielle ou totale. La stimulation du CPFDL gauche entraînait une altération des performances chez les patients en rémission partielle ou totale, mais pas chez les patients en phase aiguë. Ces résultats sont en adéquation avec la théorie d'un mauvais équilibre entre le CPFDL gauche hypoactif et le CPFDL droit hyperactif observé dans la physiopathologie de la dépression. À noter que dans cette étude, les effets de la rTMS ne sont pas différents pour les réponses aux stimuli positifs ou négatifs. Aucun effet clinique n'a été recherché dans cette étude, mais plus les sujets étaient déprimés, plus l'effet de la rTMS sur les émotions était important.

En utilisant la même tâche AGN, Boggio *et al.* (2007) ont montré que 10 séances de tDCS active (2 mA, 20 min) avec l'anode appliquée sur le CPFDL gauche et la cathode sur l'aire supra-orbitale droite amélioraient les performances (nombre de réponses correctes) pour les images avec un contenu émotionnel positif chez des patients non traités par traitements antidépresseurs pharmacologiques. Dans cette étude, aucune amélioration clinique n'a été rapportée chez ces 12 patients recevant la tDCS active, suggérant qu'il n'y a pas de lien direct entre amélioration des processus émotionnels et amélioration des symptômes.

Dans une série d'études, Leymann *et al.* (2011) ont observé une corrélation entre l'amélioration clinique et l'amélioration de performances des sujets pour inhiber leur réponse aux stimuli tristes, mais pas d'effet sur l'humeur. Les processus inhibiteurs des informations émotionnelles étaient mesurés grâce à la tâche *Negative Affective Priming* (NAP) avec des visages émotionnels neutres, des visages exprimant la joie ou la tristesse. La rTMS était appliquée à haute fréquence (10 Hz) en regard du CPFDL gauche chez 14 patients déprimés ne recevant pas de traitement antidépresseur pharmacologique. Les auteurs ont rapporté que 9 des 14 patients répondaient cliniquement à la stimulation (10 sessions) avec une diminution d'au moins 50 % de leur score de dépression mesuré par des échelles cliniques psychométriques standardisées (HDRS), tandis qu'aucun effet de la rTMS n'a été observé sur l'humeur cotée avec une

TABLEAU 1

Études évaluant l'effet de la stimulation magnétique (rTMS) ou électrique (tDCS) transcrânienne sur les symptômes, l'humeur et les processus émotionnels chez les patients déprimés et schizophrènes

Étude, année	Population	Paramètres de stimulation	Effets sur les symptômes	Effets sur l'humeur	Effets sur les émotions
Études dans la dépression					
Dang <i>et al.</i> , 2007	68: 35 A / 33 P	15 sessions rTMS 10 Hz CPFDL gauche	+	-	
Anderson <i>et al.</i> , 2009	20 A	15 sessions rTMS 10 Hz CPFDL droit	+/-	-	
Szuba <i>et al.</i> , 2001	14: 9 A / 5 P	10 sessions rTMS 10 Hz CPFDL gauche	+	+	
Palm <i>et al.</i> , 2012	22 crossover	10 sessions tDCS Anode F3 / cathode FP2	-	+	
Bermpohl <i>et al.</i> , 2006	18 crossover	1 session rTMS 1 Hz CPFDL gauche/droit	-		+
Boggio <i>et al.</i> , 2007	19: 12 A / 7 P	10 sessions tDCS Anode F3	-		+
Leyman <i>et al.</i> , 2011	14 A	10 sessions rTMS 10 Hz CPFDL gauche	+	-	+
Vanderhasselt <i>et al.</i> , 2009	15 A	10 sessions rTMS 10 Hz CPFDL gauche	+	-	
Études dans la schizophrénie					
Wölwer <i>et al.</i> , 2014	32: 18 A / 14 P	10 sessions rTMS 10 Hz CPFDL gauche	-		+
Rassovsky <i>et al.</i> , 2015	32: 24 A / 12 P	1 session tDCS Anode F3 / cathode F4			+

A: actif; P: placebo; F3: CPFDL gauche; F4: CPFDL droit; FP2: région supra-orbitale droite

EVA à 5 items mesurant dépression, colère, tension, fatigue et vigueur. Cette étude corrobore les données d'études précédentes du même groupe d'auteurs montrant qu'il n'y a pas de lien entre amélioration des symptômes et amélioration de l'humeur (Vanderhasselt *et al.*, 2009a, b) et suggère qu'il existe un lien entre amélioration des symptômes et amélioration des performances d'inhibition des processus attentionnels émotionnels dans une tâche avec des émotions faciales.

2. Stimulation du CPFDL chez les patients schizophrènes

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique sévère et invalidante avec une expression clinique hétérogène (Buckley *et al.*, 2009). Les symptômes de la schizophrénie sont traités en première intention par des agents antipsychotiques, mais environ 30 % des symptômes sont résistants à la pharmacologie. Ces dernières années, les techniques de neurostimulation ont montré leur intérêt dans les traitements des symptômes résistants de la schizophrénie et notamment les symptômes négatifs (SN). Dans cette indication, des stimulations « facilitatrices » par rTMS à haute fréquence (Brunelin *et al.*, 2010 ; Lefaucheur *et al.*, 2014) ou par tDCS anodique sont appliquées en regard du CPFDL gauche (Mondino *et al.*, 2015 a ; Tortella *et al.*, 2015).

À ce jour, bien que de nombreuses études incriminent un déficit de processus émotionnel comme la reconnaissance des émotions faciales chez les patients schizophrènes (p. ex., Kohler *et al.*, 2010), peu d'études se sont intéressées aux corrélats entre amélioration clinique et modulation des processus émotionnels ou de l'humeur suite à des stimulations du CPFDL.

Dans une étude récente, Wölwer *et al.* (2014) ont montré que 10 sessions de rTMS « facilitatrice » à haute fréquence (10 Hz) appliquées en regard du CPFDL gauche chez 18 sujets atteints de schizophrénie amélioreraient leurs performances dans une tâche de reconnaissance des émotions faciales (joie, peur, colère, surprise, dégoût et tristesse) comparés au groupe de 14 patients ayant reçu la rTMS placebo. Le pourcentage de réponses correctes pour l'identification des émotions (joie, peur, colère, surprise, dégoût et tristesse) était augmenté par la rTMS active (+ 8,9 %) comparativement à la rTMS placebo (+ 1,6 %). Dans cet échantillon de patients, Cordes *et al.* (2010) n'ont pas montré d'amélioration clinique après rTMS active comparée à la rTMS placebo. Cependant, une analyse en sous-groupe montrait une amélioration significative des scores *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS)

après rTMS active dans le sous-groupe de patients présentant les symptômes négatifs les plus sévères comparé au placebo. Dans ce sous-groupe de patients, les auteurs ont également montré une amélioration significative des performances des patients dans une tâche de reconnaissance des émotions faciales après rTMS active comparée à placebo. Cependant, aucune corrélation n'a été trouvée entre ces deux améliorations.

Dans une étude plus récente, Rassovsky *et al.* (2015) ont montré que la tDCS avec l'anode en regard du CPFDL gauche et la cathode en regard du CPFDL droit améliorait l'identification des émotions faciales chez les patients atteints de schizophrénie. Dans cette étude, 36 patients atteints de schizophrénie complétaient la tâche de *Facial Emotion Identification Test* (FEIT). Les 24 patients qui recevaient la séance de tDCS active (20 minutes, 2 mA) amélioraient spécifiquement leur performance de reconnaissance des émotions indépendamment d'autres processus cognitifs (perception sociale et interférence sociale) comparativement aux 12 sujets qui recevaient la tDCS placebo. Aucun lien entre amélioration des symptômes et amélioration des processus émotionnels n'a été recherché dans cette étude, l'amélioration clinique n'était pas mesurée.

Discussion

Au travers de cette revue des travaux portant sur les effets des techniques de stimulation du CPFDL sur les processus émotionnels dans les pathologies dépressives et schizophréniques, nous avons mis en exergue des impacts cliniques et émotionnels spécifiques (humeur, processus attentionnel émotionnel et reconnaissance des émotions faciales).

Dans la dépression, les études n'ont pas montré de modification de l'humeur chez les patients traités par des séances répétées de techniques de neurostimulation (Dang *et al.*, 2007 ; Anderson *et al.*, 2009 ; Leyman *et al.*, 2011 ; Vanderhasselt *et al.*, 2009a), alors même que les symptômes dépressifs étaient améliorés. Les études ayant mesuré les capacités attentionnelles émotionnelles à l'aide du *Go/No-go* affectif n'ont pas montré de relation entre amélioration clinique et amélioration des processus émotionnels après stimulation chez des patients conjointement traités par antidépresseurs pharmacologiques (Bermppohl *et al.*, 2006). Au final, la stimulation du CPFDL pourrait modifier les processus émotionnels chez les patients déprimés non traités par

antidépresseurs pharmacologiques en induisant une modification de l'humeur (mesurée par une EVA; Szuba *et al.*, 2001) ou une modification des processus attentionnels émotionnels (Leyman *et al.*, 2011; Boggio *et al.*, 2009). Seuls Leyman *et al.* (2011) ont rapporté une corrélation entre amélioration clinique et amélioration des processus émotionnels sans toutefois montrer un effet sur l'humeur. De nouvelles études permettraient d'identifier les liens entre symptômes dépressifs, humeur et processus attentionnels émotionnels.

Concernant la schizophrénie, les résultats suggèrent que les techniques de neurostimulation sont capables de modifier la reconnaissance des émotions faciales chez les patients (Rassovsky *et al.*, 2015; Wölwer *et al.*, 2014), mais aucun effet sur l'humeur n'a été rapporté. Cependant, aucune corrélation n'a été retrouvée entre l'amélioration de la symptomatologie négative et l'amélioration des performances de reconnaissance des émotions faciales chez les patients atteints de schizophrénie après stimulation du CPFDL (Wölwer *et al.*, 2014).

Finalement, ces données montrent que l'amélioration de l'humeur n'est pas en lien avec l'amélioration clinique observée chez les patients déprimés. Il semble ne pas y avoir de lien entre l'amélioration des processus émotionnels et l'amélioration clinique ni chez les patients déprimés recevant un traitement pharmacologique ni chez les patients schizophrènes. Ces résultats suggèrent que les réseaux neuronaux sous-tendant la symptomatologie des patients et les réseaux neuronaux impliqués dans les processus émotionnels et l'humeur sont des réseaux partiellement distincts qui partagent au moins une structure commune: le CPFDL. Cependant, l'application des techniques de neurostimulation en regard du CPFDL ne suffirait pas à moduler simultanément les symptômes, l'humeur et les processus émotionnels (voir Figure 1). Il est par ailleurs intéressant de noter que l'absence de lien entre humeur et processus émotionnels a également été observée dans les études chez des volontaires recevant de la stimulation au niveau du CPFDL (Mondino *et al.*, 2015 b).

Dans la dépression, l'absence de lien entre symptomatologie et processus émotionnel est en accord avec certains résultats observés dans des études cognitives qui n'ont pas montré de corrélation entre l'intensité des symptômes (mesurés par la BDI) et la sévérité des déficits dans les processus émotionnels (Bylsma *et al.*, 2008). Néanmoins, de nombreuses autres études ont montré des associations entre les déficits des processus émotionnels et la symptomatologie des patients atteints de dépression (Dalili *et al.*, 2015; Rottenberg *et al.*, 2002). À côté de ces

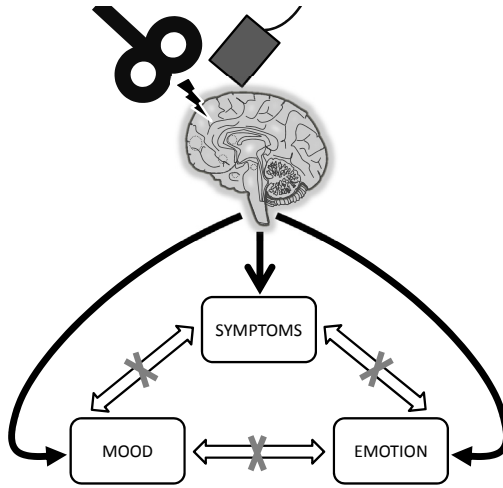


Figure 1. Liens entre améliorations cliniques, amélioration des processus émotionnels et changement aigu de l'humeur chez les patients schizophrènes et déprimés bénéficiant de séances de stimulation (rTMS ou tDCS) appliquées au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral.

travaux sur la dépression, chez les patients souffrant de schizophrénie, aucun consensus n'existe sur l'association entre les déficits des processus émotionnels et les symptômes. Certaines études ont montré qu'il existait un lien entre les déficits de processus émotionnels et la symptomatologie négative (Balogh *et al.*, 2014), alors que d'autres ont montré qu'il existait un lien entre les déficits de processus émotionnels et la symptomatologie positive et les déficits cognitifs (Laroi *et al.*, 2010). Ces travaux restent toutefois limités.

Il est important de noter qu'il est difficile de comparer les études entre elles de par la multiplication des échelles de mesure des symptômes (p. ex., HDRS₁₇, MADRS₁₀ dans la dépression ou PANSS, SANS dans la schizophrénie) et des façons de mesurer les processus émotionnels (p. ex., EVA de l'humeur, PANAS, POMS, test cognitifs émotionnel, test de reconnaissance des émotions faciales). Il n'existe pas de consensus sur la méthode optimale pour mesurer chacun des paramètres (humeur, processus émotionnels et symptômes). Par ailleurs, dans la plupart des études, les patients inclus bénéficiaient de traitements pharmacologiques (antidépresseurs et antipsychotiques). Or, les traitements pharmacologiques peuvent modifier les processus émotionnels. En effet, s'agissant des traitements antidépresseurs, des études

réalisées chez les sujets sains et les patients déprimés ont montré un effet bénéfique de ces traitements sur la capacité de reconnaissance des émotions (Harmer *et al.*, 2013; Shiroma *et al.*, 2014; Tranter *et al.*, 2009). Il est intéressant de noter que les seules études qui ont montré un effet des neurostimulations sur les processus émotionnels avaient inclus des sujets atteints de dépression ne bénéficiant pas de traitement antidépresseur pharmacologique (Szuba *et al.*, 2001; Leyman *et al.*, 2011; Boggio *et al.*, 2007). Ces données suggèrent qu'un traitement antidépresseur pharmacologique ou par neurostimulation peut améliorer les processus émotionnels chez les sujets déprimés. Les résultats négatifs des études de neurostimulation ne montrant pas d'amélioration des processus émotionnels chez des sujets déprimés avec traitement pharmacologique pourraient s'expliquer par un effet plafond des traitements antidépresseurs sur les processus émotionnels. Cependant, cet effet plafond des traitements antidépresseurs pharmacologiques n'empêche pas l'effet antidépresseur des techniques de neurostimulation, mais uniquement son effet sur les processus émotionnels. Cette dissociation pose la question d'un mécanisme distinct des traitements antidépresseurs pharmacologiques, des techniques de neurostimulation et de l'association de ces deux approches sur les symptômes dépressifs, l'humeur et les processus attentionnels émotionnels.

Dans la schizophrénie, les résultats concernant les effets des traitements antipsychotiques sur les processus émotionnels sont controversés. Bien que des études récentes rapportent un manque de preuve quant à l'efficacité des traitements antipsychotiques sur les processus émotionnels (pour revue voir Hempel *et al.*, 2010; Bediou *et al.*, 2012), certaines études comme notamment celle de Fakra *et al.* (2009) ont montré que les traitements antipsychotiques pouvaient améliorer les processus de discrimination des expressions faciales émotionnelles. Nos résultats suggèrent que les neurostimulations peuvent moduler les processus émotionnels chez les sujets schizophrènes qui reçoivent des traitements pharmacologiques. Les relations entre techniques de neurostimulation et traitement pharmacologique restent à être explorées dans des futures études chez les patients déprimés et schizophrènes.

L'effet des techniques de neurostimulation ne dépend pas seulement des paramètres de stimulation (p. ex., cible, fréquence, intensité) et des traitements associés, mais également de l'état d'activation des réseaux neuronaux pendant la stimulation (Silvanto & Pascual-Leone, 2008). En ce sens, Isserles *et al.* (2011) ont montré que la modulation de l'état émotionnel des patients atteints de dépression pendant les séances

de rTMS permettait d'améliorer l'efficacité clinique de la stimulation. Ainsi, appliquer la rTMS lorsque les patients déprimés ressentent des émotions positives est plus efficace que lorsqu'ils ressentent des émotions négatives. Cette étude suggère qu'il existe une interaction entre l'état émotionnel des sujets, le traitement des processus émotionnels et l'effet thérapeutique antidépresseur des techniques de neurostimulation.

Enfin, si le lien entre amélioration clinique et amélioration des déficits des processus émotionnels et de l'humeur est loin d'être linéaire après stimulation du CPFDL, l'effet sur les émotions pourrait cependant être utilisé comme marqueur prédictif de la réponse chez les patients déprimés recevant de la stimulation sur d'autres zones cérébrales dysfonctionnelles ou à l'aide d'autres techniques de stimulation. En ce sens, Downar *et al.* (2014) ont montré que les sujets déprimés qui répondaient positivement à la stimulation par rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorsomédian (CPFDM), présentaient des scores d'anhédonie plus bas que les sujets non-répondeurs avant les séances de stimulation. Cette étude suggère que l'intensité de l'anhédonie (qui est liée aux processus émotionnels) pourrait être un marqueur prédictif de la réponse thérapeutique à la rTMS. Dans une autre étude, Levkovitz *et al.* (2011) ont montré que moins les sujets étaient apathiques, plus ils avaient des chances de répondre de manière bénéfique à des séances de *deep* TMS appliquée à haute fréquence sur le CPFDL. La *deep* TMS est une forme de TMS particulière qui utilise une forme de bobine de stimulation spécifique qui permettrait de cibler des régions corticales plus profondes que les bobines en huit classiquement utilisées dans les autres études.

Conclusion

Au final, il semblerait qu'il n'y ait pas de lien direct entre l'amélioration des processus émotionnels (humeur, processus attentionnels émotionnels et reconnaissance des émotions faciales) et l'amélioration clinique chez les patients déprimés et schizophrènes recevant des stimulations en regard du CPFDL (Figure 1). L'effet des traitements pharmacologiques et notamment des antidépresseurs pourrait être un facteur confondant dont l'impact reste à préciser. L'étude des processus émotionnels (anhédonie et apathie) pourrait s'avérer intéressante dans le but de dégager des marqueurs prédictifs de réponse aux techniques de neurostimulation.

RÉFÉRENCES

- Anderson, B. S., Kavanagh, K., Borckardt, J. J., Nahas, Z. H., Kose, S., Lisanby, S. H., ... George, M. S. (2009). Decreasing procedural pain over time of left prefrontal rTMS for depression: initial results from the open-label phase of a multi-site trial (OPT-TMS). *Brain Stimul*, 2(2), 88-92. doi: 10.1016/j.brs.2008.09.001
- Avery, D. H., Holtzheimer, P. E. 3rd, Fawaz, W., Russo, J., Neumaier, J., Dunner, D. L., ... Roy-Byrne, P. (2006). A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 59(2), 187-194. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.07.003
- Balogh, N., Egerhazi, A., Berecz, R. & Csukly, G. (2014). Investigating the state-like and trait-like characters of social cognition in schizophrenia: a short term follow-up study. *Schizophr Res*, 159(2-3), 499-505. doi: 10.1016/j.schres.2014.08.027
- Bediou, B., Brunelin, J., d'Amato, T., Fecteau, S., Saoud, M., Hénaff, M. A. & Krolak-Salmon, P. (2012). A comparison of facial emotion processing in neurological and psychiatric conditions. *Front Psychol*, 3:98. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00098
- Beevers, C. G. (2005). Cognitive vulnerability to depression: a dual process model. *Clin Psychol Rev*, 25(7), 975-1002. doi: 10.1016/j.cpr.2005.03.003
- Berlim, M. T. & Turecki, G. (2007). What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol*, 17(11), 696-707. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.03.009
- Berpohl, F., Fregni, F., Boggio, P. S., Thut, G., Northoff, G., Otachi, P. T., ... Pascual-Leone, A. (2006). Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on an affective go/no-go task in patients with major depression: role of stimulation site and depression severity. *Psychiatry Res*, 141(1), 1-13. doi: 10.1016/j.psychres.2005.07.018
- Boggio, P. S., Bermpohl, F., Vergara, A. O., Muniz, A. L., Nahas, F. H., Leme, P. B., ... Fregni, F. (2007). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord*, 101(1-3), 91-98. doi: 10.1016/j.jad.2006.10.026
- Brunelin, J., Poulet, E., Bor, J.; Rivet, A., Eche, J., d'Amato, T. & Saoud, M. (2010). Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et symptômes négatifs de la schizophrénie. *Ann Med Psychol (Paris)*, 168(6), 422-427. doi: 10.1016/j.amp.2010.03.016
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Fregni F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*, 5(3), 175-195. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S. & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35(2), 383-402. doi: 10.1093/schbul/sbn135

- Bylsma, L. M., Morris, B. H. & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin Psychol Rev*, 28(4), 676-691. doi: 10.1016/j.cpr.2007.10.001
- Cordes, J., Thunker, J., Agelink, M. W., Arends, M., Mobascher, A., Wobrock, T., ... Gaebel, W. (2010). Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on clinical global impression in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*, 177(1-2), 32-36. doi: 10.1016/j.psychres.2009.01.014
- Dalili, M. N., Penton-Voak, I. S., Harmer, C. J. & Munafo, M. R. (2015). Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. *Psychol Med*, 45(6), 1135-1144. doi: 10.1017/s0033291714002591
- Dang, T., Avery, D. H. & Russo, J. (2007). Within-session mood changes from TMS in depressed patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 19(4), 458-463. doi: 10.1176/appi.neuropsych.19.4.458
- De Raedt, R., Vanderhasselt, M. A. & Baeken, C. (2015). Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: From research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies. *Clin Psychol Rev*. 41: 61-9. doi: 10.1016/j.cpr.2014.10.006
- Downar, J., Geraci, J., Salomons, T. V., Dunlop, K., Wheeler, S., McAndrews, M. P., ... Giacobbe, P. (2014). Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry*, 76(3), 176-185. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.10.026
- Fakra, E., Salgado-Pineda, P., Besnier, N., Azorin, J. M. & Blin, O. (2009). Risperidone versus haloperidol for facial affect recognition in schizophrenia: findings from a randomised study. *World J Biol Psychiatry*, 10(4 Pt 3), 719-728. doi: 10.1080/15622970701432536
- Gotlib, I. H. & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*, 6, 285-312. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., ... Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 63(4), 369-376. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.033
- Harmer, C. J., Dawson, G. R., Dourish, C. T., Favaron, E., Parsons, E., Fiore, M., ... Goodwin, G. M. (2013). Combined NK(1) antagonism and serotonin reuptake inhibition: effects on emotional processing in humans. *J Psychopharmacol*, 27(5), 435-443. doi: 10.1177/0269881112472558
- Hempel, R. J., Dekker, J. A., van Beveren, N. J., Tulen, J. H. & Hengeveld, M. W. (2010). The effect of antipsychotic medication on facial affect recognition in schizophrenia: a review. *Psychiatry Res*, 178(1), 1-9. doi: 10.1016/j.psychres.2008.07.025

- Herrington, J. D., Mohanty, A., Koven, N. S., Fisher, J. E., Stewart, J. L., Banich, M. T., ... Heller, W. (2005). Emotion-modulated performance and activity in left dorsolateral prefrontal cortex. *Emotion*, 5(2), 200-207.
doi: 10.1037/1528-3542.5.2.200
- Höflich, G., Kasper, S., Hufnagel, A., Ruhrmann, S. et Möller, H. J. (1993). Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression – a report of two cases. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 8(5), 361-365.
- Isserles, M., Rosenberg, O., Dannon, P., Levkovitz, Y., Kotler, M., Deutsch, F., ... Zangen, A. (2011). Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J Affect Disord*, 128(3), 235-242.
doi: 10.1016/j.jad.2010.06.038
- Kohler, C. G., Walker, J. B., Martin, E. A., Healey, K. M. & Moberg, P. J. (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull*, 36(5), 1009-1019. doi: 10.1093/schbul/sbn192
- Laroi, F., Fonteneau, B., Mourad, H. & Raballo, A. (2010). Basic emotion recognition and psychopathology in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 198(1), 79-81.
doi: 10.1097/NMD.0b013e3181c84cb0
- Lefaucheur, J. P., Andre-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 125(11), 2150-2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Levkovitz, Y., Sheer, A., Harel, E. V., Katz, L. N., Most, D., Zangen, A. & Isserles, M. (2011). Differential effects of deep TMS of the prefrontal cortex on apathy and depression. *Brain Stimul*, 4(4), 266-274. doi: 10.1016/j.brs.2010.12.004
- Leyman, L., De Raedt, R., Vanderhasselt, M. A. & Baeken, C. (2011). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on the attentional processing of emotional information in major depression: a pilot study. *Psychiatry Res*, 185(1-2), 102-107.
doi: 10.1016/j.psychres.2009.04.008
- Mondino, M., Brunelin, J., Palm, U., Brunoni, A. R., Poulet, E. & Fecteau, S. (2015). Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Refractory Symptoms of Schizophrenia. Current Evidence and Future Directions. *Curr Pharm Des*, 2015; 21(23), 3373-3383.
- Mondino, M., Thiffault, F. & Fecteau, S. (2015). Does non-invasive brain stimulation applied over the dorsolateral prefrontal cortex non-specifically influence mood and emotional processing in healthy individuals? *Front Cell Neurosci*, 14, 9, 399. doi: 10.3389/fncel.2015.00399
- O'Driscoll, C., Laing, J. & Mason, O. (2014). Cognitive emotion regulation strategies, alexithymia and dissociation in schizophrenia, a review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 34 (6), 482-495. doi: 10.1016/j.cpr.2014.07.002
- Palm, U., Schiller, C., Fintescu, Z., Obermeier, M., Keeser, D., Reisinger, E., ... Padberg, F. (2012). Transcranial direct current stimulation in treatment

- resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimul*, 5(3), 242-251. doi: 10.1016/j.brs.2011.08.005
- Rassovsky, Y., Dunn, W., Wynn, J., Wu, A. D., Iacoboni, M., Helleman, G. & Green, M. F. (2015). The effect of transcranial direct current stimulation on social cognition in schizophrenia: A preliminary study. *Schizophr Res*, 165(2-3), 171-174. doi: 10.1016/j.schres.2015.04.016
- Rottenberg, J., Kasch, K. L., Gross, J. J. & Gotlib, I. H. (2002). Sadness and amusement reactivity differentially predict concurrent and prospective functioning in major depressive disorder. *Emotion*, 2(2), 135-146.
- Shiroma, P. R., Thuras, P., Johns, B. & Lim, K. O. (2014). Emotion recognition processing as early predictor of response to 8-week citalopram treatment in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 29(11), 1132-1139. doi: 10.1002/gps.4104
- Silvanto, J. & Pascual-Leone, A. (2008). State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*, 21(1), 1-10. doi: 10.1007/s10548-008-0067-0
- Szuba, M. P., O'Reardon, J. P., Rai, A. S., Snyder-Kastenberg, J., Amsterdam, J. D., Gettes, D. R., ...Evans, D. L. (2001). Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry*, 50(1), 22-27.
- Tortella, G., Casati, R., Aparicio, L. V., Mantovani, A., Senco, N., D'Urso, G., ... Brunoni, A. R. (2015). Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World J Psychiatry*, 5(1), 88-102. doi: 10.5498/wjp.v5.i1.88
- Tranter, R., Bell, D., Gutting, P., Harmer, C., Healy, D. & Anderson, I. M. (2009). The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients. *J Affect Disord*, 118(1-3), 87-93. doi: 10.1016/j.jad.2009.01.028
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Baeken, C., Leyman, L. & D'Haenen, H. (2009b). A single session of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex influences attentional control in depressed patients. *World J Biol Psychiatry*, 10(1), 34-42. doi: 10.1080/15622970701816514
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Leyman, L. & Baeken, C. (2009a). Acute effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attentional control are related to antidepressant outcomes. *J Psychiatry Neurosci*, 34(2), 119-126.
- Wölwer, W., Lowe, A., Brinkmeyer, J., Streit, M., Habakuck, M., Agelink, M. W., ... Cordes, J. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain Stimul*, 7(4), 559-563. doi: 10.1016/j.brs.2014.04.011