



**HAL**  
open science

# Variabilité de la fréquence cardiaque et symptômes négatifs dans la schizophrénie

Nelly Norkowski

► **To cite this version:**

Nelly Norkowski. Variabilité de la fréquence cardiaque et symptômes négatifs dans la schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02302104

**HAL Id: dumas-02302104**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02302104>**

Submitted on 1 Oct 2019

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

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

**UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE**

-----  
**FACULTÉ de MÉDECINE**

Année 2018/2019

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 25 février 2019

par

**Nelly NORKOWSKI**

Née le 21 février 1988 à Toulouse (31)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE ET  
SYMPTOMES NEGATIFS DANS LA SCHIZOPHRENIE**

**Président : Madame le Professeur Sonia DOLLFUS**

Membres : Monsieur le Professeur Pascal DELAMILLIEURE

Monsieur le Docteur Olivier ETARD

**Directeur de thèse : Dr Clément NATHOU**

**Année Universitaire 2018/2019****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>M.</b>	<b>AGOSTINI Denis</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M.</b>	<b>AIDE Nicolas</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M.</b>	<b>ALLOUCHE Stéphane</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M.</b>	<b>ALVES Arnaud</b>	Chirurgie digestive
<b>M.</b>	<b>AOUBA Achille</b>	Médecine interne
<b>M.</b>	<b>BABIN Emmanuel</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M.</b>	<b>BÉNATEAU Hervé</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
<b>M.</b>	<b>BENOIST Guillaume</b>	Gynécologie - Obstétrique
<b>M.</b>	<b>BERGER Ludovic</b>	Chirurgie vasculaire
<b>M.</b>	<b>BERGOT Emmanuel</b>	Pneumologie
<b>M.</b>	<b>BIBEAU Frédéric</b>	Anatomie et cytologie pathologique
<b>Mme</b>	<b>BRAZO Perrine</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>M.</b>	<b>BROUARD Jacques</b>	Pédiatrie
<b>M.</b>	<b>BUSTANY Pierre</b>	Pharmacologie
<b>Mme</b>	<b>CHAPON Françoise</b>	Histologie, Embryologie
<b>Mme</b>	<b>CLIN-GODARD Bénédicte</b>	Médecine et santé au travail
<b>M.</b>	<b>COQUEREL Antoine</b>	Pharmacologie
<b>M.</b>	<b>DAO Manh Thông</b>	Hépatologie-Gastro-Entérologie
<b>M.</b>	<b>DAMAJ Ghandi Laurent</b>	Hématologie
<b>M.</b>	<b>DEFER Gilles</b>	Neurologie
<b>M.</b>	<b>DELAMILLIEURE Pascal</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>M.</b>	<b>DENISE Pierre</b>	Physiologie
<b>M.</b>	<b>DERLON Jean-Michel</b> <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Neurochirurgie
<b>Mme</b>	<b>DOLLFUS Sonia</b>	Psychiatrie d'adultes

<b>M. DREYFUS Michel</b>	Gynécologie - Obstétrique
<b>M. DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie – réanimation et médecine péri-opératoire
<b>M. GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie – réanimation et médecine péri-opératoire
<b>M. GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUS Jean-Luc</b>	Anesthésiologie – réanimation et médecine péri-opératoire
<b>M. HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M. HURAU de LIGNY Bruno</b> <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M. LEPORRIER Michel</b> <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
<b>M. LEROY François</b>	Rééducation fonctionnelle
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale

<b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M. QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophtalmologie
<b>M. RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M. ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>Mme VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M. VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
<b>Mme VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
<b>M. VIADER Fausto</b>	Neurologie
<b>M. VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

### **PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN**

<b>M. VABRET François</b>	Addictologie
---------------------------	--------------

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>M. de la SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>Mme LESCURE Pascale</b>	Gériatrie et biologie du vieillissement
<b>M. SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

### **PRCE**

<b>Mme LELEU Solveig</b>	Anglais
--------------------------	---------

**Année Universitaire 2018 / 2019****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</i>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</i>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLE Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <i>Éméritat jusqu'au 31/10/2020</i>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale

<b>M. MITTRE Hervé</b>	Biologie cellulaire
<b>M. REPESSEY Yohann</b>	Hématologie
<b>M. SESBOÛÉ Bruno</b>	Physiologie
<b>M. TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M. VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
<b>M. COUETTE Pierre-André</b> (fin 31/08/19)	Médecine générale
<b>M. LE BAS François</b> (fin 31/08/19)	Médecine générale
<b>M. SAINMONT Nicolas</b> (fin 31/08/19)	Médecine générale
<b>Mme NOEL DE JAEGHER Sophie</b> (fin 31/08/2021)	Médecine générale

# REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury,**

**Au Professeur Sonia Dollfus**, pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci de m'offrir le privilège de votre expertise.

**Au Professeur Pascal Delamillieure**, pour avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre implication et le temps consacré à la formation des internes.

**Au Docteur Olivier Etard**, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse, mais surtout pour l'aide indispensable apportée durant ce travail de recherche. Merci de m'avoir transmis tes connaissances et ta passion, toujours avec beaucoup de patience et de bienveillance.

**A mon directeur de thèse,**

**Au Docteur Clément Nathou**. Merci pour ton investissement, ta confiance, ta grande disponibilité et ta présence toujours réconfortante. Merci pour ton enseignement et le modèle que tu donnes. Et surtout, merci pour ton amitié.

**A mes maîtres de stage** durant cet internat. Merci pour la formation que vous m'avez donnée, toute la richesse que vous m'avez transmise tant sur le plan professionnel que sur le plan humain.

**A mes amis, co-internes, collègues** et tous ceux qui ont croisé ma route durant ces longues années d'études. Merci pour tout ce que nous avons partagé, dans les grands moments comme dans les petits riens du quotidien.

**A ma famille**. Merci à Papa d'avoir toujours forcé mon admiration et d'avoir fait naître ma vocation pour la médecine. Merci à Maman de m'avoir toujours apporté tout son soutien et de m'envelopper de la plus grande affection. Merci à Emma et Anouk pour tout ce que nous avons partagé et qui a construit ce que je suis aujourd'hui.

**A Pablo**. Merci d'être ma force, mon confident, mon meilleur ami, mon amour, ma moitié. Avancer dans la vie à tes côtés est un cadeau inestimable.

**A Cléo et Alix**, mes deux merveilles. Merci de donner à la vie tout son sens.



## **ABREVIATIONS**

**CAN** : Central Autonomic Network

**CPF** : Cortex Préfrontal

**CPFdl** : Cortex Préfrontal dorsolatéral

**CPFm** : Cortex Préfrontal médian

**LIS** : Lecture Intentionnelle en Situation

**MASC** : Movie for Assessment of Social Cognition

**PANSS** : Positive And Negative Syndrome Scale

**rTMS** : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

**SANS** : Scale of Assessment of Negative Symtoms

**SNA** : Système Nerveux Autonome

**SNS** : Self-report of Negative Symptoms

**TBS** : Stimulation thêta burst

**TBSi** : Stimulation thêta burst intermittente

**TMS** : Stimulation magnétique transcrânienne

**VFC** : Variabilité de la Fréquence Cardiaque

# FIGURES

<b>Figure 1</b> : Protocole de stimulation par TBSc et TBSi.....	<b>10</b>
<b>Figure 2</b> : Le système nerveux autonome.....	<b>13</b>
<b>Figure 3</b> : Structures fonctionnelles identifiées dans la régulation autonome et émotionnelle.....	<b>16</b>
<b>Figure 4</b> : Evolution phylogénétique de la régulation neurale du cœur chez les vertébrés.....	<b>17</b>
<b>Figure 5</b> : Le système d'engagement social.....	<b>18</b>
<b>Figure 6</b> : Variabilité de la fréquence cardiaque entre chaque battement du cœur....	<b>19</b>
<b>Figure 7</b> : Structures cérébrales associées au contrôle de la fréquence cardiaque....	<b>22</b>
<b>Figure 8</b> : Exemple de traitement des données d'ECG par le logiciel KUBIOS.....	<b>36</b>
<b>Figure 9</b> : Stimulateur magnétique branché à une bobine plate en forme de « 8 ». Bobine enveloppante en forme de « T ».....	<b>37</b>
<b>Figure 10</b> : Système de neuronavigation pour le placement de la bobine.....	<b>38</b>
<b>Figure 11</b> : Variable SDNN en fonction du score de l'échelle SNS.....	<b>42</b>
<b>Figure 12</b> : Variable RMSSD en fonction du score de l'échelle SNS.....	<b>43</b>
<b>Figure 13</b> : Effet du traitement à court terme sur la VFC.....	<b>47</b>
<b>Figure 14</b> : Effet du traitement à long terme sur la VFC.....	<b>49</b>

## TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Corrélation entre la sévérité symptomatique et la VFC dans la schizophrénie.....	<b>30</b>
<b>Tableau 2</b> : Données sociodémographiques et caractéristiques de la maladie.....	<b>34</b>
<b>Tableau 3</b> : Valeurs des variables de la VFC et des scores d'échelles cliniques avant traitement.....	<b>41</b>
<b>Tableau 4</b> : Analyse de corrélation entre les variables de la VFC et les scores d'échelles cliniques.....	<b>44</b>
<b>Tableau 5</b> : Valeurs des variables de la VFC avant traitement traitement.....	<b>45</b>
<b>Tableau 6</b> : Effet du traitement à court terme sur la VFC.....	<b>47</b>
<b>Tableau 7</b> : Effet du traitement à long terme sur la VFC.....	<b>50</b>

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>I – Troubles des émotions et des comportements sociaux dans la schizophrénie .....</b>	<b>1</b>
1 – La dimension négative de la schizophrénie : aspects historiques et actuels .....	2
2 – Dysfonctions émotionnelles .....	3
3 – Dysfonctions sociales .....	3
4 – Mesures et évaluation .....	4
a) Echelles d'évaluation de la dimension négative.....	4
b) Echelles d'évaluation de la cognition sociale .....	5
5 – Physiopathologie .....	6
a) Bases neuro-anatomiques .....	6
b) Neurotransmission.....	7
6 – Traitements .....	8
a) Traitements pharmacologiques .....	8
b) Thérapies cognitivo-comportementales .....	8
c) Stimulation cérébrale non invasive .....	9
<b>II – Système nerveux autonome, émotions et comportements sociaux .....</b>	<b>12</b>
1 – La régulation du système nerveux autonome .....	12
2 – La régulation des émotions et des comportements sociaux.....	13
3 – Liens entre système nerveux autonome, émotions et comportements sociaux .....	15
a) Le modèle d'intégration neuro-viscérale .....	15
b) La théorie polyvagale .....	16
c) Autres modèles théoriques.....	18
<b>III – Variabilité de la fréquence cardiaque .....</b>	<b>19</b>
1 – La VFC : un reflet de l'innervation autonome du coeur .....	19
2 – Le contrôle central de la VFC .....	20
a) Le centre cardiovasculaire et son rétrocontrôle périphérique .....	20
b) Les structures encéphaliques .....	21
3 – Les facteurs d'influence de la VFC .....	23
a) La respiration.....	23
b) Les pathologies et leurs facteurs physiologiques associés.....	23
c) Les médicaments et les toxiques .....	24
d) Autres facteurs .....	24
4 – Mesure de la variabilité cardiaque .....	25
a) Méthode temporelle.....	25
b) Méthode fréquentielle.....	26
c) Méthodes non linéaires.....	27
5 – La VFC : un index de la régulation émotionnelle et des comportements sociaux .....	27
<b>IV – Schizophrénie et VFC .....</b>	<b>29</b>
1 – Perturbation de la VFC dans la schizophrénie.....	29
2 – Lien entre VFC et symptômes psychotiques.....	30
<b>V – Problématique.....</b>	<b>31</b>
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>33</b>
<b>I - Population.....</b>	<b>33</b>
<b>II - Acquisition des données de la VFC.....</b>	<b>35</b>
<b>III – Traitement par rTMS.....</b>	<b>37</b>
1 – Protocole de rTMS .....	37
2 - Evaluation clinique de la symptomatologie négative .....	38

<b>IV - Analyse statistique</b> .....	<b>40</b>
1 – Analyse de la relation entre la VFC et la clinique .....	40
2 – Analyse de l'effet du traitement sur la VFC .....	40
<b>RESULTATS</b> .....	<b>41</b>
<b>I – Relation entre la VFC et la clinique avant traitement</b> .....	<b>41</b>
<b>II – Effet du traitement sur la VFC</b> .....	<b>45</b>
1 – Valeurs des variables de la VFC avant traitement .....	45
2 – Effet du traitement à court terme sur la VFC.....	46
3 – Effet du traitement à long terme sur la VFC .....	48
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>51</b>
<b>I – Lien entre la VFC et les symptômes négatifs</b> .....	<b>51</b>
1 – La VFC liée aux capacités de théorie de l'esprit .....	51
2 – La VFC liée aux aspects subjectifs de l'émotion .....	52
<b>II – Absence d'effet du traitement actif sur le court ou le long terme</b> .....	<b>54</b>
<b>III – Biais et limites</b> .....	<b>58</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>60</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>61</b>
<b>ANNEXE</b> .....	<b>78</b>

# INTRODUCTION

La schizophrénie est une maladie chronique et sévère touchant près de 600 000 personnes en France. Le modèle actuel le plus accepté de la maladie reconnaît 3 grands groupes de symptômes pouvant être présents de manière simultanée ou exclusive : la dimension de « désorganisation » (de la pensée, des affects et du comportement), la dimension « positive » comportant les idées délirantes et leurs mécanismes, et la dimension « négative » regroupant les aspects d'appauvrissement de la vie psychique (Liddle, 1987; Liddle & Barnes, 1990).

La clinique de la schizophrénie est très hétérogène, plusieurs formes sont décrites : paranoïde, hébéphrénique, catatonique, dysthymique, pseudo-névrotique... Dans cette grande diversité de tableaux cliniques, la dimension négative présente une prévalence haute de près de 60%. Du fait de ses caractéristiques englobant des dysfonctions émotionnelles et sociales, elle est associée à un moins bon fonctionnement globale et une plus grande sévérité de la maladie (Bobes, Arango, Garcia-Garcia, Rejas, & CLAMORS Study Collaborative Group, 2010) ainsi qu'un impact négatif fort sur la qualité de vie des patients (Delamillieure et al., 2005; Svirskis et al., 2007). La prise en charge de cette dimension a pourtant longtemps été négligée, et sa physiopathologie complexe reste mal connue. De façon regrettable, les traitements disponibles à ce jour sont peu efficaces, rendant les avancées de la recherche dans ce domaine primordiales.

## **I – Troubles des émotions et des comportements sociaux dans la schizophrénie**

Après avoir brièvement recontextualisé la dimension négative dans le champ de la psychiatrie, nous détaillerons les aspects neuropsychologiques des dysfonctions émotionnelles et sociales, ainsi que les moyens de les évaluer. Nous présenterons ensuite la physiopathologie et les options thérapeutiques de ces troubles, notamment la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) à laquelle nous nous sommes particulièrement intéressés pour ce travail de recherche.

## 1 – La dimension négative de la schizophrénie : aspects historiques et actuels

Historiquement, les symptômes négatifs sont considérés comme un élément majeur de la maladie schizophrénique depuis plus d'un siècle. Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, Eugen Bleuler donne une définition de la maladie qui en souligne l'importance. Il identifie des symptômes dits primaires qui seraient la conséquence d'un processus organique : les troubles associatifs, les troubles affectifs, l'ambivalence et l'autisme. Par opposition les symptômes secondaires souvent plus visibles (comme les idées délirantes notamment) ne seraient que le reflet de réactions psychologiques de lutte du sujet face à sa souffrance (Bleuler, Guttman, & King's College London, 1911). C'est Henri Ey qui, inspiré des travaux de Bleuler et Hughlings Jackson, introduit le terme de « structure négative » en 1930. Il la décrit comme un effet direct du processus organique qui correspond notamment aux troubles déficitaires et à la régression de la vie psychique. Les idées délirantes et les hallucinations sont alors interprétées comme un « contenu et continuum de la vie psychique subsistante » (Ey, 2007). Le courant psychanalytique ne reprend pas le terme de « symptôme négatif » mais s'intéresse également à ces aspects émotionnels et sociaux. Sigmund Freud évoque un dysfonctionnement des fonctions de l'ego responsable d'un trouble de la relation d'objet. Selon lui, le retrait et le désinvestissement envers autrui doit être interprété comme un retrait de l'investissement libidinal dans les objets extérieurs, dans un mouvement psychodynamique de régression narcissique (Freud, 1914). Dans la psychiatrie contemporaine, le terme de symptôme négatif fait plutôt référence à une approche neuropsychologique et désigne tous les symptômes d'aspect déficitaire de la maladie. Il a donc aujourd'hui un sens plus volontiers descriptif et moins psychopathologique. C'est Tim Crow, en 1980, qui réintroduit le terme de symptôme négatif en conceptualisant un modèle de schizophrénie articulé autour de deux grands syndromes, positif et négatif (Crow, 1980).

Actuellement, les symptômes négatifs n'ont pas de définition précise officielle mais on peut admettre qu'ils regroupent 5 grands domaines : l'émoussement affectif, l'avolition, l'alogie, l'anhédonie et le retrait social.

En plus des aspects émotionnels et sociaux, des aspects cognitifs s'y intègrent mais les liens entre symptômes négatifs et cognitifs sont complexes et sujets à controverse. Ces deux types de symptômes pourraient en fait avoir des étiologies différentes mais

corrélées entre elles, ou seulement un chevauchement au niveau de leurs définitions et de leurs mesures (Harvey, Koren, Reichenberg, & Bowie, 2006).

On distingue deux types de symptômes négatifs : les symptômes négatifs primaires, conséquence directe de la maladie, et les symptômes négatifs secondaires, pouvant découler d'effets indésirables des neuroleptiques (symptômes extra-pyramidaux), d'une dépression, d'une institutionnalisation prolongée, ou parfois de symptômes positifs ou de désorganisation (Barnes & McPhillips, 1995).

## 2 – Dysfonctions émotionnelles

Les dysfonctions émotionnelles sont bien décrites dans la schizophrénie et se situent à plusieurs niveaux. D'abord, l'expression émotionnelle apparaît déficitaire dans plusieurs domaines comme l'expression faciale, gestuelle et verbale (Trémeau et al., 2005). La gestion émotionnelle est également perturbée, les patients atteints de schizophrénie montrent plus de difficultés dans l'acceptation et la tolérance de leurs émotions (Lincoln, Hartmann, Köther, & Moritz, 2015). Le ressenti émotionnel est anormal, il existe une difficulté à ressentir ou anticiper le plaisir (Chu et al., 2017), le niveau d'émotions à valence négative est supérieur à la population générale alors que celui d'émotions à valence positive est diminué (Livingstone, Harper, & Gillanders, 2009). Enfin, la reconnaissance des émotions est déficitaire, les patients atteints de schizophrénie parviennent mal à les identifier à travers l'expression faciale ou la prosodie affective (Edwards, Jackson, & Pattison, 2002; Hoekert, Kahn, Pijnenborg, & Aleman, 2007). Cette caractéristique est aussi bien retrouvée dans la schizophrénie chronique que dans les premiers épisodes psychotiques (Barkl, Lah, Harris, & Williams, 2014), les sujets à ultra haut risque (Amminger et al., 2012; S. Y. Lee et al., 2015), et même les apparentés du premier degré (Horton, Bridgwater, & Haas, 2017).

## 3 – Dysfonctions sociales

Les comportements sociaux chez les patients atteints de schizophrénie sont souvent perturbés. On retrouve en effet des dysfonctions dans plusieurs domaines de la cognition sociale, une discipline étudiant les processus impliqués dans les interactions sociales au carrefour des capacités cognitives et émotionnelles.



Beaucoup d'études ont pu montrer des anomalies de fonctionnement de la « théorie de l'esprit », c'est-à-dire la capacité qu'ont les individus à se représenter l'état mental des autres. Ces troubles sont présents dans la schizophrénie chronique mais également lors du premier épisode psychotique (Cassetta & Goghari, 2014; Lahera et al., 2015; Langdon, Flynn, Connaughton, & Brüne, 2017; Mazza et al., 2012). Des dysfonctions sont ensuite décrites dans un processus permettant d'expliquer et de juger autrui et l'environnement appelé « attribution causale ». Les sujets atteints de schizophrénie ont tendance à s'attribuer les événements négatifs à eux même (Mehl et al., 2014) et à privilégier les facteurs d'hostilité (Buck, Healey, Gagen, Roberts, & Penn, 2016). On retrouve également des perturbations de la « perception sociale », c'est-à-dire le décodage et l'interprétation des indices sociaux chez les autres (Mathews & Barch, 2010).

La cognition sociale en général s'avère être un facteur important du pronostic dans la schizophrénie (Couture, Penn, & Roberts, 2006; Mancuso, Horan, Kern, & Green, 2011; Schmidt, Mueller, & Roder, 2011).

#### 4 – Mesures et évaluation

##### a) Echelles d'évaluation de la dimension négative

Les aspects émotionnels et sociaux de la schizophrénie peuvent être mesuré par les échelles cliniques d'évaluation des symptômes négatifs.

Une revue récente de la littérature a évalué près de 20 outils utilisés pour la mesure de la dimension négative de la schizophrénie (Mach & Dollfus, 2016).

Les cinq domaines les plus évalués retrouvés sont l'émoussement affectif, l'alogie, l'anhédonie, le retrait social et l'avolition. L'échelle la plus complète apparait être la Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) mais également la plus longue à utiliser. La Brief Negative Symptoms Scale (BNSS) et la Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) apparaissent plus rapides et permettant une évaluation de la dimension négative telle qu'évoquée dans le DSM-V. La Schedule of Deficit Syndrome (SDS) est la seule permettant une différenciation des symptômes primaires et secondaires.

La plupart de ces échelles sont des hétéro-évaluations nécessitant un entretien semi-structuré ou structuré et un entraînement pour l'évaluateur, les rendant peu utilisées en pratique clinique et limitées à la recherche.

La Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) reste beaucoup utilisée mais elle n'est pas unidimensionnelle, la dimension négative n'est évaluée que par sept items.

Une échelle très récente, la Self-evaluation of Negative Symptoms (SNS) présente l'avantage d'être une échelle d'auto-évaluation simple d'utilisation et couvrant les cinq domaines de la dimension négative. Les auto-évaluations permettent aux patients de développer des stratégies d'adaptation appropriées, de plus elle apparaît avoir de bonnes propriétés psychométriques et une acceptation satisfaisante (Dollfus, Mach, & Morello, 2016).

#### b) Echelles d'évaluation de la cognition sociale

Les aspects émotionnels et sociaux de la schizophrénie peuvent également être mesurés via des échelles d'évaluation de la cognition sociale. Nous en présentons deux ici.

La lecture Intentionnelle en Situation (LIS) (Bazin et al., 2009) est un outil d'évaluation standardisé comportant 6 scènes qui montrent des interactions complexes entre deux ou plusieurs personnes. Chaque scène est suivie par une question sur l'intention implicite de l'un des personnages. Cinq interprétations non mutuellement exclusives sont proposées aux sujets qui doit évaluer leurs probabilités, ce qui exige la compréhension de l'intention du personnage.

Contrairement à l'évaluation des performances basée sur des grilles de cotation prédéfinies, dans lesquelles les éléments ont des valeurs vraies ou fausses, le système de cotation ici est conçu pour mesurer la différence de capacité à attribuer des intentions entre patients schizophrènes et sujets témoins sains. L'interprétation de la situation sociale est probabiliste et nuancée, et aucun jugement absolu ne peut être défini a priori.

Le Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC) (Dziobek et al., 2006) est un outil d'évaluation des capacités de théorie de l'esprit. Il permet de mesurer les déficits de cognition sociale via une tâche utilisant des séquences vidéo mettant en scène des situations de la vie quotidienne, afin d'évaluer la compréhension des enjeux sociaux et des émotions ressenties entre les protagonistes de la scène. La tâche distingue 4 axes de mentalisation qui peuvent être expliqués selon un modèle d'intensité d'abstraction de la pensée et d'attention aux différents signes sociaux, de l'absence de d'attribution d'intentionnalité sociale à une hyper-attribution donnant une description exagérée et souvent dramatisante des enjeux sociaux présentés. Cette tâche permet ainsi de mesurer séparément les capacités de théorie de l'esprit chez un individu, et d'évaluer les stratégies d'attribution qu'il met en place dans son analyse des interactions sociales.

## 5 – Physiopathologie

### a) Bases neuro-anatomiques

Les bases neurales des symptômes négatifs sont localisées essentiellement au niveau du cortex préfrontal (CPF).

En 1919, Kraepelin évoquait déjà un lobe frontal endommagé dans la schizophrénie (Kraepelin, 1919), ce qui a été confirmé une cinquantaine d'années plus tard par des études post-mortem (Miyakawa et al., 1972; Tatetsu, 1964) puis phénoménologiques (Weinberger, 1988).

L'imagerie structurale a rapporté des anomalies de volume frontal (Andreasen et al., 1986; Breier et al., 1992; Zipursky, Lim, Sullivan, Brown, & Pfefferbaum, 1992) mais les résultats sont restés controversés (Andreasen et al., 1990; Wible et al., 1995), tout comme avec l'imagerie fonctionnelle qui retrouve une hypoperfusion frontale dans seulement 10 études sur 27 (Chua & McKenna, 1995). Il faudra attendre le couplage de l'imagerie fonctionnelle avec des tests neuropsychologiques pour que les résultats deviennent plus consistants.

Il n'existe pas de parcellisation claire au niveau du cortex préfrontal, mais si le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFdl) semble plutôt incriminé dans les aspects cognitifs

(Cannon et al., 2005; MacDonald & Carter, 2003), les aspects émotionnels et sociaux, eux, seraient plutôt en lien avec le cortex préfrontal médian (CPFm). En effet, les régions préfrontale médiane et cingulaire antérieure ont été impliquée dans les processus émotionnels et les comportements sociaux chez les sujets sains (Devinsky, Morrell, & Vogt, 1995; Etkin, Egner, & Kalisch, 2011). Elles pourraient être un des substrats anatomique de la théorie de l'esprit (Gallagher & Frith, 2003). Chez le patient atteint de schizophrénie, le niveau d'activation du CPFm a été retrouvé corrélé à la performance du fonctionnement social (K.-H. Lee et al., 2006) et son hypoactivation serait en lien avec l'anhédonie (I. H. Park et al., 2009). Plusieurs études ont retrouvé un déficit fonctionnel du CPFm durant des tâches en lien avec des interactions sociales, chez les schizophrènes (Dollfus et al., 2008; Walter et al., 2009) mais également chez des apparentés (Marjoram et al., 2006).

#### b) Neurotransmission

L'hypothèse la plus ancienne implique une dysrégulation dopaminergique. Les dysfonctions du cortex frontal dans la schizophrénie seraient associées à de plus grandes dysfonctions de la dopamine striatale (Bertolino et al., 2000; Meyer-Lindenberg et al., 2002) et un taux plus bas de dopamine corticale préfrontale serait mis en lien avec la genèse des symptômes négatifs et cognitifs (Laruelle, 2014).

Une hypothèse plus récente concerne le glutamate. Les antagonistes des récepteurs NMDA entraînent des effets psychologiques proches des symptômes négatifs de la schizophrénie (Javitt, 2007; Morgan & Curran, 2006) et les traitements glutamatergiques améliorent les symptômes négatifs résiduels en association avec un traitement antipsychotique (Tsai & Lin, 2010). Plus spécifiquement, un déficit en glutamate dans la région du CPFm a été associé à des déficits neurocognitifs chez des schizophrènes (Shirayama et al., 2010). Une étude chez le sujet sain rapporte des arguments pour une médiation des projections glutamatergiques préfrontales dans le fonctionnement des comportements en rapport avec l'empathie et la théorie de l'esprit (Montag, Schubert, Heinz, & Gallinat, 2008).

L'association des dysfonctions de dopamine présynaptique et d'hypofonctionnement des récepteurs NMDA pourrait donner la meilleure explication aux aspects négatifs et cognitifs de la schizophrénie (Howes, McCutcheon, & Stone, 2015).

## 6 – Traitements

### a) Traitements pharmacologiques

Malgré leur fréquence et leur important retentissement dans la vie des patients, les molécules disponibles pour le traitement des symptômes de la dimension négative restent peu efficaces.

L'efficacité des antipsychotiques est discutable (Leucht et al., 2013). L'amisulpride à petite dose a montré la meilleure efficacité mais ses effets restent modérés (Murphy, Chung, Park, & McGorry, 2006).

Les principales autres molécules utilisées (approuvées par la FDA dans d'autres indications) sont les antidépresseurs, le topiramate, le modafinil, et les antibiotiques et antiinflammatoires glutamatergiques, pour lesquelles les études retrouvent une taille d'effet modérée, une pertinence clinique mais une absence de spécificité (Kantrowitz, 2017).

### b) Thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales sont également utilisées dans le traitement des symptômes négatifs, notamment la remédiation cognitive qui vise à améliorer les fonctions mnésiques, attentionnelle, exécutives et sociales. Ces thérapies n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité sur les symptômes négatifs (Kantrowitz, 2017). Notons que pour la remédiation cognitive, un score de symptômes négatifs plus sévère lors de la randomisation rend le patient moins susceptible de terminer la thérapie, ce qui pourrait être un biais important dans l'évaluation de cette technique.

En revanche, l'exercice physique et la musicothérapie pourraient avoir un effet bénéfique modéré (Kantrowitz, 2017).

### c) Stimulation cérébrale non invasive

Les techniques de stimulation cérébrale non-invasives ont également montré un intérêt dans le traitement des symptômes négatifs, comme la stimulation transcrânienne en courant direct (tDCS) (Lefaucheur et al., 2017) mais également la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) (Lefaucheur et al., 2017; Shi, Yu, Cheung, Shum, & Chan, 2014).

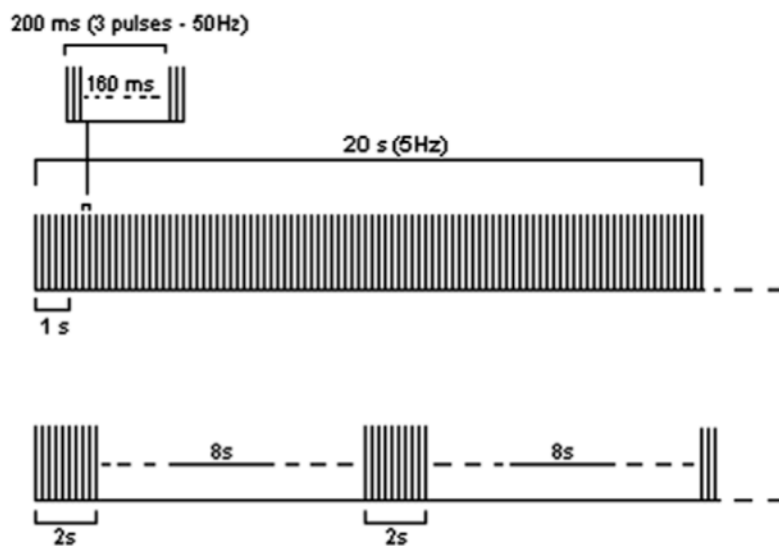
Les mécanismes d'action précis de la rTMS sur le métabolisme cellulaire sont mal connus mais pourraient reposer sur des modifications durables de l'excitabilité corticale via deux phénomènes dépendant de la fréquence de stimulation : la potentialisation à long terme induite par la rTMS à haute fréquence, et la dépression à long terme induite par la rTMS à basse fréquence (Chervyakov, Chernyavsky, Sinitsyn, & Piradov, 2015). Ces modifications, respectivement excitatrices et inhibitrices, seraient liées au métabolisme glutamatergique via le récepteur NMDA post-synaptique responsable d'une libération d'ions calcium (Cooke & Bliss, 2006).

La rTMS reste pour l'instant peu utilisée en pratique dans le traitement des symptômes négatifs faute de recommandations claires, et de preuves scientifiques robustes de son efficacité dans la littérature. En effet, alors que trois méta-analyses retrouvent une taille d'effet significative (Aleman, Enriquez-Geppert, Knegtering, & Dlabac-de Lange, 2018; Dlabac-de Lange, Knegtering, & Aleman, 2010; Shi et al., 2014), trois autres rapportent à l'inverse une absence de significativité (Freitas, Fregni, & Pascual-Leone, 2009; He et al., 2017; Slotema, Blom, Hoek, & Sommer, 2010). Cette hétérogénéité de résultats est principalement due au fait que les études présentent elles-mêmes une grande hétérogénéité au niveau de la population, des échelles de mesure et surtout du type de stimulation (localisation, fréquence, nombre de séances). Les modalités optimales restent donc à définir.

La stimulation thêta-burst (TBS) est un protocole particulier utilisant des triplets d'impulsions magnétiques à hautes fréquences (50 Hz, « burst ») répétés à une fréquence de 5 Hz correspondant au rythme thêta de l'EEG. Elle peut être utilisée sur un mode continu (TBSc) comportant un seul train de 20 à 40 seconde pour un total de 600 impulsions, ou sur un mode intermittent (TBSi) comportant plusieurs trains de 2 secondes répétés toutes les 10 secondes pendant 90 secondes pour un total de 600 impulsions. La TBSc a un effet inhibiteur sur le cortex alors que la TBSi a un effet

excitateur (Wischnewski & Schutter, 2015). Ce type de protocole présente l'avantage de procurer des effets sur la plasticité synaptique plus rapides et plus durables dans le temps par rapport à un protocole conventionnel (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005).

**Figure 1** : Protocole de stimulation par TBSi et TBSi



Plusieurs études rapportent une amélioration des symptômes négatifs par la TBSi appliquée sur le CPFdl. Bor et al. et Brunelin et al. retrouvent une amélioration de la SANS (Bor et al., 2009; Brunelin et al., 2011). Zhao et al. est la première étude contrôlée randomisée sur le sujet, elle porte sur 96 patients et rapporte une amélioration significative de la PANSS négative et de la SANS, ainsi qu'une supériorité du protocole par rapport à une stimulation de rTMS classique (Zhao et al., 2014). Bien que rapportant des résultats très prometteurs, cette étude présente cependant plusieurs limites : elle est monocentrique, elle ne montre pas si la procédure d'aveugle était efficace, elle ne présente pas de suivi des évaluations, et le groupe TBSi a reçu plus de stimulations de TMS que le groupe contrôle.

Enfin, notons que si la cible de stimulation privilégiée pour le traitement des symptômes négatifs est très largement le CPFdl, quelques études rapportent un intérêt pour la stimulation du CPFm, zone du cerveau particulièrement liée au fonctionnement émotionnel et social. Plus difficile à stimuler car plus profond, le CPFm nécessite un type de bobine particulier en « double cônes » ou forme de « T » (Lontis, Voigt, &

Struijk, 2006). Des effets positifs ont été décrits sur le fonctionnement social (Enticott, Kennedy, Zangen, & Fitzgerald, 2011) et les symptômes négatifs (Levkovitz, Rabany, Harel, & Zangen, 2011; Rabany, Deutsch, & Levkovitz, 2014).



## **II – Système nerveux autonome, émotions et comportements sociaux**

Lorsqu'une émotion se déclenche dans notre corps (la peur, la colère...), elle s'accompagne de tout un cortège de réactions physiologiques médiées par le système nerveux autonome (sudation, tremblements, palpitations...). Le fonctionnement autonome semble être intimement lié aux aspects émotionnels de notre vie psychique, et pourrait même interférer dans notre mise en relation au monde, interagissant avec nos réactions et nos comportements sociaux.

Dans cette partie, nous rappellerons les mécanismes de régulation du système nerveux autonome ainsi que ceux du fonctionnement émotionnel et social, puis nous présenterons les modèles théoriques proposant des liens entre ces systèmes de régulation.

### **1 – La régulation du système nerveux autonome**

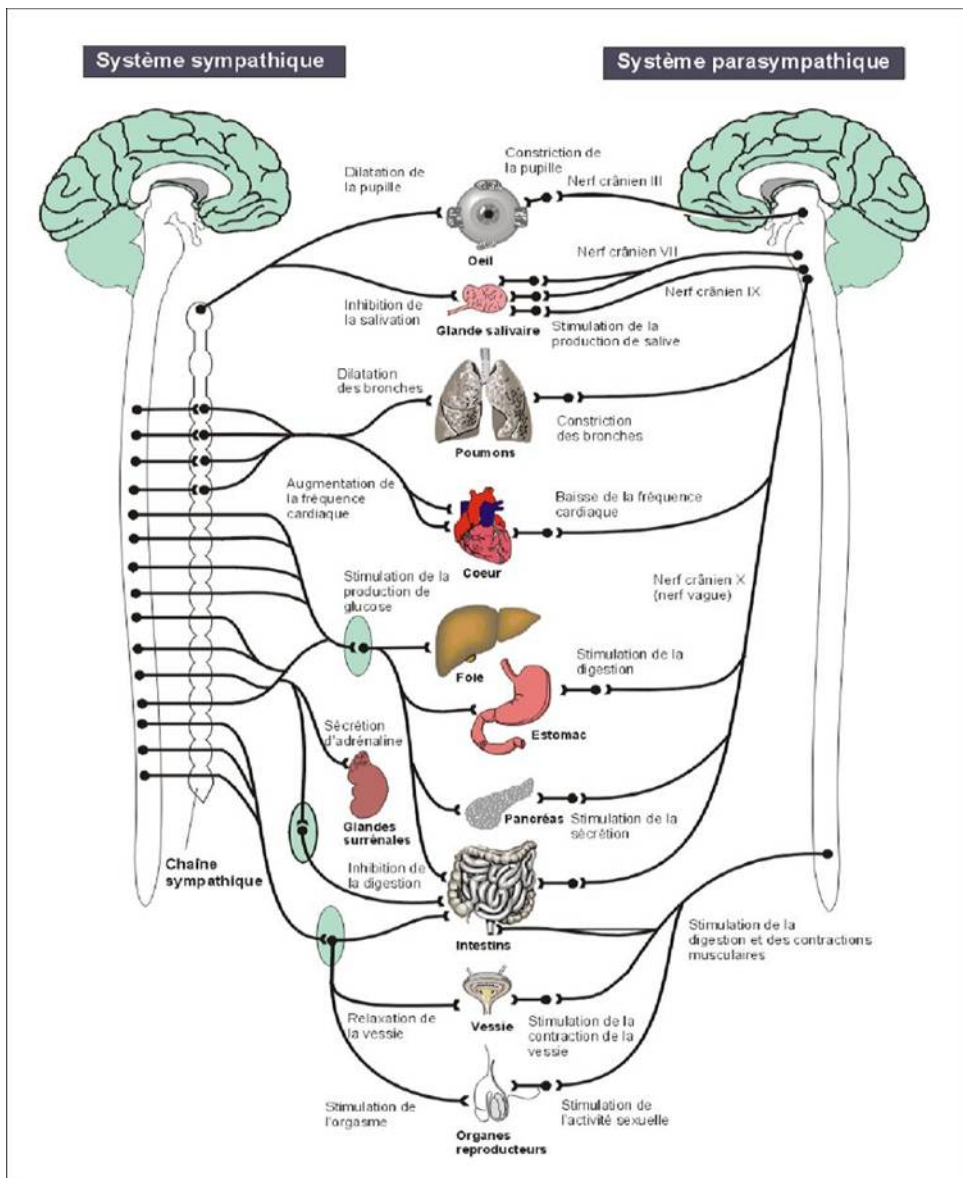
Le système nerveux autonome (SNA), également appelé système nerveux végétatif, est la partie du système nerveux gérant les fonctions non soumises au contrôle volontaire. Il est chargé de la régulation du milieu intérieur afin d'en assurer un équilibre homéostatique.

Les voies afférentes transmettent les informations de la sensibilité intéroceptive (pression sanguine artérielle, dilatation de l'intestin...) via les récepteurs sensoriels autonomes, ainsi que des informations du système nerveux somatique (sensibilité somatique, sensorialité). Ces informations remontent aux centres végétatifs d'où partent ensuite les voies efférentes qui régulent le fonctionnement des organes effecteurs : les muscles lisses (viscères et vasomotricité), le muscle cardiaque et les glandes exocrines et endocrines. Les voies efférentes se composent de deux systèmes antagonistes et complémentaires : le système sympathique, assurant les fonctions de dépense d'énergie, et le système parasympathique, assurant les fonctions de restauration de l'énergie.

Les centres végétatifs s'organisent sur plusieurs niveaux. Au niveau médullaire, ils se localisent au niveau de la corne intermedio-latérale, aux étages C8 à L2 pour le système sympathique et S2 à S4 pour le système parasympathique. Le système parasympathique possède également des centres au niveau du tronc cérébral, il s'agit des noyaux des nerfs crâniens III, VII, IX et X. Enfin les centres supra-segmentaires

se situent au niveau de l'hypothalamus, en étroite liaison avec d'autres structures comme l'amygdale, l'hippocampe et le cortex cingulaire.

**Figure 2** : Le système nerveux autonome



## 2 – La régulation des émotions et des comportements sociaux

Le rôle du cerveau dans le fonctionnement émotionnel a longtemps été négligé en regard de l'étude du fonctionnement cognitif. Le concept même « d'émotion » n'est pas sans équivoque. Antonio Damasio en propose une définition. « Les émotions sont des actions. Certaines se traduisent par des mouvements des muscles du visage,

comme des expressions faciales [...], ou du corps, la fuite ou la posture agressive. D'autres se traduisent par des actions internes, comme celles des hormones, du cœur ou des poumons. » Il précise leur différence avec les sentiments, qui eux sont subjectifs, et ne sont « pas des comportements mais des pensées » (Damasio, 2001). Cette définition illustre la proximité du concept d'émotion avec celui de comportement social. En plus des processus strictement émotionnels, le comportement social s'appuie sur d'autres fonctions cognitives comme la perception, l'attention, la mémoire, le raisonnement, qui sont par ailleurs en lien étroit avec le fonctionnement émotionnel. Sur un plan neurobiologique, les données de la littérature s'accordent sur le fait qu'il n'existe pas un centre unique des émotions, mais plusieurs unités fonctionnelles reliées entre elles. Chaque unité fonctionnelle est un circuit neuronal rattaché à une émotion. Le circuit de la peur, par exemple, se compose essentiellement de l'amygdale reliée au thalamus et aux cortex sensoriels et préfrontal (Ledoux & Muller, 1997). Le circuit du plaisir, lui, relie le cortex frontal et le noyau accumbens via des voies méso-cortico-limbiques dopaminergiques (Ladurelle, Roques, & Dauge, 1995). Tous ces circuits sont reliés entre eux et font des relais dans les structures du cerveau appartenant au concept aujourd'hui délaissé de « système limbique » ou « cerveau émotionnel ». Ces structures sont principalement l'amygdale, l'hypothalamus, le thalamus, l'hippocampe et le cortex préfrontal, notamment les régions préfrontales médianes et cingulaires antérieures.

L'interaction entre l'amygdale et le CPFm est une des composantes essentielles de la régulation émotionnelle. Le CPFm exerce une inhibition descendante permettant un processus d'extinction de la peur conditionnée via une régulation négative de l'amygdale (Bishop, 2007). L'anxiété serait ainsi associée à une inefficacité de cette inhibition descendante (M. J. Kim & Whalen, 2009). A l'inverse, les personnes présentant un faible niveau d'anxiété auraient une plus grande connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le CPFm (Pezawas et al., 2005). Le CPFm pourrait en fait être impliqué dans une réinterprétation de la signification émotionnelle des stimuli permettant de moduler la réponse émotionnelle et comportementale par inhibition de l'amygdale. Une moins bonne réinterprétation a été associée à une faible activité du CPFm et une activité élevée de l'amygdale (S. H. Kim & Hamann, 2007).

### 3 – Liens entre système nerveux autonome, émotions et comportements sociaux

#### a) Le modèle d'intégration neuro-viscérale

Julian Thayer propose un modèle composé d'une unité fonctionnelle impliquée dans la régulation à la fois autonome et émotionnelle et dont l'aboutissement est la gestion des comportements orientés vers un but et l'adaptation à l'environnement. Cette unité fonctionnelle est une structure appelée réseau central autonome (CAN, pour Central Autonomic Network) identifié par Eduardo Benarroch. Il s'agit d'un système de contrôle des réponses viscéro-motrices, neuroendocrines et comportementales permettant l'adaptabilité physiologique et comportementale (Benarroch, 1993). Il se compose essentiellement de l'amygdale, la substance grise périaqueducale, l'hypothalamus, le noyau ambigu, le noyau du tractus solitaire, le cortex insulaire, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal. Le CAN est sous contrôle tonique inhibiteur via des circuits préfronto-sous-corticaux. Une interruption de ces voies inhibitrices peut conduire à des dysfonctions comme une hypertension artérielle ou une tachycardie sinusale, représentant une désinhibition des circuits sympatho-excitateurs (Masterman & Cummings, 1997). D'après le modèle d'intégration neuro-viscérale, si le CPF identifie son environnement comme sûr, il exerce un tonus inhibiteur sur les circuits sympatho-excitateurs comme le noyau central de l'amygdale. L'état de base au repos est donc sous influence parasympathique. La menace déclenche une levée de cette inhibition, et un recrutement des voies sympathiques (Thayer, Hansen, Saus-Rose, & Johnsen, 2009).

D'autres structures similaires ont été identifiées par des chercheurs. La région exécutive antérieure (AER, pour Anterior Executive Region) identifiée par Orrin Devinsky permet d'évaluer le contenu motivationnel des stimuli internes et externes et de réguler les comportements dépendants du contexte (Devinsky et al., 1995). Elle se compose essentiellement de l'amygdale, la substance grise périaqueducale, le striatum ventral, le cortex insulaire, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal. Le « circuit des émotions » d'Antonio Damasio tente de répertorier les substrats neuro-anatomiques des émotions, il comprend principalement l'amygdale, la substance grise périaqueducale, les ganglions de la base, le cortex insulaire, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal (Damasio, 1998).

**Figure 3** : Structures fonctionnelles identifiées dans la régulation autonome et émotionnelle. D'après Thayer, 2000.

	<i>Cortex insulaire</i>	<i>CCA</i>	<i>CPF</i>	<i>Amygdale</i>	<i>Substance grise péri-aqueducale</i>	<i>autre</i>
<b>CAN</b> (Benarroch, 1993)	x	x	x	x	x	NTS, NA
<b>AER</b> (Devinsky et al., 1995)	x	x	x	x	x	Striatum ventral
<b>Circuit des émotions</b> (Damasio, 1998)	x	x	x	x	x	Ganglions de la base

Cortex cingulaire antérieur (CCA), Cortex préfrontal (CPF), Noyau du tractus solitaire (NTS), Noyau ambigu (NA)

Julian Thayer fait l'hypothèse que toutes ces structures sont en fait le même réseau fonctionnel identifié par différents chercheurs. Il s'agirait d'un système complexe incluant des aspects du fonctionnement physiologique, émotionnel, exécutif, attentionnel et social qui permettrait l'adaptation à un environnement donné via une flexibilité comportementale et physiologique. (Thayer & Lane, 2000). Ce modèle d'intégration neuro-viscérale serait régulé par une multitude de processus qui, face à une multitude de stimuli, tendraient à faire osciller de manière flexible le système dans une multitude d'états, permettant un équilibre. Si un processus en particulier dominait la régulation, il rigidifierait cette oscillation et déséquilibrerait le système (Thayer, Ahs, Fredrikson, Sollers, & Wager, 2012).

#### b) La théorie polyvagale

Un autre chercheur, Stephen Porges, fait la proposition d'une base biologique des comportements sociaux impliquant le SNA. Il s'agit de la théorie polyvagale qui propose un « système d'engagement social » faisant le lien entre SNA, régulation émotionnelle, fonctionnement social et réponse au stress (Porges, 2001). Selon cette théorie, le SNA chez les vertébrés aurait suivi une évolution phylogénétique comportant 3 stades. Chaque stade serait associé à une stratégie comportementale d'adaptation.

Le premier stade est celui de la voie vagale non myélinisée, c'est-à-dire la voie lente du système parasympathique. C'est le SNA que l'on retrouve chez les poissons sans mâchoire et les poissons cartilagineux. La stratégie comportementale de réponse à la menace est une diminution de l'activité métabolique (conservation des ressources) et une immobilisation (« faire le mort »).

Au deuxième stade s'ajoute la voie sympathique. Ce type d'innervation est retrouvé chez le poisson osseux, les amphibiens et les reptiles. Cette fois, la stratégie comportementale de réponse à la menace est une augmentation de l'activité métabolique (recrutement des ressources) et une mobilisation active (comportements « fight-or-flight », la réponse combat-fuite).

Enfin, le troisième stade est celui des mammifères où apparaît une troisième voie : la voie vagale myélinisée, ou voie rapide du système parasympathique. Elle permet une adaptation rapide de la fréquence cardiaque. Cette voie prend son origine dans le tronc cérébral au niveau du noyau ambigu et est donc en lien neuro-anatomique étroit avec d'autres noyaux de nerfs crâniens : le V et le VII impliqués dans les expressions faciales et le filtre de l'oreille moyenne à la voix humaine, le IX et le X impliqués dans la vocalisation, et le XI permettant de tourner la tête. La stratégie comportementale de réponse au stress associée à cette voie est un ralentissement de la fréquence cardiaque permettant un apaisement et une favorisation des relations avec l'environnement.

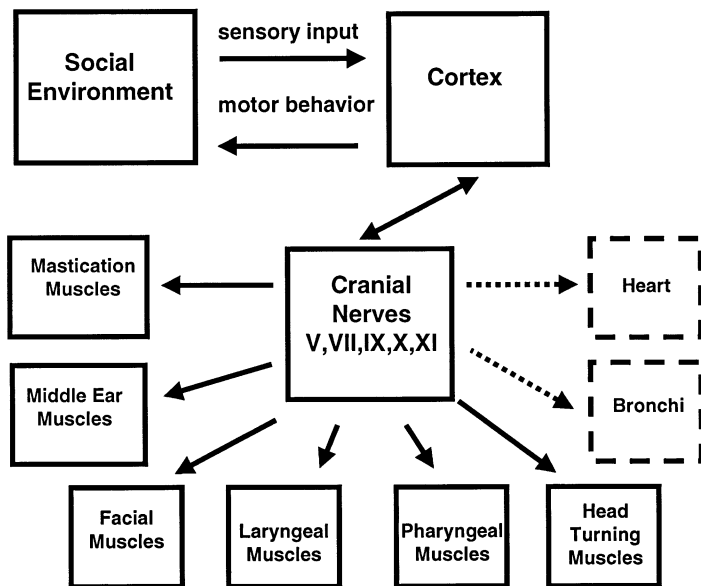
**Figure 4** : Evolution phylogénétique de la régulation neurale du cœur chez les vertébrés. D'après Porges, 2001.

	SYSTEME PARASYMPATHIQUE, VOIE LENTE (NON MYELINISEE)	SYSTEME SYMPATHIQUE	SYSTEME PARASYMPATHIQUE, VOIE RAPIDE (MYELINISEE)
POISSONS SANS MACHOIRE	+		
POISSONS CARTILAGINEUX	+		
POISSONS OSSEUX	+	+	
AMPHIBIENS	+	+	
REPTILES	+	+	
MAMMIFERES	+	+	+

D'après le concept de dissolution de Hughlings-Jackson, les systèmes régulateurs supérieurs contrôlent les inférieurs par inhibition. Si le système supérieur est défaillant,

l'inférieur est alors activé par désinhibition. Stephen Porges reprend ce concept pour les stratégies comportementales qui, selon lui, suivent une hiérarchie de recrutement. Si la stratégie comportementale supérieure est défaillante ou dépassée (communication, gestion du calme), une stratégie plus archaïque est alors recrutée (fuite, agressivité, voire immobilisation, sidération).

**Figure 5** : Le système d'engagement social (Porges, 2001).



### c) Autres modèles théoriques

Le modèle comportemental biologique présume qu'un meilleur tonus vagal est un reflet d'une meilleure synchronisation des processus respiratoire et cardiaque permettant une plus grande réserve d'énergie mobilisable pour l'adaptation (Grossman & Taylor, 2007).

Le modèle de cohérence psychophysologique (McCraty & Childre, 2010) et le modèle respiratoire à fréquence de résonance (Lehrer & Gevirtz, 2014) se rejoignent et avancent qu'une maîtrise du rythme de respiration permet d'augmenter le tonus vagal avec des répercussions positives sur la santé et la vie sociale.

### **III – Variabilité de la fréquence cardiaque**

Une des manières d'étudier le fonctionnement du SNA est de s'intéresser à la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Le cœur étant soumis à une innervation autonome, la VFC permet d'obtenir un reflet de l'activité du SNA. L'enregistrement de cette mesure présente en plus l'avantage d'être relativement aisé. Du fait des liens entre SNA, émotions et comportements sociaux que nous venons d'exposer dans la partie précédente, la VFC pourrait également refléter le fonctionnement émotionnel et social.

Dans cette partie nous présenterons les principes de fonctionnement de la VFC, sa régulation et les moyens de la mesurer. Ensuite, nous exposerons les données de la littérature suggérant que la VFC pourrait servir d'index de la régulation émotionnelle et sociale.

#### **1 – La VFC : un reflet de l'innervation autonome du cœur**

La fréquence cardiaque (FC) représente le nombre de contractions que le myocarde effectue sur une durée d'une minute, mais au sein même de ce laps de temps les battements cardiaques ne sont pas espacés avec une parfaite régularité. Il existe des variations de quelques millisecondes entre chaque contraction, dépendantes de l'individualité de chacun et du contexte. C'est ce qu'on appelle la VFC.

**Figure 6** : Variabilité de la fréquence cardiaque entre chaque battement du cœur.





Le cœur reçoit une double innervation. La première est dite intrinsèque, il s'agit du tissu nodal situé dans les parois même du cœur et assurant une contraction automatique à environ 70 battements par minute. La deuxième est dite extrinsèque, elle est assurée par le SNA qui permet la modulation de la fréquence cardiaque en fonction du contexte environnemental et des demandes de l'organisme. Les deux voies efférentes du SNA ont chacune leur rôle, la voie sympathique dite cardio-accélétratrice augmente la fréquence cardiaque, tandis que la voie parasympathique (ou vagale, car médiée par le nerf vague) dite cardio-modératrice la ralentit. Les modulations de la fréquence cardiaque par le système parasympathique sont très rapides, de l'ordre de quelques dizaines à centaines de millisecondes (un battement cardiaque), alors que la voie sympathique est un peu plus lente (une dizaine de battements cardiaques) (Levy, 1997). Ces deux voies sont responsables de la fluctuation à court terme de la FC que l'on appelle VFC. La VFC est donc un index de l'innervation cardiaque par le SNA (Xhyheri, Manfrini, Mazzolini, Pizzi, & Bugiardini, 2012), reflétant la capacité d'adaptation du cœur face aux stimuli endogènes et exogènes contextuels (Rajendra Acharya, Paul Joseph, Kannathal, Lim, & Suri, 2006). Les autres systèmes de régulation de la FC (adrénaline, système rénine-angiotensine-aldostérone, hormone antidiurétique) sont eux impliqués dans une régulation à plus long terme.

## 2 – Le contrôle central de la VFC

### a) Le centre cardiovasculaire et son rétrocontrôle périphérique

Le centre cardiovasculaire situé dans le bulbe du tronc cérébral régule la fréquence cardiaque (action chronotrope) via l'innervation autonome. Il régule également la force de contraction du myocarde (action inotrope) et la tension artérielle. Le centre cardio-accélérateur est formé des neurones sympathiques pré-ganglionnaires, il s'agit de la rostral ventrolateral medulla (RVLM). Le centre cardio-modérateur est composé des neurones parasympathiques pré-ganglionnaires, il s'agit du noyau dorsal moteur du vague et du noyau ambigu. Ces deux centres de régulation sont eux-mêmes sous la régulation d'une autre structure bulbaire : le noyau du tractus solitaire (NTS), centre de relais primordial du système nerveux autonome.

Le NTS reçoit des afférences de récepteurs périphériques permettant d'exercer un rétrocontrôle sur le centre cardiovasculaire. Les plus importants sont les barorécepteurs, situés dans la crosse aortique, le sinus carotidien, l'oreillette droite et les vaisseaux pulmonaires. Ils sont à l'origine du baroréflexe qui module la fréquence cardiaque en fonction de la pression artérielle (PA). Une élévation de la PA stimule les barorécepteurs qui ont une action excitatrice sur les efférences parasympathiques et inhibitrice sur les efférences sympathiques via le NTS, une diminution de la PA provoquera le réflexe inverse (La Rovere, Pinna, & Raczak, 2008). Le NTS reçoit également des afférences de chémorécepteurs carotidiens et aortiques qui augmentent la fréquence cardiaque en réponse à l'hypoxie en augmentant le tonus sympathique (Despas et al., 2006).

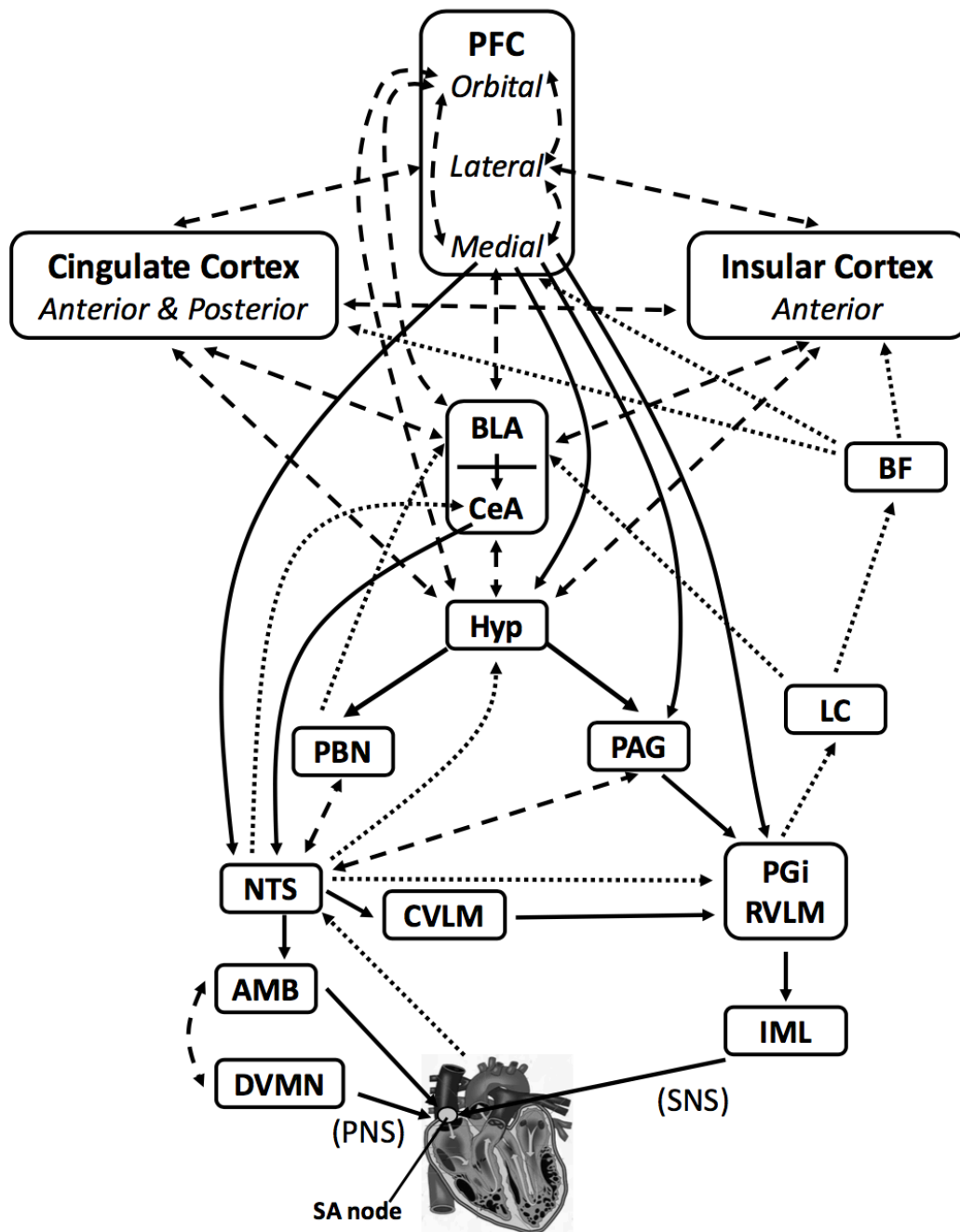
#### b) Les structures encéphaliques

Le NTS reçoit également des afférences supra-spinales. Il s'agit principalement de connections avec l'amygdale et l'hypothalamus, centre intégrateur du SNA lui-même richement connecté avec le cortex cérébral, notamment le cortex insulaire et le CPFm. L'implication du cortex insulaire dans la régulation autonome du cœur a été mise en évidence dans la littérature (Oppenheimer, 2001), ainsi que celle de l'amygdale qui envoie des efférences à l'hypothalamus, au NTS et au noyau dorsal du vague (Cechetto & Gelb, 2001).

Le CPFm montre également des liens privilégiés avec la régulation cardiovasculaire autonome. Des modifications du fonctionnement de cette zone du cerveau sont corrélées aux variations de la VFC (Lane, Reiman, Ahern, & Thayer, 2001). Une méta-analyse recensant les résultats de 8 études d'imagerie fonctionnelle de 2003 à 2008 a étudié les modifications de débit sanguin cérébral observées lors de tâches modifiant la VFC, les résultats désignent principalement le CPFm, ainsi que l'amygdale (Thayer et al., 2012).

Toutes ces structures sont impliquées dans les interactions entre la régulation homéostatique autonome de l'organisme et les aspects émotionnels et cognitifs du fonctionnement cérébral. Elles expliquent comment notre vie psychique se répercute sur notre rythme cardiaque.

**Figure 7** : Structures cérébrales associées au contrôle de la fréquence cardiaque (G. Park & Thayer, 2014)



—————> voies efférentes  
 .....> voies afférentes  
 <-----> voies bidirectionnelles

Noyau ambigu (AMB), Cerveau antérieur basal (BF), Amygdale baso-latérale (BLA), Noyau central de l'amygdale (CeA), Neurones de la partie caudale du bulbe ventro-latéral (CVLM), Noyaux moteurs dorsaux du nerf vague (DVMN), Hypothalamus (Hyp), Colonne cellulaire intermédiolatérale de la moelle épinière (IML), Locus coeruleus (LC), Noyau du tractus solitaire (NST), Substance grise périaqueducule (PAG), Noyaux parabrachial (PBN), Cortex préfrontal (PFC), Noyau paragigantocellulaire (PGi), Système nerveux parasympathique (PNS), Neurones de la partie rostrale du bulbe ventro-latéral (RVLM), Nœud sinusal (SA node), Système nerveux sympathique (SNS)

### 3 – Les facteurs d'influence de la VFC

En dehors de sa régulation proprement dite, il existe quantité de facteurs influençant le fonctionnement cardiaque, de manière plus ou moins directe, et à plusieurs niveaux. Ces facteurs peuvent retentir sur les mesures de la VFC, en voici une liste non exhaustive.

#### a) La respiration

Le fonctionnement cardiovasculaire est modifié par l'activité ventilatoire : la fréquence cardiaque augmente à l'inspiration et diminue durant l'expiration. Ce phénomène est appelé arythmie sinusale respiratoire (ASR), ses mécanismes ont fait l'objet de nombreuses publications et restent très controversés. L'ASR pourrait résulter de mécanismes centraux, les centres respiratoires bulbaires agissant directement sur les neurones sympathiques et parasympathiques, mais également de mécanismes périphériques impliquant des mécanorécepteurs pulmonaires sensibles à l'étirement ainsi que des modulations de sensibilité des centres cardiovasculaires aux stimuli des barorécepteurs et chémorécepteurs (Eckberg, 2009; Julien et al., 2009).

#### b) Les pathologies et leurs facteurs physiologiques associés

La VFC est significativement diminuée dans les pathologies cardiovasculaires, notamment l'hypertension artérielle (Bul'chenko, 2011), l'infarctus du myocarde (Pecyna, 2006) et le syndrome d'apnée du sommeil (D.-H. Park et al., 2008).

Certaines affections neurologiques sont également associées à une VFC réduite : la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque, le syndrome de Guillain-Barré et les ataxies spinocérébelleuses (van Ravenswaaij-Arts, Kollée, Hopman, Stoelinga, & van Geijn, 1993)

La VFC est diminuée dans plusieurs pathologies métaboliques comme l'obésité (Molfino et al., 2009), le diabète (Martin et al., 2011), et l'insuffisance rénale chronique (Furuland, Linde, Englund, & Wikström, 2008). Plusieurs hormones semblent

également influencer la VFC. Le taux d'hormones thyroïdiennes est inversement corrélé à l'intensité de la VFC (Celik et al., 2011), ainsi que le taux de cortisol (McCarty, Barrios-Choplin, Rozman, Atkinson, & Watkins, 1998). En revanche une VFC plus haute est observée avec l'augmentation des taux d'oestrogène (Leicht, Hirning, & Allen, 2003) et de testostérone (Wranicz et al., 2004).

Une diminution de la VFC est retrouvée dans plusieurs pathologies psychiatriques comme les troubles anxieux (Cohen & Benjamin, 2006), la dépression (Kemp et al., 2010) et les troubles psychotiques (Montaquila, Trachik, & Bedwell, 2015). Certains facteurs psychologiques tendent également à diminuer la VFC comme le stress (Clays et al., 2011), le sentiment de fatigue (Togo & Takahashi, 2009) et les émotions négatives (Di Simplicio et al., 2012).

#### c) Les médicaments et les toxiques

Les traitements médicamenteux peuvent également être la source de modifications de la VFC, de façon directe ou indirecte. Citons notamment les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et certains anti-arythmiques associés à une augmentation de la VFC (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). A l'inverse, certains psychotropes pourraient être à l'origine d'une diminution de la VFC, en particulier les antidépresseurs tricycliques (van Zyl, Hasegawa, & Nagata, 2008) et la clozapine (Cohen, Loewenthal, Matar, & Kotler, 2001).

La dépendance à l'alcool et à la cigarette est également associée à une diminution de la VFC (Rajendra Acharya et al., 2006)

#### d) Autres facteurs

La VFC varie avec certaines caractéristiques de l'individu. Ainsi, la VFC apparaît plus élevée chez les femmes (Ramaekers, Ector, Aubert, Rubens, & Van de Werf, 1998), et elle tend à diminuer avec l'âge (Bonnemeier et al., 2003).

La FC augmente avec la température du corps. De ce fait, la thermorégulation pourrait interférer dans la VFC (van Ravenswaaij-Arts et al., 1993).

#### 4 – Mesure de la variabilité cardiaque

La VFC se mesure sur un enregistrement d'électrocardiographie (ECG) avec détection des pics R (onde R du complexe QRS) par un logiciel d'acquisition physiologique moderne. Un examen à vue doit être ensuite réalisé afin de corriger les possibles erreurs de détection. Il existe différentes méthodes permettant d'analyser la succession d'intervalles RR ainsi obtenu : la méthode temporelle, la méthode fréquentielle et les méthodes non linéaires. Ces méthodes d'analyse permettent une évaluation de la régulation autonome du cœur (Berntson et al., 1997; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

La mesure de la VFC s'envisage à court terme (acquisition d'un tracé ECG de quelques minutes) ou à long terme (pose d'un holter-ECG durant 24h). L'analyse temporelle ne montre pas de différence significative entre ces deux méthodes, en revanche il existe des variations de résultats pour l'analyse fréquentielle, principalement en raison de l'influence du cycle circadien (Mazzeo, La Monaca, Di Leo, Vita, & Santamaria, 2011).

##### a) Méthode temporelle

L'analyse temporelle consiste à déterminer la fréquence cardiaque à tout instant, c'est-à-dire à mesurer les intervalles de temps entre les ondes R des complexes QRS successifs. Elle ne permet pas de différencier les différentes influences sympathiques ou parasympathiques mais donne une évaluation globale de la variabilité cardiaque qui reste globalement plutôt sous l'influence parasympathique au repos (Mendelowitz, 1999). Les variables mesurées et calculées qui en découlent sont principalement :

- RR : la moyenne de la durée d'un intervalle RR sur l'enregistrement en milliseconde (ms), elle est parfois appelée NN, un intervalle NN signifiant un intervalle RR normal, pour insister sur le fait que tous les battements anormaux type extra-systoles sont éliminés,

- HR (Heart Rate) : la fréquence cardiaque moyenne sur l'enregistrement en battements par minute,
- SDNN (Standard Deviation of NN intervals) : l'écart-type des intervalles RR sur l'enregistrement en ms,
- pNN50 : le pourcentage d'intervalles RR successifs différents de plus de 50 ms,
- RMSSD (Root Mean Square of Successive RR interval Differences) : la moyenne quadratique des intervalles RR successifs en ms, qui reflète la vitesse et la fréquence de variation des intervalles RR au cours de l'enregistrement, cette mesure serait préférable au pNN50 (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

#### b) Méthode fréquentielle

L'analyse fréquentielle est une analyse spectrale de l'oscillation du rythme de variation de l'intervalle RR qui est alors découpé en composantes fréquentielles. Le spectre de fréquence est généralement obtenu par une méthode d'analyse non paramétrique : la transformée rapide de Fourier. Elle décompose l'oscillation en différentes sinusoïdes de plus ou moins hautes fréquences quantifiées en puissance spectrale (intégration de l'aire sous la courbe). Ces fréquences d'oscillation dépendent du système nerveux de régulation mis en jeu. Une méthode d'analyse spectrale paramétrique peut également être utilisée (l'autorégression). Les variables étudiées par l'analyse fréquentielle sont :

- ULF (Ultra Low Frequency power) : les ultra basses fréquences inférieures à 0,0033 Hz, elles seraient liées aux rythmes circadiens (Stauss, 2003),
- VLF (Very Low Frequency power) : les très basses fréquences de 0,0033 à 0,04 Hz, liées aux circuits de régulation thermique et hormonale (Stauss, 2003),
- LF (Low Frequency power) : les basses fréquences de 0,04 à 0,15 Hz, elles seraient le reflet de l'innervation sympathique (Pagani et al., 1986) mais ce point reste controversé dans la littérature, d'autres auteurs pensent qu'il s'agit d'un amalgame d'activité sympathique et parasympathique (Houle &

Billman, 1999), elles pourraient être médiées par l'activité du baroréflexe (Frenneaux, 2004),

- HF (High Frequency power) : les hautes fréquences de 0,15 à 0,4 Hz, elles sont le reflet de l'innervation vagale mais pourraient également être médiées par l'arythmie sinusale respiratoire dans le cas d'une fréquence respiratoire inférieure à 0,15 Hz (Berntson et al., 1997)
- LF/HF : rapport des basses fréquences sur les hautes fréquences qui représente la balance sympathico-vagale (Pagani et al., 1986).

### c) Méthodes non linéaires

Les méthodes non linéaires considèrent la régulation cardiaque comme un système dynamique. Elles permettent d'évaluer la complexité du signal dans toute sa singularité et son irrégularité. Il s'agit entre autres des diagrammes de Poincaré et des mesures d'entropie. Nous avons choisi de ne pas détailler ici ces méthodes complexes qui dépassent le champ d'investigation de ce travail.

## 5 – La VFC : un index de la régulation émotionnelle et des comportements sociaux

La VFC est un reflet de la régulation du système nerveux autonome, et la régulation du système nerveux autonome pourraient être étroitement liée à celle de processus psychologiques comme les émotions et les comportements sociaux. La VFC pourrait donc servir d'index quant au fonctionnement de la régulation de ces processus. On trouve dans la littérature un nombre conséquent d'éléments argumentant cette hypothèse.

Tout d'abord, il existe des arguments cliniques. Plusieurs études ont mis en évidence qu'une plus grande VFC de repos est associée à la production de réponses émotionnelles mieux appropriées au contexte (Melzig, Weike, Hamm, & Thayer, 2009; Ruiz-Padial, Sollers, Vila, & Thayer, 2003; Thayer & Brosschot, 2005). A l'inverse, une VFC de repos plus basse serait associée à un retard des réponses physiologiques cardiovasculaires, endocrines et immunes face à un stress psychologique (Weber et al., 2010). D'un point de vu dynamique, la VFC augmente durant la passation de tests



impliquant une régulation émotionnelle (Butler, Wilhelm, & Gross, 2006; Ingjaldsson, Laberg, & Thayer, 2003; Smith et al., 2011).

Il existe également des arguments en neuro-imagerie. Comme vu précédemment, les principales aires cérébrales liées au fonctionnement de la VFC sont l'amygdale et le CPFm (Thayer et al., 2012), deux régions du cerveau associées aux émotions et au fonctionnement social. En effet, il est largement admis que l'amygdale ait un rôle dans la régulation émotionnelle, notamment par l'attribution de la valence émotionnelle des stimuli exogènes et son rôle de « système d'alerte » via le déclenchement de la peur (Whalen et al., 2004). Le CPFm est lui aussi associé à des aspects de la régulation émotionnelle, comme la gestion des émotions négatives (Wager, Davidson, Hughes, Lindquist, & Ochsner, 2008), l'extinction de la peur (Milad et al., 2005), ou l'évaluation de la menace (Wager et al., 2009). Il exerce un contrôle inhibiteur sur l'amygdale (Bishop, 2007). Le CCA a également été associé au sentiment de bien-être psychologique (van Reekum et al., 2007) et de sécurité (Schiller, Levy, Niv, LeDoux, & Phelps, 2008). En plus de la régulation émotionnelle, le CPFm et le CCA pourraient être impliqués dans le fonctionnement de la cognition sociale (Van Overwalle, 2009), notamment la régulation des comportements sociaux (Devinsky et al., 1995; Etkin et al., 2011) et la théorie de l'esprit (Gallagher & Frith, 2003).

La VFC, en étant un reflet du tonus vagal, pourrait donc être un index des processus émotionnels et sociaux. D'après le modèle d'intégration neuro-viscérale, ce tonus vagal reflète l'inhibition préfrontale des circuits symoatho-excitateurs lorsque l'environnement est jugé sécurisé (Thayer et al., 2009). D'après la théorie polyvagale, le tonus vagal indique la mise en fonctionnement d'une stratégie comportementale de gestion du calme et de communication via le nerf vague et les liens qu'il entretient avec les nerfs crâniens permettant de communiquer (Porges, 2007).

## **IV – Schizophrénie et VFC**

Les données de la littérature rapportent des mesures perturbées de la VFC dans la population des patients atteints de schizophrénie.

Dans cette partie nous présenterons ces perturbations et nous exposerons les liens qu'elles entretiennent avec les symptômes de la schizophrénie.

### **1 – Perturbation de la VFC dans la schizophrénie**

Il est intéressant de remarquer que les patients atteints de schizophrénie ont un risque plus élevé de pathologies cardio-vasculaires (Hennekens, Hennekens, Hollar, & Casey, 2005), or plusieurs travaux indiquent qu'une baisse de la VFC est associée au risque de pathologies cardiovasculaires (Kudaiberdieva, Görennek, & Timuralp, 2007). On remarque également que la schizophrénie est associée à des dysfonctions du CPFm et du CCA (Shepherd, Laurens, Matheson, Carr, & Green, 2012) ainsi que des voies amygdalo-préfrontales (L. M. Williams et al., 2004) alors même que ce sont des régions impliquées dans la régulation de la VFC (Thayer et al., 2012).

Les patients atteints de schizophrénie présentent une VFC plus basse que la population générale. Une revue de la littérature faisant la synthèse de 23 études de 2003 à 2015 sur le sujet retrouve une diminution significative de la variable SDNN dans 8 études sur 14 et de la variable RMSSD dans 10 études sur 17, ainsi qu'une augmentation de la variable LF/HF dans 7 études sur 15 (Montaquila et al., 2015). Elle conclue donc à une diminution des réponses parasympathiques et une augmentation du tonus sympathique chez le sujet atteint de schizophrénie.

Une récente méta-analyse estime qu'une VFC basse peut être considérée comme un endophénotype de la schizophrénie (Clamor, Lincoln, Thayer, & Koenig, 2016). Les résultats de cette étude montrent une diminution significative de la variable RMSSD dans 24 études contrôlées ( $p < 0,0001$ ) et de la variable HF dans 29 études contrôlées ( $p = 0,0008$ ).

Certains médicaments sont connus pour diminuer la VFC, notamment les antidépresseurs (Kemp et al., 2010) et les antipsychotiques (Cohen et al., 2001), et pourraient donc être source de biais. Cependant plusieurs études rapportent une diminution significative de la VFC chez le sujet atteint de schizophrénie non traité (Bär et al., 2005, 2012), et la méta-analyse de Clamor et al. n'a pas retrouvé de différence

significative en fonction du traitement, ni même en fonction d'autres variables pouvant potentiellement influencer la VFC, à savoir l'âge, la durée de la maladie ou le statut du patient (hospitalisé ou suivi en ambulatoire).

Enfin, notons qu'une VFC basse est également retrouvée chez les patients avec symptomatologie prodromique (Valkonen-Korhonen et al., 2003) ainsi que chez les apparentés du premier degré (Bär et al., 2012; Castro et al., 2009).

## 2 – Lien entre VFC et symptômes psychotiques

Il existe un possible lien entre la sévérité symptomatique et la VFC. Plusieurs études retrouvent une corrélation négative entre la VFC et la sévérité des symptômes psychotiques en général (Bär et al., 2008; Fujibayashi et al., 2009; Henry, Minassian, Paulus, Geyer, & Perry, 2010; J.-H. Kim, Ann, & Lee, 2011; Okada, Toichi, & Sakihama, 2003; Toichi et al., 1999). En revanche, les résultats ne désignent pas clairement une dimension psychopathologique. Certaines études rapportent un lien particulier avec la dimension négative (L.-R. Chang et al., 2011; Chung et al., 2013; Quintana et al., 2016) alors que d'autres retrouvent un lien avec la dimension positive (Bär et al., 2005; H.-A. Chang et al., 2013).

**Tableau 1** : Corrélation entre la sévérité symptomatique et la VFC dans la schizophrénie

	Population (n)	Echelle clinique	Variables de la VFC
<b>Bär et al., 2008</b>	40	BPRS totale	HF LF/HF
<b>Fujibayashi et al., 2009</b>	71	GAF	HF
<b>Henry et al., 2010</b>	37	BPRS totale	HF
<b>Kim et al., 2011</b>	21	PANSS totale	SDNN RMSSD
<b>Okada et al., 2003</b>	48	PANSS totale	Méthode non linéaire
<b>Toichi et al., 1999</b>	53	PANSS totale	Méthode non linéaire
<b>Chang et al., 2011</b>	25	PANSS négative	RR HF
<b>Chung et al., 2013</b>	94	PANSS négative	RMSSD HF LH/HF
<b>Quintana et al., 2016</b>	80	PANSS négative	HF
<b>Bär et al., 2005</b>	30	SAPS	VLF
<b>Chang et al., 2013</b>	314	PANSS positive	RR LF HF LF/HF

## **V – Problématique**

Le fonctionnement émotionnel et les comportements sociaux apparaissent perturbés dans la schizophrénie. Ces aspects de la maladie sont décrits depuis plus d'un siècle, ils sont très fréquemment rencontrés dans la clinique et occasionnent un impact fort sur la qualité de vie des patients. Ils peuvent être rattachés à ce que l'on appelle aujourd'hui les symptômes négatifs.

Si de grands progrès dans la compréhension des mécanismes sous-tendant la symptomatologie positive ont été faits, ceux des symptômes négatifs demeurent plus opaques, ayant pour conséquence un manque de moyens thérapeutiques. Il est toutefois actuellement admis que ces symptômes sont en lien avec des dysfonctionnements du cortex préfrontal. Il n'existe pas de parcellisation claire mais alors que les aspects cognitifs dépendraient plutôt du CPFdl, les aspects émotionnels et sociaux découleraient du CPFm.

Le système nerveux autonome est rattaché par plusieurs chercheurs au fonctionnement des processus émotionnels et des comportements sociaux. Il a été proposé plusieurs modèles de systèmes intégrant une régulation à la fois viscérale et psychologique et permettant une adaptation physiologique et comportementale à l'environnement. La VFC est un reflet de l'innervation autonome du cœur, et certains chercheurs la considère comme un possible index de cette régulation psychophysologique complexe. La VFC pourrait donc refléter le fonctionnement de la régulation des émotions et des comportements sociaux.

De manière remarquable, la VFC s'avère être significativement altérée dans la population des patients atteints de schizophrénie. Il apparaît également que le CPFm est l'une des principales aires cérébrales impliquées dans le fonctionnement de la VFC, or on le retrouve également associé aux perturbations du fonctionnement émotionnel et des comportements sociaux dans la schizophrénie.

Dans ce travail de recherche, nous faisons donc, d'une part, l'hypothèse qu'il existe des liens entre la régulation du SNA et les symptômes négatifs de la schizophrénie. D'autre part, nous faisons l'hypothèse que la stimulation cérébrale non invasive du CPFm chez des patients présentant des symptômes négatifs entraînera une plus grande modulation de la VFC que la stimulation du CPFdl.

Pour tester nos hypothèses, nous avons réalisé chez des patients porteurs de symptômes négatifs marqués un enregistrement de la VFC, avant et après un traitement par rTMS appliqué soit sur le CPFm, soit sur le CPFdl. Dans un premier temps, nous avons étudié la nature du lien entre les symptômes négatifs et les valeurs de la VFC avant traitement. Puis, dans un second temps, nous avons comparé les modulations de la VFC par le traitement en fonction du site de stimulation.

# MATERIELS ET METHODES

## I - Population

Onze patients atteints de schizophrénie ont été recrutés au CHU de Caen entre novembre 2015 et mai 2018. Il s'agit d'une étude en cours visant l'inclusion de 62 patients.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- sujets âgés de 18 à 50 ans
- présentant un diagnostic de schizophrénie ou de troubles schizoaffectifs (DSM-5) établi avec une interview semi-structurée (Mini International Neuropsychiatric Interview, version française 5.00)
- ayant une durée de la maladie inférieure à 20 ans
- ayant signé un consentement éclairé et écrit associé au consentement signé du tuteur pour le patient protégé
- n'ayant eu aucun changement de psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques ou régulateurs de l'humeur) au cours des 2 mois qui précède l'inclusion
- présentant un score > 15 sur l'évaluation LIS ou un score > 15 à l'échelle PANSS négative

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- sujets âgés de moins de 18 ans ou de plus de 50
- femmes enceintes (test de grossesse en l'absence de contraception efficace) ou allaitantes
- sujets présentant une affection neurologique
- sujets présentant une épilepsie
- sujets présentant une contre-indication à la stimulation magnétique transcrânienne (implants électroniques ou métalliques)

Les patients ont été randomisés en 3 groupes pour le traitement par rTMS : 4 dans le groupe placebo, 4 dans le groupe CPFm et 3 dans le groupe CPFdl. La population comportait 2 patients de genre féminin, 3 ayant un emploi, 2 vivant en couple, et un seul vivant en institution. Tous les patients étaient traités par neuroleptiques, un seul

par clozapine. L'âge, la durée de la maladie et le nombre d'années d'études étaient homogènes dans les 3 groupes de randomisation (Tableau 2).

**Tableau 2** : Données sociodémographiques et caractéristiques de la maladie :

	<b>Placebo n = 4</b>		<b>CPFm n = 4</b>		<b>CPFdl n = 3</b>	
<b>Diagnostic</b> (Schizophrène:Schizo-affectif)	2:2		2:2		3:0	
<b>Genre</b> (Homme:Femme)	4:0		3:1		2:1	
<b>Statut marital</b> (En couple:Célibataire)	0:4		1:3		1:2	
<b>Lieu de vie</b> (Institutionnalisé:Non institutionnalisé)	0:4		1:3		0:3	
<b>Emploi</b> (Actif:Sans emploi)	0:4		2:2		1:2	
<b>Traitement</b> (Neuroleptiques:Pas de neuroleptique)	4:0		4:0		3:0	
	<i>Moyenne</i>	<i>SD</i>	<i>Moyenne</i>	<i>SD</i>	<i>Moyenne</i>	<i>SD</i>
<b>Age</b> (années)	37,5	6,9	37	5,4	40	6,6
<b>Durée de la maladie</b> (années)	12,3	9,4	14,3	4,6	14,3	7,5
<b>Nombre d'années d'études</b>	14,5	2,6	14,3	3,9	14,7	1,2

## **II - Acquisition des données de la VFC**

Un ECG a été réalisé durant chaque séance de stimulation, soit 2 fois par jour pendant 5 jours pour un total de 10 enregistrements. Les patients ont été confortablement installés dans un fauteuil inclinable et l'enregistrement d'une dérivation a été effectué à l'aide du logiciel d'acquisition BIOPAC.

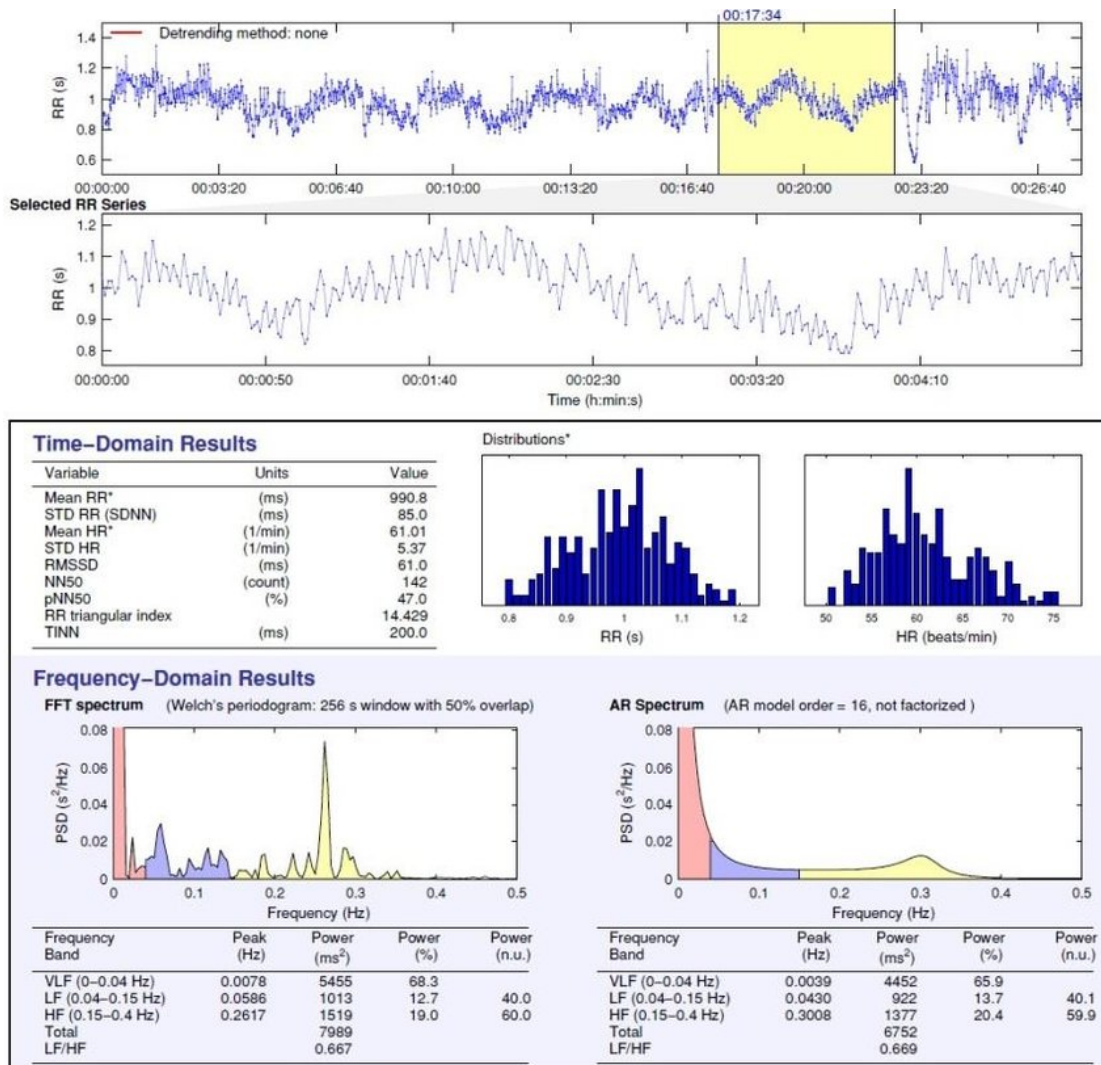
Une première lecture des enregistrements a ensuite été réalisée sur le logiciel BIOPAC afin de répertorier tout artefacts ou battements cardiaques anormaux (extrasystoles) source de biais pour mesurer la VFC. Deux sessions de 4 minutes excluant toutes anomalies ont pu ainsi être sélectionnées pour chacune des séances : une première session « avant » en amont des premières stimulations destinées à la recherche du seuil moteur, et une deuxième session « après » en fin de séance à distance de la dernière stimulation.

Les sessions sélectionnées ont ensuite été traitées par le logiciel KUBIOS afin d'en extraire les données de la VFC. Le calcul s'est basé sur les distances calculées entre chaque onde R. Le repérage des ondes R a été préalablement effectué par le logiciel KUBIOS puis relu afin d'y apporter une correction manuelle.

Les variables temporelles et fréquentielles ont été calculées par le logiciel, nous avons ensuite travaillé avec 4 d'entre elles : 3 temporelles (RR, SDNN, RMSSD) et une fréquentielle (LF/HF), choisies pour leur pertinence rapportée dans la littérature (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).



**Figure 8** : Exemple de traitement des données d'ECG par le logiciel KUBIOS



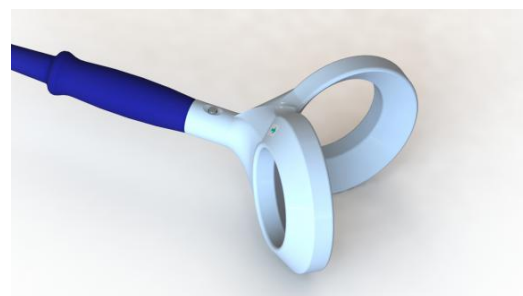
### III – Traitement par rTMS

#### 1 – Protocole de rTMS

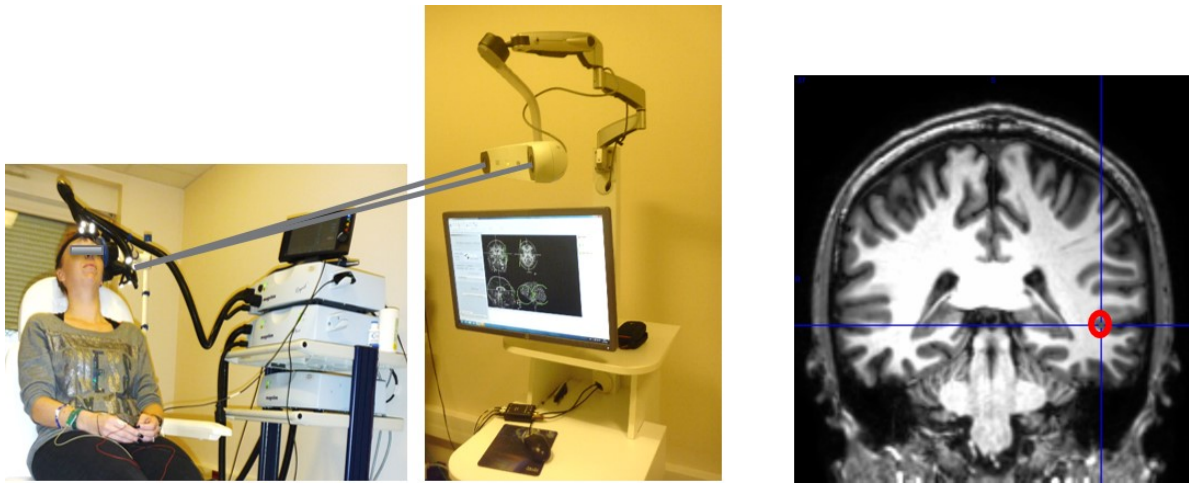
Après randomisation, chaque patient a reçu en double aveugle une stimulation active au niveau du CPFdl gauche ou au niveau du CPFm gauche, ou une stimulation fictive au niveau du cortex préfrontal gauche. Le traitement a été délivré par une bobine refroidie par air et connectée à un stimulateur Inomed super Magstim Rapid<sup>2</sup>.

La stimulation du CPFm a été réalisée avec une bobine enveloppante en forme de « T » (ou « double cône ») de 110 mm spécialement conçue pour la stimulation profonde, celle du CPFdl a été réalisée avec une bobine en forme de « 8 » plate classique. Une antenne sham de forme identique à la bobine de stimulation du CPFdl a été utilisée pour la stimulation fictive. La stimulation était guidée par neuronavigation.

**Figure 9** : Stimulateur magnétique branché à une bobine plate en forme de « 8 » (à gauche). Bobine enveloppante en forme de « T » (à droite).



**Figure 10** : Système de neuronavigation pour le placement de la bobine.



La cure de stimulation comportait 10 séances réparties sur 5 jours à raison de 2 séances par jour espacées d'au moins 3 heures. Chaque séance consistait en l'application de 600 impulsions appliquées selon un protocole de type thêta-burst (trains de trois stimuli à 50 Hz répétés à une fréquence de 5 Hz) avec application intermittente (2 s toutes les 10 s).

La stimulation a été appliquée à 80% du seuil moteur. Le seuil moteur a été déterminé à l'aide d'électrodes de recueil EMG placées soit sur le muscle jambier antérieur droit pour les patients stimulés dans le CPFm soit sur le muscle court abducteur du pouce droit pour les patients stimulés dans le CPFdl (Grossheinrich et al., 2009). La détermination du seuil moteur a été effectuée avant chaque séance de traitement comme étant l'intensité de stimulation la plus faible produisant un potentiel évoqué moteur d'une amplitude de plus de 50  $\mu$ V à au moins 5 des 10 essais consécutifs.

## 2 - Evaluation clinique de la symptomatologie négative

L'évaluation a été réalisée en aveugle des séances de stimulation lors de 3 visites : la première avant les séances de stimulation, puis à 2 et 4 semaines après le début de la cure de stimulation.

Cinq échelles cliniques ont été utilisées. Trois échelles cliniques évaluaient spécifiquement la dimension négative dont 2 hétéro-évaluations et 1 auto-évaluation : la PANSS négative, la SANS et la SNS. Ces échelles ont été passées avant la cure,

puis 2 et 4 semaines après. Deux échelles évaluaient la cognition sociale : la LIS et la MASC. Ces échelles ont été passées avant la cure et 4 semaines après.

## **IV - Analyse statistique**

Quatre variables de la VFC ont été utilisées pour le traitement statistique des résultats : RR, SDNN, RMSSD et LF/HF. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel JASP (JASP TEAM 2018, University of Amsterdam, version 0.9).

### **1 – Analyse de la relation entre la VFC et la clinique**

Une analyse de corrélation utilisant le coefficient de Pearson a été utilisée pour étudier le lien entre les variables de la VFC et les scores d'échelles cliniques avant traitement.

### **2 – Analyse de l'effet du traitement sur la VFC**

Une analyse de variance aux groupes indépendants avec un facteur groupe (« placebo », « CPFm » ou « CPFdl ») a d'abord été réalisée sur les valeurs des variables de la VFC avant traitement afin d'étudier l'homogénéité des groupes.

Ensuite, une analyse de variance aux mesures répétées a été utilisée avec un facteur temps (« avant traitement » et « après traitement ») et un facteur groupe (« placebo », « CPFm » ou « CPFdl ») afin d'étudier l'effet du traitement sur l'évolution des variables au cours du temps, et en fonction du groupe. L'effet du traitement à court terme a d'abord été étudié. Pour cela, les données « avant traitement » utilisées ont été les moyennes des variables de la VFC enregistrées avant chaque session de stimulation, et les données « après traitement » celles enregistrées après chaque session. L'effet du traitement à long terme a ensuite été étudié. Pour cela, les données « avant traitement » utilisées ont été les valeurs des variables de la VFC enregistrées lors de la première session avant toute stimulation, et les données « après traitement » celles du matin du dernier jour, avant stimulation (l'enregistrement de l'après-midi n'a pas été utilisé afin d'éviter tout biais dû au cycle circadien).

# RESULTATS

## I – Relation entre la VFC et la clinique avant traitement

Les valeurs des variables de la VFC et des scores d'échelles cliniques avant traitement sont résumées dans le tableau 3.

Des difficultés techniques ou de nombreuses extrasystoles ventriculaires ont conduit à éliminer 2 patients pour cause de données inexploitable. Le nombre de la population est donc réduit à 9 pour cette partie de l'analyse.

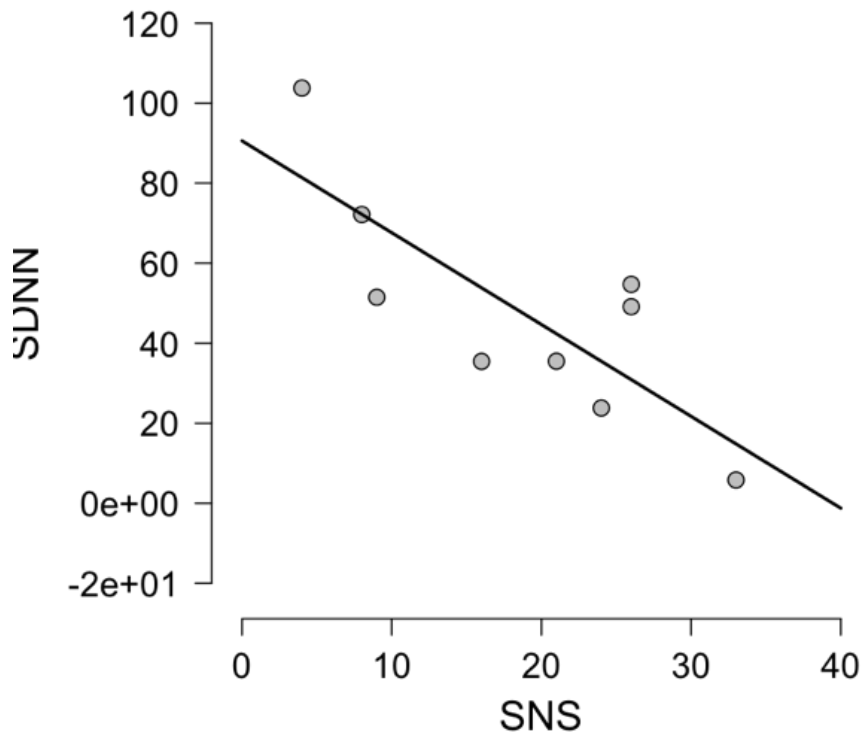
**Tableau 3** : Valeurs des variables de la VFC et des scores d'échelles cliniques avant traitement

		Population avant traitement n = 9	
		moy	SD
Variables de la VFC	RR	787,8	132,5
	SDNN	48,0	28,4
	RMSSD	25,5	17,5
	LF/HF	5,7	5,4
Scores des échelles cliniques	PANSS négative	23,8	3,6
	SANS	40,7	11,3
	SNS	18,6	9,9
	LIS	21	4,6
	MASC	25,3	5,9

L'analyse de corrélation montre que la relation entre la variable SDNN et le score de l'échelle SNS est significative ( $r = -0,797$  ;  $p = 0,010$ ). La corrélation est négative, la variable SDNN diminue avec l'augmentation du score de l'échelle SNS (figure 11).

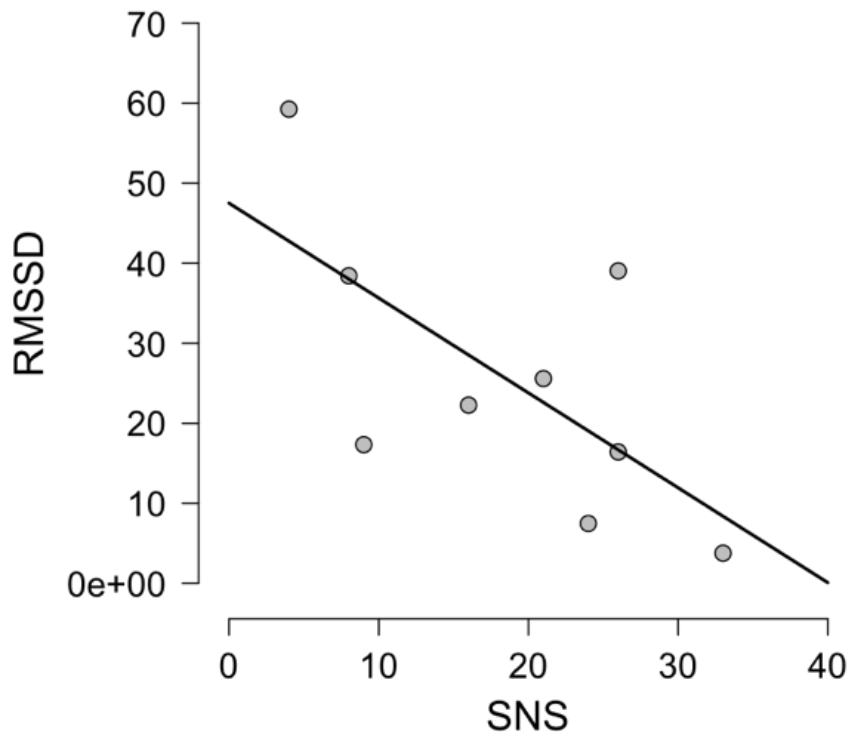
En revanche il n'existe pas de relation significative entre la variable SDNN et le score des échelles PANSS négative ( $r = -0,194$  ;  $p = 0,616$ ), SANS ( $r = -0,306$  ;  $p = 0,423$ ), LIS ( $r = 0,046$  ;  $p = 0,906$ ) et MASC ( $r = 0,317$  ;  $p = 0,406$ ).

**Figure 11** : Variable SDNN en fonction du score de l'échelle SNS



L'analyse de corrélation montre que la relation entre la variable RMSSD et le score de l'échelle SNS est significative ( $r = -0,668$  ;  $p = 0,049$ ). La corrélation est négative, la variable RMSSD diminue avec l'augmentation du score de l'échelle SNS (figure 12). En revanche il n'existe pas de relation significative entre la variable RMSSD et le score des échelles PANSS négative ( $r = 0,091$  ;  $p = 0,816$ ), SANS ( $r = -0,161$  ;  $p = 0,679$ ), LIS ( $r = 0,038$  ;  $p = 0,924$ ) et MASC ( $r = 0,123$  ;  $p = 0,752$ ).

**Figure 12** : Variable RMSSD en fonction du score de l'échelle SNS



L'analyse de corrélation ne montre pas de relation significative entre la variable RR et le score des échelles PANSS négative ( $r = -0,010$  ;  $p = 0,979$ ), SANS ( $r = 0,212$  ;  $p = 0,585$ ), SNS ( $r = -0,544$  ;  $p = 0,130$ ), LIS ( $r = 0,009$  ;  $p = 0,982$ ) et MASC ( $r = -0,189$  ;  $p = 0,626$ ).

L'analyse de corrélation ne montre pas de relation significative entre la variable LF/HF et le score des échelles PANSS négative ( $r = -0,166$  ;  $p = 0,669$ ), SANS ( $r = 0,049$  ;  $p = 0,900$ ), SNS ( $r = -0,007$  ;  $p = 0,986$ ), LIS ( $r = -0,056$  ;  $p = 0,886$ ) et MASC ( $r = -0,016$  ;  $p = 0,968$ ).



**Tableau 4** : Analyse de corrélation entre les variables de la VFC et les scores d'échelles cliniques

	<b>RR</b>	<b>SDNN</b>	<b>RMSSD</b>	<b>LF/HF</b>
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<b>PANSS négative</b>	0,979	0,616	0,816	0,669
<b>SANS</b>	0,585	0,423	0,679	0,900
<b>SNS</b>	0,130	<b>0,010*</b>	<b>0,049*</b>	0,986
<b>LIS</b>	0,982	0,906	0,924	0,886
<b>MASC</b>	0,626	0,406	0,752	0,968

## II – Effet du traitement sur la VFC

### 1 – Valeurs des variables de la VFC avant traitement

Du fait de problème technique ou de trop nombreuses extra-systoles lors du premier enregistrement de la VFC avant traitement chez 2 sujets, les résultats présentés ici ne portent que sur 9 patients.

Les valeurs des variables de la VFC avant traitement ne sont pas homogènes dans les trois groupes. Le groupe CPFdl présente les valeurs les plus élevées pour les 3 variables temporelles, le groupe CPFm présente des valeurs intermédiaires, et le groupe placebo les valeurs les plus faibles (Tableau 5). D'après l'analyse de variance en fonction du groupe, les différences observées sont significatives pour les variables SDNN [ $F(2,6) = 5,887$  ;  $p = 0,038$ ] et RMSSD [ $F(2,6) = 11,43$  ;  $p = 0,009$ ], mais pas pour la variable RR [ $F(2,6) = 2,694$  ;  $p = 0,146$ ].

La variable LF/HF présente une valeur plus élevée dans le groupe CPFm par rapport aux deux autres (Tableau 5), mais la différence observée n'est pas significative [ $F(2,6) = 2,498$  ;  $p = 0,162$ ].

**Tableau 5** : Valeurs des variables de la VFC avant traitement

	Placebo n = 3		CPFm n = 4		CPFdl n = 2		Analyse de variance en fonction du groupe
	Moy	SD	Moy	SD	Moy	SD	p
<b>RR</b>	820,4	157,5	699,8	83,3	914,9	60,2	0,146
<b>SDNN</b>	41,9	11,1	32,6	21,8	88,0	22,4	<b>0,038*</b>
<b>RMSSD</b>	29,0	8,9	11,2	6,7	48,8	14,7	<b>0,009*</b>
<b>LF/HF</b>	2,1	0,2	9,5	6,5	3,6	0,2	0,162

## 2 – Effet du traitement à court terme sur la VFC

Cette partie présente la comparaison des valeurs de la VFC avant et après chaque séance de stimulation (soit 10 séances). Il s'agit donc d'un « avant-après » sur du court terme, le temps de la séance de stimulation (environ 20 minutes).

La variable RR augmente après traitement dans les trois groupes. D'après l'ANOVA « facteur temps » cette évolution n'est pas significative [ $F(2,8) = 3,334$  ;  $p = 0,105$ ] (Tableau 6, Figure 13). D'après l'ANOVA « interaction facteurs temps et groupe » le type de traitement n'induit pas de différence d'évolution significative entre les groupes [ $F(2,8) = 0,267$  ;  $p = 0,772$ ] (Tableau 6). L'ANOVA « facteur groupe » ne montre pas de différence significative entre les groupes pour l'ensemble des valeurs [ $F(2,8) = 0,388$  ;  $p = 0,690$ ].

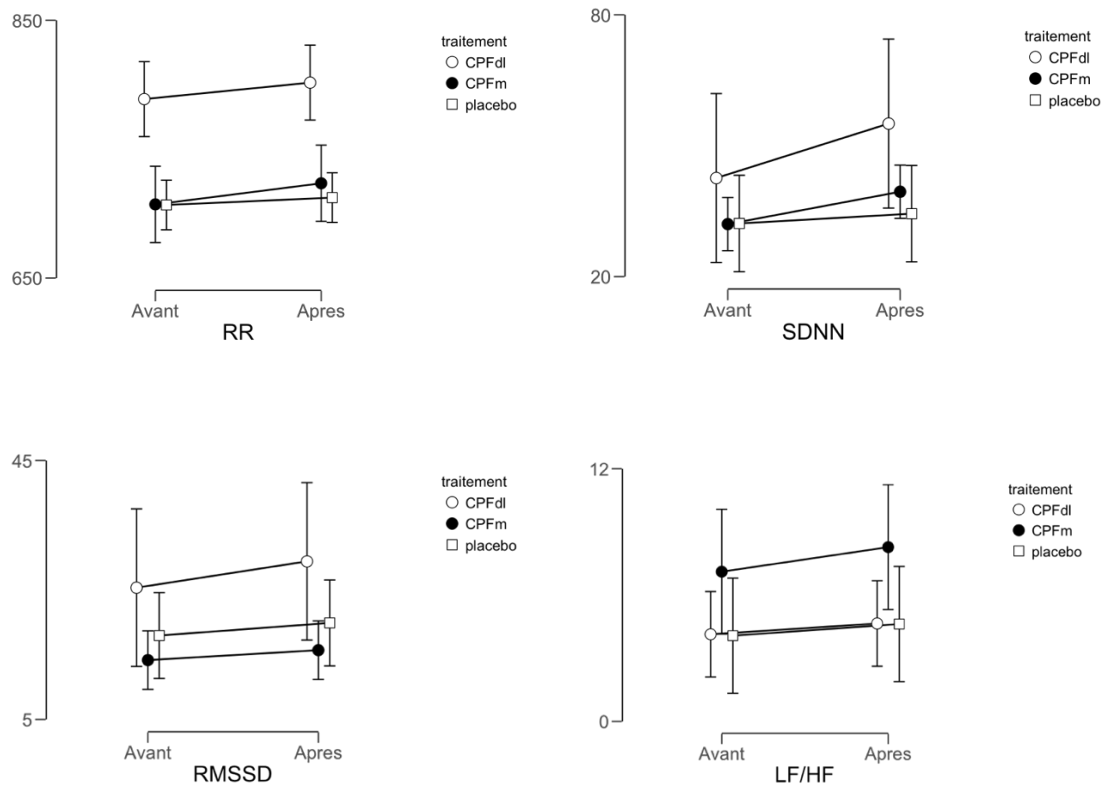
La variable SDNN augmente après traitement dans les trois groupes. D'après l'ANOVA « facteur temps » cette évolution est significative [ $F(2,8) = 7,580$  ;  $p = 0,025$ ] (Tableau 6, Figure 13). D'après l'ANOVA « interaction facteurs temps et groupe » le type de traitement n'induit pas de différence d'évolution significative entre les groupes [ $F(2,8) = 1,167$  ;  $p = 0,359$ ] (Tableau 6). L'ANOVA « facteur groupe » ne montre pas de différence significative entre les groupes pour l'ensemble des valeurs [ $F(2,8) = 0,428$  ;  $p = 0,666$ ].

La variable RMSSD augmente après traitement dans les trois groupes. D'après l'ANOVA « facteur temps » cette évolution n'est pas significative [ $F(2,8) = 2,204$  ;  $p = 0,176$ ] (Tableau 6, Figure 13). D'après l'ANOVA « interaction facteurs temps et groupe » le type de traitement n'induit pas de différence d'évolution significative entre les groupes [ $F(2,8) = 0,196$  ;  $p = 0,826$ ] (Tableau 6). L'ANOVA « facteur groupe » ne montre pas de différence significative entre les groupes pour l'ensemble des valeurs [ $F(2,8) = 0,720$  ;  $p = 0,516$ ].

La variable LF/HF augmente dans les 3 groupes. D'après l'ANOVA « facteur temps » cette évolution n'est pas significative [ $F(2,8) = 1,161$  ;  $p = 0,313$ ] (Tableau 6, Figure 13). D'après l'ANOVA « interaction facteurs temps et groupe » le type de traitement n'induit pas de différence d'évolution significative entre les groupes [ $F(2,8) = 0,100$  ;  $p$

= 0,906] (Tableau 6). L'ANOVA « facteur groupe » ne montre pas de différence significative entre les groupes pour l'ensemble des valeurs [ $F(2,8) = 1,347 ; p = 0,313$ ].

**Figure 13** : Effet du traitement à court terme sur la VFC



**Tableau 6** : Effet du traitement à court terme sur la VFC

		Placebo n = 4		CPFm n = 4		CPFdl n = 3		ANOVA facteur temps <i>p</i>	ANOVA interaction facteurs temps et groupe <i>p</i>
		Moy	SD	Moy	SD	Moy	SD		
RR	avant	706,7	151,3	707,1	100,4	788,9	170,8	0,105	0,772
	après	712,4	147,4	723,5	89,1	801,7	180,7		
SDNN	avant	32,2	8,3	32,0	16,9	42,6	33,5	<b>0,025*</b>	0,359
	après	34,4	10,4	39,4	20,9	55,1	44,4		
RMSSD	avant	18,0	9,0	14,2	8,9	25,3	20,2	0,176	0,826
	après	19,9	9,1	15,7	8,9	29,4	26,0		
LF/HF	avant	4,1	1,8	7,1	3,6	4,1	1,5	0,313	0,906
	après	4,6	4,2	8,3	5,0	4,6	1,5		

### 3 – Effet du traitement à long terme sur la VFC

Cette partie présente la comparaison de la VFC entre le premier enregistrement avant tout traitement et le dernier enregistrement du matin disponible (soit après 8 séances de stimulation). Il s'agit donc d'un « avant-après » sur du long terme (4 jours de stimulations). Du fait de problème technique ou de trop nombreuses extra-systoles lors du premier ou du dernier enregistrement de la VFC chez 3 sujets, les résultats présentés ici ne portent que sur 8 patients.

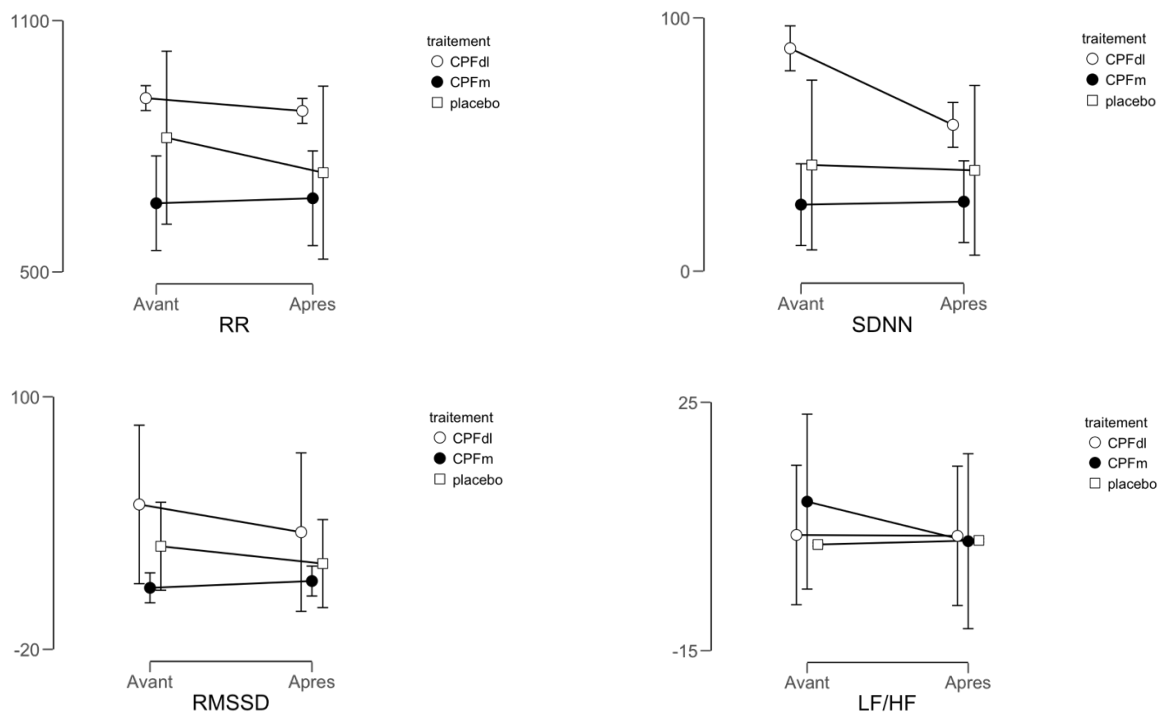
La variable RR augmente dans le groupe CPFm et diminue dans les groupes placebo et CPFdl. D'après l'ANOVA « facteur temps » cette évolution n'est pas significative [ $F(2,5) = 1,244$  ;  $p = 0,315$ ] (Tableau 7, Figure 14). D'après l'ANOVA « interaction facteurs temps et groupe » le type de traitement n'induit pas de différence d'évolution significative entre les groupes [ $F(2,5) = 0,952$  ;  $p = 0,446$ ] (Tableau 7). L'ANOVA « facteur groupe » ne montre pas de différence significative entre les groupes pour l'ensemble des valeurs [ $F(2,5) = 4,253$  ;  $p = 0,083$ ].

La variable SDNN augmente dans le groupe CPFm et diminue dans les groupes placebo et CPFdl. D'après l'ANOVA « facteur temps » cette évolution n'est pas significative [ $F(2,5) = 4,628$  ;  $p = 0,084$ ] (Tableau 7, Figure 14). D'après l'ANOVA « interaction facteurs temps et groupe » le type de traitement n'induit pas de différence d'évolution significative entre les groupes [ $F(2,5) = 3,737$  ;  $p = 0,102$ ] (Tableau 7). L'ANOVA « facteur groupe » ne montre pas de différence significative entre les groupes pour l'ensemble des valeurs [ $F(2,5) = 5,495$  ;  $p = 0,055$ ].

La variable RMSSD augmente dans le groupe CPFm et diminue dans les groupes placebo et CPFdl. D'après l'ANOVA « facteur temps » cette évolution n'est pas significative [ $F(2,5) = 4,014$  ;  $p = 0,101$ ] (Tableau 7, Figure 14). D'après l'ANOVA « interaction facteurs temps et groupe » le type de traitement n'induit pas de différence d'évolution significative entre les groupes [ $F(2,5) = 2,617$  ;  $p = 0,167$ ] (Tableau 7). En revanche, l'ANOVA « facteur groupe » montre une différence significative entre les groupes pour l'ensemble des valeurs [ $F(2,5) = 11,84$  ;  $p = 0,013$ ].

La variable LF/HF diminue dans les groupes CPFm et CPFdl et augmente dans le groupe placebo. D'après l'ANOVA « facteur temps » cette évolution n'est pas significative [ $F(2,5) = 0,115$  ;  $p = 0,339$ ] (Tableau 7, Figure 14). D'après l'ANOVA « interaction facteurs temps et groupe » le type de traitement n'induit pas de différence d'évolution significative entre les groupes [ $F(2,5) = 1,618$  ;  $p = 0,287$ ] (Tableau 7). L'ANOVA « facteur groupe » ne montre pas de différence significative entre les groupes pour l'ensemble des valeurs [ $F(2,5) = 1,237$  ;  $p = 0,336$ ].

**Figure 14** : Effet du traitement à long terme sur la VFC



**Tableau 7** : Effet du traitement à long terme sur les variables de la VFC

		Placebo n = 3		CPFm n = 3		CPFdl n = 2		ANOVA facteur temps	ANOVA interaction facteurs temps et groupe
		Moy	SD	Moy	SD	Moy	SD	p	p
<b>RR</b>	avant	820,4	157,5	664,0	51,9	914,9	60,2	0,315	0,446
	après	737,0	82,1	675,9	91,5	884,3	64,8		
<b>SDNN</b>	avant	41,9	11,1	26,3	21,8	88,0	22,4	0,084	0,102
	après	39,8	8,5	27,4	14,0	57,8	23,7		
<b>RMSSD</b>	avant	29,0	8,9	9,2	6,5	48,8	14,7	0,101	0,167
	après	20,7	4,6	12,5	7,0	35,7	8,8		
<b>LF/HF</b>	avant	2,1	0,2	9,0	7,8	3,6	0,2	0,339	0,287
	après	2,8	0,2	2,6	2,3	3,5	2,0		

## DISCUSSION

Ce travail de recherche avait pour première hypothèse que la régulation du SNA montrerait des liens avec l'intensité des symptômes négatifs dans une population de sujets atteints de schizophrénie. Les résultats montrent une corrélation significative entre la VFC et l'échelle SNS.

La deuxième hypothèse était que la stimulation du CPFm de cette même population entraînerait des modulations de la VFC plus importante que la stimulation du CPFdl. Les résultats montrent une absence d'effet de la stimulation sur la VFC dans les deux localisations.

### I – Lien entre la VFC et les symptômes négatifs

Les variables SDNN et RMSSD sont significativement corrélées aux scores de l'échelle SNS. Il s'agit d'une corrélation négative : la VFC diminue avec l'augmentation de la sévérité symptomatique. Ce résultat est en accord avec plusieurs études retrouvant une corrélation entre VFC et sévérité des symptômes négatifs (L.-R. Chang et al., 2011; Chung et al., 2013; Quintana et al., 2016) et appuie l'hypothèse qu'une moins bonne régulation du SNA serait le reflet d'une moins bonne régulation des émotions et des comportements sociaux.

Dans notre étude, seuls les scores de l'échelle SNS ont une corrélation significative avec la VFC, les quatre autres échelles utilisées pour mesurer les symptômes négatifs ne montrent pas de lien significatif. De façon intéressante, l'échelle SNS présente une singularité par rapport aux quatre autres, c'est la seule échelle d'auto-évaluation. De ce fait, deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer nos résultats.

#### 1 – La VFC liée aux capacités de théorie de l'esprit

Une des particularités des échelles d'auto-évaluation est de présenter ce que l'on appelle un « biais de désirabilité sociale ». Il s'agit de se présenter sous un meilleur jour, de manière consciente ou inconsciente, afin de manipuler son image ou de correspondre aux attentes que l'on attribue à son interlocuteur. Imaginer ce que l'autre



attend de soi relève de la théorie de l'esprit, définie comme la faculté à se représenter l'état mental d'autrui. On peut donc faire l'hypothèse que les patients ayant une plus grande VFC n'ont pas forcément moins de symptômes négatifs (puisque ce n'est pas retrouvé sur 4 échelles) mais de meilleures capacités de théorie de l'esprit, ce qui se traduirait par de meilleurs scores sur l'échelle d'auto-évaluation, artificiellement « gonflés » par une plus grande désirabilité sociale, le patient cherchant à correspondre aux attentes de l'évaluateur.

Le lien entre théorie de l'esprit et VFC a déjà été montré dans la littérature. Deux études retrouvent une corrélation positive entre les valeurs de la VFC et les scores du test de « lecture de l'état d'esprit dans les yeux » évaluant la capacité d'inférer l'état d'esprit d'une personne (Lischke, Lemke, Neubert, Hamm, & Lotze, 2017; Quintana, Guastella, Outhred, Hickie, & Kemp, 2012). Dans notre étude, les échelles LIS et MASC évaluant les capacités de théorie de l'esprit n'ont en revanche pas montré de corrélation significative à la VFC. Ceci pourrait être dû au fait qu'elles mesurent un aspect plus cognitif de la théorie de l'esprit (capacité de compréhension), alors que le concept de désirabilité sociale ferait plutôt appel à des aspects émotifs (envie de plaire à l'autre). En effet, des études de neuro-imagerie ont déjà suggéré que la théorie de l'esprit pourrait être divisée en 2 composantes : une composante cognitive et une composante émotive (Kalbe et al., 2010). Ainsi, la régulation du SNA serait plutôt en lien avec les aspects émotifs de la théorie de l'esprit, et moins avec les aspects cognitifs.

## 2 – La VFC liée aux aspects subjectifs de l'émotion

Une échelle d'auto-évaluation rend compte de mesures beaucoup plus subjectives en comparaison des mesures plus objectives d'une échelle d'hétéro-évaluation. Les 5 domaines mesurés par l'échelle SNS sont l'alogie, l'avolition, le retrait social, le ressenti émotionnel et l'anhédonie. Une étude a comparé les scores obtenus dans ces 5 domaines avec les scores obtenus dans les domaines équivalents de l'échelle hétéro-évaluative SANS (Dollfus, Mach, et al., 2016). Les scores étaient significativement corrélés pour l'alogie, l'avolition et le retrait social, mais pas pour le retrait émotionnel et l'anhédonie. L'évaluation de ces 2 derniers domaines avec l'échelle SNS questionne particulièrement le ressenti émotionnel et le vécu personnel par rapport aux critères objectifs de la SANS (expression faciale, gestuelle,

prosodie...) ce qui pourrait être à l'origine de l'absence de corrélation entre les deux échelles. En comparaison, l'avolition, l'alogie et le retrait social demande plutôt une évaluation des capacités et des difficultés du sujet dans des situations sociales ou du quotidien, plus facilement objectivable par un hétéro ou un auto-évaluateur, et donc présentant des scores plus concordants. Les résultats de l'étude de Dollfus et al. pourraient donc montrer l'importance des écarts de résultats obtenus dans la mesure de la dimension émotionnelle entre une échelle d'auto-évaluation centrée sur le ressenti subjectif et une échelle d'hétéro-évaluation centrée sur des critères objectifs. Dans notre étude, cette différence pourrait expliquer nos résultats. La VFC serait donc plutôt liée aux aspects subjectifs de l'émotion, au ressenti et au vécu personnel, non ou mal mesurables avec une échelle d'hétéro-évaluation.

Dans la littérature, plusieurs études ont montré un lien entre la VFC et le ressenti autoévalué, notamment pour les difficultés dans la régulation émotionnelle (D. P. Williams et al., 2015), certains aspects de l'anxiété comme l'inquiétude (Chalmers, Heathers, Abbott, Kemp, & Quintana, 2016) ou même le sentiment d'être en bonne santé globale (Jarczok et al., 2015). Ces études n'utilisent en général que des échelles d'auto-évaluation. A l'inverse, les échelles d'hétéro-évaluations sont largement utilisées de manière exclusive pour comparer les liens entre VFC et une pathologie donnée (dépression, psychose...), il est donc très difficile de comparer les liens entre la VFC et chacun de ces 2 types d'évaluations. Nous n'avons pas trouvé d'étude s'étant fixé cet objectif ou discutant un tel résultat. De futures recherches devront donc être menées afin d'explorer les éventuelles différences entre les aspects subjectifs et objectifs reliés à la VFC.

## **II – Absence d’effet du traitement actif sur le court ou le long terme**

Le traitement montre un effet dans le temps pour la variable SDNN mais uniquement à court terme, entre le début et la fin d’une séance de stimulation (soit une vingtaine de minutes). Sur une échelle de 4 jours (soit 8 séances de stimulation), il n’est pas constaté de différence entre le début et la fin du traitement. Le type de traitement n’induit pas de différence significative entre les groupes (placebo, CPFm et CPFdl) ni à court terme, ni à long terme. L’étude ne met donc pas en évidence un effet du traitement actif sur la VFC. L’augmentation de la variable SDNN à court terme dans les trois groupes pourrait être expliquée par l’effet de la période de repos observée durant la stimulation. Le fait de rester une vingtaine de minutes assis, sans bouger ni parler, peut détendre le sujet et expliquer une augmentation du tonus vagal. Un soulagement ressenti à la fin de la séance par un patient stressé avant et lors de la stimulation peut également conduire au même résultat.

Il est difficile de comparer nos résultats à la littérature car les études présentent une grande hétérogénéité. Une méta-analyse portant sur 15 études traitant des effets de la stimulation cérébrale non invasive sur la VFC rapporte une taille d’effet faible mais néanmoins significative (Makovac, Thayer, & Ottaviani, 2017). Cependant, ces résultats concernent des études très diverses au niveau de la population (sujets sains, sujets atteints de de dépressions, de troubles anxieux...), du type de stimulation (rTMS, tDCS), du protocole de stimulation (fréquence de stimulation, site de stimulation, nombre de séances...) et du protocole de mesure de la VFC (type de variables mesurées, mesure au repos ou lors d’un test, mesure à court ou long terme). La comparaison de toutes ces variables est donc particulièrement complexe et source d’erreur d’interprétation.

Nous avons répertorié 10 études rapportant des effets de la rTMS sur la VFC. Une seule porte sur une population comparable à la nôtre (patients atteints de schizophrénie), elle rapporte une augmentation du tonus sympathique après stimulation mais il s’agit de stimulation du cortex temporo-pariétal à basse fréquence. L’ensemble des 10 études présentent des caractéristiques très hétérogènes. Certains points nous paraissent primordiaux à discuter.

Le premier de ces points est le site de stimulation. La littérature retrouve qu'une stimulation du CPF a des effets sur la VFC à la fois à court terme (Gulli et al., 2013; Notzon et al., 2015; Remue et al., 2016) et à long terme (Udupa et al., 2007, 2011; Wang et al., 2016). Cependant, d'autres études rapportent également des effets pour une stimulation du cortex moteur (Cabrerizo et al., 2014; Vernieri et al., 2014; Yoshida et al., 2001) et même du cortex temporo-pariétal (Lai, Yang, Kuo, & Shieh, 2010). Les nombreux facteurs qui diffèrent dans ces études (notamment la fréquence de stimulation et la population) rendent difficile une conclusion. Néanmoins, la méta-analyse de Makovac et al. concluent que le CPF semble être la cible privilégiée (Makovac et al., 2017), confirmant les résultats de la littérature sur le rôle de cette région du cerveau dans la régulation de la VFC (Thayer et al., 2012).

Le second point est la fréquence de stimulation. Les études de stimulation à basse fréquence sur le cortex moteur rapportent une augmentation du tonus sympathique (Yoshida et al., 2001) ou une augmentation du tonus vagal (Vernieri et al., 2014). Une étude à haute fréquence, toujours sur le cortex moteur, rapporte une augmentation tantôt du tonus sympathique, tantôt du tonus vagal selon le patient (Cabrerizo et al., 2014). Concernant les stimulations du CPF, une étude à basse fréquence rapporte une augmentation du tonus vagal (Gulli et al., 2013), et les études à haute fréquence rapportent soit une augmentation du tonus sympathique (Notzon et al., 2015) soit une augmentation du tonus vagal (Remue et al., 2016; Udupa et al., 2007, 2011). On constate qu'une fréquence de stimulation donnée (haute ou basse) peut donner des effets inverses en fonction des études (augmentation du tonus sympathique ou vagal) sur un même site de stimulation, ce qui a déjà été décrit au niveau du cortex temporal (Nathou et al., 2018; Nathou, Etard, Simon, & Dollfus, 2015) bien qu'il soit communément admis que la rTMS à basse fréquence ait un effet inhibiteur sur le cortex, alors que les hautes fréquences ont un effet excitateur (Fitzgerald, Fountain, & Daskalakis, 2006). Ces résultats pourraient suggérer que des zones très proches et difficilement distinguables du cortex participent à la régulation de la VFC avec des effets opposés. Là encore, l'hétérogénéité des populations et des conditions expérimentales rendent une conclusion difficile, mais la précision pour placer la bobine de stimulation pourrait ne pas être suffisante lors des protocoles de rTMS, malgré l'utilisation d'un système de neuronavigation.

Le troisième point est le contexte expérimental. Des effets de la rTMS ont été rapportés sur des mesures de la VFC au repos (Gulli et al., 2013; Lai et al., 2010; Vernieri et al.,

2014; Yoshida et al., 2001) mais également lors d'exposition à un stress (Notzon et al., 2015; Remue et al., 2016). Il apparaît important de préciser les conditions expérimentales de la mesure de la VFC. En effet on peut s'attendre à des variations opposées selon si le sujet est au repos (prédominance du tonus vagal), confronté à un stress « subi » (augmentation du tonus sympathique) ou encore confronté à un stress nécessitant de mobiliser des capacités d'adaptations (augmentation du tonus vagal). Le moment de l'enregistrement des mesures de la VFC est donc également critique (avant, pendant ou après un évènement). Une étude recommande d'enregistrer les mesures selon une structure expérimentale « des 3 R » : avant l'évènement (« Resting HRV »), pendant l'évènement (« Reactivity HRV ») et après l'évènement (« Recovery HRV ») (Laborde, Mosley, & Thayer, 2017). Notre étude ne concerne que les mesures de la VFC au repos mais, comme dans toutes les études portant sur la rTMS, la séance de stimulation peut être considérée comme un évènement stressant (angoisse due au dispositif, peur d'avoir mal...) voire reposant selon le vécu du sujet (période d'immobilité dans un position confortable et un environnement tamisé). Il aurait pu être intéressant de faire une évaluation rapide du niveau de stress avant et après stimulation, afin d'interpréter les variations de la VFC en fonction du contexte émotionnel du patient, qui peut différer non seulement d'un patient à l'autre, mais également au cours du temps (habituation aux séances et stress moindre à la fin de la semaine de traitement).

Le quatrième point est la durée de traitement. Bien que les populations ne correspondent pas à celle de notre étude, la comparaison avec les études rapportant des effets à long terme permet de faire l'hypothèse que notre étude pourrait avoir une durée de traitement trop courte. En effet, il s'agit de 8 séances sur 4 jours, or les études retrouvant un effet significatif sur le long terme présentent des durées de traitement supérieures : 12 séances sur 2 semaines (Udupa et al., 2007, 2011) ou 12 séances sur 12 semaines (Wang et al., 2016). A l'inverse, une étude comportant 4 séances sur 4 jours ne retrouve pas d'effet significatif (Yoshida et al., 2001). La durée du traitement dans le temps pourrait donc être un facteur décisif, plus encore que le nombre total de séances.

Enfin, le cinquième point est le design « within subject » ou « between subject ». De nombreuses variables interindividuelles peuvent modifier la VFC et être une source de biais pour la comparaison des effets entre les groupes. De ce fait, une étude recommande un design « within subject » (comparaison intra-individuelle) pour l'étude

de la VFC afin d'éliminer l'impact de ces variables (Quintana & Heathers, 2014). Cependant une autre étude rapporte que le contrôle placebo en « cross-over » (intra-individuel) n'est pas fiable pour la rTMS car le sujet peut facilement repérer la différence entre les stimulations actives et sham (Dollfus, Lecardeur, Morello, & Etard, 2016). Le contrôle des variables interindividuelles source de biais dans la mesure de la VFC pourrait donc être particulièrement difficile dans les études de rTMS.

### **III – Biais et limites**

Notre étude présente plusieurs biais.

Premièrement, il existe potentiellement un biais de sélection dans le recrutement (malgré la randomisation) du fait du faible nombre de sujets. La population de départ est hétérogène au niveau des variables de la VFC de manière significative. Pour les variables SDNN et RMSSD le groupe CPFdl présente les valeurs les plus élevées, le groupe CPFm présente des valeurs intermédiaires, et le groupe placebo les valeurs les plus faibles. De plus, la population recrutée pourrait ne pas être représentative d'une population classique de sujets schizophrènes. En effet sur 11 sujets recrutés, il n'y a que 2 femmes, 2 sujets en couple, 3 actifs dans le milieu professionnel et un seul vivant en institution.

Deuxièmement, on peut également retrouver un biais de sélection lors de l'analyse car des variables susceptibles de faire varier la VFC n'ont pas été prise en compte. En effet certaines caractéristiques individuelles ont été répertoriées dans la littérature comme facteurs de modifications : l'âge et le genre (Umetani, Singer, McCraty, & Atkinson, 1998), la consommation habituelle d'alcool (Quintana, McGregor, Guastella, Malhi, & Kemp, 2013) et de tabac (Sjoberg & Saint, 2011), le poids et la taille (Yi, Lee, Shin, Kim, & Kim, 2013). De même, certaines données circonstancielle peuvent être source de biais : la consommation d'un repas (Lu, Zou, Orr, & Chen, 1999), de thé (Inoue, Kuroda, Sugimoto, Kakuda, & Fushiki, 2003) ou de café (Zimmermann-Viehoff et al., 2016) dans les deux heures précédentes, la consommation d'alcool (Quintana et al., 2013), la qualité du sommeil (Stein & Pu, 2012) ou la pratique sportive dans les 24 heures précédentes (Stanley, Peake, & Buchheit, 2013), ou encore le besoin d'aller aux toilettes (Heathers, 2014). La prise en compte de certains médicaments est également importante, comme les antihypertenseurs (Schroeder et al., 2003), les antidépresseurs tricycliques (Kemp et al., 2010) ou la clozapine (Cohen et al., 2001). Seule la prise de clozapine a été recherchée dans notre étude, et il s'avère que le seul sujet sous clozapine présente effectivement les valeurs de VFC les plus basses.

Troisièmement, il existe potentiellement un biais de mesure pour la VFC, la durée d'enregistrement d'ECG pourrait ne pas être suffisante. La Take Force recommande un enregistrement d'au moins 5 minutes (Task Force of the European Society of

Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) alors que ceux de notre étude n'en font que 4. Cependant, ce dernier point est controversé, une autre étude plus récente rapporte qu'un enregistrement d'une minute serait suffisamment fiable (Esco & Flatt, 2014).

Enfin, quatrièmement, le nombre peu élevé de sujets inclus dans l'étude pourrait être la principale limite du fait d'un défaut de puissance statistique. Une étude rapporte que l'analyse de la VFC nécessiterait une population de 233, 61 et 21 sujets pour détecter respectivement un petit, moyen et large effet de taille (Quintana, 2017). En effet il s'agit ici d'une étude préliminaire visant à terme un total de 62 sujets.



## CONCLUSION

Cette étude est la première à montrer que la VFC chez le sujet atteint de schizophrénie pourraient être en lien avec certains aspects de la dimension négative : les capacités de théorie de l'esprit et les aspects subjectifs de la dimension émotionnelle. La VFC pourrait donc être un index de la capacité de régulation émotionnelle et d'adaptation sociale du sujet atteint de schizophrénie. Elle pourrait apporter un intérêt dans une perspective diagnostique et d'évaluation du pronostic, mais plus encore nous aider à comprendre la physiopathologie des symptômes négatifs, ouvrant la voie de la recherche pour de nouveaux moyens thérapeutiques. De futures études devront notamment rechercher les différences de corrélation obtenues en fonction du type d'évaluation clinique (auto ou hétéro-évaluation) afin de confirmer ces hypothèses.

En revanche cette étude n'a pas mis en évidence d'effet sur la VFC de la stimulation par rTMS du CPFm, et du CPF en général. Les futures études devront particulièrement s'attacher à contrôler les nombreuses variables interindividuelles source de biais dans les mesures de la VFC. De futures recherches devraient également comparer les différentes variables du protocole de stimulation en ne faisant varier qu'un seul paramètre à chaque fois : la population, le site de stimulation, la fréquence de stimulation, le contexte expérimental (au repos ou lors d'une exposition à un stress), et la durée du protocole.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aleman, A., Enriquez-Geppert, S., Knegtering, H., & Dlabac-de Lange, J. J. (2018). Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *89*, 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.009>
- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Klier, C. M., Schlögelhofer, M., Mossaheb, N., Thompson, A., ... Nelson, B. (2012). Facial and vocal affect perception in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia and healthy controls. *Early Intervention in Psychiatry*, *6*(4), 450-454. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2012.00362.x>
- Andreasen, N., Ehrhardt, J. C., Swayze, V. W., Alliger, R. J., Yuh, W. T., Cohen, G., & Ziebell, S. (1990). Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Archives of General Psychiatry*, *47*(1), 35-44.
- Andreasen, N., Nasrallah, H. A., Dunn, V., Olson, S. C., Grove, W. M., Ehrhardt, J. C., ... Crosssett, J. H. (1986). Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *43*(2), 136-144.
- Bär, K. J., Letsch, A., Jochum, T., Wagner, G., Greiner, W., & Sauer, H. (2005). Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *39*(5), 519-527. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.12.007>
- Bär, K. J., Rachow, T., Schulz, S., Bassarab, K., Haufe, S., Berger, S., ... Voss, A. (2012). The phrenic component of acute schizophrenia--a name and its physiological reality. *PloS One*, *7*(3), e33459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033459>
- Bär, K. J., Wernich, K., Boettger, S., Cordes, J., Boettger, M. K., Löffler, S., ... Agelink, M.-W. (2008). Relationship between cardiovagal modulation and psychotic state in patients with paranoid schizophrenia. *Psychiatry Research*, *157*(1-3), 255-257. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.04.021>
- Barkl, S. J., Lah, S., Harris, A. W. F., & Williams, L. M. (2014). Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *159*(1), 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.049>
- Barnes, T. R., & McPhillips, M. A. (1995). How to distinguish between the neuroleptic-induced deficit syndrome, depression and disease-related negative symptoms in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, *10 Suppl 3*, 115-121.
- Bazin, N., Brunet-Gouet, E., Bourdet, C., Kayser, N., Falissard, B., Hardy-Baylé, M.-C., & Passerieux, C. (2009). Quantitative assessment of attribution of intentions to others in schizophrenia using an ecological video-based task: a comparison with manic and depressed patients. *Psychiatry Research*, *167*(1-2), 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.12.010>
- Benarroch, E. E. (1993). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, *68*(10), 988-1001.

- Berntson, G. G., Bigger, J. T., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., ... van der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, *34*(6), 623-648.
- Bertolino, A., Breier, A., Callicott, J. H., Adler, C., Mattay, V. S., Shapiro, M., ... Weinberger, D. R. (2000). The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *22*(2), 125-132. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00096-2](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00096-2)
- Bishop, S. J. (2007). Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(7), 307-316. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.008>
- Bleuler, E., Guttman, D. former owner, & King's College London. (1911). *Dementia praecox, oder, Gruppe der Schizophrenien* [electronic resource]. Leipzig : Franz Deuticke. Consulté à l'adresse <http://archive.org/details/b21296157>
- Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., Rejas, J., & CLAMORS Study Collaborative Group. (2010). Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(3), 280-286. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04250yel>
- Bonnemeier, H., Richardt, G., Potratz, J., Wiegand, U. K. H., Brandes, A., Kluge, N., & Katus, H. A. (2003). Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *14*(8), 791-799.
- Bor, J., Brunelin, J., Rivet, A., d'Amato, T., Poulet, E., Saoud, M., & Padberg, F. (2009). Effects of theta burst stimulation on glutamate levels in a patient with negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *111*(1-3), 196-197. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.012>
- Breier, A., Buchanan, R. W., Elkashef, A., Munson, R. C., Kirkpatrick, B., & Gellad, F. (1992). Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Archives of General Psychiatry*, *49*(12), 921-926.
- Brunelin, J., Szekely, D., Costes, N., Mondino, M., Bougerol, T., Saoud, M., ... Polosan, M. (2011). Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. An iTBS-[11C]raclopride PET case study. *Schizophrenia Research*, *131*(1-3), 264-265. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.019>
- Buck, B. E., Healey, K. M., Gagen, E. C., Roberts, D. L., & Penn, D. L. (2016). Social cognition in schizophrenia: factor structure, clinical and functional correlates. *Journal of Mental Health (Abingdon, England)*, *25*(4), 330-337. <https://doi.org/10.3109/09638237.2015.1124397>
- Bul'chenko, A. V. (2011). [Heart rate variability changes in patients with hypertension and its prognostic value]. *Likars'ka Sprava*, (5-6), 41-45.
- Butler, E. A., Wilhelm, F. H., & Gross, J. J. (2006). Respiratory sinus arrhythmia, emotion, and emotion regulation during social interaction. *Psychophysiology*, *43*(6), 612-622. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2006.00467.x>
- Cabrerizo, M., Cabrera, A., Perez, J. O., de la Rúa, J., Rojas, N., Zhou, Q., ... Adjouadi, M. (2014). Induced effects of transcranial magnetic stimulation on the

- autonomic nervous system and the cardiac rhythm. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 349718. <https://doi.org/10.1155/2014/349718>
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G. M., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., ... Shirinyan, D. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62(10), 1071-1080. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.10.1071>
- Cassetta, B., & Goghari, V. (2014). Theory of mind reasoning in schizophrenia patients and non-psychotic relatives. *Psychiatry Research*, 218(1-2), 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.043>
- Castro, M. N., Vigo, D. E., Chu, E. M., Fahrner, R. D., de Achával, D., Costanzo, E. Y., ... Guinjoan, S. M. (2009). Heart rate variability response to mental arithmetic stress is abnormal in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 109(1-3), 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.026>
- Cechetto, D., & Gelb, A. W. (2001). The amygdala and cardiovascular control. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 13(4), 285-287.
- Celik, A., Aytan, P., Dursun, H., Koc, F., Ozbek, K., Sagcan, M., ... Onrat, E. (2011). Heart rate variability and heart rate turbulence in hypothyroidism before and after treatment. *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 16(4), 344-350. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2011.00461.x>
- Chalmers, J. A., Heathers, J. A. J., Abbott, M. J., Kemp, A. H., & Quintana, D. S. (2016). Worry is associated with robust reductions in heart rate variability: a transdiagnostic study of anxiety psychopathology. *BMC Psychology*, 4(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s40359-016-0138-z>
- Chang, H.-A., Chang, C.-C., Tzeng, N.-S., Kuo, T. B. J., Lu, R.-B., & Huang, S.-Y. (2013). Cardiac autonomic dysregulation in acute schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, 25(3), 155-164. <https://doi.org/10.1111/acn.12014>
- Chang, L.-R., Lin, Y.-H., Kuo, T. B. J., Wu Chang, H.-C., Liu, C.-M., Liu, C.-C., ... Yang, C. C. H. (2011). Autonomic modulation and health-related quality of life among schizophrenic patients treated with non-intensive case management. *PloS One*, 6(11), e26378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026378>
- Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinitsyn, D. O., & Piradov, M. A. (2015). Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 303. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00303>
- Chu, M.-Y., Li, X., Lv, Q.-Y., Yi, Z.-H., Cheung, E. F. C., & Chan, R. C. K. (2017). Pleasure Experience and Emotion Expression in Patients with Schizophrenia. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 29(5), 268-276. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217072>
- Chua, S. E., & McKenna, P. J. (1995). Schizophrenia--a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 166(5), 563-582.
- Chung, M.-S., Yang, A. C., Lin, Y.-C., Lin, C.-N., Chang, F.-R., Shen, S., ... Chiu, H.-J. (2013). Association of altered cardiac autonomic function with psychopathology and metabolic profiles in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 210(3), 710-715. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.07.034>

- Clamor, A., Lincoln, T. M., Thayer, J. F., & Koenig, J. (2016). Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 208(1), 9-16. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.160762>
- Clays, E., De Bacquer, D., Crasset, V., Kittel, F., de Smet, P., Kornitzer, M., ... De Backer, G. (2011). The perception of work stressors is related to reduced parasympathetic activity. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 84(2), 185-191. <https://doi.org/10.1007/s00420-010-0537-z>
- Cohen, H., & Benjamin, J. (2006). Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 128(1-2), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2005.06.007>
- Cohen, H., Loewenthal, U., Matar, M., & Kotler, M. (2001). Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 179, 167-171.
- Cooke, S. F., & Bliss, T. V. P. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 7), 1659-1673. <https://doi.org/10.1093/brain/awl082>
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 32 Suppl 1, S44-63. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl029>
- Crow, T. J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal*, 280(6207), 66-68.
- Damasio, A. R. (1998). Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 26(2-3), 83-86.
- Damasio, A. R. (2001). Les émotions, source de la conscience. *Sciences Humaines*, 44 45 46 47.
- Delamillieure, P., Ochoa-Torres, D., Vasse, T., Brazo, P., Gourevitch, R., Langlois, S., ... Dollfus, S. (2005). The subjective quality of life in deficit and nondeficit schizophrenic patients. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 20(4), 346-348. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.04.010>
- Despas, F., Xhaët, O., Senard, J.-M., Verwaerde, P., Jourdan, G., Curnier, D., ... Pathak, A. (2006). Chémoréflexes : de la physiologie à leur application pratique, 2, 7.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain: A Journal of Neurology*, 118 ( Pt 1), 279-306.
- Di Simplicio, M., Costoloni, G., Western, D., Hanson, B., Taggart, P., & Harmer, C. J. (2012). Decreased heart rate variability during emotion regulation in subjects at risk for psychopathology. *Psychological Medicine*, 42(8), 1775-1783. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002479>
- Dlabac-de Lange, J. J., Knegtering, R., & Aleman, A. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(4), 411-418. <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04808yel>
- Dollfus, S., Lecardeur, L., Morello, R., & Etard, O. (2016). Placebo Response in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Trials of Treatment of Auditory

- Hallucinations in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(2), 301-308. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv076>
- Dollfus, S., Mach, C., & Morello, R. (2016). Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 571-578. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv161>
- Dollfus, S., Razafimandimby, A., Maiza, O., Lebain, P., Brazo, P., Beauconsin, V., ... Tzourio-Mazoyer, N. (2008). Functional deficit in the medial prefrontal cortex during a language comprehension task in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 99(1-3), 304-311. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.016>
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., ... Convit, A. (2006). Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 623-636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0>
- Eckberg, D. L. (2009). Point:counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 106(5), 1740-1742; discussion 1744. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91107.2008>
- Edwards, J., Jackson, H. J., & Pattison, P. E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clinical Psychology Review*, 22(6), 789-832.
- Enticott, P. G., Kennedy, H. A., Zangen, A., & Fitzgerald, P. B. (2011). Deep repetitive transcranial magnetic stimulation associated with improved social functioning in a young woman with an autism spectrum disorder. *The Journal of ECT*, 27(1), 41-43. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181f07948>
- Esco, M. R., & Flatt, A. A. (2014). Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Indexes at Rest and Post-Exercise in Athletes: Evaluating the Agreement with Accepted Recommendations. *Journal of Sports Science & Medicine*, 13(3), 535-541.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>
- Ey, H. (2007). Études psychiatriques. Volumes 1 et 2 (tomes I, II, III) Volumes 1 et 2 (tomes I, II, III). CREHEY.
- Fitzgerald, P. B., Fountain, S., & Daskalakis, Z. J. (2006). A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(12), 2584-2596. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.712>
- Freitas, C., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 108(1-3), 11-24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.027>
- Frenneaux, M. P. (2004). Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart (British Cardiac Society)*, 90(11), 1248-1255. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.026146>
- Freud, S. (1914). On Narcissism: An Introduction, 33.
- Fujibayashi, M., Matsumoto, T., Kishida, I., Kimura, T., Ishii, C., Ishii, N., & Moritani, T. (2009). Autonomic nervous system activity and psychiatric severity in

- schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(4), 538-545.  
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01983.x>
- Furuland, H., Linde, T., Englund, A., & Wikström, B. (2008). Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *Journal of Nephrology*, 21(1), 45-52.
- Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of « theory of mind ». *Trends in Cognitive Sciences*, 7(2), 77-83.
- Grossheinrich, N., Rau, A., Pogarell, O., Hennig-Fast, K., Reinl, M., Karch, S., ... Padberg, F. (2009). Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. *Biological Psychiatry*, 65(9), 778-784. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.029>
- Grossman, P., & Taylor, E. W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biological Psychology*, 74(2), 263-285.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.014>
- Gulli, G., Tarperi, C., Cevese, A., Acler, M., Bongiovanni, G., & Manganotti, P. (2013). Effects of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on the autonomic regulation of cardiovascular function. *Experimental Brain Research*, 226(2), 265-271. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3431-6>
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2006). Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship? *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 250-258. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj011>
- He, H., Lu, J., Yang, L., Zheng, J., Gao, F., Zhai, Y., ... Ma, X. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(5), 716-724.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.02.007>
- Heathers, J. A. J. (2014). Everything Hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Frontiers in Physiology*, 5, 177.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00177>
- Hennekens, C. H., Hennekens, A. R., Hollar, D., & Casey, D. E. (2005). Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 150(6), 1115-1121. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.02.007>
- Henry, B. L., Minassian, A., Paulus, M. P., Geyer, M. A., & Perry, W. (2010). Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 44(3), 168-176. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.07.011>
- Hoekert, M., Kahn, R. S., Pijnenborg, M., & Aleman, A. (2007). Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 96(1-3), 135-145.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.07.023>
- Horton, L. E., Bridgwater, M. A., & Haas, G. L. (2017). Emotion recognition and social skills in child and adolescent offspring of parents with schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 22(3), 175-185.  
<https://doi.org/10.1080/13546805.2017.1297223>
- Houle, M. S., & Billman, G. E. (1999). Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *The American Journal of Physiology*, 276(1 Pt 2), H215-223.

- Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *29*(2), 97-115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>
- Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, *45*(2), 201-206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Ingjaldsson, J. T., Laberg, J. C., & Thayer, J. F. (2003). Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. *Biological Psychiatry*, *54*(12), 1427-1436.
- Inoue, N., Kuroda, K., Sugimoto, A., Kakuda, T., & Fushiki, T. (2003). Autonomic nervous responses according to preference for the odor of jasmine tea. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, *67*(6), 1206-1214. <https://doi.org/10.1271/bbb.67.1206>
- Jarczok, M. N., Kleber, M. E., Koenig, J., Loerbroks, A., Herr, R. M., Hoffmann, K., ... Thayer, J. F. (2015). Investigating the associations of self-rated health: heart rate variability is more strongly associated than inflammatory and other frequently used biomarkers in a cross sectional occupational sample. *PloS One*, *10*(2), e0117196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117196>
- Javitt, D. C. (2007). Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *International Review of Neurobiology*, *78*, 69-108. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78003-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78003-5)
- Julien, C., Parkes, M. J., Tzeng, S. Y. C., Sin, P. Y. W., Ainslie, P. N., van de Borne, P., ... Taha, B. (2009). Comments on point:counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *106*(5), 1745-1749. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00196.2009>
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A. T., Nowak, D. A., Dafotakis, M., Bangard, C., ... Kessler, J. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *46*(6), 769-780. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.010>
- Kantrowitz, J. T. (2017). Managing Negative Symptoms of Schizophrenia: How Far Have We Come? *CNS Drugs*, *31*(5), 373-388. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0428-x>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. M. (2010). Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *67*(11), 1067-1074. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>
- Kim, J.-H., Ann, J.-H., & Lee, J. (2011). Relationship between heart rate variability and the severity of psychotic symptoms in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, *23*(4), 161-166. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00549.x>
- Kim, M. J., & Whalen, P. J. (2009). The structural integrity of an amygdala-prefrontal pathway predicts trait anxiety. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *29*(37), 11614-11618. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2335-09.2009>
- Kim, S. H., & Hamann, S. (2007). Neural correlates of positive and negative emotion regulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(5), 776-798. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.5.776>



- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Chicago : Chicago Medical Book Co. Consulté à l'adresse <http://archive.org/details/dementiapræcox00kraeiaala>
- Kudaiberdieva, G., Görennek, B., & Timuralp, B. (2007). Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD = the Anatolian Journal of Cardiology*, 7 Suppl 1, 68-70.
- La Rovere, M. T., Pinna, G. D., & Raczak, G. (2008). Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 13(2), 191-207. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2008.00219.x>
- Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>
- Ladurelle, N., Roques, B. P., & Dauge, V. (1995). The transfer of rats from a familiar to a novel environment prolongs the increase of extracellular dopamine efflux induced by CCK8 in the posterior nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 15(4), 3118-3127. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-04-03118.1995>
- Lahera, G., Herrera, S., Reinares, M., Benito, A., Rullas, M., González-Cases, J., & Vieta, E. (2015). Hostile attributions in bipolar disorder and schizophrenia contribute to poor social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(6), 472-482. <https://doi.org/10.1111/acps.12399>
- Lai, I.-C., Yang, C. C. H., Kuo, T. B. J., & Shieh, K.-R. (2010). Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucination in severe schizophrenia: Partial efficacy and acute elevation of sympathetic modulation: TMS for AH in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(3), 333-335. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02078.x>
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Ahern, G. L., & Thayer, J. F. (2001). Activity in medial prefrontal cortex correlates with vagal component of heart rate variability during emotion. *Brain and Cognition*, 47(1-2), 97-100.
- Langdon, R., Flynn, M., Connaughton, E., & Brüne, M. (2017). Impairments of spontaneous and deliberative mentalizing co-occur, yet dissociate, in schizophrenia. *The British Journal of Clinical Psychology*, 56(4), 372-387. <https://doi.org/10.1111/bjc.12144>
- Laruelle, M. (2014). Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Current Opinion in Pharmacology*, 14, 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.01.001>
- Ledoux, J. E., & Muller, J. (1997). Emotional memory and psychopathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 352(1362), 1719-1726.
- Lee, K.-H., Brown, W. H., Egleston, P. N., Green, R. D. J., Farrow, T. F. D., Hunter, M. D., ... Woodruff, P. W. R. (2006). A functional magnetic resonance imaging study of social cognition in schizophrenia during an acute episode and after recovery. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1926-1933. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1926>
- Lee, S. Y., Bang, M., Kim, K. R., Lee, M. K., Park, J. Y., Song, Y. Y., ... An, S. K. (2015). Impaired facial emotion recognition in individuals at ultra-high risk for psychosis and with first-episode schizophrenia, and their associations with

- neurocognitive deficits and self-reported schizotypy. *Schizophrenia Research*, 165(1), 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.03.026>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lehrer, P. M., & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>
- Leicht, A. S., Hirning, D. A., & Allen, G. D. (2003). Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. *Experimental Physiology*, 88(3), 441-446.
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., ... Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 382(9896), 951-962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Levkovitz, Y., Rabany, L., Harel, E. V., & Zangen, A. (2011). Deep transcranial magnetic stimulation add-on for treatment of negative symptoms and cognitive deficits of schizophrenia: a feasibility study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(7), 991-996. <https://doi.org/10.1017/S1461145711000642>
- Levy, M. N. (1997). Neural control of cardiac function. *Bailliere's Clinical Neurology*, 6(2), 227-244.
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 151, 145-151.
- Liddle, P. F., & Barnes, T. R. (1990). Syndromes of chronic schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 157, 558-561.
- Lincoln, T. M., Hartmann, M., Köther, U., & Moritz, S. (2015). Do People With Psychosis Have Specific Difficulties Regulating Emotions?: Emotion Regulation and Psychosis. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 22(6), 637-646. <https://doi.org/10.1002/cpp.1923>
- Lischke, A., Lemke, D., Neubert, J., Hamm, A. O., & Lotze, M. (2017). Inter-individual differences in heart rate variability are associated with inter-individual differences in mind-reading. *Scientific Reports*, 7(1), 11557. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11290-1>
- Livingstone, K., Harper, S., & Gillanders, D. (2009). An exploration of emotion regulation in psychosis. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 16(5), 418-430. <https://doi.org/10.1002/cpp.635>
- Lontis, E. R., Voigt, M., & Struijk, J. J. (2006). Focality assessment in transcranial magnetic stimulation with double and cone coils. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 23(5), 462-471. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000229944.63011.a1>
- Lu, C. L., Zou, X., Orr, W. C., & Chen, J. D. (1999). Postprandial changes of sympathovagal balance measured by heart rate variability. *Digestive Diseases and Sciences*, 44(4), 857-861.
- MacDonald, A. W., & Carter, C. S. (2003). Event-related fMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia.

- Journal of Abnormal Psychology*, 112(4), 689-697.  
<https://doi.org/10.1037/0021-843X.112.4.689>
- Mach, C., & Dollfus, S. (2016). Symptômes négatifs de la schizophrénie : une revue des instruments d'évaluation. *L'Encéphale*, 42(2), 165-171.  
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.12.020>
- Makovac, E., Thayer, J. F., & Ottaviani, C. (2017). A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 74(Pt B), 330-341. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.001>
- Mancuso, F., Horan, W. P., Kern, R. S., & Green, M. F. (2011). Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 143-151.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.007>
- Marjoram, D., Miller, P., McIntosh, A. M., Cunningham Owens, D. G., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. (2006). A neuropsychological investigation into « Theory of Mind » and enhanced risk of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 144(1), 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.01.008>
- Martin, J., Paquette, C., Marceau, S., Hould, F.-S., Lebel, S., Simard, S., ... Poirier, P. (2011). Impact of orlistat-induced weight loss on diastolic function and heart rate variability in severely obese subjects with diabetes. *Journal of Obesity*, 2011, 394658. <https://doi.org/10.1155/2011/394658>
- Masterman, D. L., & Cummings, J. L. (1997). Frontal-subcortical circuits: the anatomic basis of executive, social and motivated behaviors. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 11(2), 107-114.  
<https://doi.org/10.1177/026988119701100203>
- Mathews, J. R., & Barch, D. M. (2010). Emotion responsivity, social cognition, and functional outcome in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 119(1), 50-59. <https://doi.org/10.1037/a0017861>
- Mazza, M., Pollice, R., Pacitti, F., Pino, M. C., Mariano, M., Tripaldi, S., ... Roncone, R. (2012). New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: correlation with symptoms, neurocognition and social function. *Rivista Di Psichiatria*, 47(4), 327-336.  
<https://doi.org/10.1708/1139.12561>
- Mazzeo, A. T., La Monaca, E., Di Leo, R., Vita, G., & Santamaria, L. B. (2011). Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 55(7), 797-811.  
<https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02466.x>
- McCraty, R., Barrios-Choplin, B., Rozman, D., Atkinson, M., & Watkins, A. D. (1998). The impact of a new emotional self-management program on stress, emotions, heart rate variability, DHEA and cortisol. *Integrative Physiological and Behavioral Science: The Official Journal of the Pavlovian Society*, 33(2), 151-170.
- McCraty, R., & Childre, D. (2010). Coherence: bridging personal, social, and global health. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 16(4), 10-24.
- Mehl, S., Landsberg, M. W., Schmidt, A.-C., Cabanis, M., Bechdorf, A., Herrlich, J., ... Wagner, M. (2014). Why do bad things happen to me? Attributional style, depressed mood, and persecutory delusions in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1338-1346.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu040>

- Melzig, C. A., Weike, A. I., Hamm, A. O., & Thayer, J. F. (2009). Individual differences in fear-potentiated startle as a function of resting heart rate variability: implications for panic disorder. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 71(2), 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.07.013>
- Mendelowitz, D. (1999). Advances in Parasympathetic Control of Heart Rate and Cardiac Function. *News in Physiological Sciences: An International Journal of Physiology Produced Jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*, 14, 155-161.
- Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R. S., Kohn, P. D., Esposito, G., Carson, R. E., Quarantelli, M., ... Berman, K. F. (2002). Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nature Neuroscience*, 5(3), 267-271. <https://doi.org/10.1038/nn804>
- Milad, M. R., Quinn, B. T., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2005). Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(30), 10706-10711. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502441102>
- Miyakawa, T., Sumiyoshi, S., Deshimaru, M., Suzuki, T., Tomonari, H., Yasuoka, F., & Tatetsu, S. (1972). Electron microscopic study on schizophrenia: Mechanism of pathological changes. *Acta Neuropathologica*, 20(1), 67-77. <https://doi.org/10.1007/BF00687903>
- Molfino, A., Fiorentini, A., Tubani, L., Martuscelli, M., Rossi Fanelli, F., & Laviano, A. (2009). Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(10), 1263-1265. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.35>
- Montag, C., Schubert, F., Heinz, A., & Gallinat, J. (2008). Prefrontal cortex glutamate correlates with mental perspective-taking. *PLoS One*, 3(12), e3890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003890>
- Montaquila, J. M., Trachik, B. J., & Bedwell, J. S. (2015). Heart rate variability and vagal tone in schizophrenia: A review. *Journal of Psychiatric Research*, 69, 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.025>
- Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2006). Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology*, 188(4), 408-424. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0572-3>
- Murphy, B. P., Chung, Y.-C., Park, T.-W., & McGorry, P. D. (2006). Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research*, 88(1-3), 5-25. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.07.002>
- Nathou, C., Duprey, E., Simon, G., Razafimandimby, A., Leroux, E., Dollfus, S., & Etard, O. (2018). Effects of low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on long-latency auditory evoked potentials. *Neuroscience Letters*, 686, 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.002>
- Nathou, C., Etard, O., Simon, G., & Dollfus, S. (2015). How do high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulations modulate the temporal cortex. *Psychophysiology*, 52(2), 192-198. <https://doi.org/10.1111/psyp.12323>
- Notzon, S., Deppermann, S., Fallgatter, A., Diemer, J., Kroczeck, A., Domschke, K., ... Ehlis, A.-C. (2015). Psychophysiological effects of an iTBS modulated virtual

- reality challenge including participants with spider phobia. *Biological Psychology*, 112, 66-76. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.10.003>
- Okada, T., Toichi, M., & Sakihama, M. (2003). Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, parkinsonism, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(5), 441-447. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000088901.24613.b8>
- Oppenheimer, S. (2001). Forebrain lateralization of cardiovascular function: physiology and clinical correlates. *Annals of Neurology*, 49(5), 555-556.
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., ... Piccaluga, E. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*, 59(2), 178-193.
- Park, D.-H., Shin, C.-J., Hong, S.-C., Yu, J., Ryu, S.-H., Kim, E.-J., ... Shin, B.-H. (2008). Correlation between the Severity of Obstructive Sleep Apnea and Heart Rate Variability Indices. *Journal of Korean Medical Science*, 23(2), 226-231. <https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.2.226>
- Park, G., & Thayer, J. F. (2014). From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00278>
- Park, I. H., Kim, J.-J., Chun, J., Jung, Y. C., Seok, J. H., Park, H.-J., & Lee, J. D. (2009). Medial prefrontal default-mode hypoactivity affecting trait physical anhedonia in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 171(3), 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.03.010>
- Pecyna, M. B. (2006). The level of intelligence and heart rate variability in men after myocardial infarction. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 57 Suppl 4, 283-287.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., ... Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, 8(6), 828-834. <https://doi.org/10.1038/nn1463>
- Porges, S. W. (2001). The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 42(2), 123-146.
- Porges, S. W. (2007). The Polyvagal Perspective. *Biological psychology*, 74(2), 116-143. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>
- Quintana, D. S. (2017). Statistical considerations for reporting and planning heart rate variability case-control studies. *Psychophysiology*, 54(3), 344-349. <https://doi.org/10.1111/psyp.12798>
- Quintana, D. S., Guastella, A. J., Outhred, T., Hickie, I. B., & Kemp, A. H. (2012). Heart rate variability is associated with emotion recognition: direct evidence for a relationship between the autonomic nervous system and social cognition. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 86(2), 168-172. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.012>
- Quintana, D. S., & Heathers, J. A. J. (2014). Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Frontiers in Psychology*, 5, 805. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00805>

- Quintana, D. S., McGregor, I. S., Guastella, A. J., Malhi, G. S., & Kemp, A. H. (2013). A meta-analysis on the impact of alcohol dependence on short-term resting-state heart rate variability: implications for cardiovascular risk. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 37 Suppl 1, E23-29. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01913.x>
- Quintana, D. S., Westlye, L. T., Kaufmann, T., Rustan, Ø. G., Brandt, C. L., Haatveit, B., ... Andreassen, O. A. (2016). Reduced heart rate variability in schizophrenia and bipolar disorder compared to healthy controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(1), 44-52. <https://doi.org/10.1111/acps.12498>
- Rabany, L., Deutsch, L., & Levkovitz, Y. (2014). Double-blind, randomized sham controlled study of deep-TMS add-on treatment for negative symptoms and cognitive deficits in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(7), 686-690. <https://doi.org/10.1177/0269881114533600>
- Rajendra Acharya, U., Paul Joseph, K., Kannathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: a review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 44(12), 1031-1051. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>
- Ramaekers, D., Ector, H., Aubert, A. E., Rubens, A., & Van de Werf, F. (1998). Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *European Heart Journal*, 19(9), 1334-1341.
- Remue, J., Vanderhasselt, M.-A., Baeken, C., Rossi, V., Tullo, J., & De Raedt, R. (2016). The effect of a single HF-rTMS session over the left DLPFC on the physiological stress response as measured by heart rate variability. *Neuropsychology*, 30(6), 756-766. <https://doi.org/10.1037/neu0000255>
- Ruiz-Padial, E., Sollers, J. J., Vila, J., & Thayer, J. F. (2003). The rhythm of the heart in the blink of an eye: emotion-modulated startle magnitude covaries with heart rate variability. *Psychophysiology*, 40(2), 306-313.
- Schiller, D., Levy, I., Niv, Y., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(45), 11517-11525. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2265-08.2008>
- Schmidt, S. J., Mueller, D. R., & Roder, V. (2011). Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophrenia Bulletin*, 37 Suppl 2, S41-54. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr079>
- Schroeder, E. B., Liao, D., Chambless, L. E., Prineas, R. J., Evans, G. W., & Heiss, G. (2003). Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Hypertension*, 42(6), 1106-1111. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000100444.71069.73>
- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J., & Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1342-1356. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.015>
- Shi, C., Yu, X., Cheung, E. F. C., Shum, D. H. K., & Chan, R. C. K. (2014). Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research*, 215(3), 505-513. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.019>
- Shirayama, Y., Obata, T., Matsuzawa, D., Nonaka, H., Kanazawa, Y., Yoshitome, E., ... Iyo, M. (2010). Specific metabolites in the medial prefrontal cortex are

- associated with the neurocognitive deficits in schizophrenia: a preliminary study. *NeuroImage*, 49(3), 2783-2790. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.031>
- Sjoberg, N., & Saint, D. A. (2011). A single 4 mg dose of nicotine decreases heart rate variability in healthy nonsmokers: implications for smoking cessation programs. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 13(5), 369-372. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr004>
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. C. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7), 873-884. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>
- Smith, T. W., Cribbet, M. R., Nealey-Moore, J. B., Uchino, B. N., Williams, P. G., Mackenzie, J., & Thayer, J. F. (2011). Matters of the variable heart: respiratory sinus arrhythmia response to marital interaction and associations with marital quality. *Journal of Personality and Social Psychology*, 100(1), 103-119. <https://doi.org/10.1037/a0021136>
- Stanley, J., Peake, J. M., & Buchheit, M. (2013). Cardiac Parasympathetic Reactivation Following Exercise: Implications for Training Prescription. *Sports Medicine*, 43(12), 1259-1277. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0083-4>
- Stauss, H. M. (2003). Heart rate variability. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 285(5), R927-931. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00452.2003>
- Stein, P. K., & Pu, Y. (2012). Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 16(1), 47-66. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.02.005>
- Svirskis, T., Korkeila, J., Heinimaa, M., Huttunen, J., Ilonen, T., Ristkari, T., ... Salokangas, R. K. R. (2007). Quality of life and functioning ability in subjects vulnerable to psychosis. *Comprehensive Psychiatry*, 48(2), 155-160. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.10.008>
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93(5), 1043-1065.
- Tatetsu, S. (1964). A contribution to the morphological background of schizophrenia: With special reference to the findings in the telencephalon. *Acta Neuropathologica*, 3(6), 558-571. <https://doi.org/10.1007/BF00687866>
- Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(2), 747-756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>
- Thayer, J. F., & Brosschot, J. F. (2005). Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1050-1058. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.014>
- Thayer, J. F., Hansen, A. L., Saus-Rose, E., & Johnsen, B. H. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine*, 37(2), 141-153. <https://doi.org/10.1007/s12160-009-9101-z>

- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, 61(3), 201-216.
- Togo, F., & Takahashi, M. (2009). Heart rate variability in occupational health --a systematic review. *Industrial Health*, 47(6), 589-602.
- Toichi, M., Kubota, Y., Murai, T., Kamio, Y., Sakihama, M., Toriuchi, T., ... Miyoshi, K. (1999). The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 31(2), 147-154.
- Trémeau, F., Malaspina, D., Duval, F., Corrêa, H., Hager-Budny, M., Coin-Bariou, L., ... Gorman, J. M. (2005). Facial expressiveness in patients with schizophrenia compared to depressed patients and nonpatient comparison subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 162(1), 92-101. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.92>
- Tsai, G. E., & Lin, P.-Y. (2010). Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Current Pharmaceutical Design*, 16(5), 522-537.
- Udupa, K., Sathyaprabha, T. N., Thirthalli, J., Kishore, K. R., Raju, T. R., & Gangadhar, B. N. (2007). Modulation of cardiac autonomic functions in patients with major depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Affective Disorders*, 104(1-3), 231-236. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.04.002>
- Udupa, K., Thirthalli, J., Sathyaprabha, T. N., Kishore, K. R., Raju, T. R., & Gangadhar, B. N. (2011). Differential actions of antidepressant treatments on cardiac autonomic alterations in depression: A prospective comparison. *Asian Journal of Psychiatry*, 4(2), 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2011.02.006>
- Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R., & Atkinson, M. (1998). Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(3), 593-601.
- Valkonen-Korhonen, M., Tarvainen, M. P., Ranta-Aho, P., Karjalainen, P. A., Partanen, J., Karhu, J., & Lehtonen, J. (2003). Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology*, 40(5), 716-726.
- Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 30(3), 829-858. <https://doi.org/10.1002/hbm.20547>
- van Ravenswaaij-Arts, C. M., Kollée, L. A., Hopman, J. C., Stoeltinga, G. B., & van Geijn, H. P. (1993). Heart rate variability. *Annals of Internal Medicine*, 118(6), 436-447.
- van Reekum, C. M., Urry, H. L., Johnstone, T., Thurow, M. E., Frye, C. J., Jackson, C. A., ... Davidson, R. J. (2007). Individual differences in amygdala and ventromedial prefrontal cortex activity are associated with evaluation speed and psychological well-being. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(2), 237-248. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.2.237>
- van Zyl, L. T., Hasegawa, T., & Nagata, K. (2008). Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *BioPsychoSocial Medicine*, 2, 12. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-2-12>
- Vernieri, F., Altamura, C., Palazzo, P., Altavilla, R., Fabrizio, E., Fini, R., ... Maggio, P. (2014). 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation increases cerebral vasomotor reactivity: a possible autonomic nervous system modulation. *Brain Stimulation*, 7(2), 281-286. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.12.014>



- Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., Lindquist, M. A., & Ochsner, K. N. (2008). Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*, 59(6), 1037-1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.006>
- Wager, T. D., Waugh, C. E., Lindquist, M., Noll, D. C., Fredrickson, B. L., & Taylor, S. F. (2009). Brain mediators of cardiovascular responses to social threat: part I: Reciprocal dorsal and ventral sub-regions of the medial prefrontal cortex and heart-rate reactivity. *NeuroImage*, 47(3), 821-835. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.043>
- Walter, H., Ciaramidaro, A., Adenzato, M., Vasic, N., Ardito, R. B., Erk, S., & Bara, B. G. (2009). Dysfunction of the social brain in schizophrenia is modulated by intention type: an fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(2), 166-176. <https://doi.org/10.1093/scan/nsn047>
- Wang, Y., Hensley, M. K., Tasman, A., Sears, L., Casanova, M. F., & Sokhadze, E. M. (2016). Heart Rate Variability and Skin Conductance During Repetitive TMS Course in Children with Autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 41(1), 47-60. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9311-z>
- Weber, C. S., Thayer, J. F., Rudat, M., Wirtz, P. H., Zimmermann-Viehoff, F., Thomas, A., ... Deter, H. C. (2010). Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *European Journal of Applied Physiology*, 109(2), 201-211. <https://doi.org/10.1007/s00421-009-1341-x>
- Weinberger, D. (1988). Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends in Neurosciences*, 11(8), 367-370. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(88\)90060-4](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90060-4)
- Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., Davis, F. C., Kim, H., Polis, S., ... Johnstone, T. (2004). Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science (New York, N.Y.)*, 306(5704), 2061. <https://doi.org/10.1126/science.1103617>
- Wible, C. G., Shenton, M. E., Hokama, H., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Metcalf, D., & McCarley, R. W. (1995). Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 52(4), 279-288.
- Williams, D. P., Cash, C., Rankin, C., Bernardi, A., Koenig, J., & Thayer, J. F. (2015). Resting heart rate variability predicts self-reported difficulties in emotion regulation: a focus on different facets of emotion regulation. *Frontiers in Psychology*, 6, 261. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00261>
- Williams, L. M., Das, P., Harris, A. W. F., Liddell, B. B., Brammer, M. J., Olivieri, G., ... Gordon, E. (2004). Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 161(3), 480-489. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.480>
- Wischnewski, M., & Schutter, D. J. L. G. (2015). Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans. *Brain Stimulation*, 8(4), 685-692. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.03.004>
- Wranicz, J. K., Rosiak, M., Cygankiewicz, I., Kula, P., Kula, K., & Zareba, W. (2004). Sex steroids and heart rate variability in patients after myocardial infarction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 9(2), 156-161. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2004.92539.x>
- Xhyheri, B., Manfrini, O., Mazzolini, M., Pizzi, C., & Bugiardini, R. (2012). Heart rate variability today. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 55(3), 321-331. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.09.001>

- Yi, S. H., Lee, K., Shin, D.-G., Kim, J. S., & Kim, H.-C. (2013). Differential association of adiposity measures with heart rate variability measures in Koreans. *Yonsei Medical Journal*, 54(1), 55-61. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.1.55>
- Yoshida, T., Yoshino, A., Kobayashi, Y., Inoue, M., Kamakura, K., & Nomura, S. (2001). Effects of slow repetitive transcranial magnetic stimulation on heart rate variability according to power spectrum analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 184(1), 77-80.
- Zhao, S., Kong, J., Li, S., Tong, Z., Yang, C., & Zhong, H. (2014). Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 26(1), 15-21. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.003>
- Zimmermann-Viehoff, F., Thayer, J. F., Koenig, J., Herrmann, C., Weber, C. S., & Deter, H.-C. (2016). Short-term effects of espresso coffee on heart rate variability and blood pressure in habitual and non-habitual coffee consumers--a randomized crossover study. *Nutritional Neuroscience*, 19(4), 169-175. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000018>
- Zipursky, R. B., Lim, K. O., Sullivan, E. V., Brown, B. W., & Pfefferbaum, A. (1992). Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49(3), 195-205.

# ANNEXE

## Questionnaire de l'échelle SNS

Pour chaque affirmation, indiquer ce qui correspond le mieux à votre état actuel (en vous basant sur la semaine écoulée).

Complètement d'accord (2 pts)

Un peu d'accord (1 pt)

Pas du tout d'accord (0 pt)

- 1 . Je préfère être seul(e) dans mon coin
- 2 . Je suis mieux quand je suis seul(e) car je me sens mal à l'aise avec une personne proche
- 3 . Sortir avec les copains ou la famille, cela ne me dit rien
- 4 . Je ne cherche pas particulièrement à contacter et rencontrer des ami(e)s (courriels, téléphone, ou SMS etc...)
- 5 . On me dit que je parais ni triste ni gai(e) et que je ne me mets pas souvent en colère
- 6 . Il y a plein de choses gaies ou tristes dans la vie, mais je ne me sens pas concerné(e)
- 7 . Regarder un film triste ou gai, lire ou écouter une histoire triste ou gaie ne me donne pas spécialement envie de pleurer ou de rire
- 8 . Il est difficile pour une personne de connaître mes émotions
- 9 . Je n'ai pas autant à raconter que la plupart des gens
- 10 . Parler me demande 10 fois plus d'efforts que la majorité des gens
- 11 . On me fait souvent remarquer que je parle peu
- 12 . Avec les amis et les proches, j'ai envie de dire des choses mais ça ne sort pas
- 13 . Il m'est difficile d'accomplir les objectifs que je me suis fixés
- 14 . C'est dur de rester très régulier(e) dans les activités de tous les jours
- 15 . Il y a beaucoup de choses que je ne fais pas par manque de motivation ou d'envie
- 16 . Je sais qu'il faut que je fasse des choses (me lever ou me laver par exemple), mais je n'ai pas l'énergie
- 17 . Je ne ressens pas spécialement de plaisir à discuter avec les autres
- 18 . J'ai du mal à éprouver un certain plaisir même au cours des activités que je choisis
- 19 . Lorsque je m'imagine faire telle ou telle activité, cela ne me donne pas spécialement de plaisir
- 20 . Le sexe, je n'en vois pas l'intérêt

Pour information (non détaillé dans le questionnaire remis au patient) : les items 1 à 4 évaluent le retrait social, les items 5 à 8 évaluent la diminution du ressenti émotionnel, les items 9 à 12 évaluent l'alogie, les items 13 à 16 évaluent l'avolition, les items 17 à 20 évaluent l'anhédonie.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : NORKOWSKI NELLY

**TITRE DE LA THESE : VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE ET SYMPTOMES NEGATIFS DANS LA SCHIZOPHRENIE**

**RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :**

**Introduction** : La variabilité de la fréquence cardiaque (VFC), reflet du système nerveux autonome (SNA), pourrait être un index de la régulation émotionnelle et sociale qui est une composante essentielle des symptômes négatifs dans la schizophrénie. Le cortex préfrontal médian (CPFm) semble également impliqué dans la régulation de la VFC et est une cible de traitement par stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) des symptômes négatifs. Notre étude questionne d'une part l'existence de liens entre VFC et symptômes négatifs et d'autre part la capacité de la rTMS à moduler la VFC. **Matériels et méthodes** : Onze patients atteints de symptômes négatifs ont été inclus dans une étude randomisée en double aveugle, et répartis en 3 groupes selon l'intervention (rTMS active du CPFm, du CPFdl, ou rTMS placebo). La rTMS était délivrée par thêta burst intermittente 2 fois par jour pendant 5 jours consécutifs. Les symptômes négatifs étaient cliniquement évalués par 5 échelles : PANSS, SANS, SNS, LIS et MASC avant et après traitement. La VFC était mesurée par ECG avant et après chaque séance de rTMS. **Résultats** : Une corrélation négative est retrouvée entre SNS (autoévaluation) et VFC. La VFC n'était modifiée après rTMS dans aucun des 3 groupes. **Conclusion** : Nous montrons ici pour la première fois l'existence d'un lien entre VFC et symptômes négatifs de la schizophrénie uniquement mesurés par autoévaluation. Ce résultat pourrait impliquer des liens entre le SNA et la théorie de l'esprit ou la dimension subjective des émotions. La rTMS n'a pas montré l'effet attendu de modulation sur la VFC. D'autres études plus puissantes devront être conduites pour confirmer ces résultats.

**MOTS CLES** : variabilité de la fréquence cardiaque, schizophrénie, symptômes négatifs, système nerveux autonome, stimulation magnétique transcrânienne, cortex préfrontal médian

**TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : HEART RATE VARIABILITY AND NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA**

**RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :**

**Introduction** : Heart rate variability (HRV), as a reflection of the autonomic nervous system (ANS), could be an index of emotional and social regulation which is an essential component of the negative symptoms in schizophrenia. The medial prefrontal cortex (mPFC) seems also involved in the regulation of HRV and is a treatment target by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of negative symptoms. Our study questions firstly the existence of links between HRV and negative symptoms and also the ability of rTMS to modulate the VFC. **Materials and Methods** : Eleven patients with negative symptoms were included in a randomized double blind study, divided into 3 groups according to the intervention (active rTMS on the mPFC, on the dIPFC, or placebo rTMS). rTMS was delivered by intermittent theta burst twice daily for 5 days in a row. Negative symptoms were clinically evaluated by 5 scales: PANSS, SANS, SNS, V-SIR and MASC before and after treatment. HRV was measured by ECG before and after each rTMS session. **Results**: A negative correlation was found between SNS (self-assessment) and VFC. None of the 3 groups showed HRV modulation after rTMS. **Conclusion** : For the first time, we demonstrate the existence of a link between HRV and negative symptoms of schizophrenia only measured by self-assessment. This result could imply a correlation between the ANS and the theory of mind or the subjective dimension of emotions. rTMS did not show the expected effect of HRV. We suggest studies on a larger scale should be conducted to confirm these findings.

**KEY WORDS** : heart rate variability, schizophrenia, negative symptoms, autonomic nervous system, transcranial magnetic stimulation, medial prefrontal cortex