



**HAL**  
open science

**Altérations neurofonctionnelles sous-tendant la  
régulation émotionnelle, dans la schizophrénie et  
l'épisode dépressif caractérisé, lien avec l'émoussement  
affectif: revue systématique de la littérature des études  
en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle**

Camille Delouche

► **To cite this version:**

Camille Delouche. Altérations neurofonctionnelles sous-tendant la régulation émotionnelle, dans la schizophrénie et l'épisode dépressif caractérisé, lien avec l'émoussement affectif: revue systématique de la littérature des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02480923

**HAL Id: dumas-02480923**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02480923>**

Submitted on 17 Feb 2020

**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 : 30 Septembre 2019

par

Mme Camille Delouche

Né (e) le 27/07/1990 à Clermont Ferrand (*Puy-De-Dôme*)

**Altérations neurofonctionnelles sous-tendant la régulation  
émotionnelle, dans la schizophrénie et l'épisode dépressif  
caractérisé, lien avec l'émoussement affectif : revue systématique  
de la littérature des études en imagerie par résonance  
magnétique fonctionnelle**

**Président : Madame le Professeur Sonia Dollfus**

Membres : Madame le Professeur Perrine Brazo

Monsieur le Professeur Pascal Delamillieure

Madame le Docteur Anais Vandeveld

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Anais Vandeveld**

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

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie

M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
M. DERLON Jean-Michel <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</i>	Neurochirurgie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie - Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie - réanimation et médecine péri-opératoire
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie - réanimation et médecine péri-opératoire
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésiologie - réanimation et médecine péri-opératoire
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. HURAUULT de LIGNY Bruno <i>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</i>	Néphrologie
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LEPORRIER Michel	Éméritat jusqu'au 31/08/2020 Hématologie
M. LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M. LOBBEDEVZ Thierry	Néphrologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

M. VIVIEN Denis

Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M. VABRET François

Addictologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. de la SAYETTE Vincent

Neurologie

Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne

Dermatologie

Mme LESCURE Pascale

Gériatrie et biologie du vieillissement

M. SABATIER Rémi

Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig

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 - PRATICIENSHOSPITALIERS

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 Éméritat jusqu'au 31/08/2019	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique

M.	GUÉNOLÉ 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
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

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

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



## Remerciements

Un grand merci au Professeur Dollfus de m'avoir accompagnée au cours de mes travaux universitaires durant mon internat et de m'avoir permis de travailler au sein de son équipe de recherche.

Merci aux Professeurs Brazo et Delamillieure, d'avoir accepté de participer au jury.

Merci également au Dr. Vandeveld de m'avoir acceptée d'être ma directrice de thèse, mais surtout de m'avoir guidée, soutenue, encouragée, depuis mes premiers pas en psychiatrie.

Merci à tous les collègues, soignants ou non, du Bon Sauveur de Cherbourg, du Centre Esquirol, de l'EPSM de Caen, du CH de Bayeux, que j'ai côtoyés au cours de mon internat et qui m'ont accueillie avec beaucoup de sympathie.

Merci à toute l'équipe ISTS pour tous ces bons moments (de travail ou autre) que l'on a partagés ensemble.

Merci à tous mes co-internes, ami-e-s, et futurs collègues: Alexandre, Elvire, Charlotte, Hélène, Anaïs, Gaëtan, Meriem, Louise... pour ces quatre années de complicité, d'améliorés, de tonus, de soirées, de congrès...

Merci à mes co-externes: Antoine, parce qu'on était mieux aux rattrapages que sur des ronds-points et Xavier, pour ta bonne humeur, tes talents de cuisinier et ton amour de la gériatrie. Merci à mon Clairon, pour tous ces moments suspendus, de la neurochir à Uluru, en passant par la grande barrière de corail et l'île de la liberté, tout cela accompagné d'un BoBun.

Merci à Agathe et Robin, pour ces dix années d'amitié et pour toutes celles à venir.

Merci à ma Camsouille de toujours, la 1, et merci à François de veiller sur toi. Je vous souhaite beaucoup de bonheur pour cette future vie à trois !

Merci aux Dr H. et Pr C.

Merci à ma mère, à mon père et à mon frère, pour leur soutien et leurs encouragements dans les bons et les mauvais jours.

Merci à Alain, d'avoir toujours été là dans les moments importants.

Merci à Françoise et Patrick pour leur bienveillance et leur soutien.

Enfin merci à celui qui partage ma vie, qui illumine mon quotidien, celui sans qui ce travail n'aurait pas été réalisable, merci Timothé <3

## **Abréviations**

**ACC** : cortex cingulaire antérieur

**sgACC** : cortex cingulaire antérieur sous génual

**AMG** : amygdale

**AP1** : neuroleptique à action prolongée de première génération

**AP2** : neuroleptique à action prolongée de seconde génération

**DLPFC** : cortex préfrontal dorso latéral

**DMPFC** : cortex préfrontal dorsomédian

**EDC** : épisode dépressif caractérisé

**IFG** : gyrus frontal inférieur

**IPC** : cortex pariétal inférieur

**IRMf** : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

**ITG** : gyrus temporal inférieur

**MFG** : gyrus frontal moyen

**MOG** : gyrus occipital moyen

**MTG** : gyrus temporal moyen

**OFC** : cortex orbito frontal

**PANSS** : The Positive and Negative Syndrome Scale

**SANS** : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

**SCZ** : schizophrénie

**SC** : sujets contrôles

**SN** : symptômes négatifs

**VLPFC** : cortex préfrontal ventro latéral

**VMPFC** : cortex préfrontal ventro-médian

## **Tableaux et figures**

Figure 1 : Schéma de régulation émotionnelle automatique et volontaire (Phillips, Ladouceur, & Drevets, 2008), page 9

Figure 2 : Diagramme de flux patients souffrant de schizophrénie, page 16

Figure 3 : Diagramme de flux patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé, page 17

Tableau 1 : Activation cérébrale SCZ : contraste négatif vs neutre/baseline, tâche de vision passive, page 19

Tableau 2 : Activation cérébrale SCZ : contraste négatif vs neutre/baseline, tâches implicites, page 20

Tableau 3 : Activation cérébrale SCZ : contraste négatif vs neutre/baseline, tâches explicites, page 23

Tableau 4 : Activation cérébrale SCZ : contraste positif vs neutre/baseline tâches implicites, page 26

Tableau 5 : Activation cérébrale SCZ: contraste positif vs neutre/baseline, tâches explicites, page 28

Tableau 6 : Activation cérébrale SCZ : contraste positif+négatif vs neutre/baseline, tâche de vision passive, page 31

Tableau 7 : Activation cérébrale SCZ : contraste positif+négatif vs neutre/baseline, tâches implicites, page 33

Tableau 8 : Activation cérébrale SCZ : contraste positif+négatif vs neutre/baseline, tâches explicites, page 35

Tableau 9 : Activation cérébrale EDC : contraste négatif vs neutre/baseline, tâche de vision passive, page 38

Tableau 10 : Activation cérébrale EDC : contraste négatif vs neutre/baseline, tâches implicites, page 40

Tableau 11 : Activation cérébrale EDC : contraste négatif vs neutre/baseline, tâche explicite, page 42

Tableau 12 : Activation cérébrale EDC : contraste positif vs neutre/baseline, tâche de vision passive, page 44

Tableau 13 : Activation cérébrale EDC : contraste positif vs neutre/baseline, tâches implicites, page 46

Tableau 14 : Activation cérébrale EDC : contraste positif vs neutre/baseline, tâche explicite, page 48

Tableau 15: Activation cérébrale EDC : contraste négatif+positif vs neutre/baseline, tâches implicites, page 50

Tableau 16: Activation cérébrale EDC : contraste négatif+positif vs neutre/baseline, tâches explicites, page 52

Tableau 17: Connectivité fonctionnelle SCZ, contraste négatif vs neutre/baseline, page 56

Tableau 18: Connectivité fonctionnelle SCZ, contraste positif vs neutre/baseline, page 58

Tableau 19: Connectivité fonctionnelle EDC, contraste négatif vs neutre/baseline, tâches implicites, page 60

Tableau 20: Connectivité fonctionnelle EDC, contraste négatif vs neutre/baseline, tâche explicite, page 62

## Sommaire

I. Introduction .....	1
<b>A. Historique, définitions et approche transdiagnostique des symptômes négatifs en psychiatrie</b> .....	1
1) Les symptômes négatifs dans la schizophrénie .....	3
2) Les symptômes négatifs dans l'épisode dépressif caractérisé .....	4
<b>B. Eoussement affectif et régulation émotionnelle</b> .....	6
1) L'éoussement affectif dans la schizophrénie et la dépression.....	6
2) La régulation émotionnelle chez le sujet sain .....	8
3) Taches et contrastes pertinents en neuro imagerie fonctionnelle .....	10
II. Matériel et méthode.....	12
1) Recherche bibliographique et sélection d'articles pour la schizophrénie.....	13
2) Recherche bibliographique et sélection d'articles pour l'épisode dépressif caractérisé	14
III. Résultats .....	15
<b>A. Inclusion d'articles</b> .....	15
1) Schizophrénie .....	15
2) Episode dépressif caractérisé .....	16
<b>B. Etudes d'activation cérébrale</b> .....	17
1) Dans la schizophrénie .....	17
2) Dans l'épisode dépressif caractérisé.....	37
<b>C. Etudes de connectivité fonctionnelle</b> .....	55
1) Dans la schizophrénie .....	55
2) Dans l'épisode dépressif caractérisé.....	59
IV. Discussion .....	63
1) Différences et similitudes d'altérations entre SCZ et EDC : activation cérébrale et connectivité fonctionnelle .....	64
a) <i>Activation cérébrale</i> .....	64
b) <i>Connectivité fonctionnelle</i> .....	74
2) Facteurs influant sur les différences d'activation entre patients et SC.....	78
V. Conclusion.....	87
Bibliographie.....	89
Annexes.....	104

## **I. Introduction**

### **A. Historique, définitions et approche transdiagnostique des symptômes négatifs en psychiatrie**

La nosographie des pathologies psychiatriques évolue d'années en années et on assiste aujourd'hui à une nouvelle réorganisation du savoir. En effet, après une période exclusivement marquée par l'abord catégoriel dans le *Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux*, DSM-III (1980) et le DSM-IV (1994), l'abord dimensionnel des symptômes revient aujourd'hui de façon complémentaire dans le DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013), (Widakowich et al., 2013).

Concernant les symptômes négatifs (SN), bien qu'ils aient été au départ définis comme des symptômes spécifiques de la schizophrénie (SCZ), ils sont relativement fréquents parmi d'autres pathologies psychiatriques, qu'elles appartiennent au spectre de la schizophrénie (troubles schizophréniformes, trouble de la personnalité schizotypique, trouble de la personnalité schizoïde), ou non (épisode dépressif majeur, troubles bipolaires, troubles neuro cognitifs, troubles du spectre autistique, syndrome de stress post-traumatique) (Strauss & Cohen, 2017).

La conférence de consensus de 2005 (The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms) organisée par Marder, Fenton, Carpenter, et Kirkpatrick, (Kirkpatrick et al., 2006), a permis de clarifier la définition des SN, qui se définissent depuis cette conférence par; *un regroupement de plusieurs signes cliniques qui traduisent un appauvrissement de la vie psychique : une perte ou une réduction de certains comportements ou fonctionnements habituels.*

Cette conférence de consensus a également établis une classification des SN en cinq grands domaines (Kirkpatrick et al., 2006) :

-L'émoussement affectif, il se traduit cliniquement par une absence d'émotions dans l'expression du visage et dans l'intonation de la voix. Au niveau physique, le

regard est fixe, le corps paraît figé et le sourire rare. L'ensemble de ce tableau donne à l'interlocuteur une impression de froideur, de détachement et d'indifférence.

-L'alogie (pauvreté du discours), elle se manifeste par des difficultés à converser, le patient formule des réponses brèves, évasives et parfois interrompues.

-L'avolition, qui traduit une incapacité à initier et persister dans des activités dirigées vers un but.

-L'anhédonie, qui correspond à la perte de capacité à éprouver du plaisir. On peut différencier deux types d'anhédonie : la perte du plaisir consommé (défini comme le plaisir éprouvé au moment d'une activité agréable), et la perte du plaisir anticipatoire (défini comme la capacité d'éprouver le plaisir en anticipation).

-Le retrait social, qui se manifeste par une diminution des interactions sociales, qui aboutit chez certains patients à un isolement majeur.

Plus récemment, plusieurs études ont montrés que les SN pouvaient être regroupés en deux grandes dimensions, qui auraient leurs propres mécanismes neurophysiologiques et leurs propres manifestations comportementales: d'un côté le déficit d'expression émotionnelle; qui regroupe l'émoussement affectif et l'alogie, et de l'autre, l'apathie ; qui regroupe l'avolition, l'anhédonie et le retrait social (Blanchard & Cohen, 2006; Marder & Galderisi, 2017; Strauss & Cohen, 2017; Strauss et al., 2012).

Comme nous l'avons vu plus haut, on peut retrouver ces symptômes dans différentes pathologies psychiatriques, au premier rang desquelles, on retrouve la schizophrénie et l'épisode dépressif caractérisé (EDC). Mais l'expression clinique des SN diffère en fonction des pathologies dans lesquelles ils s'expriment. Par exemple, l'émoussement affectif est un symptôme qui varie en fonction du stade de la maladie chez les patients souffrant d'un trouble dépressif (marqueur état) alors que ce symptôme est plus stable chez les patients souffrant de SCZ (marqueur trait).



De telles différences cliniques pourraient être sous-tendues par des mécanismes physiopathologiques distincts dans la dépression et la SCZ, bien que cela reste actuellement non confirmé.

### 1) Les symptômes négatifs dans la schizophrénie

Dans la schizophrénie, les SN représentent plusieurs challenges, à la fois sur le plan de la définition et de l'évaluation clinique de ces symptômes, mais aussi concernant leur prise en charge.

Les symptômes négatifs ont au départ été définis comme des symptômes spécifiques de la SCZ, et de nombreux auteurs tel que Kraepelin, Bleuler, et Delay ont souligné leur importance dès le début du XXe siècle (Dollfus & Lyne, 2016). L'évaluation en clinique quotidienne des SN dans la SCZ est rendue difficile de par leurs intrications fréquentes avec d'autres dimensions telles la dépression (Micallef et al., 2006), la symptomatologie extrapyramidale secondaire aux traitements neuroleptiques (Allan et al., 1998; Harrow et al., 1994), le retrait social secondaire au délire ou encore l'institutionnalisation (Barnes & McPhillips, 1995).

En 1974, Strauss et coll. (Strauss et al., 1974) ont proposé d'individualiser cet aspect de la SCZ, en montrant que ces symptômes avaient une physiopathologie propre, et nécessitaient une thérapeutique adaptée.

Puis, en 1980, Crow (Crow, 1980) propose un modèle pour définir la SCZ reposant sur l'existence de deux sous types étiologiques indépendants: le syndrome de type I dans lequel on retrouve des symptômes positifs prédominants, et le type II, dans lequel les SN sont au premier plan.

Quelques années plus tard, en 1988, Carpenter (Carpenter et al., 1988), propose un nouveau modèle : le modèle déficitaire de Carpenter, dans lequel l'auteur fait une distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires (à la dépression, l'anxiété, l'akinésie induite par les neuroleptiques...). Il retient comme symptômes

négatifs primaires: l'appauvrissement des affects, une gamme émotionnelle réduite, la restriction des intérêts, l'intentionnalité réduite, et la diminution de l'élan social.

Il faudra attendre la conférence de consensus de 2005 (The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms) (Kirkpatrick et al., 2006) pour définir la classification des SN en cinq sous-groupes, qui est utilisée actuellement en clinique.

La présentation clinique à bas bruit des SN contribue à les négliger par rapport aux symptômes positifs, bien qu'une part importante des patients souffrant de SCZ présente une symptomatologie négative sévère (28–36 %) (Blanchard et al., 2005). De plus, les SN ont un retentissement délétère sur la qualité de vie des patients souffrant de SCZ (Carpenter, 2004; Górecka & Czernikiewicz, 2004) et d'après l'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) (Rabinowitz et al., 2012), les symptômes négatifs auraient plus d'impact sur la vie quotidienne des patients, que les symptômes positifs.

Malgré ces données qui soulignent l'importance de traiter ces symptômes, les prises en charges psychosociales et pharmacologiques qui peuvent être proposées actuellement aux patients souffrant de schizophrénie, n'apportent qu'une efficacité limitée dans l'amélioration des SN (Fusar-Poli et al., 2015), car les origines neurophysiologiques de ces symptômes sont encore incertaines (Galderisi et al., 2015).

## 2) Les symptômes négatifs dans l'épisode dépressif caractérisé

Récemment, l'étude de Strauss et Cohen (G. P. Strauss & Cohen, 2017), a recensé les différents types de manifestations cliniques des SN que l'on peut retrouver dans plusieurs pathologies psychiatriques : SCZ, EDC, troubles schizo affectifs, troubles bipolaire, sujets à ultra haut risque, troubles neuro cognitifs, troubles du spectre autistique, syndrome de stress post-traumatique. Les résultats obtenus montrent qu'il y a des différences d'expression clinique des SN en fonction des pathologies dans lesquelles ils s'expriment. Concernant par exemple le premier grand

domaine des symptômes négatifs qui est l'apathie : les manifestations cliniques de l'anhédonie se retrouvent dans la SCZ, les troubles schizo affectifs, l'EDC, le syndrome de stress post-traumatique et les troubles bipolaires, mais ne se retrouvent pas dans l'autisme.

D'après cette même étude (Strauss & Cohen, 2017), quatre des cinq SN, tels qu'ils ont été défini lors de la conférence de consensus de 2005 (Kirkpatrick et al., 2006), peuvent se manifester dans l'EDC, comme critère diagnostique ou comme caractéristique associée: le retrait social, l'émoussement affectif, l'anhédonie et l'avolition. L'alogie ne se retrouverait pas dans les manifestations cliniques de l'EDC.

Concernant ces différences d'expressions cliniques des SN en fonction des pathologies dans lesquelles ils se manifestent, l'étude d'Eisenberg et coll. (Eisenberg et al., 2009) avait montré des résultats similaires en utilisant la PANSS (Positive and negative symptom scale) négative, dans deux populations : une souffrant d'EDC et l'autre souffrant de SCZ. Cette étude concluait que des différences cliniques existaient en fonction de la pathologie dans laquelle s'exprimaient les SN. En effet, le groupe SCZ présentait des scores significativement plus élevés aux items « retrait émotionnel », « manque de spontanéité » et « ralentissement psycho moteur », comparativement au groupe EDC.

Parmi les SN, l'émoussement affectif a été mis en évidence dans la schizophrénie, mais également dans d'autres pathologies psychiatriques, dont l'EDC. L'étude de Strauss et Cohen (Strauss & Cohen, 2017), a montré que des anomalies d'expressions vocales ont été observées dans la schizophrénie, mais aussi dans les troubles neuro cognitifs (maladie de Parkinson et maladie d'Alzheimer). Ce type d'anomalie a également été retrouvé dans l'EDC et le trouble bipolaire, mais pas de manière systématique.

La mise en évidence de différences d'expression clinique des SN, dont l'émoussement affectif, permet d'émettre l'hypothèse d'un corrélat neurofonctionnel distinct de l'émoussement affectif dans ces deux pathologies.

Afin de tester cette hypothèse nous allons réaliser une revue comparative de la littérature des études de neuroimagerie fonctionnelles, grâce à une revue systématique des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), qui avaient pour objectif l'identification des corrélats neurofonctionnels de la régulation émotionnelle dans la SCZ et l'EDC.

Dans un premier temps, nous allons expliquer le lien entre l'émoussement affectif, et la régulation émotionnelle, puis nous allons définir le réseau cérébral impliqué dans le traitement des émotions, avant d'exposer la méthodologie de l'étude.

## **B. Emoussement affectif et régulation émotionnelle**

### **1) L'émoussement affectif dans la schizophrénie et la dépression**

Comme nous l'avons vu plus haut, l'émoussement affectif se traduit cliniquement par une absence d'émotions dans l'expression du visage et dans l'intonation de la voix. Plusieurs études ont évalué l'expression des émotions dans la schizophrénie et la dépression. Elles ont pu mettre en évidence que les patients souffrant de schizophrénie et les patients souffrant de dépression présentent des déficits d'expression faciales (Berenbaum & Oltmanns, 1992; Gaebel & Wolwer, 2004), verbales et corporelles (Trémeau et al., 2005), comparables, avec néanmoins quelques différences. En effet, l'étude de Trémeau et coll. (Trémeau et al., 2005), a montré que les patients souffrant de dépression, étaient plus expressifs lors de la reproduction spontanée de différentes émotions. Ces résultats indiquent qu'il y a donc des différences d'expression clinique de l'émoussement affectif, lorsqu'il se manifeste dans la SCZ ou l'EDC.

Sur le plan neural, l'émoussement affectif serait sous-tendu par des anomalies dans le réseau de la régulation émotionnelle. La régulation émotionnelle peut être divisé en trois grandes dimensions : la reconnaissance émotionnelle, l'expérience émotionnelle, et l'expression émotionnelle (Aleman & Kahn, 2005). Un défaut de reconnaissance émotionnelle serait à l'origine d'un défaut d'expression émotionnelle, et ces deux dimensions sont altérées à la fois dans la schizophrénie et l'EDC (Archer et al., 1992; Cummins et al., 2015; Kohler et al., 2000; Sethu et al., 2015; Shaw et al., 1999). L'étude de Gur et coll. 2006 (Raquel E Gur et al., 2006) vient étayer cette hypothèse dans la schizophrénie, en montrant que la sévérité de l'émoussement affectif est corrélé positivement à une diminution des performances lors de tâches explicites de régulation émotionnelle, sans déficit cognitif associé. En revanche, la dimension *expérience émotionnelle* ne serait pas altérée dans la schizophrénie (Aleman & Kahn, 2005), contrairement à l'épisode dépressif (Strauss & Cohen, 2017).

Pour explorer les mécanismes neurophysiologiques de la régulation émotionnelle et donc l'émoussement affectif, plusieurs types de matériels, ont été utilisés: matériel auditif (Alper et al., 2000; Murphy & Cutting, 1990), olfactif (Malaspina et al., 2012) ou visuel. Plusieurs techniques ont également été utilisées : électroencéphalogramme, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), IRM structurale. En neuro imagerie, il est difficile de tester l'expression émotionnelle des patients dans l'IRM, donc les études menées en neuro imagerie sur l'émoussement affectif, se sont centrées sur la dimension *reconnaissance* des émotions, et plus particulièrement la reconnaissance visuelle des émotions. De nombreux résultats d'études de neuro imagerie menées dans la schizophrénie ont en effet pu montrer un lien entre l'émoussement affectif et le défaut de reconnaissance des stimuli émotionnels visuels (Fahim et al., 2005; Ventura et al., 2013). Cette reconnaissance implique, comme nous l'avons vu plus haut, le réseau de la régulation émotionnelle.

Dans un premier temps, nous allons présenter le réseau de la régulation émotionnelle sollicitée lors d'un stimulus émotionnel visuel chez le sujet sain, ce qui est un prérequis essentiel avant de l'étudier chez les patients.

## 2) La régulation émotionnelle chez le sujet sain

### a) *Stimulus émotionnel visuel :*

#### **Automatique (implicite) :**

La régulation émotionnelle « automatique » ou « implicite », est déclenchée automatiquement par le stimulus émotionnel (visuel ou auditif) et peut se produire sans processus conscient (Gyurak et al., 2011). D'après le modèle de Philipps (Phillips et al., 2008), les processus cognitifs sollicités lors des tâches implicites sont considérés comme automatiques quand l'aspect émotionnel d'une tâche donnée peut exercer son influence de façon implicite, lorsque par exemple la signification émotionnelle du stimulus n'est pas l'objectif principal de la tâche. Le sujet doit donc solliciter un processus de régulation cognitive automatique pour être performant lors de la tâche.

Ce processus automatique impliquerait essentiellement les structures corticales préfrontales médianes ; cortex préfrontal dorsomédian (DMPFC) (Phillips et al., 2008), le cortex préfrontal ventro médian (VMPFC) ; pariétales : cortex pariétal inférieur (IPC) (Kanske et al., 2011; Kompus et al., 2009; McRae et al., 2010); cingulaires : cortex cingulaire antérieur (ACC), ACC sous génuale (sgACC ; qui est une sous division ventral de l'ACC); le cortex orbito frontal (OFC), et au niveau sous-cortical : l'amygdale (AMG), le striatum ventral, le thalamus, l'hippocampe, les aires para hippocampiques (Amting et al., 2010; Phillips et al., 2008) et l'insula (Kanske et al., 2011; Kompus et al., 2009; McRae et al., 2010).

L'ACC dorsal, et le cortex préfrontal dorso médian (DMPFC) seraient impliqués dans les deux types de régulation (automatique et volontaire). (Figure 1)

### **Volontaire (explicite) :**

La régulation « explicite » des émotions est un processus qui requière un *effort conscient* pour initier le processus et demande un niveau de contrôle pendant le déroulement du processus (Gyurak et al., 2011). D'après le modèle de Phillips (Phillips et al., 2008) les tâches explicites impliquent un processus volontaire, qui nécessite un effort pour traiter les informations émotionnelles dont le sujet est conscient (Phillips et al., 2008).

Ce processus volontaire solliciterait essentiellement les structures corticales préfrontales latérales : le cortex préfrontal dorso latéral (DLPFC), le cortex préfrontal ventro latéral (VLPFC); temporales : gyrus temporal moyen (MTG) et inférieur (ITG) ; cingulaires : cortex cingulaire antérieur (ACC) ; frontales : gyrus frontal inférieur (IFG), gyrus frontal moyen (MFG) ; le gyrus angulaire ; le gyrus supra marginal, et au niveau sous cortical : l'amygdale (AMG), le striatum ventral et le thalamus.

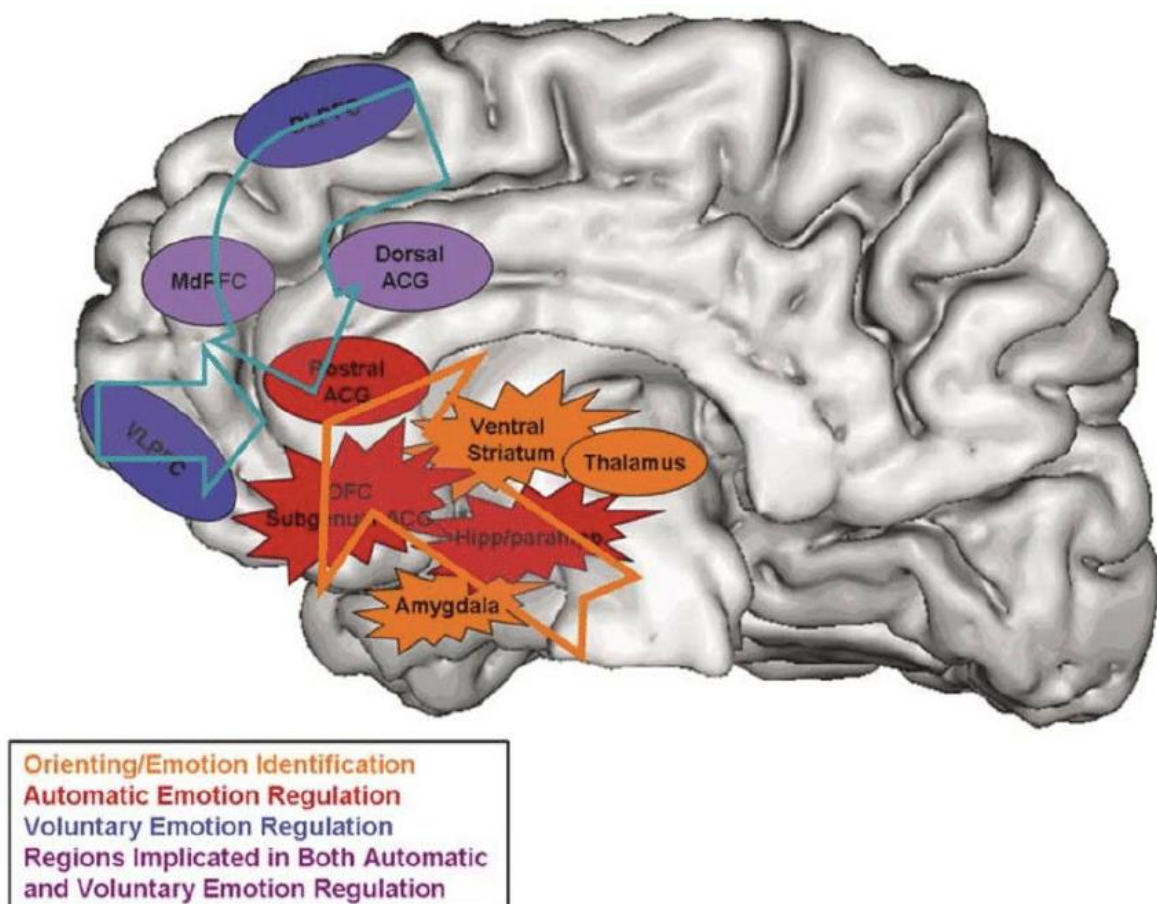


Figure 1 : Schéma de régulation émotionnelle automatique et volontaire (Phillips et al., 2008)

### *b) Reconnaissance faciale*

Lors des tâches impliquant spécifiquement la reconnaissance faciale des émotions, on retrouve chez le sujet sain l'activation des régions suivantes : le gyrus fusiforme, le gyrus parahippocampique, l'amygdale, le noyau lenticulaire (Li et al., 2010), le gyrus lingual, le cuneus, le precuneus, le gyrus occipital moyen (MOG) et le thalamus (Goghari et al., 2017).

### 3) Tâches et contrastes pertinents en neuro imagerie fonctionnelle

Pour étudier les différents mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette régulation émotionnelle, et donc l'émoussement affectif en neuro imagerie fonctionnelle, on peut utiliser différents types de tâches en fonction du type de régulation émotionnelle que l'on veut tester et différents contrastes en fonction du type de valence émotionnelle évaluée (cf Annexe 1 pour le détail des différentes tâches utilisées dans les études sélectionnées).

#### *a) Type de régulation émotionnelle testée*

##### ***Vision passive d'émotions faciales***

C'est une tâche de perception émotionnelle simple : le sujet regarde des visages exprimant une émotion (positive ou négative), sans qu'il y ait de tâche cognitive associée.

##### ***Implicite :***

L'objectif des tâches implicites (ou automatiques) est de réaliser une tâche cognitive, en ignorant et en régulant automatiquement l'image émotionnelle qui est considérée comme un distracteur. Par exemple il est demandé au sujet d'effectuer une tâche d'identification du genre, de l'âge, ou d'une personne humaine (parmi des paysages par exemple), alors qu'on lui présente des images ou des visages, à valence émotionnelle positive ou négative.



### **Explicite :**

Les tâches explicites (ou volontaires) impliquent une régulation émotionnelle volontaire et entraînent un effort de régulation. Elles comprennent par exemple des tâches de matching : l'objectif pour le sujet étant de sélectionner le stimulus (parmi deux stimuli qui sont présentés en bas de l'écran), qui présente la même émotion que le stimulus « cible » (qui lui est présenté en haut de l'écran).

Les tâches explicites comprennent également des tâches de jugement émotionnel, durant lesquelles le sujet doit catégoriser en image positive ou négative, le stimulus émotionnel qui lui est présenté.

#### *b) Valence utilisée*

Pour explorer l'émoussement affectif au cours de ces différentes tâches (vision passive, implicites ou explicites), les trois contrastes suivants vont être utilisés :

-image ou visage avec une expression à *valence négative* versus (vs) expression neutre ou baseline (repos, vision de formes géométriques ou d'une croix au centre de l'écran, ou de visages floutés)

-image ou visage avec une expression à *valence positive* vs expression neutre ou baseline

-image ou visage avec une expression à *valence émotionnelle* (positive + négative) vs expression neutre ou baseline

Nous avons donc vu plus haut qu'un déficit de la régulation émotionnelle serait présent dans la schizophrénie et l'EDC, avec des différences d'expression clinique entre ces deux pathologies, ce qui permet d'émettre l'hypothèse d'un corrélat neurofonctionnel distinct de ce déficit de régulation émotionnelle entre la schizophrénie et l'EDC. On peut également émettre l'hypothèse d'un lien entre des altérations

fonctionnelles spécifiques lors de la régulation émotionnelle et l'émoussement affectif, chez les patients souffrant de schizophrénie.

Afin de tester ces hypothèses nous allons sélectionner des études en IRMf, qui ont testé les mécanismes neurophysiologiques de la régulation émotionnelle en utilisant des tâches de vision passive, et des tâches implicite et explicite de régulation émotionnelle, lors de la présentation de stimuli émotionnels visuels, dans la SCZ et l'EDC, puis nous allons réaliser une revue systématique de ces études.

## **II. Matériel et méthode**

Pour répondre à cette problématique, nous avons recherché dans les bases de données Medline (via PubMed®), l'encyclopédie médicale Elsevier Masson (EM), la librairie Cochrane, Google scholar et Lissa, des études de neuro imagerie s'intéressant à la régulation des stimuli émotionnels visuels, utilisant les tâches d'intérêt suivantes :

- tâches de vision passive d'émotions faciales, qui vont permettre de tester les mécanismes neuro physiologiques du traitement visuel d'un stimulus.
- tâches de perception d'images ou de visages émotionnels associées à une tâche cognitive, et les tâches affectives subliminales, qui vont permettre de tester la régulation émotionnelle automatique.
- tâches de matching de visages émotionnels, ou de catégorisation d'émotions faciales d'images qui vont permettre de tester la régulation émotionnelle volontaire

Nous nous sommes intéressés aux résultats de neuro imagerie obtenus avec les trois contrastes qui ont été présentés plus haut: émotion négative vs base/neutre, émotion positive vs baseline/neutre, émotion mixte (positive+négative) vs baseline /neutre.

## 1) Recherche bibliographique et sélection d'articles pour la schizophrénie

Nous avons effectué cette recherche en utilisant les mots clefs suivants et les combinaisons de ces mots clefs:

- "schizophrenia", "schizophrenic disorder", "first episode psychosis"
- "functional magnetic resonance imaging", "functional neuroimaging", "fmri"
- "flat affect", "poor emotional expression", "affective flattening", "emotional blunting", "diminished emotional expression", "blunted affect", "emotion processing", "facial stimuli", "facial emotion perception task", "face matching task".

Tous les articles qui ont été publiés en anglais et en français jusqu'au 1<sup>er</sup> Mai 2019 ont été retenus. Nous avons ensuite sélectionné les études en fonction des critères d'inclusion et d'exclusions suivants :

### *a) Critères d'inclusion :*

- Étude explorant les mécanismes neuro physiologiques impliqués dans la régulation des stimuli émotionnels visuels, utilisant les taches sus citées.
- Inclusion d'un groupe contrôle
- Utilisation de la technique d'IRM fonctionnelle (études d'activation ou de connectivité)
- Les sujets de l'étude sont soit des témoins sains, soit des patients souffrant d'une schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif répondant aux critères diagnostiques du DSM 5, DSM IV-TR ou de la CIM-10
- Inclusion de sujets âgés de plus de 18 ans

### *b) Critères d'exclusion :*

- Etude en IRMf de repos
- Étude faisant appel à d'autres techniques (EEG, DTI, IRM structurelle)
- Inclusion des patients mineurs
- Inclusion de patients en rémission
- Inclusion de patients ayant tous des comorbidités addictives

- Études n'incluant pas de patients souffrant de SCZ ou de troubles schizo-affectifs
- Études n'incluant pas de groupe contrôle
- Objectif de l'étude autre que les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans la régulation des stimuli émotionnels visuels
- Tâche utilisée dans l'IRM autre qu'une tâche de régulation émotionnelle

## 2) Recherche bibliographique et sélection d'articles pour l'épisode dépressif caractérisé

Nous avons effectué cette recherche en utilisant les mots clefs suivants et les combinaisons de ces mots clefs:

- "depressive disorder, major", "depression", "depressive symptom", "MDD"
- "functional magnetic resonance imaging", "functional neuroimaging", "fmri"
- "flat affect", "poor emotional expression", "affective flattening", "emotional blunting", "diminished emotional expression", "blunted affect", "emotion processing", "facial stimuli", "facial emotion perception task", "face matching task"

Tous les articles qui ont été publiés en anglais et en français jusqu'au 1<sup>er</sup> Mai 2019 ont été retenus. Nous avons ensuite sélectionné les études de neuro imagerie en fonction des critères d'inclusion et d'exclusions suivants :

### a) *Critères d'inclusion :*

- Étude explorant les mécanismes neuro physiologiques impliqués dans la régulation des stimuli émotionnels visuels, utilisant les taches sus citées.
- Inclusion d'un groupe contrôle
- Utilisation de la technique d'IRM fonctionnelle (études d'activation ou de connectivité)
- Les sujets de l'étude sont soit des témoins sains, soit des patients souffrant d'un syndrome dépressif caractérisé répondant aux critères diagnostiques du DSM 5, DSM IV-TR ou de la CIM-10

- Inclusion de sujets âgés de plus de 18 ans

*b) Critères d'exclusion :*

- Etude en IRMf de repos
- Étude faisant appel à d'autres techniques (EEG, DTI, IRM de structurelle)
- Inclusion des patients mineurs
- Inclusion de patients en rémission
- Inclusion de patients ayant tous des comorbidités addictives
- Études n'incluant pas de patients souffrant d'EDC
- Études n'incluant pas de groupe contrôle
- Objectif de l'étude autre que les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans la régulation des stimuli émotionnels visuels
- Tâche utilisée dans l'IRM autre qu'une tâche de régulation émotionnelle

### **III. Résultats**

#### **A. Inclusion d'articles**

##### 1) Schizophrénie

Parmi les 99 articles obtenus grâce à notre équation, 74 ont été exclus après lecture du titre, du résumé et de la méthode. Puis 1 article supplémentaire a été exclu après lecture complète de l'article.

Au total, 24 articles ont été inclus : 21 études d'activation (490 patients et 541 sujets contrôle) et 3 études de connectivité fonctionnelle (72 patients et 79 sujets contrôle).

Le détail des exclusions des études est présenté au niveau de la figure 2.

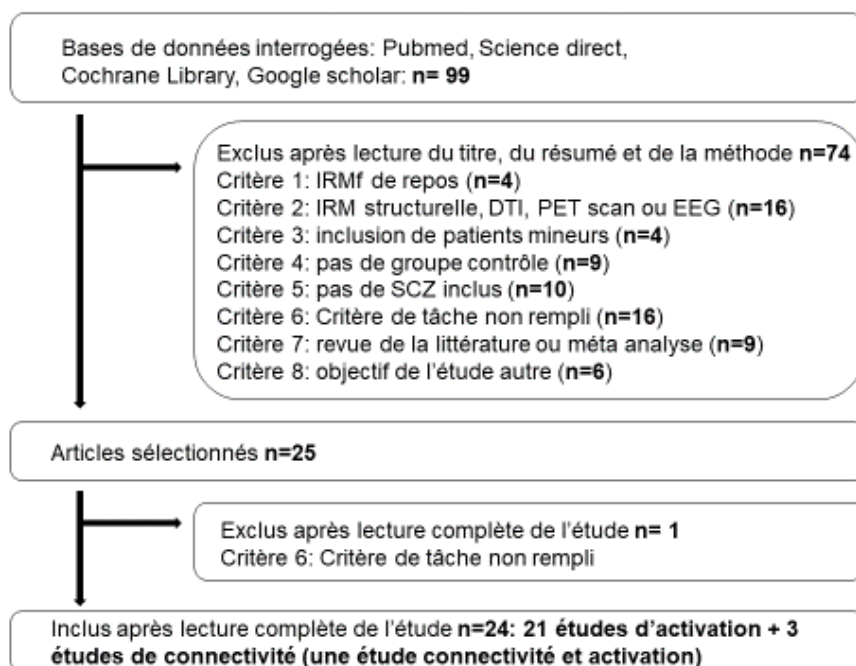


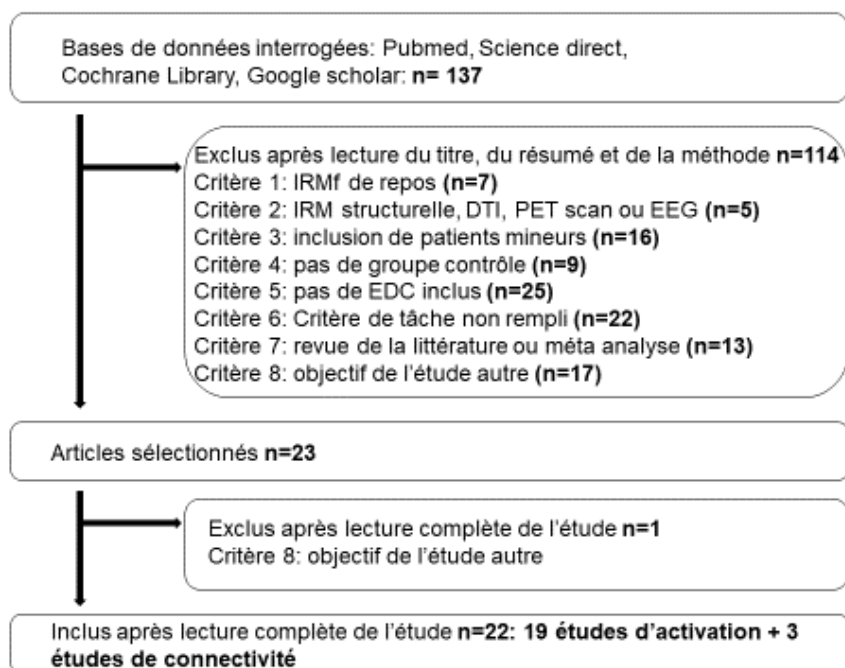
Figure 2 : diagramme de flux patients souffrant de schizophrénie

## 2) Episode dépressif caractérisé

Parmi les 137 articles obtenus grâce à notre équation, 114 ont été exclus après lecture du titre, du résumé et de la méthode. Puis 1 article supplémentaire a été exclu après lecture complète de l'article.

Au total, 22 articles ont été inclus: 19 études d'activation (433 patients et 494 sujets contrôle) et 3 études de connectivité fonctionnelle (59 patients et 49 sujets contrôle).

Le détail des exclusions des études est présenté au niveau de la figure 3.



**Figure 3** : diagramme de flux patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé

Pour montrer si les altérations fonctionnelles variaient en fonction de différents facteurs inhérents au contraste et à la tâche utilisée dans l'IRMf, les résultats ont été classés en fonction de la valence émotionnelle utilisée (négative, positive, mixte), puis pour chaque valence, par type de tâche de régulation émotionnelle (vision passive, implicite, explicite).

Nous allons dans un premier temps détailler les résultats des études d'activation, dans la population de patients souffrant de schizophrénie, puis dans la population de patients souffrant d'EDC.

## **B. Etudes d'activation cérébrale**

### **1) Dans la schizophrénie**

Voici ci-dessous les régions présentant des différences d'activations significatives, dans le groupe SCZ, comparativement au groupe de sujets contrôles (SC), en fonction des différents contrastes et des différents types de régulation émotionnelle.

a) *Contraste émotions négatives vs neutres/baseline*

Quinze études incluant 337 patients et 351 SC (au total) analysant les différences d'activation entre la visualisation d'images négatives et la visualisation d'images neutres chez les SCZ comparativement aux SC, ont été retrouvées.



Vision passive :

**Tableau 1 : Activation cérébrale SCZ : contraste négatif vs neutre/baseline, tâche de vision passive**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années moy)	Traitements	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	SCZ(f/m)	SC (f/m)	SCZ	SC	SCZ	SC									
Vision passive															
Spilka et al. 2015	28 (13/15)	27 (14/13)	41.07 (11.15)	40.70 (11.10)	14.3	15.3	Pas de comorbidité addictive	PANSS totale: 33.22 (5.08) PANSS neg: 12.4 (0.64)	17.2	NL1 ou NL2	vision passive d'émotions faciales	Vision passive baseline (visages flous)	tristesse vs baseline (visages flous)	NC	↓ ITG ↓ gyrus fusiforme ↓ Cortex occipital ↓ gyrus lingual
NL1: neuroleptique de première génération NL2: neuroleptique de seconde génération NC: non connu ↔: pas de différence significative ITG: gyrus temporal inférieur															

Une étude utilisant une tâche de vision passive (cf page 10 pour la définition des types de tâches), avec le contraste émotions négatives vs neutre/baseline, a été retenue. Elle incluait 28 patients et 27 SC (Tableau 1).

Lors de la vision passive d'images émotionnelles, les régions corticales temporales : gyrus temporal inférieur (ITG), cortex occipital, le gyrus fusiforme et le gyrus lingual, présentaient une hypo activation dans le groupe SCZ comparativement au groupe SC (Spilka et al., 2015).

Implicite :

**Tableau 2 : Activation cérébrale SCZ : contraste négatif vs neutre/baseline, tâches implicites**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années moy)	Traitements	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	SCZ(f/m)	SC (f/m)	SCZ	SC	SCZ	SC									
	Implicite														
Suslow et al. 2013	30 (13/17)	35 (12/23)	30,9 (7.6)	29.6 (8.4)	13.3	14.6	-	BDI: 12.5 (7.2) SANS: flat affect: 2.2 (1.2)	6.7	NL1 ou NL2	Subliminal Affective priming paraadigm	Automatique attentionnel	colère vs baseline (visages flous)	NC	2eme phase: ↓ <b>AMG G</b>
Surguladze et al. 2011	AP2:16 (9/7) AP1:16 (6/10)	16 (8/8)	AP2: 42.6 (11.7) AP1: 43.7 (9.4)	40.4 (12.8)	AP2: 12.3 AP1: 11.8	15.5	-	AP2: PANSS general: 22.1 (5.0) PANSS neg: 10.1 (3.9) AP1: PANSS general: 20.1 (3.4) PANSS neg: 9.4 (1.7)	AP2: AP1: 15.3-18.6 (7.5) (9.7)	AP2 ou AP1	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	peur vs baseline (fixation cross)	↔	↔: AP2 et HC ↓ AP1: ↓ <b>AMG gauche</b> ↑ <b>VMPFC</b>
Hegale et al. 2016	37 (14/23)	40 (18/22)	31 (9.4)	36.3 (11.8)	NC	NC	-	PANSS totale: 85.7 (27.2)	4.4	sans NL ou NL1	Emotional picture perception task	Automatique cognitif	peur/colère vs neutre	NC	↔: <b>AMG gauche, MTG</b>
Pankow et al. 2013	35 (13/22)	36 (15/21)	30,9 (8.9)	33.4 (10.6)	NC	NC	-	PANSS totale: 85,1 (21) PANSS Neg: 24,4 (7,2)	4,6	sans NL ou NL1 ou NL2	Emotional picture perception task	Automatique attentionnel	negatives vs neutre	NC	↑ <b>AMG Die</b> Groupe SCZ sans TT vs SCZ avec TT: ↓ <b>ACC</b>
	-: pas de comorbidité psychiatrique ou addictive CLZ: CLOZAPINE SCZ-R: résistants NL1: neuroleptique de première génération NL2: neuroleptique de seconde génération NC: non connu AP: action prolongée; AP1: de première génération, AP2: seconde génération ↔: pas de différence significative AMG: amygdale MTG: gyrus temporal moyen VMPFC: cortex préfrontal ventro médian ACC: cortex cingulaire antérieur														

Quatre études utilisant des tâches implicites, avec le contraste émotions négatives vs neutre/baseline ont été sélectionnées. Elles incluaient au total 134 patients et 127 SC (Tableau 2).

Trois régions présentaient des différences d'activation au cours de tâches implicites, chez les SCZ comparativement aux SC : AMG, ACC et le VMPFC.

Parmi ces dernières, des différences d'activation entre patients et SC au niveau de l'amygdale ont été mises en évidence dans toutes les études, sauf une (Hägele et al., 2016).

L'AMG présentait une hyper activation dans le groupe SCZ comparativement au groupe SC dans une étude (Pankow et al., 2013). En revanche, elle présentait une hypo activation lorsque la même tâche était répétée une 2<sup>e</sup> fois (Suslow et al., 2013). Elle présentait également une hypo activation dans le groupe SCZ bénéficiant exclusivement d'un traitement par neuroleptique à action prolongée de première génération (AP1), comparativement au groupe SCZ bénéficiant d'un traitement par neuroleptique à action prolongée de seconde génération (AP2) et au groupe SC (Surguladze et al., 2011).

L'étude de Hägele et coll (Hägele et al., 2016), n'a pas permis de retrouver de différence significative entre le groupe SCZ et le groupe SC concernant l'activation de l'AMG et du MTG avec le contraste négatif vs neutre/baseline, au cours de tâches de régulation émotionnelle implicite.

L'activation de l'ACC était diminuée chez les patients sans traitement neuroleptique, comparativement au groupe de patients bénéficiant d'un traitement neuroleptique (Pankow et al., 2013).

Le cortex préfrontal (VMPFC) présentait une hyper activation dans le groupe SCZ bénéficiant exclusivement d'un traitement par AP1 comparativement au groupe SCZ bénéficiant d'un traitement par AP2 et au groupe SC (Surguladze et al., 2011).

Explicite :

Tableau 3 : Activation cérébrale SCZ : contraste négatif vs neutre/baseline, tâches explicites

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'éducation (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années moy)	Traitements	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	SCZ(f/m)	SC (f/m)	SCZ	SC	SCZ	SC									
Explicite															
Szabó et al. 2017	19 (6/12)	18 (8/11)	37.4 (8.4)	37.6 (10.9)	NC	NC	-	PANSS totale: 77.7 (18.5) PANSS neg: 20.3 (6.8)	12.2	NL1 ou NL2	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	peur vs baseline (visages flous)	↓ VLPFC ↓ IFG ↓ DMPPFC	
Ji et al. 2015	26 (10/16)	32 (15/17)	37.3 (9.7)	29.5 (7.1)	13.5	14.7	-	PANSS totale: 60.7 (14.0) PANSS neg: 14.8 (5.3)	13.8	NL1 ou NL2 ou CLZ	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	colère vs neutre	↓ IFG ↓ gyrus pré-hippocampique ↓ AMG ↓ Hippocampe	
Mier et al. 2014	12 (5/7)	16 (5/11)	32.45 (7.66)	34.5 (6.47)	14.7	14	NC	SANS: 6.59 (2.13)	10.2	NL1 ou NL2	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	colère/peur vs neutre	↓ AMG ↓ IFG ↓ cuneus ↓ MOG	
Lo Blanco et al. 2013	25 (9/17)	24 (10/14)	31.52 (7.51)	31.87 (9.34)	NC	NC	Pas de comorbidité addictive	PANSS totale: 73.3 (14.6) PANSS neg: 20.1 (6.5)	NC	NL1 ou NL2	tâche volontaire comportementale	Volontaire attentionnel	peur/colère vs baseline	↓ AMG Dte	
Li et al. 2012	12 (6/6)	12 (6/6)	29.8 (9.24)	29.25 (7.24)	12.83	13.33	-	PANSS Neg: 13.41 (6.89)	5.42 (3.75)	NL1 ou NL2	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	peur vs neutre	NC ↓ MFG	
Pinkham et al. 2011	35 (19/17)	37 (19/18)	36.46 (10.71)	35.59 (9.93)	13.21	14.97	-	SANS flat affect: 6.40 (5.10)	15.21 (11.06)	NL1 ou NL2	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	(colère/peur) vs baseline (visage flous)	↓ AMG ↓ gyrus fusiforme ↓ striatum ↓ IFG ↓ MTG Dt	
Salgado-Pineda et al. 2010	14 (6/9)	14 (6/9)	37.3 (8.9)	34.6 (6)	12.2	14.2	-	PANSS total: 60.7 (12.0) PANSS neg: 13.1 (5.5)	14.0 (6.7)	NL1 ou NL2	Faces Matching Task	Volontaire attentionnel	(colère/peur) vs baseline (formes géométriques)	↓ dans la 2e phase ↓ AMG: 2e phase ↓ IPC, MFG et MTG: phase 1 et 2	
Blasi et al. 2009	12 (2/10)	12 (2/10)	28.2 (6.3)	27 (4.3)	NC	NC	Pas de comorbidité addictive	PANSS totale: 105.4 PANSS neg: 25.7	6.75	NL2	Faces Matching Task	Volontaire attentionnel	(colère/peur) vs baseline (formes géométriques)	↓ VLPFC ↓ AMG	
Gur et al. 2007	16 (4/12)	17 (5/12)	30.1(6.5)	25 (3.9)	12.8	15.8	Pas de comorbidité psychiatrique	SANS flat affect globale rating: 1.3 (0.9)	9.6	NL1 et/ou NL2	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	(colère/peur) vs visages neutres	↓ AMG ↓ IFG ↓ ACC ↓ striatum ventral ↓ hippocampe ↓ hippocampe	↓ AMG corrélée au score d'émoussement affectif avec stimulus peur
Nelson et al. 2015	14 (4/10)	15 (6/9)	33.4 (9.3)	31.9 (11.2)	13.5	13.6	Pas de comorbidité addictive	PANSS neg: 18.0 (5.7)	NC	NL1 ou NL2	Emotional picture-rating task	Volontaire attentionnel	négatif vs neutre	NC ↓ ACC	

-: pas de comorbidité psychiatrique ou addictive  
 CLZ: CLOZAPINE  
 SCZ-R: résistants  
 NL1: neuroleptique de première génération  
 NL2: neuroleptique de seconde génération  
 NC: non connu  
 AP: action prolongée, AP1: de première génération, AP2: seconde génération  
 DMPPFC: cortex préfrontal dorso médian  
 VLPFC: cortex préfrontal ventro latéral  
 IFG: gyrus frontal inférieur  
 AMG: amygdale  
 MOG: gyrus occipital moyen  
 MFG: gyrus frontal moyen  
 IPC: cortex pariétal inférieur  
 MTG: gyrus temporal moyen  
 ACC: cortex cingulaire antérieur

Dix études utilisant des tâches explicites, avec le contraste émotions négatives vs neutre/baseline ont été retenues. Elles incluaient au total 175 patients et 197 SC (Tableau 3).

Lors de tâches de régulation émotionnelle explicite, la majorité des études montrent une hypo activation des régions limbiques et para limbiques; AMG et gyrus para hippocampique, chez les patients souffrant de SCZ, comparativement aux SC (Gur et al., 2007; Ji et al., 2015; Pinkham et al., 2011; Szabó et al., 2017). Une étude indiquait plus spécifiquement, que cette hypo activation s'observait en fin de présentation du stimulus (les 21 dernières secondes de présentation) (Salgado-Pineda et al., 2010).

Deux études en revanche, ont montré une hyper activation de l'AMG chez les patients souffrant de SCZ, comparativement aux SC (Blasi et al., 2009; Gur et al., 2007) et l'étude de Gur et coll. (Gur et al., 2007) précise que chez les patients souffrant de SCZ, l'hyper activation de cette région était corrélée positivement à la sévérité de l'émoussement affectif lors de la présentation d'un visage exprimant la peur.

D'autres régions cérébrales impliquées dans la réactivité émotionnelle et le contrôle des émotions : le thalamus, le striatum ventral et l'insula, présentait également une hypo activation chez les patients souffrant de SCZ, comparativement aux SC, au cours des tâches de régulation émotionnelle explicite dans trois études (Gur et al., 2007; Pinkham et al., 2011; Szabó et al., 2017)

Quatre études ont également mis en évidence une hypo activation des structures corticales préfrontales VLPFC et DMPFC dans le groupe SCZ, comparativement au groupe SC (Blasi et al., 2009; Ji et al., 2015; Pinkham et al., 2011; Szabó et al., 2017).

Le cunéus, les régions corticales temporales (MTG), occipitales (MOG) et pariétales (IPC), avaient une activation significativement augmentée dans le groupe

SCZ comparativement au groupe SC au cours de tâches explicites (Li et al., 2012; Mier et al., 2014; Pinkham et al., 2011; Salgado-Pineda et al., 2010).

Le cortex frontal présentait une hyper activation au niveau du MFG, et une hypo activation au niveau de l'IFG dans le groupe SCZ comparativement au groupe SC (Li et al., 2012; Mier et al., 2014; Pinkham et al., 2011; Salgado-Pineda et al., 2010).

L'étude de Szabo et coll (Szabó et al., 2017), ne retrouvait pas de différences d'activation significatives entre les deux groupes, pour l'AMG, le gyrus fusiforme, l'ITG et le MTG.

*b) Contraste émotions positives vs neutres/baseline*

Huit études incluant 189 patients et 181 SC (au total) analysant les différences d'activation entre la visualisation d'images positives et la visualisation d'images neutres chez les SCZ comparativement aux SC, ont été retrouvées.

Implicite :

**Tableau 4 : Activation cérébrale SCZ : contraste positif vs neutre/baseline tâches implicites**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années moy)	Traitements	Tache	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	SCZ (f/m)	SC (f/m)	SCZ	SC	SCZ	SC									
Implicit															
Surguladze et al. 2011	AP2: 16 (9/7) AP1: 16 (6/10)	16 (8/8)	AP2: 42.6 (11.7) AP1: 43.7 (9.4)	40.4 (12.8)	AP2: 12.3 AP1: 11.8	15.5	-	AP2: PANSS general: 22.1 (5.0) PANSS neg: 10.1 (3.9) AP1: PANSS general: 20.1 (3.4) PANSS neg: 9.4 (1.7)	AP2: 15.3 (7.5) AP1: 18.6 (9.7)	AP2 ou AP1	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	joie vs baseline (fixation cross)	↔	↔ AP2 et HC AP1: ↓ <b>MTG Dt</b> ↑ <b>VMPFC</b>
Hagele et al. 2016	37 (14/23)	40 (18/22)	31 (9.4)	36.3 (11.8)	NC	NC	-	PANSS total: 85.7 (27.2)	4.4	NL1	Emotional picture perception task	Automatique cognitif	positif vs neutre	NC	↔ : <b>VMPFC</b> , <b>precuneus</b> , <b>MTG</b>
Pankow et al. 2013	35 (13/22)	36 (15/21)	30.9 (8.9)	33.4 (10.6)	NC	NC	-	PANSS total: 85.1 (21) PANSS Neg: 24.4 (7.2)	4.6	NL1 ou NL2	Emotional picture perception task	Automatique attentionnel	positif vs neutre	NC	↓ <b>AMG Dte</b>
-: pas de comorbidité psychiatrique ou addictive CLZ: CLOZAPINE SCZ-R: résistants NL1: neuroleptique de première génération NL2: neuroleptique de seconde génération NC: non connu AP: action prolongée: AP1: de première génération, AP2 : seconde génération ↔: pas de différence significative VMPFC: cortex préfrontal ventro médian AMG: amygdale MTG: gyrus temporal moyen															



Trois études utilisant des tâches implicites, avec le contraste émotions positives vs neutre/baseline ont été sélectionnées. Elles incluaient au total 104 patients et 92 SC (Tableau 4).

Trois régions présentaient des différences d'activation au cours de tâches implicites, chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC : l'AMG, le VMPFC, et le MTG.

Une étude retrouvait une hypo activation de l'AMG dans le groupe SCZ comparativement au groupe SC (Pankow et al., 2013).

Le VMPFC présentait une hyper activation dans le groupe SCZ bénéficiant d'un traitement par AP1, comparativement au groupe SCZ bénéficiant d'un traitement par AP2 , et au groupe HC dans l'étude de Surguladze et coll. (Surguladze et al., 2011). Dans cette même étude, le MTG présentait une hypo activation dans le groupe SCZ bénéficiant d'un traitement par AP1, comparativement au groupe HC (Surguladze et al., 2011).

L'étude de Hagele et coll (Hägele et al., 2016) n'a pas retrouvé de différences significatives d'activation de l'AMG et du MTG, entre le groupe SCZ et le groupe SC. Cette même étude (Hägele et al., 2016), n'a pas retrouvé non plus de différences significatives d'activation du VMPFC et du MTG entre le groupe SCZ et le groupe SC. Tous les patients dans cette étude bénéficient d'un traitement par neuroleptiques de première génération.

Explicite :

**Tableau 5 : Activation cérébrale SCZ: contraste positif vs neutre/baseline, tâches explicites**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années moy)	Traitements	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	SCZ(f/m)	SC	SCZ	SC	SCZ	SC									
	Explicite														
Szabó et al. 2017	19 (6/12)	18 (8/11)	37.4 (6.4)	37.6 (10.9)	NC	NC	-	PANSS totale: 77.7 (18.5) PANSS neg: 20.3 (6.8)	12.2	NL1 ou NL2	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	jole vs baseline (visages flous)	↔	↔ : <b>AMG, gyrus fusiform, ITG et MTG</b>
Rahm et al. 2015	28 (7/21)	28 (8/20)	29.9 (7.8)	31.5 (8.4)	NC	NC	5 SCZ: conso active: cannabis ou OH ou amphétamine	PANSS neg: 13.9 (Item 1: 2.1) CDSS: 6.5 (4.6)	4.9	NL1 et/ou NL2 ou pas de NL	Faces Matching Task	Volontaire attentionnel	positif vs baseline (formes géométriques)	↓	↓ <b>AMG gauche</b> corrélée au score d'érousement affectif (item N1 de la PANSS)
Mier et al. 2014	12 (5/7)	16 (5/11)	32.45 (7.66)	34.5 (6.47)	14.7	14	NC	SANS: 6.59 (2.13)	10.2	NL1 ou NL2	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	jole vs neutre	↓	↓ <b>AMG</b> ↓ <b>IFG</b> ↑ <b>cuneus</b> ↑ <b>MOG</b>
Li et al. 2012	12 (6/6)	12 (6/6)	29.8 (9.24)	29.25 (7.24)	12.83	13.3 3	-	PANSS Neg: 13.41 (8.89)	5.42 (3.75)	NL1 ou NL2	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	jole vs neutre	NC	↓ <b>MFG</b> ↓ <b>MTG</b> ↓ <b>insula</b>
Nelson et al. 2015	14 (4/10)	15 (6/9)	33.4 (9.3)	31.9 (11.2)	13.5	13.6	Pas de comorbidité additive	PANSS neg: 18.0 (5.7)	NC	NL1 ou NL2	Emotional picture-rating task	Volontaire attentionnel	positif vs neutre	NC	↓ <b>ACC</b> uniquement chez les patients avec PANSS neg>19

-: pas de comorbidité psychiatrique ou addictive  
 CLZ: CLOZAPINE  
 SCZ-R: résistants  
 NL1: neuroleptique de première génération  
 NL2: neuroleptique de seconde génération  
 NC: non connu  
 AP: action prolongée; AP1: de première génération, AP2 : seconde génération  
 ++: pas de différence significative  
 IFG: gyrus frontal inférieur  
 AMG: amygdale  
 MOG: gyrus occipital moyen  
 MFG: gyrus frontal moyen  
 MTG: gyrus temporal moyen  
 ACC: cortex cingulaire antérieur

Cinq études utilisant des tâches explicites, avec le contraste émotions positives vs neutre/baseline ont été sélectionnées. Elles incluaient au total 85 patients et 89 SC (Tableau 5).

Huit régions présentaient des différences d'activation au cours de tâches explicites, chez les SCZ comparativement aux SC : l'AMG, l'insula, l'ACC, le cuneus, le MOG, l'IFG, le MFG et le MTG.

Parmi ces régions, l'AMG avait une activation diminuée chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC, dans deux études (Mier et al., 2014; Rahm et al., 2015). Dans une de ces deux études (Rahm et al., 2015), l'activation de l'amygdale gauche était corrélée négativement à la sévérité de l'érousement affectif (mesuré avec l'item N1 de la PANSS).

Lors de tâches explicites, une étude a retrouvé une diminution de l'activation de l'insula chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC (Li et al., 2012).

Une étude retrouvait une diminution de l'activation de l'ACC, uniquement chez les sujets SCZ avec une PANSS neg > 19, comparativement aux SC (Nelson et al., 2015).

Deux études ont retrouvé une diminution de l'activation des structures corticales frontales (IFG, MFG) et temporales (MTG) chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC (Li et al., 2012; Mier et al., 2014).

Le cuneus et le MOG, présentaient une hyper activation chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC dans l'étude de Mier et coll. (Mier et al., 2014).

L'étude de Szabó et coll., ne retrouvait pas de différences significatives d'activation de l'AMG, du gyrus fusiforme, de l'ITG entre le groupe SCZ et le groupe SC (Szabó et al., 2017).

*c) Contraste émotions négatives+positives vs neutres/baseline*

Huit études incluant 189 patients et 242 SC (au total) analysant les différences d'activation entre la visualisation d'images émotionnelles (négatives+positives) et la visualisation d'images neutres chez les SCZ comparativement aux SC, ont été retrouvées.

Vision passive :

**Tableau 6 : Activation cérébrale SCZ : contraste positif+negatif vs neutre/baseline, tâche de vision passive**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années moy)	Traitements	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	SCZ(f/m)	SC (f/m)	SCZ	SC	SCZ	SC									
Vision passive															
Rădulescu et Mujica-Parodi. 2009	11 (3/8)	65 (37/28)	35 (17,1)	35 (17,1)	26 (8,4)	NC	-	PANSS totale: 96,6 PANSS neg: 26,4	NC	NL1 ou NL2	Facial emotion perception task	Vision passive	visages (joie/tristesse/colère/peur) vs baseline (fixation cross)	NC	↑ <b>AMG</b> ↓ <b>DLPFC</b>
-: pas de comorbidité psychiatrique ou addictive CLZ: CLOZAPINE NC: non connu +*: pas de différence significative DLPFC: cortex préfrontal dorso latéral AMG: amygdale															

Une étude utilisant une tâche de vision passive, avec le contraste émotions négatives+positives vs neutre/baseline, a été retenue. Elle incluait 11 patients et 65 SC (Tableau 6).

Lors de la vision passive d'images émotionnelles, l'activation de l'AMG était augmentée et l'activation du DLPFC était diminuée chez les patients souffrant de SCZ, comparativement au groupe SC (Rădulescu et al., 2009).

Implicite :

**Tableau 7 : Activation cérébrale SCZ : contraste positif+négatif vs neutre/baseline, tâches implicites**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années moy)	Traitements	Tache	Régulation	Contraste	Score à la tache vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	SCZ(f/m)	HC (f/m)	SCZ	HC	SCZ	HC									
	Implicit														
Suslow et al. 2013	30 (13/17)	35 (12/23)	30.9 (7.6)	29.6 (8.4)	13.3	14.6	-	BDI: 12.5 (7.2) SANS flat affect 2.2 (1.2)	6.7	NL1 ou NL2	Subliminal Affective priming paradigm	Automatique attentionnel	visages (colère/joie) vs baseline (visages flous)	NC	1ere phase : ↑ <b>AMG Dte</b> 2eme phase: ↓ <b>AMG Dte</b>
Lepage et al. 2011	26 (11/15)	26 (14/12)	31.8 (7.7)	28.3 (5.6)	NC	NC	Pas de comorbidité psychiatrique	SANS: 15.6 (9.1) SANS flat affect: 1,1 (1.3)	8.5 (6.5)	NL1 et/ou NL2 ou pas de NL	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	visages (colère/joie) vs neutre	↔	↓ <b>pole temporal</b> ↓ <b>thalamus</b> ↓ <b>cuneus</b> Sévérité de l'émoussement affectif: ↑ <b>AMG</b> , ↑ <b>gyrus parahippocapique</b> , ↑ <b>IFG G</b> , ↓ <b>ACC</b> , ↓ <b>gyrus supramarginal</b>
Potvin et al. 2015	SCZ- R: 22 (6/16) SCZ: 24 (11/13)	39 (18/21)	SCZ- R: 31.2 (1.5) SCZ: 33.4 (1.49)	31.1 (1.3)	NC	NC	Pas de comorbidité addictive	SCZ-R: PANSS neg: 18.9 SCZ: PANSS neg: 19.4	12.2 9.2	SCZ-R: CLZ ou CLZ+NL SCZ: NL2	Emotional picture perception task	Automatique attentionnel	images (positives/négatives) vs neutre	NC	SCZ-R par // SCZ et HC: ↑ <b>ACC</b>
	-: pas de comorbidité psychiatrique ou addictive CLZ: CLOZAPINE SCZ-R: résistants NL1: neuroleptique de première génération NL2: neuroleptique de seconde génération NC: non connu ↔: pas de différence significative IFG: gyrus frontal inférieur AMG: amygdale ACC: cortex cingulaire antérieur														

Trois études utilisant des tâches implicites, avec le contraste émotions négatives+positives vs neutre/baseline ont été sélectionnées. Elles incluaient au total 102 patients et 100 SC (Tableau 7)

Huit régions présentaient des différences significatives d'activation entre le groupe SCZ et le groupe SC : l'AMG, le gyrus para hippocampique, l'ACC, cortex temporal, le cuneus, le gyrus supramarginal, l'IFG.

Au niveau limbique et para limbique, lors de tâches de régulation émotionnelle implicite, l'hyper activation de l'AMG et du gyrus para hippocampique, étaient corrélées positivement à la sévérité de l'émoussement affectif (évalué avec la SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms) dans une étude (Lepage et al., 2011). Une étude a montré que lors de la répétition d'une même tâche, on observait une augmentation de l'activation de l'AMG en première partie de tâche, puis une diminution lors de la répétition de la tâche (Suslow et al., 2013).

L'activation de l'ACC était corrélée négativement à la sévérité de l'émoussement affectif (évalué avec la SANS) dans l'étude de Lepage et coll. (Lepage et al., 2011). Une autre étude a montré que l'ACC présentait une hyper activation dans la population de patients souffrant de schizophrénie résistante, par rapport au groupe SCZ non résistants et au groupe SC (Potvin et al., 2015). Dans cette étude, il n'y avait pas de différence de scores à la PANSS négative, entre le groupe SCZ résistant et le groupe SCZ non résistant.

Une diminution de l'activation du cortex temporal, du cuneus et du gyrus supramarginal a été mise en évidence lors de tâches de régulation émotionnelle implicite, dans l'étude de Lepage et coll. (Lepage et al., 2011). En revanche, dans cette même étude, l'IFG gauche présentait une hyper activation, qui était corrélée positivement à la sévérité de l'émoussement affectif (évalué avec la SANS) (Lepage et al., 2011).



Explicite :

**Tableau 8 : Activation cérébrale SCZ : contraste positif+negatif vs neutre/baseline, tâches explicites**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années moy)	Traitements	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	SCZ(f/m)	HC (f/m)	SCZ	HC	SCZ	HC									
Explicit															
Rahm et al. 2015	28 (7/21)	28 (8/20)	29.9 (7.8)	31.5 (8.4)	NC	NC	5 SCZ: conso active: cannabis ou OH ou	PANSS neg: 13.9 (Item 1: 2.1) CDSS: 6.5 (4.6)	4.9	NL1 et/ou NL2 ou pas de NL	Faces Matching Task	Volontaire attentionnel	visages (negatifs+positifs) vs baseline (formes géométriques)	↓	↔ : <b>AMG</b>
Gur et al. 2007	16 (4/12)	17 (5/12)	30.1 (6.5)	25 (3.9)	12.8	15.8	Pas de comorbidité psychiatrique	SANS globale: 1,3	9.6	NL1 et/ou NL2	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	visages (joie/tristesse/colère/peur) vs baseline	↔	↓ <b>AMG</b> ↓ <b>hippocampe</b> ↓ <b>thalamus</b> ↓ <b>gyrus fusiforme</b> ↓ <b>IFG</b> ↓ <b>MOG</b>
Gur et al. 2002	14 (4/10)	14 (4/10)	28.8 (8.9)	27.4 (7.3)	12.9	15.6	Pas de comorbidité psychiatrique	SANS globale: 1,6 HDRS: 6.0	NC	NL1 ou NL2 ou CLZ	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	visages (negatifs/positifs) vs baseline (fixation cross)	↔	↓ <b>AMG</b> ↓ <b>Hippocampe</b>
Swart et al. 2013	18 (3/15)	18 (6/12)	29.44 (5.81)	28.44 (8.09)	NC	NC	Pas de comorbidité addictive	- PANSS Neg: 13.7 (4.55)	NC	NL1 ou NL2 ou CLZ ou pas de NL	Associative emotional picture-word pairs task	Volontaire attentionnel	images (positives/négatives) vs neutre	NC	↔ : <b>MTG</b> , <b>IFG Dt</b> , <b>AMG Dte</b> , <b>hippocampe Dt</b>
-: pas de comorbidité psychiatrique ou addictive CLZ: CLOZAPINE NL1: neuroleptique de première génération NL2: neuroleptique de seconde génération NC: non connu ↔: pas de différence significative IFG: gyrus frontal inférieur AMG: amygdale MOG: gyrus occipital moyen MFG: gyrus frontal moyen MTG: gyrus temporal moyen															

Quatre études utilisant des tâches explicites, avec le contraste émotions négatives+positives vs neutre/baseline ont été retenues. Elles incluaient au total 76 patients et 77 SC (Tableau 8).

Six régions ont montré des différences significatives d'activation entre le groupe SCZ et le groupe SC : l'AMG, l'hippocampe, le thalamus, le MOG, l'IFG et le gyrus fusiforme.

Parmi ces dernières, une diminution de l'activation de l'AMG et de l'hippocampe dans le groupe SCZ comparativement au groupe SC, ont été mises en évidence dans deux études (Gur et al., 2007; Gur et al., 2002).

En revanche, deux études ont montré que l'activation de l'AMG, n'était pas significativement différente entre le groupe SCZ et le groupe SC (Rahm et al., 2015; Swart et al., 2013).

Le thalamus présentait également une hypo activation dans le groupe SCZ comparativement au groupe SC dans l'étude de Gur et coll. (Gur et al., 2007). Dans cette même étude, au niveau cortical, le gyrus fusiforme, le MOG et l'IFG présentaient une hypo activation dans le groupe SCZ comparativement au groupe SC dans l'étude de Gur et coll. (Gur et al., 2007).

#### *d) Synthèse*

Chez les patients souffrant de SCZ, comparativement aux SC, la majorité des études explorant l'activation cérébrale, ont mis en évidence une hypo activation cérébrale au niveau : des régions limbiques (AMG, hippocampe), du striatum, de l'insula, du thalamus, de l'ACC, des régions préfrontales (VLPFC, DMPFC, DLPFC), de l'IFG, et des régions impliquées dans le traitement visuel de l'information (cuneus, les régions corticales postérieures, le gyrus fusiforme, le gyrus supra marginal et le gyrus lingual), indépendamment de la valence émotionnelle (négative ou positive) et du type de régulation émotionnelle demandée (Gur et al., 2007; Gur et al., 2002; Ji et

al., 2015; Li et al., 2012; Lo Bianco et al., 2013; Mier et al., 2014; Pankow et al., 2013; Pinkham et al., 2011; Rahm et al., 2015; Salgado-Pineda et al., 2010; Suslow et al., 2013).

Seules deux régions: le MTG et le MFG, montraient des différences d'activation en fonction de la valence émotionnelle utilisée: une hyper activation lors de la présentation d'un stimulus négatif, et une hypo activation lors de la présentation d'un stimulus positif (Li et al., 2012; Pinkham et al., 2011; Salgado-Pineda et al., 2010).

## 2) Dans l'épisode dépressif caractérisé

Voici ci-dessous les régions présentant des différences d'activations significatives, dans le groupe EDC, comparativement au groupe SC, en fonction de différents contrastes et différents types de régulation émotionnelle.

### a) *Contraste émotions négatives vs neutres/baseline*

Onze études incluant 282 patients et 303 SC (au total) analysant les différences d'activation entre la visualisation d'images négatives et la visualisation d'images neutres chez les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC, ont été sélectionnées.

Vision passive :

**Tableau 9 : Activation cérébrale EDC : contraste négatif vs neutre/baseline, tâches de vision passive**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années)	Traitement ATD	Tache	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	EDC (f/m)	SC (f/m)	EDC	SC	EDC	SC									
Vision passive															
Korgaonkar et al. 2013	30 (18/12)	30 (18/12)	41.2 (15.8)	35.7 (14.1)	14.5	15.1	Pas de comorbidité psychiatrique	HDRS: 19.2 (3.1)	NC	-	vision passive d'émotions faciales	Vision passive	peur/colère/tristesse/dégout vs neutre	NC	↓ DLPFC
Lee et al. 2008	21 (18/3)	15 (13/2)	46.8 (9.1)	48.7 (3.5)	NC	NC	Pas de comorbidité psychiatrique	HDRS: 22.2 (4.07)	14.9	+	vision passive d'émotions faciales	Vision passive	tristesse/colère vs neutre	NC	↓ DLPFC ↓ ACC ↓ OFC ↓ striatum ventral ↓ hippocampe
ATD: prise d'un TT antidépresseur: +: oui, -: non NC: non connu ↔: pas de différence significative DLPFC: cortex préfrontal dorso latéral ACC: cortex cingulaire antérieur OFC: cortex orbito frontal															

Deux études utilisant une tâche de vision passive, avec le contraste émotions négatives vs neutre/baseline, ont été retenues. Elles incluaient au total 51 patients et 45 SC (Tableau 9).

Cinq régions ont montré des différences significatives d'activation: le striatum, l'hippocampe, l'ACC, l'OFC, et le DLPFC.

Au niveau sous cortical, lors de la vision passive d'images émotionnelles, le striatum ventral et l'hippocampe présentaient une hypo activation chez les patients souffrant d'EDC, comparativement au groupe SC dans l'étude de Lee et coll. (Lee et al., 2008).

L'ACC et l'OFC présentaient une hypo activation dans l'étude de Lee et coll. (Lee et al., 2008).

Le cortex préfrontal (DLPFC) présentait une hypo activation dans les deux études incluses (Korgaonkar et al., 2013; Lee et al., 2008).

Implicite :

**Tableau 10 : Activation cérébrale EDC : contraste négatif vs neutre/baseline, tâches implicites**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années)	Traitement ATD	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	EDC (f/m)	SC (f/m)	EDC	SC	EDC	SC									
Implicite															
Mel'nikov et al. 2018	21	21	NC	NC	NC	NC	Pas de comorbidité psychiatrique	NC	NC	-	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	tristesse vs baseline (fixation cross)	NC	↓ ACC dorsal ↓ IPC
Li et al. 2018	32 (16/16)	36 (18/18)	27.6 (9.7)	28.6 (9.4)	12.6	13.6	0	HDRS: 28.1 (5.1)	12.3	-	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	peur vs neutre	↔	↓ VMPFC ↑ IFG ↑ cortex temporal
Groeger et al. 2014	22 (11/11)	22 (11/11)	41.2 (11.8)	41.1 (10.9)	15.3	15.5	0	HDRS: 25.1 (7.1)	11.3	+	Subliminal affective priming paradigm	Automatique attentionnel	tristesse vs neutral	↔	↑ AMG
Stuhrmann et al. 2013	35 (21/14)	35 (21/14)	40.1 (12.0)	40.3 (12.0)	13.9	14.3	0	HDRS: 23.7 (5.6) BDI: 27.5 (8.7)	2.9	+	Subliminal affective priming paradigm	Automatique attentionnel	tristesse vs neutral	↔	↑ AMG
Arnane et al. 2012	38	54	36.1 (8.8)	32.4 (9.6)	NC	NC	0	MADRS: 27.0 (4.2)	14.2	+	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	tristesse vs neutral	↓	↑ AMG
Surguladze et al. 2010	9 (4/5)	9 (4/5)	42.8 (7.2)	39.7 (14.6)	13.4	13.6	0	HDRS: 17.7 (5.5) BDI: 31.8 (11.8)	8.0	+	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	disgust/fear vs neutral	↔	↑ insula ↑ OFC ↑ MTG ↑ ITG ↓ IPC
Suslow et al. 2010	30 (13/17)	26 (14/12)	38.8 (11.4)	36.2 (13.4)	13.6	14.2	Pas de comorbidité addictive	HDRS: 24.8 (4.9)	6	+	Subliminal affective priming paradigm	Automatique attentionnel	sad vs neutral	↔	↑ AMG Dte
Hagele et al. 2016	25 (8/17)	40 (18/22)	40.5 (10.7)	36.3 (11.8)	NC	NC	0	HDRS: 20.4 (4.1)	10	-	Emotional picture perception task	Automatique cognitif	aversive vs neutral	NC	↔ : AMG gauche, MTG
ATD: prise d'un TT antidépresseur: +: oui, -: non NC: non connu ↔: pas de différence significative VMPFC: cortex préfrontal ventro médian IFG: gyrus frontal inférieur AMG: amygdale MFG: gyrus frontal moyen OFC: cortex orbito frontal IPC: cortex pariétal inférieur MTG: gyrus temporal moyen ACC: cortex cingulaire antérieur															

Huit études utilisant une tâche implicite (cf page 10 pour la définition des types de tâches), avec le contraste émotions négatives vs neutre/baseline, ont été retenues. Elles incluaient au total 212 patients et 243 SC (Tableau 10).

Huit régions ont montré des différences significatives d'activation entre le groupe EDC et le groupe SC : l'AMG, l'insula, l'ACC, le VMPFC, l'ITG, l'IFG, l'OFC et l'IPC.

Parmi elles, l'AMG est retrouvée dans la majorité des études. En effet, lors de la présentation d'émotions négatives, au cours de tâches de régulation émotionnelle implicite, quatre études ont retrouvé une hyper activation de l'AMG dans le groupe EDC comparativement aux SC (Arnone et al., 2012; Grotegerd et al., 2014; Stuhmann et al., 2013; Suslow et al., 2010).

Une étude n'a pas de retrouvé de différence significative d'activation de l'AMG et du MTG dans le groupe EDC comparativement aux SC (Hägele et al., 2016).

L'insula présentait une hyper activation dans le groupe EDC comparativement aux SC dans l'étude de Surguladze et coll. (Surguladze et al., 2010).

L'ACC présentait une hypo activation dans le groupe EDC comparativement aux SC dans l'étude de Mel'nikov et coll. (Mel'nikov et al., 2018).

Le cortex préfrontal (VMPFC) présentait une hypo activation dans le groupe EDC comparativement aux SC dans l'étude de Li et coll. (J. Li et al., 2018).

Différentes régions corticales temporales (ITG), frontales (IFG, OFC) présentaient une hyper activation dans deux études (Li et al., 2018; Surguladze et al., 2010). En revanche, le cortex pariétal (IPC) présentait une hypo activation (Mel'nikov et al., 2018; Surguladze et al., 2010) dans le groupe EDC comparativement aux SC.

Explicite :

Tableau 11 : Activation cérébrale EDC : contraste négatif vs neutre/baseline, tâche explicite

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années)	Traitement ATD	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	EDC (fm)	SC (fm)	EDC	SC	EDC	SC									
Explicit															
Groves et al. 2018	19 (12/7)	15 (6/7)	35.4 (12.7)	35.1 (12.1)	NC	NC	0	MARDS: 22.1 (9.3)	15,3	-	Emotion categorisation task	Volontaire attentionnel	sad vs neutral	NC	↑ MFG ↑ OFC ↑ DLPFC ↑ ACC ↑ PCC ↑ gyrus lingual ↑ cuneus
ATD: prise d'un TT antidépresseur: +: oui, -: non NC: non connu ↔: pas de différence significative DLPFC: cortex préfrontal dorso latéral OFC: cortex orbito frontal MFG: gyrus frontal moyen ACC: cortex cingulaire antérieur PCC: cortex cingulaire postérieur															



Une étude utilisant une tâche explicite, avec le contraste émotions négatives vs neutre/baseline, a été sélectionnée. Elle incluait 19 patients et 15 SC (Tableau 11).

Lors de tâches de régulation émotionnelle explicite (cf page 11 pour la définition des types de tâches), le cortex cingulaire (ACC) présentait une hyper activation (Groves et al., 2018).

Le cortex préfrontal (DLPFC) présentait une hyper activation (Groves et al., 2018).

Les régions corticales frontales (MFG, OFC), le gyrus lingual et le cuneus présentaient également une hyper activation (Groves et al., 2018).

*b) Contraste émotions positives vs neutres/baseline*

Sept études utilisant le contraste émotions positives vs neutre/baseline ont été retenues. Au total, ces études incluait 196 patients et 221 sujets contrôles.

**Tableau 12 : Activation cérébrale EDC : contraste positif vs neutre/baseline, tâche de vision passive**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années)	Traitement ATD	Tache	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	EDC (f/m)	SC (f/m)	EDC	SC	EDC	SC									
Vision passive															
Korgaonkar et al. 2013	30 (18/12)	30 (18/12)	41.2 (15.8)	35.7 (14.1)	14.5	15.1	Pas de comorbidité psychiatrique	HDRS: 19.2 (3.1)	NC	-	vision passive d'émotions faciales	Vision passive	joie vs neutre	NC	↓ ACC
ATD: prise d'un TT antidépresseur: +: oui, -: non NC: non connu ↔: pas de différence significative ACC: cortex cingulaire antérieur															

Une étude utilisant une tâche de vision passive, avec le contraste émotions positives vs neutre/baseline, a été retenue. Elle incluait 30 patients et 30 SC (Tableau 12).

Dans cette étude, l'ACC présentait une hypo activation dans le groupe EDC, comparativement au groupe SC, lors de la vision passive d'images émotionnelles ayant une valence positive (Korgaonkar et al., 2013).

Implicite :

**Tableau 13 : Activation cérébrale EDC : contraste positif vs neutre/baseline, tâches implicites**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années)	Traitement ATD	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	EDC (f/m)	SC (f/m)	EDC	SC	EDC	SC									
	Implicit														
Li et al. 2018	32 (16/16)	36 (18/18)	27.6 (9.7)	28.6 (9.4)	12.6	13.6	0	HDRS: 28.1 (5.1)	12.3	-	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	jolie vs neutre	↔	↑ <b>VMPFC</b>
Stuhmann et al. 2013	35 (21/14)	35 (21/14)	40.1 (12.0)	40.3 (12.0)	13.9	14.3	0	HDRS: 23.7 (5.6) BDI: 27.5 (8.7)	2,9	+	Subliminal affective priming paradigm	Automatique attentionnel	jolie vs neutre	↔	↓ <b>AMG</b>
Suslow et al. 2010	30 (13/17)	26 (14/12)	38.8 (11.4)	36.2 (13.4)	13.6	14.2	Pas de comorbidité addictive	HDRS: 24.8 (4.9)	6	+	Subliminal affective priming paradigm	Automatique attentionnel	jolie vs neutre	↔	↓ <b>AMG Dte</b>
Fu et al. 2007	19 (13/6)	19 (11/8)	43.2 (8.8)	42.8 (6.7)	NC	NC	Pas de comorbidité psychiatrique	HDRS: 21.1 (2.3)	NC	-	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	jolie vs baseline (fixation cross)	↓	↓ <b>Striatum ventral thalamus</b> ↓ <b>Hippocampe gyrus lingual</b> ↓ <b>precuneus</b> ↓ <b>PCC</b>
Hagele et al. 2016	25 (8/17)	40 (18/22)	40.5 (10.7)	36.3 (11.8)	NC	NC	0	HDRS: 20.4 (4.1)	10	-	Emotional picture perception task	Automatique cognitif	positif vs neutre	NC	↔: <b>VMPFC, precuneus, MTG</b>
ATD: prise d'un TT antidépresseur: +: oui, -: non NC: non connu ↔: pas de différence significative VMPFC: cortex préfrontal ventro médian AMG: amygdale MTG: gyrus temporal moyen ACC: cortex cingulaire antérieur PCC: cortex cingulaire postérieur															

Cinq études utilisant une tâche implicite, avec le contraste émotions positives vs neutre/baseline, ont été retenues. Elles incluaient au total 141 patients et 156 SC (Tableau 13).

Sept régions présentaient des différences significatives entre le groupe EDC comparativement aux SC : l'AMG, l'hippocampe, le striatum ventral, le thalamus, le VMPFC, le gyrus lingual et le précuneus.

Parmi elles, des différences d'activation ont été mis en évidence au niveau des régions limbiques, dans la majorité des études. Au cours de tâches de régulation émotionnelle implicite, l'AMG (Stuhrmann et al., 2013; Suslow et al., 2010) et l'hippocampe (Fu et al., 2007) présentaient une hypo activation.

Le striatum ventral et le thalamus présentaient une hypo activation dans le groupe EDC comparativement aux SC dans une étude (Fu et al., 2007).

Le cortex préfrontal (VMPFC) présentait une hyper activation dans le groupe EDC comparativement aux SC dans une étude (Li et al., 2018).

Le gyrus lingual et le précuneus présentaient une hypo activation dans le groupe EDC comparativement aux SC dans l'étude de Fu et coll. (Fu et al., 2007).

Explicite :

**Tableau 14 : Activation cérébrale EDC : contraste positif vs neutre/baseline, tâche explicite**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années)	Traitement ATD	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	EDC (f/m)	SC (f/m)	EDC	SC	EDC	SC									
Frod et al. 2015	25 (23/10)	35 (21/15)	41.6 (10.8)	35.6 (13.0)	NC	NC	0	HDRS: 29.3 (6.4)	9.4	+	Emotional picture categorisation task	Volontaire attentionnel	positif vs neutre	↔	↑ <b>insula</b>
ATD: prise d'un TT antidépresseur: +: oui, -: non NC: non connu ↔: pas de différence significative															

Une étude utilisant une tâche explicite, avec le contraste émotions positives vs neutre/baseline, a été sélectionnée. Elle incluait 25 patients et 35 SC (Tableau 14).

Dans cette étude, l'insula présentait une hyper activation dans le groupe EDC, comparativement au groupe SC au cours d'une tâche de régulation émotionnelle explicite (Frodl et al., 2015).

*c) Contraste émotions négatives+positives vs neutres/baseline*

Sept études incluant 164 patients et 208 SC (au total), analysant les différences d'activation entre la visualisation d'images émotionnelles (négatives+positives) et la visualisation d'images neutres dans le groupe EDC comparativement aux SC, ont été retrouvées.

Implicite :

**Tableau 15: Activation cérébrale EDC : contraste négatif+positif vs neutre/baseline, tâches implicites**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années)	Traitement ATD	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	EDC (f/m)	SC (f/m)	EDC	SC	EDC	SC									
	Implicite														
Li et al. 2018	32 (16/16)	36 (18/18)	27.6 (9.7)	28.6 (9.4)	12.6	13.6	0	HDRS: 28.1 (5.1)	12.3	-	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	visages (peur/joie) vs neutre	↔	↓ cortex parietal ↓ cortex occipital
Grimm et al. 2009	19 (11/8)	29 (21/8)	40	35.2	NC	NC	0	HDRS: 33.1 (7.1) BDI-21: 29.9 (4.9)	NC	-	Emotional picture perception task	Automatique attentionnel	images positives/négatives vs baseline (repos)	↓	↑ ACC ↑ PCC
ATD: prise d'un TT antidépresseur: +: oui, -: non NC: non connu ↔: pas de différence significative ACC: cortex cingulaire antérieur PCC: cortex cingulaire postérieur															



Deux études utilisant une tâche implicite, avec le contraste émotions négatives+positives vs neutre/baseline, ont été retenues. Elles incluaient au total 51 patients et 65 SC (Tableau 15).

Trois régions ont montré des différences d'activation entre le groupe EDC et le groupe SC : l'ACC, le cortex pariétal et occipital.

Lors de tâches de régulation émotionnelle implicite, l'ACC présentait une hyper activation dans le groupe EDC comparativement au groupe SC dans l'étude de Grimm et coll. (Grimm et al., 2009).

Les régions corticales fronto-pariétales droites et occipitales présentaient une hypo activation dans le groupe EDC comparativement au groupe SC dans l'étude de Li et coll. (Li et al., 2018).

Explicite :

**Tableau 16: Activation cérébrale EDC : contraste négatif+positif vs neutre/baseline, tâches explicites**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années)	Traitement ATD	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	EDC (f/m)	SC (f/m)	EDC	SC	EDC	SC									
Explicit															
Briceño et al. 2015	27 (15/12)	32 (19/13)	27.2 (5.5)	25.2 (6.85)	16.35	15.5	0	HDRS: 16.1 (4.35)	9.05	+	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	visages (jeu/tristes/colère/peur) vs contrôle (images d'animaux)	NC	↓ precuneus
Briceño et al. 2013	22 (22/0)	22 (22/0)	37.8 (14.5)	31.7 (14.4)	16.3	16.2	0	HDRS: 15.8 (7.2) BDI II: 21.2 (10.3)	13.4	+	Emotionnal face recognition task	Volontaire attentionnel	visages (jeu/tristes/colère/peur) vs contrôle (images d'animaux)	NC	↑AMG ↑sgACC ↑VLPFC ↑IFG ↑MFG ↑MOG ↑MTG ↑thalamus ↑striatum ventral ↑gyrus lingual
Frodin et al. 2015	25 (23/10)	35 (21/15)	41.6 (10.8)	35.6 (13.0)	NC	NC	0	HDRS: 29.3 (6.4)	9.4	+	Emotional picture categorisation task	Volontaire attentionnel	images (positives/negatives) vs neutre	↔	↑ hippocampe ↑ ACC
Lisiecka et al. 2013	20 (14/6)	25 (13/12)	45.7 (12.5)	36.3 (11.9)	NC	NC	0	HDRS: 28.1 (6.6) MADRS: 28.5 (7.3) BDI II: 30.3 (11.7)	9.6	+	Emotional picture-categorisation task	Volontaire attentionnel	images (positive/negative/neutre) vs baseline (fixation cross)	↓	↓ precuneus ↓ PCC ↓ Insula ↓ gyrus angularis ↓ gyrus supramarginal ↑ striatum ventral
Grimm et al. 2009	19 (11/8)	29 (21/8)	40	35.2	NC	NC	0	HDRS: 33.1 (7.1) BDI-21: 29.9 (4.9)	NC	-	Emotional picture-categorisation task	Volontaire cognitif	images (positive/negative) vs baseline (repos)	↓	↑VMPFC ↑sgACC
ATD: prise d'un TT antidépresseur. +: oui, -: non NC: non connu ↔: pas de différence significative VMPFC: cortex préfrontal ventro médian VLPFC: cortex préfrontal ventro latéral IFG: gyrus frontal inférieur AMG: amygdale MOG: gyrus occipital moyen MFG: gyrus frontal moyen MTG: gyrus temporal moyen sgACC: cortex cingulaire antérieur subgénéral PCC: cortex cingulaire postérieur															

Cinq études utilisant une tâche explicite, avec le contraste émotions négatives+positives vs neutre/baseline, ont été retenues. Elles incluaient au total 113 patients et 143 SC (Tableau 16).

Quinze régions ont montré des différences d'activation entre le groupe EDC et le groupe SC : AMG, hippocampe, thalamus, striatum ventral, insula, ACC, VMPFC, VLPFC, IFG, MFG, MOG, MTG, préuneus, gyrus angulaire et gyrus supra marginal.

Parmi elles, les régions limbiques et para limbiques, le cortex cingulaire et le cortex préfrontal présentaient des différences significatives d'activation entre les deux groupes dans la majorité des études.

Une augmentation de l'activation de l'AMG et de l'hippocampe a été mise en évidence dans deux études (Briceño et al., 2013; Frodl et al., 2015), dans le groupe EDC comparativement au groupe SC.

Deux études retrouvaient une augmentation de l'activation du thalamus et du striatum ventral dans le groupe EDC comparativement au groupe SC (Briceño et al., 2013; Lisiecka et al., 2013).

L'insula présentait une hypo activation dans le groupe EDC comparativement au groupe SC dans une étude (Lisiecka et al., 2013).

Trois études retrouvaient une augmentation de l'activation du cortex cingulaire antérieur (sgACC, ACC) (Briceño et al., 2013; Frodl et al., 2015; Grimm et al., 2009).

Deux études ont montré une augmentation de l'activation au niveau du cortex préfrontal (VMPFC, VLPFC) dans le groupe EDC comparativement au groupe SC (Briceño et al., 2013; Grimm et al., 2009).

Les régions corticales frontales (IFG, MFG), occipitales (MOG) et temporales (MTG) et le gyrus lingual présentaient une hyper activation dans le groupe EDC comparativement au groupe SC dans l'étude de Briceño et coll. (Briceño et al., 2013).

Le précuneus présentait une hypo activation dans le groupe EDC comparativement au groupe SC (Briceño et al., 2015; Lisiecka et al., 2013).

Le gyrus angulaire et le gyrus supramarginal présentaient une hypo activation dans le groupe EDC comparativement au groupe SC (Lisiecka et al., 2013).

#### *d) Synthèse*

Chez les patients souffrant d'EDC, les résultats des études retrouvaient des différences d'activation au niveau limbique en fonction de la valence émotionnelle présentée. Les études montraient une hyper activation de l'AMG, lors de la présentation de stimuli négatifs et une hypo activation limbique lors de la présentation de stimuli positifs (Arnone et al., 2012; Grotegerd et al., 2014; Stuhmann et al., 2013; Surguladze et al., 2010; Suslow et al., 2010).

Concernant le striatum ventral et le thalamus (Briceño et al., 2013; Frodl et al., 2015; Fu et al., 2007; Lee et al., 2008; Lisiecka et al., 2013; Surguladze et al., 2010), le cortex préfrontal (DLPFC, VLPFC et OFC) (Groves et al., 2018; Korgaonkar et al., 2013; Lee et al., 2008; Li et al., 2018), et les régions impliquées dans le traitement visuel des stimuli (gyrus lingual, cuneus, MOG) (Briceño et al., 2013; Fu et al., 2007; Groves et al., 2018; Li et al., 2018), les études montraient une hypo activation de ces régions au cours d'une tâche de régulation émotionnelle implicite ou une tâche de vision passive, et une hyper activation au cours d'une tâche de régulation émotionnelle explicite, comparativement aux SC.

En revanche, le précuneus, le gyrus angulaire et le gyrus supramarginal, qui sont également impliqués dans le traitement visuel des stimuli, montraient une hypo activation (Briceño et al., 2015; Fu et al., 2007; Lisiecka et al., 2013).

Une étude (Li et al., 2018) qui a utilisé différentes valences émotionnelles, a montré une hypo activation du VMPFC lors de la présentation de stimuli négatifs, et une hyper activation du VMPFC lors de la présentation de stimuli positifs.

L'ACC montrait une hyper activation ou une hypo activation chez les patients souffrant d'un EDC comparativement aux SC, mais ces différences d'activation de

semblait pas varier en fonction de la tâche de régulation émotionnelle utilisée, ni en fonction de la valence (Briceño et al., 2013; Frodl et al., 2015; Fu et al., 2007; Grimm et al., 2009; Groves et al., 2018; Korgaonkar et al., 2013; Lee et al., 2008; Lisiecka et al., 2013; Mel'nikov et al., 2018).

Différentes régions corticales : temporales (ITG, MTG), frontales (MFG, IFG), montraient une hyper activation entre des patients souffrant d'EDC et les SC (Briceño et al., 2013; Groves et al., 2018; Li et al., 2018; Surguladze et al., 2010), seul l'IPC montrait une hypo activation (Li et al., 2018; Mel'nikov et al., 2018; Surguladze et al., 2010).

Nous allons maintenant détailler les résultats des études de connectivité fonctionnelle chez les patients souffrant de schizophrénie, puis chez les patients souffrant d'EDC.

### **C. Etudes de connectivité fonctionnelle**

#### **1) Dans la schizophrénie**

Les études répondant aux critères d'inclusion de notre analyse, ont comparé la connectivité fonctionnelle chez les patients souffrant de schizophrénie par rapport aux SC, en utilisant uniquement des tâches implicites.

a) *Contraste émotions négatives vs neutres/baseline*

**Tableau 17: Connectivité fonctionnelle SCZ, contraste négatif vs neutre/baseline**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation (moyenne)	Durée de la maladie (années)	Traitements	Tache	Régulation	Contraste	Score à la tache vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	SCZ(f/m)	SC (f/m)	SCZ	SC	SCZ	SC									
	Implicit														
Mukherjee et al. 2012	19 (7/12)	24 (8/12)	37.7 (8.4)	35.1 (9.7)	NC	NC	-	PANSS neg: 11.8 (3.4)	NC	NL1 ou NL2	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	peur vs neutre	NC	↓ FC <b>AMG /MTG</b> , <b>gyrus angulaire</b> , <b>gyrus supra-marginal</b> , <b>IPC</b> , <b>jonction temporo-parietal</b> , <b>preuneus</b>
Potvin et al. 2017	39 (19/20)	41 (20/21)	32.1 (7.1)	31.3 (8.2)	NC	NC	NC	PANSS totale: 1.8 (1.4) PANSS neg: 5.4 (1.4)	NC	NL2 ou CLZ	Emotional picture perception task	Automatique attentionnel	négatives vs baseline	NC	↓ <b>FC AMG Dte / DMPFC</b>
Salgado-Pineda et al. 2010	14 (5/9)	14 (5/9)	37.3 (8.9)	34.6 (6)	12.2	14.2	-	PANSS total: 60.7 (12.0) PANSS neg: 13.1 (5.5)	14.0 (6.7)	NL1 ou NL2	Emotional face matching task	Automatique attentionnel	peur/colère vs baseline	↓	1ere phase: ↑ FC <b>MFG gauche / IPC</b> 2eme phase: ↑ FC <b>IPC gauche / MTG</b>
	-: pas de comorbidité psychiatrique ou addictive CLZ: CLOZAPINE NL1: neuroleptique de première génération NL2: neuroleptique de seconde génération NC: non connu FC: connectivité fonctionnelle ↔: pas de différence significative DMPFC: cortex préfrontal dorso médian AMG: amygdale MFG: gyrus frontal moyen IPC: cortex pariétal inférieur MTG: gyrus temporal moyen														

Trois études incluant 72 patients et 79 SC (au total) analysant les différences de connectivité fonctionnelle entre la visualisation d'images négatives et la visualisation d'images neutres dans le groupe SCZ comparativement aux SC, au cours d'une tâche implicite, ont été sélectionnées (Tableau 17).

La connectivité fonctionnelle était diminuée au cours de tâches de régulation émotionnelle implicite, entre des structures corticales (préfrontales : DMPFC, temporales, pariétales, gyrus angulaire et supra marginal, précuneus), et l'AMG (Mukherjee et al., 2012; Potvin et al., 2017).

La connectivité fonctionnelle était augmentée entre les structures corticales frontales (MFG) et pariétales (IPC) en début de présentation de stimulus (les 21 premières secondes de présentation), puis entre les structures pariétales (IPC) et temporales (MTG) lors de la fin de la présentation du stimulus (les 21 dernières secondes de présentation) (Salgado-Pineda et al., 2010).

b) *Contraste émotions positives vs neutres/baseline*

**Tableau 18: Connectivité fonctionnelle SCZ, contraste positif vs neutre/baseline**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation (moyenne)	Durée de la maladie (années)	Traitements	Tache	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	SCZ(f/m)	SC	SCZ	SC	SCZ	SC									
Potvin et al. 2017	39 (19/20)	41 (20/21)	32.1 (7.1)	31.3 (8.2)	NC	NC	NC	PANSS totale: 1.8 (1.4) PANSS nég: 5.4 (1.4)	NC	NL2 ou CLZ	Emotional picture task	Automatique attentionnel	positive vs baseline	NC	↓ FC, <b>AMG gauche</b> / <b>DMPFC</b>
<p>CLZ: CLOZAPINE  NL1: neuroleptique de première génération  NL2: neuroleptique de seconde génération  NC: non connu  FC: connectivité fonctionnelle  ↔: pas de différence significative  DMPFC: cortex préfrontal dorso médian  AMG: amygdale</p>															



Une étude incluant 39 patients et 41 SC (au total) analysant les différences de connectivité fonctionnelle entre la visualisation d'images positives et la visualisation d'images neutres dans le groupe SCZ comparativement aux SC, au cours d'une tâche implicite, a été sélectionnée (Tableau 18).

Dans cette étude, la connectivité fonctionnelle entre l'AMG gauche et le cortex préfrontal (DMPFC) était moins importante dans le groupe SCZ comparativement au groupe SC (Potvin et al., 2017).

c) *Contraste émotions négatives+positives vs neutres/baseline*

Aucune étude répondant aux critères d'inclusion de notre analyse n'a utilisé ce contraste.

2) Dans l'épisode dépressif caractérisé

Seul le contraste *émotions négatives vs neutres/baseline* a été étudié, dans les quatre études répondant aux critères d'inclusion de notre analyse explorant la connectivité fonctionnelle chez les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC. Deux études ont utilisé des tâches implicites, et deux autres études ont utilisé des tâches explicites.

Implicite :

**Tableau 19: Connectivité fonctionnelle EDC, contraste négatif vs neutre/baseline, tâches implicites**

Nom de l'auteur	Nb de sujets		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années)	Traitement ATD	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	EDC (f/m)	SC (f/m)	EDC	SC	EDC	SC									
Implicit															
Frodil et al. 2010	25 (9/6)	15 (5/10)	39.4 (10.4)	35.5 (10.8)	NC	NC	0	HDRS: 20.6 (5.2)	4,31	-	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	tristes/colère vs formes géométriques (contrôle)	↔	↓ FC : OFC / thalamus , precuneus, gyrus lingual ↑ FC : OFC / IPC, gyrus angulaire
De Almeida et al. 2011	19 (12/7)	19 (12/7)	30.3 (7)	31.8 (6.8)	6.2	6.1	0	HRSD: 28.1 (6.25)	11	+	Facial emotion perception task	Automatique attentionnel	négatifs vs baseline (formes)	↔	↑ FC sgACC gauche/AMG gauche

ATD: prise d'un TT antidépresseur: +: oui, -: non  
 NC: non connu  
 FC: connectivité fonctionnelle  
 ↔: pas de différence significative  
 AMG: amygdale  
 IPC: cortex pariétal inférieur  
 OFC: cortex orbito frontal  
 sgACC: cortex cingulaire antérieur subgénéral

Deux études incluant 44 patients et 34 SC (au total) analysant les différences de connectivité fonctionnelle entre la visualisation d'images négatives et la visualisation d'images neutres dans le groupe EDC comparativement aux SC, au cours d'une tâche implicite, ont été sélectionnées (Tableau 19).

Lors de tâches de régulation émotionnelle implicite, la connectivité fonctionnelle était augmentée entre l'AMG et le sgACC à gauche lors de la présentation d'un stimulus exprimant la peur (de Almeida et al., 2011).

La connectivité fonctionnelle était augmentée entre l'OFC, l'IPC et le gyrus angulaire (Frodl et al., 2010)

La connectivité fonctionnelle entre l'OFC, le thalamus, le précuneus et le gyrus lingual était diminuée (Frodl et al., 2010).

Explicite :

**Tableau 20:** Connectivité fonctionnelle EDC, contraste négatif vs neutre/baseline, tâche explicite

Nom de l'auteur	Nb de sujets (f/m)		Age moyen (SD)		Niveau d'étude (années)		Comorbidités	Echelle d'évaluation: moyenne (SD)	Durée de la maladie (années)	Traitement ATD	Tâche	Régulation	Contraste	Score à la tâche vs control	Résultats significatifs par rapport au groupe SC
	EDC (f/m)	SC (f/m)	EDC	SC	EDC	SC									
Explicite															
Carballedo et al. 2011	15 (5/10)	15 (5/10)	39.87 (8.57)	35.47 (10.86)	NC	NC	0	HDRS: 22.87 (4.35)	NC	-	Face matching task	Volontaire attentionnel	tristesse/colère vs formes géométriques (contrôle)	↔	↑ FC: DLPFC / OFC ↓ FC: AMG / OFC ↓ FC: AMG dte / ACC Dt ↓ FC: ACC dt / DLPFC Dt
Frodil et al. 2010	25 (9/6)	15 (5/10)	39.4 (10.4)	35.5 (10.8)	NC	NC	0	HDRS: 20.6 (5.2)	4,31	-	Face matching task	Volontaire attentionnel	tristesse/colère vs formes géométriques (contrôle)	↔	↓ FC: OFC / MTG, precuneus, gyrus parahippocampique, gyrus fusiforme ↑ FC: OFC / IFG gauche, MOG gauche
ATD: prise d'un TT antidépresseur: +: oui -: non NC: non connu FC: connectivité fonctionnelle ↔: pas de différence significative DLPFC: cortex préfrontal dorsolatéral AMG: amygdale IFG: cortex pariétal inférieur MTG: gyrus temporal moyen MOG: gyrus occipital moyen OFC: cortex orbito frontal ACC: cortex cingulaire antérieur															

Deux études incluant 40 patients et 30 SC (au total) analysant les différences de connectivité fonctionnelle entre la visualisation d'images négatives et la visualisation d'images neutres dans le groupe EDC comparativement aux SC, au cours d'une tâche explicite, ont été sélectionnées (Tableau 20).

Lors de tâches de régulation émotionnelle explicite, la connectivité fonctionnelle entre le DLPFC et l'OFC était plus importante dans le groupe EDC comparativement au groupe SC (Carballedo et al., 2011).

Entre l'OFC, l'IFG gauche et le MOG gauche la connectivité fonctionnelle était augmentée (Frodl et al., 2010) dans le groupe EDC comparativement au groupe SC.

La connectivité fonctionnelle était diminuée entre l'AMG et OFC et entre l'AMG et l'ACC à droite (Carballedo et al., 2011) dans le groupe EDC comparativement au groupe SC.

La connectivité fonctionnelle était diminuée entre l'ACC et le DLPFC à droite dans le groupe EDC comparativement au groupe SC (Carballedo et al., 2011).

La connectivité fonctionnelle entre l'OFC, le MTG, le précuneus, le gyrus para hippocampique et le gyrus fusiforme gauche était diminuée dans le groupe EDC comparativement au groupe SC (Frodl et al., 2010).

#### **IV. Discussion**

Nous avons mené une revue systématique de la littérature des études en IRMf, qui étudiaient les bases neurales de la régulation émotionnelle en utilisant des tâches de reconnaissance visuelle de stimuli émotionnels, dans deux populations de patients : une population de patients souffrant de SCZ et une population souffrant d'EDC, pour identifier et comparer les altérations fonctionnelles de l'émoussement affectif dans ces deux populations, et faire le lien entre les altérations de la régulation émotionnelle chez les patients souffrant de schizophrénie et l'émoussement affectif.

1) Différences et similitudes d'altérations entre SCZ et EDC : activation cérébrale et connectivité fonctionnelle

Nous avons retrouvé à la fois dans l'EDC et la SCZ, des altérations fonctionnelles cérébrales au niveau de différentes régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle: l'amygdale, l'hippocampe, le thalamus, l'insula, le striatum ventral, l'ACC et le cortex préfrontal, ainsi qu'au niveau des régions cérébrales impliquées dans le traitement visuel des stimuli (cuneus, précuneus, cortex occipital, gyrus lingual, gyrus angulaire, gyrus supra marginal) comparativement aux SC.

Bien que des altérations fonctionnelles cérébrales aient été mise en évidence au niveau de ces différentes régions, à la fois chez les patients souffrant d'EDC et chez les patients souffrant de SCZ, ces altérations fonctionnelles cérébrales diffèrent en ce qui concerne le sens de l'atteinte fonctionnelle (hypo ou hyper activation) et les situations aux cours desquelles cette atteinte a été objectivée (type de régulation émotionnelle et de valence) entre les deux populations de patients (SCZ et EDC).

a) *Activation cérébrale*

Au niveau limbique des différences d'activation ont été retrouvées chez les patients (souffrant de SCZ ou d'EDC), comparativement aux SC. L'AMG; qui est impliquée dans la reconnaissance et l'évaluation de la valence émotionnelle des stimuli sensoriels, l'hippocampe; qui a un rôle dans la mémoire des émotions, et le gyrus para hippocampique; qui est impliqué dans la reconnaissance visuelle des objets, des lieux ou du contexte, sont trois régions qui ont montrées des différences d'activation chez les patients souffrant de SCZ et d'EDC, comparativement aux SC (Arnone et al., 2012; Grotegerd et al., 2014; Gur et al., 2007; Gur et al., 2002; Ji et al., 2015; Li et al., 2012; Lo Bianco et al., 2013; Mier et al., 2014; Pinkham et al., 2011; Salgado-Pineda et al., 2010; Stuhrmann et al., 2013; Surguladze et al., 2010; Suslow et al., 2013). Entre les

deux populations de patients, les résultats des études étaient divergents en ce qui concerne le dysfonctionnement au niveau de ces régions.

Chez les patients souffrant de SCZ, comparativement aux SC, la majorité des études explorant l'activation cérébrale, ont mis en évidence une hypo activation de l'AMG, de l'hippocampe et du gyrus para hippocampique, indépendamment de la valence émotionnelle (négative ou positive) (Gur et al., 2007; Gur et al., 2002; Ji et al., 2015; Li et al., 2012; Lo Bianco et al., 2013; Mier et al., 2014; Pankow et al., 2013; Pinkham et al., 2011; Rahm et al., 2015; Salgado-Pineda et al., 2010; Suslow et al., 2013).

Plusieurs études en revanche (Blasi et al., 2009; Gur et al., 2007; Lepage et al., 2011; Pankow et al., 2013; Rădulescu et al., 2009; Rahm et al., 2015; Surguladze et al., 2011) ont montré une hyper ou une hypo activation de l'AMG, dans le groupe SCZ comparativement aux SC, en fonction de la sévérité de la symptomatologie négative, de l'émoussement affectif et du traitement pharmacologique dont les patients bénéficiaient. En effet, l'AMG montrait une hyper activation chez les patients SCZ présentant une symptomatologie négative importante et un émoussement affectif, et une hypo activation chez les patients présentant une symptomatologie négative faible. En fonction du traitement pharmacologique utilisé, l'AMG montrait une hypo activation chez les patients SCZ bénéficiant d'un traitement neuroleptique de première génération, contrairement aux patients SCZ bénéficiant d'un traitement neuroleptique de seconde génération, qui eux ne présentaient pas de différences significatives d'activation de l'AMG comparativement aux SC.

Chez les patients souffrant de SCZ, la majorité des études retrouvaient une hypo activation limbique, lors tâches de tâches de régulation émotionnelle ce qui rejoint les résultats de trois méta analyses qui se sont intéressées aux mécanismes de la régulation émotionnelle dans la schizophrénie (Anticevic et al., 2012; Li et al., 2010; Taylor et al., 2012). Ces méta analyses ont retrouvé une hypo activation des

régions limbiques dans la majorité des études qu'elles avaient incluses, mais elles précisait qu'en fonction de certains facteurs (sévérité de la symptomatologie négative, traitement neuroleptique utilisé), l'activation de ces régions pouvait être augmentée.

Chez les patients souffrant d'EDC, les résultats des études retrouvaient des différences d'activation de l'AMG et de l'hippocampe, en fonction de la valence émotionnelle présentée. Lors de la présentation de stimuli négatifs, on a retrouvé une hyper activation de l'AMG. En revanche, lors de la présentation de stimuli positifs, l'AMG et l'hippocampe, montraient une hypo activation (Arnone et al., 2012; Grotegerd et al., 2014; Stuhrmann et al., 2013; Surguladze et al., 2010; Suslow et al., 2010). Cette hyper activation de l'AMG lors de la présentation de stimuli négatifs, avait été mise en évidence dans plusieurs revues de la littérature, qui se sont intéressées au mécanisme de la régulation émotionnelle dans l'EDC (Jaworska et al., 2015; Turchi et al., 2017) et pourrait être le reflet d'une interprétation exagérée des stimuli négatifs chez les patients souffrant d'EDC, contrairement aux stimuli positifs, pour lesquels on observe une diminution de leur représentation.

Des différences d'activation ont également été retrouvées au niveau des régions impliquées dans l'évaluation émotionnelle et la régulation de la réponse motrice suite à un stimulus émotionnel (thalamus, insula, striatum ventral), à la fois chez les patients souffrant de SCZ et d'EDC, comparativement au groupe SC (Gur et al., 2007; Ji et al., 2015; Lepage et al., 2011; Li et al., 2012; Pinkham et al., 2011). Les résultats des études étaient divergents en ce qui concerne le dysfonctionnement au niveau du thalamus, de l'insula et du striatum ventral entre les deux populations de patients.

Chez les patients souffrant de SCZ, comparativement au groupe SC, une hypo activation au niveau de ces régions a été mise en évidence, indépendamment du type



de régulation émotionnelle et du type de valence émotionnelle (Gur et al., 2007; Ji et al., 2015; Lepage et al., 2011; Li et al., 2012; Pinkham et al., 2011).

Chez les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC, les résultats des études étaient hétérogènes : elles montraient une hyper ou une hypo activation du thalamus et du striatum ventral en fonction du type de tâche de régulation émotionnelle utilisée. On retrouvait une hypo activation de ces régions au cours d'une tâche de régulation émotionnelle implicite et une hyper activation au cours d'une tâche de régulation émotionnelle explicite (Briceño et al., 2013; Frodl et al., 2015; Fu et al., 2007; Lee et al., 2008; Lisiecka et al., 2013; Surguladze et al., 2010).

On peut émettre l'hypothèse que lors de tâches de régulation émotionnelle implicite, qui nécessitent un processus de régulation émotionnelle automatique de la tâche, le striatum ventral et le thalamus, présentent une hypo activation, pour permettre aux patients souffrant d'EDC, de solliciter d'autres régions d'activation afin d'être performants lors de la tâche. A contrario, lors de tâches de régulation émotionnelle explicite, qui nécessitent un processus volontaire de régulation émotionnelle, ces régions, qui montrent une hyper activation sont des régions importantes pour permettre aux patients d'être performants lors de la tâche.

Concernant l'ACC, qui a un rôle dans le contrôle cognitif (évaluation de la pertinence des informations émotionnelles) et dans la régulation des réponses émotionnelles, plusieurs études montraient des différences d'activation chez les patients souffrant de SCZ ou d'EDC, comparativement aux SC (Briceño et al., 2013; Frodl et al., 2015; Fu et al., 2007; Grimm et al., 2009; Groves et al., 2018; Korgaonkar et al., 2013; Lee et al., 2008; Lisiecka et al., 2013; Mel'nikov et al., 2018). Les résultats des études étaient divergents entre les deux populations de patients concernant l'activation de cette région.

Chez les patients souffrant de SCZ, comparativement aux SC, les résultats montraient en majorité une hypo activation de l'ACC (Gur et al., 2007; Lepage et al., 2011; Nelson et al., 2015; Pankow et al., 2013). Trois études (Lepage et al., 2011; Nelson et al., 2015; Potvin et al., 2015) ont néanmoins montré des variations d'activation de cette région en fonction de plusieurs facteurs; la sévérité de la symptomatologie négative et de l'émoussement affectif et en fonction du traitement pharmacologique dont les patients bénéficiaient. En effet, l'ACC montrait une hypo activation chez les patients SCZ présentant une symptomatologie négative importante et un émoussement affectif. Les patients ne bénéficiant pas de traitement neuroleptique montraient une hypo activation de l'ACC et les patients bénéficiant d'un traitement par CLOZAPINE montraient une augmentation de l'activation de l'ACC, contrairement aux patients souffrant de SCZ qui bénéficiaient d'un traitement par neuroleptique de seconde génération, autre que la CLOZAPINE, qui eux n'ont pas montré d'hyper activation de l'ACC.

Chez les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC, une hypo ou une hyper activation du cortex cingulaire (ACC) ont été retrouvés en fonction de la sévérité de l'épisode dépressif: l'ACC montrait une hyper activation chez les patients souffrant d'un EDC d'intensité sévère, et une hypo activation chez les patients souffrant d'un EDC d'intensité modérée (Briceño et al., 2013; Frodl et al., 2015; Fu et al., 2007; Grimm et al., 2009; Groves et al., 2018; Korgaonkar et al., 2013; Lee et al., 2008; Lisiecka et al., 2013; Mel'nikov et al., 2018). L'ACC sous génual, qui est une sous-division de l'ACC, montrait une hyper activation dans les deux études (Briceño et al., 2013; Grimm et al., 2009) qui ont montré des différences d'activation de cette région chez les patients souffrant d'EDC, comparativement aux SC.

Au niveau du cortex préfrontal, qui a un rôle majeur dans la planification, l'exécution et le contrôle inhibiteur des actions, surtout pour les actions déclenchées par des émotions ; le VMPFC, le VLPFC, le DMPFC et le DLPFC ont montré des

différences d'activation dans les deux populations de patients (SCZ et EDC), comparativement aux SC (Blasi et al., 2009; Briceño et al., 2013; Grimm et al., 2009; Groves et al., 2018; Li et al., 2018; Potvin et al., 2015; Rădulescu et al., 2009; Surguladze et al., 2011; Szabó et al., 2017).

Les régions VLPFC, DMPFC, DLPFC, montraient une hypo activation chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC (Blasi et al., 2009; Rădulescu et al., 2009; Szabó et al., 2017). Seul le VMPFC a montré une hyper activation, mais uniquement chez les patients bénéficiant d'un neuroleptique typique.

Chez les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC, une hypo ou une hyper activation du DLPFC, du VMPFC, du VLPFC et de l'OFC ont été retrouvées en fonction du type de tâche utilisée (hypo activation lors d'une tâche de vision passive et hyper activation lors de tâche de régulation émotionnelle explicite) et de la valence émotionnelle présentée (Groves et al., 2018; Korgaonkar et al., 2013; Lee et al., 2008; Li et al., 2018).

L'IFG, qui est une structure corticale qui participe également à l'inhibition et à la modification des réponses comportementales, suite à des stimuli émotionnels, présentaient des différences d'activations chez les patients souffrant de SCZ et d'EDC, comparativement aux SC (Briceño et al., 2013; Gur et al., 2007; Ji et al., 2015; Li et al., 2018; Mier et al., 2014; Pinkham et al., 2011).

Chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC, la majorité des études ayant retrouvées une différence d'activation de l'IFG, montrait une hypo activation de cette région (Gur et al., 2007; Ji et al., 2015; Mier et al., 2014; Pinkham et al., 2011), sauf l'étude de Lepage et coll. (Lepage et al., 2011), qui retrouvait une hyper activation de l'IFG, lors de la présentation de stimuli mixtes (positif+négatif), chez les patients souffrant de SCZ et présentant un émoussement affectif important.

Chez les patients souffrant d'EDC, comparativement aux SC, l'IFG montrait au contraire une hyper activation (Briceño et al., 2013; Li et al., 2018).

L'OFC, qui est également une structure appartenant au cortex préfrontal mais qui est impliqué dans la prise de décision et le contrôle des réponses comportementales émotionnelles, n'a montré des différences d'activation que chez les patients souffrant d'EDC, comparativement aux SC (Briceño et al., 2013; Groves et al., 2018; Lee et al., 2008; Surguladze et al., 2010).

Devant ces différences d'activation de l'OFC, présentes chez les patients souffrant d'EDC, mais qui ne sont pas retrouvées chez les patients souffrant de SCZ, au cours de tâches de régulation émotionnelles, on peut se questionner concernant l'impact des dysfonctions de cette région sur l'émoussement affectif dans ces deux pathologies. D'après les données de la littérature, il semblerait que des anomalies au niveau de cette structure, auraient un rôle clef dans la modulation des expressions émotionnelles chez les patients souffrant d'EDC (Drevets et al., 2007), alors que dans la SCZ, les dysfonctions au niveau de l'OFC seraient majoritairement en lien avec d'autres symptômes négatifs (le syndrome amotivationnel) (Larquet et al., 2010; Nakamura et al., 2008; Waltz & Gold, 2007).

Le cortex pariétal (IPC), qui aurait un rôle dans l'attention portée aux expressions faciales émotionnelles a présenté des différences d'activation comparativement aux SC, chez les patients souffrant de SCZ et les patients souffrant d'EDC, mais les résultats étaient divergents concernant les différences d'activations entre les deux populations de patients.

Cette structure montrait une hyper activation chez les patients souffrant de schizophrénie comparativement aux SC (Salgado-Pineda et al., 2010) et une hypo activation chez les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC (Li et al., 2018; Mel'nikov et al., 2018; Surguladze et al., 2010).

D'autres régions corticales qui sont impliquées dans la régulation et la représentation des émotions : cortex frontal (MFG), temporal (MTG), présentaient des différences d'activation chez les patients souffrant de SCZ et d'EDC, comparativement aux SC (Li et al., 2012; Mier et al., 2014; Pinkham et al., 2011; Salgado-Pineda et al., 2010; Surguladze et al., 2011). Les résultats des études divergeaient en ce qui concerne le dysfonctionnement au niveau de ces régions entre les deux populations de patients.

Chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC, l'activation du MTG et du MFG étaient variable en fonction de la valence émotionnelle utilisée. Ces deux régions montraient une hyper activation lors de la présentation d'un stimulus négatif, et une hypo activation lors de la présentation d'un stimulus positif (Li et al., 2012; Pinkham et al., 2011; Salgado-Pineda et al., 2010).

Chez les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC, différentes régions corticales : temporales (ITG, MTG), frontales (MFG), montraient une hyper activation (Briceño et al., 2013; Groves et al., 2018; Li et al., 2018, 2018; Surguladze et al., 2010).

Concernant les régions impliquées dans la vision et la reconnaissance des visages (régions corticales occipitales, le cuneus, le gyrus fusiforme, le gyrus lingual, le gyrus supramarginal, le précuneus et le gyrus angulaire), plusieurs études ont retrouvé des différences d'activation de ces régions chez les patients souffrant de SCZ et d'EDC (Mier et al., 2014; Pinkham et al., 2011; Spilka et al., 2015). Les résultats des études divergeaient en ce qui concerne les altérations d'activations au niveau de ces régions (cuneus, régions corticales postérieures, gyrus fusiforme et gyrus supra marginal, gyrus angulaire, gyrus lingual, précuneus).

Chez les patients souffrant de SCZ, comparativement aux SC, le cuneus, les régions corticales postérieures, le gyrus fusiforme, le gyrus supra marginal et le gyrus lingual montraient une hypo activation dans la majorité des études, (Gur et al., 2007;

Lepage et al., 2011; Pinkham et al., 2011; Spilka et al., 2015). L'étude de Lepage (Lepage et al., 2011) précisait que l'hypo activation du gyrus supra marginal était corrélée positivement à la sévérité de l'émoussement affectif. Seule l'étude de Mier et coll. (Mier et al., 2014) retrouvait une hyper activation du cuneus et du cortex occipital (MOG). Cette étude (Mier et al., 2014) n'avait inclus que 12 patients et 16 SC, on peut donc s'interroger concernant la puissance de leur étude, et la validité de leurs résultats.

Chez les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC, les régions impliquées dans le traitement visuel des stimuli (le gyrus lingual, le cuneus, le cortex occipital) montraient une hypo ou une hyper activation, en fonction du type de tâche de régulation émotionnelle utilisée: hyper activation au cours d'une tâche de régulation émotionnelle explicite et hypo activation au cours d'une tâche de régulation émotionnelle implicite (Briceño et al., 2013; Fu et al., 2007; Groves et al., 2018; Li et al., 2018). En revanche, le précuneus, le gyrus angulaire et le gyrus supramarginal, qui sont également impliqués dans la perception visuelle mais aussi dans la mémoire épisodique, montraient une hypo activation (Briceño et al., 2015; Fu et al., 2007; Lisiecka et al., 2013).

Ces différents résultats nous indiquent que dans les deux populations de patients souffrant de pathologies distinctes (SCZ et EDC), on retrouve des anomalies d'activations au niveau des mêmes régions cérébrales, qui sont impliquées dans les processus de régulation émotionnelle et de traitement visuel des informations. Une seule région préfrontale: l'OFC, n'a présenté des altérations d'activation que chez les patients souffrant d'EDC. Ses anomalies d'activation seraient à l'origine d'un défaut d'expression émotionnelle et donc d'émoussement affectif dans l'EDC, mais ne seraient pas en lien avec l'émoussement affectif chez les patients souffrant de SCZ (Larquet et al., 2010; Nakamura et al., 2008; Waltz & Gold, 2007).

Dans la majorité des études, les altérations fonctionnelles cérébrales mises en évidence au niveau des régions appartenant au réseau du traitement des émotions chez les patients (SCZ et EDC), n'étaient pas corrélées à des différences de performance entre patients et SC. En effet, dans la majorité des études, le temps de réalisation des tâches étaient comparables entre les SC et les patients.

Néanmoins, pour les tâches explicites chez les patients souffrant de schizophrénie, cinq études (Mier et al., 2014; Pinkham et al., 2011; Rahm et al., 2015; Salgado-Pineda et al., 2010; Szabó et al., 2017) ont retrouvé des temps de réalisation de tâche significativement plus élevés chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC. Cela pourrait signifier, qu'au cours d'une tâche de régulation émotionnelle explicite, qui implique des processus de régulation volontaires et l'activation de régions corticales, les patients souffrant de schizophrénie, qui présentent une hypo activation des régions corticales, notamment du cortex préfrontal, n'ont pas une régulation émotionnelle performante, alors qu'au cours d'une tâche de de régulation émotionnelle implicite, qui implique des processus de régulation automatiques, les patients ont une régulation émotionnelle performante.

Chez les patients souffrant d'EDC, quatre études (Arnone et al., 2012; Fu et al., 2007; Grimm et al., 2009; Lisiecka et al., 2013), sur dix-neuf, ont retrouvées des temps de réalisation de la tâche significativement plus élevés chez les patients au cours de tâches de régulation émotionnelle implicites ou explicites. Quelle que soit le type de tâche de régulation émotionnelle demandée : implicite ou explicite, et quelle que soit la sévérité de leurs symptômes dépressifs, les patients souffrant d'EDC montrent, dans la majorité des études, de bonnes performances au cours de tâches de régulation émotionnelle, en présentant une hyper activation des régions corticales lors des tâches de régulation explicite, notamment une hyper activation du cortex préfrontal (DLPFC et VLPFC), contrairement aux patients souffrant de SCZ, qui montraient une hypo

activation de ces régions et de moins bonnes performances lors des tâches de régulations émotionnelle explicite.

#### *b) Connectivité fonctionnelle*

Nous avons retrouvé chez les patients souffrant de SCZ et d'EDC comparativement aux SC, des altérations de la connectivité fonctionnelle au niveau de différents réseaux impliqués dans la régulation émotionnelle quelle que soit le type de valence émotionnelle utilisée, au niveau des boucles de régulations préfronto- limbiques (AMG/DMPFC, AMG/sgACC, AMG/OFC, AMG/ACC) (Carballedo et al., 2011; de Almeida et al., 2011; Frodl et al., 2010; Mukherjee et al., 2012; Potvin et al., 2017; Salgado-Pineda et al., 2010). Entre les deux populations de patients, les résultats des études de connectivité fonctionnelle étaient divergents en ce qui concerne le dysfonctionnement au niveau de ces réseaux.

Chez les patients souffrant de SCZ, au niveau du réseau préfronto- limbique, la connectivité fonctionnelle était diminuée entre l'AMG et le DMPFC, quelle que soit la valence émotionnelle utilisée (Potvin et al., 2017). Ces résultats rejoignent l'hypothèse qu'une diminution de la connectivité fonctionnelle au niveau du réseau préfronto- limbique lors de la présentation de stimuli émotionnels positifs ou négatifs, serait en partie à l'origine de l'éroussement affectif chez les patients souffrant de schizophrénie (Aleman & Kahn, 2005).

Les études d'activation cérébrale avaient en majorité montré une diminution d'activation des régions limbiques et des régions préfrontales chez les patients souffrant de SCZ. Devant cette diminution globale d'activation cérébrale et de connectivité fonctionnelle au niveau préfronto- limbique, on peut s'interroger sur l'origine du défaut de régulation émotionnelle chez les patients souffrant de



schizophrénie. Ces différents résultats, nous permettent d'émettre l'hypothèse qu'un défaut d'activation limbique, et donc un défaut de reconnaissance du stimulus émotionnelle, serait en lien avec un défaut de connectivité fonctionnelle entre les régions limbiques et les régions préfrontales (qui elles sont impliquées dans le contrôle de la réponse émotionnelle).

Chez les patients souffrant d'EDC, la connectivité au niveau du réseau préfronto-limbique (AMG/ACC, AMG/OFC et AMG/sgACC), était augmentée ou diminuée, lors de la présentation d'un stimulus négatif, en fonction du type de tâche de régulation émotionnelle utilisée : elle était augmentée lors de tâches de régulation émotionnelle implicite et diminuée lors de tâches de régulation émotionnelle explicite (Carballedo et al., 2011; de Almeida et al., 2011). Ces résultats peuvent être expliqués en s'intéressant aux études d'activation qui ont également utilisé une valence émotionnelle négative. Ces études ont montrées chez les patients souffrant d'EDC, une augmentation d'activation de l'OFC, de l'ACC et du sgACC (qui sont de régions de contrôle de la réponse émotionnelle et notamment du contrôle inhibiteur) au cours de tâches de régulation émotionnelle explicite et une diminution d'activation de ces régions au cours de tâches implicites de régulation émotionnelle. Au niveau des régions limbiques, l'AMG montrait une hyper activation quelle que soit la tâche de régulation émotionnelle utilisée, lors de la présentation d'un stimulus négatif. Devant ces différents résultats, on peut émettre l'hypothèse qu'au cours de tâches de régulation émotionnelle implicite, l'hyper activation de l'AMG serait expliquée par l'hypo activation des régions préfrontales impliquées dans le contrôle et l'inhibition de l'AMG, et entrainerait une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre ces deux régions, pour essayer de freiner l'activité de l'AMG. Au cours d'une tâche de régulation émotionnelle explicite, la diminution de connectivité fonctionnelle entre les régions limbiques et préfrontales, ne permettrait pas aux régions préfrontales d'inhiber l'AMG, ce qui entrainerait l'augmentation d'activation des régions préfrontales et limbiques.

Des altérations dans le fonctionnement cérébral des patients souffrant de SCZ au cours des tâches de régulation des émotions contenant un stimulus visuel ont été mises en évidence au niveau du réseau fronto-pariétal : entre l'IPC et le MFG. Ce réseau est impliqué dans le maintien de la vigilance devant un stimulus facial et qui a un rôle important dans le contrôle de l'attention spatiale. On a observé chez les patients souffrant de schizophrénie une augmentation de la connectivité fonctionnelle au niveau de ce réseau entre le MFG et l'IPC (Salgado-Pineda et al., 2010). L'hyperactivation de ces régions (IPC, MFG) et l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre ces régions, chez les patients souffrant de schizophrénie, pourrait être un mécanisme de compensation, pour pallier à l'hypo activation des régions limbiques, préfrontales et des régions impliquées dans le traitement visuel des stimuli.

Les patients souffrant d'EDC, en revanche, ne montraient pas d'altérations de la connectivité fonctionnelle au niveau du réseau fronto-pariétal.

Des altérations de la connectivité fonctionnelle au niveau du réseau thalamo-cortical (OFC/thalamus), qui serait également impliqué dans la régulation émotionnelle, ont été retrouvées uniquement chez les patients souffrant d'EDC (Frodl et al., 2010). Nous avons vu plus haut que les anomalies d'activation au niveau de l'OFC étaient retrouvées lors de tâches de régulation émotionnelle, uniquement chez les patients souffrant d'EDC et que des anomalies au niveau de cette région ne seraient pas en lien avec l'émoussement affectif dans la schizophrénie. Une disconnectivité thalamo-corticale dans la schizophrénie, ne serait pas non plus en lien avec l'émoussement affectif, mais plutôt avec des troubles cognitifs (Andreasen et al., 1998; Kubota et al., 2013). La connectivité fonctionnelle au niveau du réseau thalamo-cortical était diminué entre l'OFC et le thalamus chez les patients souffrant d'EDC, au cours d'une de régulation émotionnelle. Cette diminution de connectivité fonctionnelle

au niveau du réseau thalamo-cortical a déjà été montré sur un modèle animal de dépression (Zheng et al., 2012), mais pas chez l'humain.

La connectivité fonctionnelle au niveau du réseau cortico-limbique : entre l'AMG et le MTG, entre l'AMG et l'IPC, et entre l'AMG et les régions impliquées dans le traitement visuel de l'information émotionnelle (le gyrus angulaire, le gyrus supra marginal, le précuneus), présentait des altérations uniquement chez les patients souffrant de SCZ. La connectivité fonctionnelle était diminuée que chez les patients lors de la présentation d'un stimulus négatif, comparativement aux SC (Mukherjee et al., 2012). Les études d'activation cérébrale retrouvaient en majorité une hypo activation des régions limbiques et des régions impliquées dans le traitement visuel de l'information émotionnelle. La diminution de la connectivité fonctionnelle entre les régions limbiques et les régions impliquées dans le traitement visuel de l'information émotionnelle pourrait s'expliquer par la diminution d'activation de ces deux régions. L'hyper activation des régions impliquées dans la régulation et la représentation des émotions (l'IPC, le MTF et le MFG) et comme nous l'avons vu plus haut, l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre ces régions corticales, pourrait être un mécanisme de compensation, pour pallier à l'hypo activation des régions limbiques dans la schizophrénie.

Chez les patients souffrant d'EDC, en revanche, les études ne retrouvaient pas d'altération de la connectivité fonctionnelle au niveau du réseau cortico-limbique.

Ces différents résultats nous indiquent que dans les deux populations de patients: patients souffrant de SCZ et patients souffrant d'EDC, des anomalies de la connectivité fonctionnelle ont été mises en évidence au niveau de réseaux d'activation impliqués dans les processus de régulation émotionnelle, mais entre ces deux

populations, les anomalies de connectivité fonctionnelle diffèrent et n'impliquent pas les mêmes régions cérébrales.

## 2) Facteurs influant sur les différences d'activation entre patients et SC

Plusieurs facteurs influençaient les différences d'activation et les différences de connectivité fonctionnelle mises en évidence dans les études, chez les patients souffrant de SCZ et d'EDC.

### a) *Type de tâche de régulation émotionnelle employée*

Chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC, on n'a pas retrouvé de différence évidente d'activation cérébrale ou de connectivité fonctionnelle en fonction du type de tâche de régulation émotionnelle (implicite ou explicite). Plusieurs études suggèrent en effet que dans la SCZ l'utilisation de tâches de régulation émotionnelle implicite ou explicite, lors de la présentation d'expressions faciales, impliquerait les mêmes altérations fonctionnelles au niveau des mêmes régions cérébrales (Lepage et al., 2011; Li et al., 2010).

En revanche, les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC, présentaient des différences d'activations en fonction du type de tâche de régulation émotionnelle demandé. Les études retrouvaient une hyper activation cérébrale au cours de tâches de régulation explicite et une hypo activation cérébrale au cours de tâches de régulation implicite ou de vision passive, au niveau du striatum ventral, du thalamus, du cortex préfrontal (DLPFC, VLPFC et OFC) et des régions impliquées dans le traitement visuel des stimuli (gyrus lingual, cuneus, MOG). Chez les patients souffrant d'EDC, les tâches explicites, qui demandent un effort conscient de régulation émotionnelle, semblent entraîner une hyper activation des régions corticales impliquées dans le contrôle et l'inhibition de la réponse émotionnelle. Les tâches de

régulation émotionnelle implicite, qui implique un processus inconscient de régulation émotionnelle, semblent au contraire entraîner une hypo activation de ces régions corticales. Malheureusement les études qui ont été incluses n'ont pas montré de différences d'activation des régions limbiques en fonction du type de tâche utilisée, on ne peut donc pas en déduire de modèle de régulation émotionnelle implicite ou explicite chez les patients souffrant d'EDC.

Les études retrouvaient, chez les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC, des différences d'altérations au niveau de la connectivité fonctionnelle en fonction du type de tâche de régulation émotionnelle demandé (implicite, explicite, ou tâche de vision passive) au niveau du réseau préfronto- limbique. Les patients souffrant d'EDC présentaient une augmentation de la connectivité fonctionnelle au cours de tâches de régulation émotionnelle implicite et une diminution de la connectivité fonctionnelle au cours de tâches de régulation émotionnelle explicite.

Les patients souffrant d'EDC régulent une information émotionnelle implicite ou explicite en présentant une hyper activation des régions corticales au cours de tâches explicites, et une hypo activation des régions corticales au cours de tâches implicites, sans variation d'activation des régions limbiques. Contrairement aux patients souffrant de schizophrénie, qui présentent lors d'une régulation émotionnelle implicite ou explicite, une hypo activation au niveau limbique, sans variation d'activation au niveau cortical.

#### *b) Valence émotionnelle utilisée*

Entre la population de patients souffrant de SCZ et la population de patients souffrant d'EDC, on retrouve des différences d'activation cérébrales en fonction de la valence utilisée.

Les études montraient des différences d'activation en fonction de la valence utilisée (négative, positive ou mixte), chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC, au niveau de l'AMG (uniquement chez les patients présentant une symptomatologie négative sévère ou un émoussement affectif) et au niveau des régions corticales, qui sont des régions impliquées dans la régulation et la représentation des émotions: cortex frontal (MFG), temporal (MTG), et pariétal (IPC).

Au niveau limbique, deux études (Gur et al., 2007; Lepage et al., 2011) montraient qu'une hyper activation du système limbique (AMG et gyrus para hippocampique), était corrélée positivement à la sévérité de l'émoussement affectif chez les patients souffrant de SCZ (mesuré avec la SANS), lors de la présentation d'un stimulus négatif ou mixte (positif+négatif). Les études ayant utilisé un stimulus positif (Pankow et al., 2013; Rahm et al., 2015) ont, au contraire, montré une hypo activation de l'AMG gauche chez les patients souffrant de SCZ avec une symptomatologie négative sévère (Pankow et al., 2013), comparativement aux SC, et l'étude de Rahm et coll. (Rahm et al., 2015) précisait que la sévérité de l'émoussement affectif (mesuré avec l'item N1 de la PANSS) était corrélée négativement à l'activation de l'AMG.

Devant ces résultats, on peut en conclure que les patients SCZ présentant un émoussement affectif, contrairement aux patients SCZ sans émoussement affectif, présenteraient une hyper réactivité limbique lors de la présentation de stimuli négatifs et une hypo réactivité limbique lors de la présentation de stimuli positifs.

Chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC, les régions corticales MTG et MFG présentaient également des différences d'activation en fonction de la valence émotionnelle utilisée. L'étude de Li et coll. (Li et al., 2012), qui a utilisé les deux types de contrastes (négatif et positif), montraient une hyper activation lors de la présentation d'un stimulus négatif du MTG et du MFG, et une hypo

activation de ces régions lors de la présentation d'un stimulus positif, dans la même population de patients souffrant de schizophrénie.

Chez les patients souffrant d'EDC, des différences d'activation ont été mises en évidence comparativement aux SC, au niveau limbique et au niveau du cortex préfrontal, en fonction de la valence utilisée.

Lors de la présentation de stimuli négatifs ou mixtes, une hyper activation limbique (AMG) et une hypo activation du cortex préfrontal (VMPFC) ont été retrouvées chez les patients souffrant d'EDC, comparativement aux SC. En revanche, lors de la présentation de stimuli positifs, l'AMG et l'hippocampe, montraient une hypo activation et le VMPFC une hyper activation chez les patients souffrant d'EDC, comparativement aux SC.

Les études que nous avons incluses, n'ont pas retrouvé de différences de connectivité fonctionnelle, en fonction de la valence utilisée, chez les patients souffrant de SCZ ou les patients souffrant d'EDC.

Les patients souffrant de schizophrénie montrent des différences d'activation en fonction du type de valence émotionnelle présentée, uniquement s'ils présentent un émoussement affectif. L'émoussement affectif dans la schizophrénie semble entraîner une surinterprétation des stimuli négatifs, et une diminution de l'identification des stimuli positifs. Les patients souffrant d'EDC montrent, comme les patients SCZ présentant un émoussement affectif, une hyper activation limbique lors de la présentation de stimuli négatifs, et une hypo activation limbique lors de la présentation de stimuli positifs, mais contrairement aux patients souffrant de schizophrénie, ces altérations limbiques s'accompagnent d'une activation au niveau du cortex préfrontal, qui est corrélée négativement à l'activation de l'AMG.

### *c) Traitements pharmacologiques*

Chez les patients souffrant de SCZ, la classe du traitement neuroleptique administré semble avoir une influence sur les différences d'activation cérébrale comparativement aux SC au niveau limbique (AMG), au niveau du cortex cingulaire et au niveau du cortex préfrontal. En revanche, on n'a pas retrouvé de différence d'activation en fonction de la prise ou non d'un traitement ATD chez les patients souffrant d'EDC.

Au niveau limbique, l'étude de Surguladze (Surguladze et al., 2011), retrouvait une hypo activation de l'AMG gauche uniquement chez les patients SCZ bénéficiant d'un traitement neuroleptique à action prolongée de première génération, comparativement aux patients SCZ bénéficiant d'un traitement neuroleptique à action prolongée de seconde génération (AP2), et au groupe SC. Les patients SCZ bénéficiant d'un AP2, ne présentaient pas de différences significatives d'activation de l'AMG comparativement aux SC. Ces données rejoignent les résultats de plusieurs études (Abi-Dargham & Moore, 2003; Carboni et al., 2000), qui montrent que les neuroleptiques de seconde génération, contrairement aux neuroleptiques de première génération, régulariseraient la libération de dopamine au niveau de l'AMG.

Au niveau de l'ACC, l'étude de Pankow et coll. (Pankow et al., 2013), a montré que l'hypo activation de l'ACC était présente uniquement chez les patients ne bénéficiant pas de traitement neuroleptique. L'étude de Potvin et coll. (Potvin et al., 2015), retrouvait une augmentation de l'activation de l'ACC chez les patients souffrant de SCZ-R bénéficiant d'un traitement par CLOZAPINE seule, ou CLOZAPINE + autre neuroleptique. Cette étude (Potvin et al., 2015) n'a pas montré d'hyper activation de l'ACC chez les patients souffrant de SCZ non résistante au traitement, qui bénéficiaient d'un traitement par neuroleptique de seconde génération, autre que la CLOZAPINE.



Au niveau du cortex préfrontal, qui a un rôle majeur dans la planification, l'exécution et le contrôle inhibiteur des actions, surtout pour les actions déclenchées par des émotions, le VMPFC montrait une hyper activation dans une étude (Surguladze et al., 2011), uniquement chez les patients bénéficiant d'un neuroleptique à action prolongée de première génération (AP1), comparativement au groupe bénéficiant d'un traitement neuroleptique de seconde génération et aux SC. Chez les patients SCZ qui bénéficiaient d'un neuroleptique à action prolongée de seconde génération (AP2), on n'a pas retrouvé de différence significative d'activation du VMPFC, comparativement aux SC.

Parmi les études que nous avons incluses, on n'a pas retrouvé de différence de connectivité fonctionnelle, en fonction du traitement pharmacologique dont bénéficiaient les patients souffrant de SCZ ou d'EDC.

Ces différents résultats soulèvent des interrogations quant à l'impact du traitement, notamment du traitement par neuroleptique de seconde génération sur la modification de l'activation cérébrale au niveau de régions impliquées dans la régulation émotionnelle : l'ACC, l'AMG et le cortex préfrontal, chez les patients souffrant de SCZ. Il semblerait que les traitements par neuroleptique de seconde génération, permettraient une amélioration de la régulation émotionnelle chez les patients souffrant de schizophrénie, contrairement aux neuroleptiques de première génération.

#### *d) Sévérité des symptômes*

La sévérité de la symptomatologie négative et plus particulièrement de l'émoussement affectif apparaît comme un facteur influençant les différences d'activation cérébrale chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC. En effet, des différences d'activation ont été mises en évidence au niveau de l'amygdale,

de l'ACC, de l'IFG, et du gyrus supra marginal, chez les patients présentant un émoussement affectif important comparativement aux patients souffrant de schizophrénie sans émoussement affectif et aux SC. On a également retrouvé des différences d'activation entre les patients souffrant d'EDC et les SC, en fonction de la sévérité de l'épisode dépressif au niveau de l'ACC.

Au niveau limbique et para limbique: l'AMG, l'hippocampe et le gyrus para hippocampique, sont trois régions qui montraient une hypo activation dans la majorité des études explorant l'activation cérébrale, chez les patients souffrant de SCZ avec une symptomatologie négative modérée, comparativement aux SC (Gur et al., 2007; Gur et al., 2002; Ji et al., 2015; Lo Bianco et al., 2013; Mier et al., 2014; Pinkham et al., 2011; Salgado-Pineda et al., 2010; Suslow et al., 2013).

A contrario, plusieurs études (Blasi et al., 2009; Lepage et al., 2011; Pankow et al., 2013; Rădulescu et al., 2009), dans lesquelles les patients inclus présentaient des scores élevés à la PANSS négative (25.7 pour l'étude de Blasi et coll, 24.4 dans l'étude de Pankow et coll., 26.4 pour l'étude de Rădulescu et coll.) ou à la SANS globale (15.6 dans l'étude de Lepage et coll.), ont montrées une augmentation de l'activation de l'AMG chez les patients souffrant de SCZ comparativement aux SC, lors de la présentation d'un stimulus négatif ou mixte (positif+négatif).

Deux études (Gur et al., 2007; Lepage et al., 2011) précisait que cette hyper activation du système limbique (AMG et gyrus para hippocampique), était corrélée positivement à la sévérité de l'émoussement affectif chez les patients souffrant de SCZ (mesuré avec la SANS), lors de la présentation d'un stimulus négatif ou mixte (positif+négatif).

Les études ayant utilisé un stimulus positif (Pankow et al., 2013; Rahm et al., 2015) ont, au contraire, montré une hypo activation de l'AMG gauche chez les patients souffrant de SCZ avec une symptomatologie négative sévère (Pankow et al., 2013), comparativement aux SC, et l'étude de Rahm et coll. (Rahm et al., 2015) précisait que

la sévérité de l'émoussement affectif était corrélée négativement à l'activation de l'AMG (mesuré avec l'item N1 de la PANSS).

Au niveau limbique, les patients SCZ présentant une symptomatologie négative sévère et un émoussement affectif, présentaient donc des altérations d'activation cérébrale différentes, qui étaient variables en fonction de la valence émotionnelle présentée (hyper activation de l'AMG lors de la présentation d'un stimulus négatif, hypo activation de l'AMG lors de la présentation d'un stimulus positif) comparativement aux patients souffrant de SCZ avec une symptomatologie négative modérée et sans émoussement affectif. La sévérité des symptômes négatifs, dans la schizophrénie et plus particulièrement de l'émoussement affectif entraînerait une hyper sensibilité limbique aux stimuli négatifs, et une hypo sensibilité limbique aux stimuli positifs.

Concernant l'activation de l'ACC chez les patients souffrant de SCZ, deux études ont retrouvé une hypo activation de cette région dans une population de patients souffrant d'une symptomatologie négative sévère (PANSS neg=24.4) (Pankow et al., 2013) ou un émoussement affectif important (Lepage et al., 2011). Une étude (Nelson et al., 2015), n'a pas montré de différence d'activation de l'ACC entre les patients présentant une symptomatologie négative modérée (PANSS<19) et le groupe SC. On peut donc se questionner concernant l'influence de la symptomatologie négative et plus particulièrement de l'émoussement affectif, sur la diminution de l'activation de l'ACC.

Plusieurs études (Gur et al., 2007; Ji et al., 2015; Mier et al., 2014; Pinkham et al., 2011), ayant inclus des patients présentant une symptomatologie négative d'intensité modérée ont montré que l'activation de l'IFG était diminuée chez les patients souffrant de schizophrénie comparativement aux SC. L'étude de Lepage (Lepage et al., 2011) a au contraire mis en évidence une hyper activation au niveau de cette région chez les patients présentant un émoussement affectif important et que

cette hyper activation était corrélée positivement à la sévérité de l'émoussement affectif (mesuré avec la SANS).

Les régions impliquées dans le traitement visuel des stimuli (cuneus, régions corticales postérieures, gyrus fusiforme et gyrus supra marginal, gyrus lingual) montraient une hypo activation chez les patients souffrant de SCZ, comparativement aux SC. L'étude de Lepage (Lepage et al., 2011) précisait que l'hypo activation du gyrus supra marginal était corrélée positivement à la sévérité de l'émoussement affectif.

Les patients souffrant de schizophrénie avec un émoussement affectif, présenteraient donc, comparativement aux patients souffrant de schizophrénie sans émoussement affectif, des altérations fonctionnelles différentes au niveau des régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle : AMG, ACC, IFG et le traitement des informations visuelles : gyrus supra marginal. Le défaut de régulation émotionnel à l'origine de l'émoussement affectif, semble s'expliquer par des altérations fonctionnelles au niveau limbique. Ce symptôme serait en lien avec une hyper activation de l'AMG lors de la présentation d'un stimulus négatif et une hypo activation de l'AMG lors de la présentation d'un stimulus positif. Ce symptôme serait également en lien avec une hyper activation de l'IFG, qui est une structure participant à l'inhibition et à la modification des réponses comportementales lors de la régulation émotionnelle, ce qui pourrait expliquer le défaut d'expression faciale, verbale et corporelle, qui définit l'émoussement affectif.

Chez les patients souffrant d'EDC, la sévérité de la symptomatologie dépressive semble influencer sur les différences d'activation cérébrale chez les patients souffrant d'EDC comparativement aux SC. L'ACC montrait une hyper activation chez les patients souffrant d'un EDC d'intensité sévère (HDRS>27 ou MADRS>19) comparativement au groupe SC (Frodl et al., 2015; Grimm et al., 2009; Groves et al.,

2018), contrairement aux patients souffrant d'un EDC d'intensité modéré, où l'ACC montrait une hypo activation comparativement aux SC (Korgaonkar et al., 2013; Lee et al., 2008; Mel'nikov et al., 2018).

Parmi les études que nous avons incluses, aucune différence de connectivité fonctionnelle n'a été mise en évidence en fonction de la sévérité des symptômes présentés par les patients souffrant de SCZ ou les patients souffrant d'EDC.

## **V. Conclusion**

On a donc pu mettre en évidence, que les patients souffrant de SCZ et les patients souffrant d'EDC, présentaient des différences d'altérations fonctionnelles cérébrales en ce qui concerne la régulation émotionnelle des stimuli visuels, au niveau des régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle, ce qui vient confirmer notre première hypothèse. Dans la schizophrénie, les altérations au niveau des régions impliquées dans la régulation émotionnelle et le traitement des stimuli visuels, semblent varier en fonction de facteurs inhérents à la maladie : la sévérité des symptômes négatifs et de l'éroussement affectif, mais également en fonction de facteurs extrinsèques : le type de traitement pharmacologique (neuroleptique typique ou atypique) dans la schizophrénie. De plus, les altérations fonctionnelles au niveau des régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle, sont indépendantes du type de régulation demandé, contrairement à l'épisode dépressif caractérisé. En effet, dans l'EDC, les variations des altérations fonctionnelles des régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle, dépendent de facteurs externes : du type de régulation ou de valence émotionnelle, et non de la posologie ou du type de traitement anti dépresseur.

Les altérations fonctionnelles du cortex orbito-frontal, semblent être particulièrement impliquées dans le défaut de régulation émotionnelle dans l'épisode dépressif caractérisé, alors que les altérations fonctionnelles au niveau de cette région

ne semblent pas être impliquées dans le défaut de régulation émotionnelle dans la schizophrénie.

Dans la schizophrénie, les symptômes négatifs, et plus particulièrement l'émoussement affectif, semblent être en lien avec des altérations d'activation cérébrale spécifiques lors de la régulation émotionnelle, au niveau de l'amygdale et au niveau corticale (au niveau de l'ACC, de l'IFG et du gyrus supra marginal), ce qui vient confirmer notre seconde hypothèse.

Dans l'optique de réaliser de futurs travaux autour de l'émoussement affectif dans l'EDC et la SCZ, pour pouvoir comparer les bases neurofonctionnelles de ce symptôme dans ces deux pathologies, il faudrait sélectionner des études ayant précisé la présence de ce symptôme dans la population de patients inclus, ce qui n'était pas le cas dans les études que nous avons sélectionnées pour l'EDC.

## **Bibliographie**

- Abi-Dargham, A., & Moore, H. (2003). Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 9(5), 404-416. <https://doi.org/10.1177/1073858403252674>
- Aleman, A., & Kahn, R. (2005). Strange feelings: Do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*, S030100820500167X. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.11.005>
- Allan, E. R., Sison, C. E., Alpert, M., Connolly, B., & Crichton, J. (1998). The relationship between negative symptoms of schizophrenia and extrapyramidal side effects with haloperidol and olanzapine. *Psychopharmacology Bulletin*, 34(1), 71-74.
- Alpert, M., Rosenberg, S. D., Pouget, E. R., & Shaw, R. J. (2000). Prosody and lexical accuracy in flat affect schizophrenia. *Psychiatry Research*, 97(2-3), 107-118.
- American Psychiatric Association. (2015). *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (5e édition). Elsevier Masson.
- Amting, J. M., Greening, S. G., & Mitchell, D. G. V. (2010). Multiple Mechanisms of Consciousness: The Neural Correlates of Emotional Awareness. *The Journal of Neuroscience*, 30(30), 10039-10047. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6434-09.2010>
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., & O'Leary, D. S. (1998). « Cognitive dysmetria » as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24(2), 203-218. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321>
- Anticevic, A., Van Snellenberg, J. X., Cohen, R. E., Repovs, G., Dowd, E. C., & Barch, D. M. (2012). Amygdala Recruitment in Schizophrenia in Response to Aversive Emotional Material: A Meta-analysis of Neuroimaging Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 608-621. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq131>

- Archer, J., Hay, D. C., & Young, A. W. (1992). Face processing in psychiatric conditions. *British Journal of Clinical Psychology*, 31(1), 45-61.  
<https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1992.tb00967.x>
- Arnone, D., McKie, S., Elliott, R., Thomas, E. J., Downey, D., Juhasz, G., ... Anderson, I. M. (2012). Increased Amygdala Responses to Sad But Not Fearful Faces in Major Depression: Relation to Mood State and Pharmacological Treatment. *American Journal of Psychiatry*, 169(8), 841-850.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11121774>
- 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.
- Berenbaum, H., & Oltmanns, T. F. (1992). Emotional Experience and Expression in Schizophrenia and Depression. *Journal of abnormal psychology*, 101(1), 37-44.
- Blanchard, J. J., & Cohen, A. S. (2006). The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 238-245.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbj013>
- Blanchard, J. J., Horan, W. P., & Collins, L. M. (2005). Examining the latent structure of negative symptoms: Is there a distinct subtype of negative symptom schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 77(2-3), 151-165.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.03.022>
- Blasi, G., Popolizio, T., Taurisano, P., Caforio, G., Romano, R., Di Giorgio, A., ... Bertolino, A. (2009). Changes in prefrontal and amygdala activity during olanzapine treatment in schizophrenia. *Psychiatry research*, 173(1), 31-38.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2008.09.001>
- Briceño, E. M., Rapport, L. J., Kassel, M. T., Bieliauskas, L. A., Zubieta, J.-K., Weisenbach, S. L., & Langenecker, S. A. (2015). Age and gender modulate the neural circuitry supporting facial emotion processing in adults with major depressive disorder.



*The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 23(3), 304-313.

<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.05.007>

Briceño, E. M., Weisenbach, S. L., Rapport, L. J., Hazlett, K. E., Bieliauskas, L. A., Haase, B. D., ... Langenecker, S. A. (2013). Shifted Inferior Frontal Laterality in Women with Major Depressive Disorder is Related to Emotion Processing Deficits.

*Psychological medicine*, 43(7), 1433-1445.

<https://doi.org/10.1017/S0033291712002176>

Carballedo, A., Scheuerecker, J., Meisenzahl, E., Schoepf, V., Bokde, A., Möller, H.-J., ... Frodl, T. (2011). Functional connectivity of emotional processing in depression.

*Journal of Affective Disorders*, 134(1-3), 272-279.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.021>

Carboni, E., Rolando, M. T., Silvagni, A., & Di Chiara, G. (2000). Increase of dialysate dopamine in the bed nucleus of stria terminalis by clozapine and related neuroleptics.

*Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 140-147. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00085-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00085-8)

Carpenter, W. T., Heinrichs, D. W., & Wagman, A. M. (1988). Deficit and nondescript forms of schizophrenia: The concept. *The American Journal of Psychiatry*, 145(5), 578-583.

<https://doi.org/10.1176/ajp.145.5.578>

Carpenter, William T. (2004). Clinical constructs and therapeutic discovery. *Schizophrenia Research*, 72(1), 69-73. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.003>

Crow, T. J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *British Medical Journal*, 280(6207), 66-68.

Cummins, N., Scherer, S., Krajewski, J., Schnieder, S., Epps, J., & Quatieri, T. F. (2015). A review of depression and suicide risk assessment using speech analysis.

*Speech Communication*, 71, 10-49. <https://doi.org/10.1016/j.specom.2015.03.004>

de Almeida, J. R. C., Kronhaus, D. M., Sibille, E. L., Langenecker, S. A., Versace, A., LaBarbara, E. J., & Phillips, M. L. (2011). Abnormal Left-Sided Orbitomedial Prefrontal Cortical–Amygdala Connectivity during Happy and Fear Face Processing : A Potential Neural Mechanism of Female MDD. *Frontiers in Psychiatry*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00069>

Dollfus, S., & Lyne, J. (2016). Negative symptoms : History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.024>

Drevets, W. C. (2007, décembre 1). Orbitofrontal Cortex Function and Structure in Depression. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.029>

Eisenberg, D. P., Aniskin, D. B., White, L., Stein, J. A., Harvey, P. D., & Galynker, I. I. (2009). Structural Differences within Negative and Depressive Syndrome Dimensions in Schizophrenia, Organic Brain Disease, and Major Depression : A Confirmatory Factor Analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Psychopathology*, 42(4), 242-248. <https://doi.org/10.1159/000218522>

Fahim, C., Stip, E., Mancini-Marie, A., Mensour, B., Boulay, L. J., Leroux, J.-M., ... Beauregard, M. (2005). Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect : An fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 140(1), 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2005.06.003>

Frodl, T., Bokde, A. L. W., Scheuerecker, J., Lisiecka, D., Schoepf, V., Hampel, H., ... Meisenzahl, E. (2010). Functional Connectivity Bias of the Orbitofrontal Cortex in Drug-Free Patients with Major Depression. *Biological Psychiatry*, 67(2), 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.022>

Frodl, T., Szyf, M., Carballedo, A., Ly, V., Dymov, S., Vaisheva, F., ... Booij, L. (2015). DNA methylation of the serotonin transporter gene (SLC6A4) is associated with brain function involved in processing emotional stimuli. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 40(5), 296-305. <https://doi.org/10.1503/jpn.140180>

Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., Suckling, J., Kim, J., Cleare, A. J., ... Bullmore, E. T. (2007). Neural Responses to Happy Facial Expressions in Major Depression Following Antidepressant Treatment. *American Journal of Psychiatry*, *164*(4), 599-607. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.4.599>

Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Cleare, A. J., Scott, J., Mitterschiffthaler, M. T., Walsh, N. D., ... Murray, R. M. (2008). Neural Responses to Sad Facial Expressions in Major Depression Following Cognitive Behavioral Therapy. *Biological Psychiatry*, *64*(6), 505-512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.033>

Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., & McGuire, P. (2015). Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(4), 892-899. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu170>

Gaebel, W., & Wolwer, W. (2004). Facial expressivity in the course of schizophrenia and depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *254*(5). <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0510-5>

Galderisi, S., Merlotti, E., & Mucci, A. (2015). Neurobiological background of negative symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *265*(7), 543-558. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0590-4>

Goghari, V. M., Sanford, N., Spilka, M. J., & Woodward, T. S. (2017). Task-Related Functional Connectivity Analysis of Emotion Discrimination in a Family Study of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *43*(6), 1348-1362. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx004>

Górecka, J. E., & Czernikiewicz, A. (2004). [The relationship between quality of life of schizophrenic patients and clinical parameters of psychosis]. *Wiadomości Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, *57*(9-10), 408-412.

Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Birmphohl, F., Walter, M., ... Northoff, G. (2009). Altered Negative BOLD Responses in the Default-Mode Network

during Emotion Processing in Depressed Subjects. *Neuropsychopharmacology*, 34(4), 932-943. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.81>

Grotegerd, D., Stuhmann, A., Kugel, H., Schmidt, S., Redlich, R., Zwanzger, P., ... Dannlowski, U. (2014). Amygdala excitability to subliminally presented emotional faces distinguishes unipolar and bipolar depression: An fMRI and pattern classification study: An fMRI and Pattern Classification Study. *Human Brain Mapping*, 35(7), 2995-3007. <https://doi.org/10.1002/hbm.22380>

Groves, S. J., Pitcher, T. L., Melzer, T. R., Jordan, J., Carter, J. D., Malhi, G. S., ... Porter, R. J. (2018). Brain activation during processing of genuine facial emotion in depression: Preliminary findings. *Journal of Affective Disorders*, 225, 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.049>

Gur, R. C., Sara, R., Hagendoorn, M., Marom, O., Hughett, P., Macy, L., ... Gur, R. E. (2002). A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. *Journal of Neuroscience Methods*, 115(2), 137-143. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(02\)00006-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(02)00006-7)

Gur, R. E., Loughhead, J., Kohler, C. G., Elliott, M. A., Lesko, K., Ruparel, K., ... Gur, R. C. (2007). Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(12), 1356-1366. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.12.1356>

Gur, Raquel E, Kohler, C. G., Ragland, J. D., Siegel, S. J., Lesko, K., Bilker, W. B., & Gur, R. C. (2006). Flat Affect in Schizophrenia: Relation to Emotion Processing and Neurocognitive Measures. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 279-287. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj041>

Gur, Raquel E., McGrath, C., Chan, R. M., Schroeder, L., Turner, T., Turetsky, B. I., ... Gur, R. C. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 159(12), 1992-1999. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.1992>

Gyurak, A., Gross, J. J., & Etkin, A. (2011). Explicit and Implicit Emotion Regulation : A Dual-Process Framework. *Cognition & emotion*, 25(3), 400-412. <https://doi.org/10.1080/02699931.2010.544160>

Hägele, C., Friedel, E., Schlagenhaut, F., Sterzer, P., Beck, A., Bermpohl, F., ... Heinz, A. (2016). Affective responses across psychiatric disorders—A dimensional approach. *Neuroscience Letters*, 623, 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.037>

Harrow, M., Yonan, C. A., Sands, J. R., & Marengo, J. (1994). Depression in Schizophrenia : Are Neuroleptics, Akinesia, or Anhedonia Involved? *Schizophrenia Bulletin*, 20(2), 327-338. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.2.327>

Jaworska, N., Yang, X.-R., Knott, V., & MacQueen, G. (2015). A review of fMRI studies during visual emotive processing in major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(7), 448-471. <https://doi.org/10.3109/15622975.2014.885659>

Ji, E., Weickert, C. S., Lenroot, R., Catts, S. V., Vercammen, A., White, C., ... Weickert, T. W. (2015). Endogenous testosterone levels are associated with neural activity in men with schizophrenia during facial emotion processing. *Behavioural Brain Research*, 286, 338-346. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.03.020>

Kanske, P., Heissler, J., Schönfelder, S., Bongers, A., & Wessa, M. (2011). How to Regulate Emotion? Neural Networks for Reappraisal and Distraction. *Cerebral Cortex*, 21(6), 1379-1388. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq216>

Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, W. T., & Marder, S. R. (2006). The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 214-219. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj053>

Kirkpatrick, Brian, Fenton, W. S., Carpenter, W. T., & Marder, S. R. (2006). The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 214-219. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj053>

Kohler, C. G., Bilker, W., Hagendoorn, M., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2000). Emotion recognition deficit in schizophrenia : Association with symptomatology and cognition. *Biological Psychiatry*, *48*(2), 127-136. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00847-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00847-7)

Kompos, K., Hugdahl, K., Ohman, A., Marklund, P., & Nyberg, L. (2009). Distinct control networks for cognition and emotion in the prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, *467*(2), 76-80.

Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Etkin, A., Koslow, S. H., & Williams, L. M. (2013). Using Standardized fMRI Protocols to Identify Patterns of Prefrontal Circuit Dysregulation that are Common and Specific to Cognitive and Emotional Tasks in Major Depressive Disorder: First Wave Results from the iSPOT-D Study. *Neuropsychopharmacology*, *38*(5), 863-871. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.252>

Kubota, M., Miyata, J., Sasamoto, A., Sugihara, G., Yoshida, H., Kawada, R., ... Murai, T. (2013). Thalamocortical Disconnection in the Orbitofrontal Region Associated With Cortical Thinning in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, *70*(1), 12-21. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.1023>

Larquet, M., Coricelli, G., Opolczynski, G., & Thibaut, F. (2010). Impaired decision making in schizophrenia and orbitofrontal cortex lesion patients. *Schizophrenia Research*, *116*(2-3), 266-273. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.11.010>

Lee, B.-T., Seok, J.-H., Lee, B.-C., Cho, S. W., Yoon, B.-J., Lee, K.-U., ... Ham, B.-J. (2008). Neural correlates of affective processing in response to sad and angry facial stimuli in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *32*(3), 778-785. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.12.009>

Lepage, M., Sergerie, K., Benoit, A., Czechowska, Y., Dickie, E., & Armony, J. L. (2011). Emotional face processing and flat affect in schizophrenia : Functional and structural neural correlates. *Psychological Medicine*, *41*(9), 1833-1844. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000031>

- Li, Hui-jie, Chan, R. C. K., Gong, Q., Liu, Y., Liu, S., Shum, D., & Ma, Z. (2012). Facial emotion processing in patients with schizophrenia and their non-psychotic siblings : A functional magnetic resonance imaging study. *Schizophrenia Research*, 134(2-3), 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.10.019>
- Li, Huijie, Chan, R. C. K., McAlonan, G. M., & Gong, Q. (2010). Facial Emotion Processing in Schizophrenia : A Meta-analysis of Functional Neuroimaging Data. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 1029-1039. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn190>
- Li, J., Kale Edmiston, E., Tang, Y., Fan, G., Xu, K., Wang, F., & Xu, J. (2018). Shared facial emotion processing functional network findings in medication-naïve major depressive disorder and healthy individuals : Detection by sICA. *BMC Psychiatry*, 18. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1631-0>
- Li, T., Wang, Q., Zhang, J., Rolls, E. T., Yang, W., Palaniyappan, L., ... Feng, J. (2017). Brain-Wide Analysis of Functional Connectivity in First-Episode and Chronic Stages of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 436-448. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw099>
- Lisiecka, D. M., Carballedo, A., Fagan, A. J., Ferguson, Y., Meaney, J., & Frodl, T. (2013). Recruitment of the left hemispheric emotional attention neural network in risk for and protection from depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 38(2), 117-128. <https://doi.org/10.1503/jpn.110188>
- Lo Bianco, L., Blasi, G., Taurisano, P., Di Giorgio, A., Ferrante, F., Ursini, G., ... Bertolino, A. (2013). Interaction between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and genetic vulnerability to schizophrenia during explicit processing of aversive facial stimuli. *Psychological Medicine*, 43(02), 279-292. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001134>
- Malaspina, D., Goetz, R., Keller, A., Messinger, J. W., Bruder, G., Goetz, D., ... Antonius, D. (2012). Olfactory Processing, Sex Effects and Heterogeneity in

Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 135(1-3), 144-151.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.025>

Marder, S. R., & Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*, 16(1), 14-24.  
<https://doi.org/10.1002/wps.20385>

McRae, K., Hughes, B., Chopra, S., Gabrieli, J. D. E., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. (2010). The Neural Bases of Distraction and Reappraisal. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(2), 248-262. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21243>

Mel'nikov, M. E., Petrovskii, E. D., Bezmaternykh, D. D., Kozlova, L. I., Shtark, M. B., Savelov, A. A., ... Natarova, K. A. (2018). fMRI Response of Parietal Brain Areas to Sad Facial Stimuli in Mild Depression. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 165(6), 741-745. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4255-y>

Micallef, J., Fakra, E., & Blin, O. (2006). Intérêt des antidépresseurs chez le patient schizophrène présentant un syndrome dépressif. *L'Encéphale*, 32(2), 263-269.  
[https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(06\)76153-X](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(06)76153-X)

Mier, D., Lis, S., Zygodnik, K., Sauer, C., Ulferts, J., Gallhofer, B., & Kirsch, P. (2014). Evidence for altered amygdala activation in schizophrenia in an adaptive emotion recognition task. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 221(3), 195-203.  
<https://doi.org/10.1016/j.pychresns.2013.12.001>

Mukherjee, P., Whalley, H. C., McKirdy, J. W., McIntosh, A. M., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., & Hall, J. (2012). Lower effective connectivity between amygdala and parietal regions in response to fearful faces in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 134(2-3), 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.033>

Murphy, D., & Cutting, J. (1990). Prosodic comprehension and expression in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53(9), 727-730.

Nakamura, M., Nestor, P. G., Levitt, J. J., Cohen, A. S., Kawashima, T., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2008). Orbitofrontal volume deficit in schizophrenia and thought



- disorder. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 1), 180-195.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awm265>
- Nelson, B. D., Bjorkquist, O. A., Olsen, E. K., & Herbener, E. S. (2015). Schizophrenia Symptom and Functional Correlates of Anterior Cingulate Cortex Activation to Emotion Stimuli: An fMRI Investigation. *Psychiatry research*, 234(3), 285-291.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.11.001>
- Pankow, A., Friedel, E., Sterzer, P., Seiferth, N., Walter, H., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2013). Altered amygdala activation in schizophrenia patients during emotion processing. *Schizophrenia Research*, 150(1), 101-106.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.015>
- Phillips, M., Ladouceur, C., & Drevets, W. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation : Implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 13(9), 829-857.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2008.65>
- Pinkham, A. E., Loughhead, J., Ruparel, K., Overton, E., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2011). Abnormal Modulation of Amygdala Activity in Schizophrenia in Response to Direct- and Averted-Gaze Threat-Related Facial Expressions. *American Journal of Psychiatry*, 168(3), 293-301. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060832>
- Potvin, S., Lungu, O., Tikász, A., & Mendrek, A. (2017). Abnormal effective fronto- limbic connectivity during emotion processing in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 72, 1-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.08.004>
- Potvin, S., Tikász, A., Lungu, O., Dumais, A., Stip, E., & Mendrek, A. (2015). Emotion processing in treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine : An fMRI study. *Schizophrenia Research*, 168(1-2), 377-380.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.046>

Rabinowitz, J., Levine, S. Z., Garibaldi, G., Bugarski-Kirola, D., Berardo, C. G., & Kapur, S. (2012). Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of CATIE data. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 147-150. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.015>

Rădulescu, A. R., & Mujica-Parodi, L. R. (2009). A principal component network analysis of prefrontal-limbic fMRI time series in schizophrenia patients and healthy controls. *Psychiatry research*, 174(3), 184-194. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.04.017>

Rahm, C., Liberg, B., Reckless, G., Ousdal, O., Melle, I., Andreassen, O. A., & Agartz, I. (2015). Negative symptoms in schizophrenia show association with amygdala volumes and neural activation during affective processing. *Acta Neuropsychiatrica*, 27(04), 213-220. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.11>

Salgado-Pineda, P., Fakra, E., Delaveau, P., Hariri, A. R., & Blin, O. (2010). Differential patterns of initial and sustained responses in amygdala and cortical regions to emotional stimuli in schizophrenia patients and healthy participants. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 35(1), 41-48. <https://doi.org/10.1503/jpn.090017>

Sethu, V., Epps, J., & Ambikairajah, E. (2015). Speech Based Emotion Recognition. In T. Ogunfunmi, R. Togneri, & M. (Sim) Narasimha (Éd.), *Speech and Audio Processing for Coding, Enhancement and Recognition* (p. 197-228). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1456-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1456-2_7)

Shaw, R. J., Dong, M., Lim, K. O., Faustman, W. O., Pouget, E. R., & Alpert, M. (1999). The relationship between affect expression and affect recognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 37(3), 245-250. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00172-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00172-8)

Spilka, M. J., Arnold, A. E., & Goghari, V. M. (2015). Functional activation abnormalities during facial emotion perception in schizophrenia patients and nonpsychotic relatives.

*Schizophrenia Research*, 168(1-2), 330-337.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.012>

Strauss, G. P., & Cohen, A. S. (2017). A Transdiagnostic Review of Negative Symptom Phenomenology and Etiology. *Schizophrenia Bulletin*, 43(4), 712-719.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbx066>

Strauss, G. P., Hong, L. E., Gold, J. M., Buchanan, R. W., McMahon, R. P., Keller, W. R., ... Kirkpatrick, B. (2012). FACTOR STRUCTURE OF THE BRIEF NEGATIVE SYMPTOM SCALE. *Schizophrenia research*, 142(1-3), 96-98.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.09.007>

Strauss, J. S., Carpenter, W. T., & Bartko, J. J. (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia Bulletin*, (11), 61-69.

Stuhrmann, A., Dohm, K., Kugel, H., Zwanzger, P., Redlich, R., Grotegerd, D., ... Dannlowski, U. (2013). Mood-congruent amygdala responses to subliminally presented facial expressions in major depression: Associations with anhedonia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 38(4), 249-258.

<https://doi.org/10.1503/jpn.120060>

Surguladze, S. A., Chu, E. M., Marshall, N., Evans, A., Anilkumar, A. P., Timehin, C., ... David, A. S. (2011). Emotion processing in schizophrenia: fMRI study of patients treated with risperidone long-acting injections or conventional depot medication. *Journal of Psychopharmacology*, 25(6), 722-733.

<https://doi.org/10.1177/02698811110363316>

Surguladze, S. A., El-Hage, W., Dalgleish, T., Radua, J., Gohier, B., & Phillips, M. L. (2010). Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of psychiatric research*, 44(14), 894-902. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.02.010>

Suslow, T., Konrad, C., Kugel, H., Rumstadt, D., Zwitserlood, P., Schöning, S., ... Dannlowski, U. (2010). Automatic Mood-Congruent Amygdala Responses to Masked Facial Expressions in Major Depression. *Biological Psychiatry*, *67*(2), 155-160. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.023>

Suslow, T., Lindner, C., Dannlowski, U., Walhöfer, K., Rödiger, M., Maisch, B., ... Kugel, H. (2013). Automatic amygdala response to facial expression in schizophrenia : Initial hyperresponsivity followed by hyporesponsivity. *BMC Neuroscience*, *14*, 140. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-140>

Swart, M., Liemburg, E. J., Kortekaas, R., Wiersma, D., Bruggeman, R., & Aleman, A. (2013). Normal brain activation in schizophrenia patients during associative emotional learning. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *214*(3), 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.08.008>

Szabó, Á. G., Farkas, K., Marosi, C., Kozák, L. R., Rudas, G., Réthelyi, J., & Csukly, G. (2017). Impaired mixed emotion processing in the right ventrolateral prefrontal cortex in schizophrenia : An fMRI study. *BMC Psychiatry*, *17*. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1558-x>

Taylor, S. F., Kang, J., Brege, I. S., Tso, I. F., Hosanagar, A., & Johnson, T. D. (2012). Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies of Emotion Perception and Experience in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *71*(2), 136-145. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.007>

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. *American Journal of Psychiatry*, *162*(1), 92-101. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.92>

Turchi, F., Cuomo, A., Amodeo, G., Favaretto, E., Righini, S., Mellina, E., ... Fagiolini, A. (2017). La cognizione sociale nel disturbo depressivo maggiore : Una rassegna sulle basi neurali. *Rivista di Psichiatria*, *52*(4), 137-149.

- Ventura, J., Wood, R. C., Jimenez, A. M., & Helleman, G. S. (2013). Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: Meta-analytic findings. *Schizophrenia Research*, 151(1), 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.015>
- Waltz, J. A., & Gold, J. M. (2007). Probabilistic reversal learning impairments in schizophrenia: Further evidence of orbitofrontal dysfunction. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 296-303. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.010>
- Widakowich, C., Van Wettere, L., Jurysta, F., Linkowski, P., & Hubain, P. (2013). L'approche dimensionnelle versus l'approche catégorielle dans le diagnostic psychiatrique: Aspects historiques et épistémologiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 171(5), 300-305. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2012.03.013>
- Zheng, C., Quan, M., & Zhang, T. (2012). Decreased thalamo-cortical connectivity by alteration of neural information flow in theta oscillation in depression-model rats. *Journal of Computational Neuroscience*, 33(3), 547-558. <https://doi.org/10.1007/s10827-012-0400-1>

## Annexes

### Annexe 1

Détail des différentes tâches de régulation émotionnelle utilisées dans les études sélectionnées :

#### ***Vision passive d'émotions faciales :***

Tache de perception émotionnelle simple : le sujet doit simplement regarder une série de visages exprimant des émotions positives, négatives ou neutres. (Korgaonkar et al., 2013; Lee et al., 2008; Rădulescu & Mujica-Parodi, 2009; Spilka et al., 2015)

#### ***Implicite :***

- *Subliminal Affective priming paradigm* (Grotegerd et al., 2014; Stuhmann et al., 2013; Suslow et al., 2010, 2013). Des visages exprimant la colère, la joie, et une expression neutre, sont présentés au sujet pendant 33ms (de façon subliminale), puis un visage neutre présenté pendant 400ms. Le sujet doit évaluer si le visage neutre exprime une émotion positive ou négative. Le paradigme est constitué de deux phases : 40 stimuli faciales dans la première phase, qui sont répété à l'identique dans une seconde phase.

- *Facial emotion perception task*: Des visages exprimant des émotions positives, négatives ou neutres sont présentées au sujet avec une tâche cognitive (reconnaissance de genre, âge, couleur de l'image) associée (Arnone et al., 2012; de Almeida et al., 2011; Frodl et al., 2010; Fu et al., 2008; Lepage et al., 2011; T. Li et al., 2017; Mel'nikov et al., 2018; Mukherjee et al., 2012; Surguladze et al., 2011)

- *Emotional picture perception task* : des images représentant différentes valences émotionnelles (positive, négatives et neutre) extraites de l'IAPS (international affective picture system) sont utilisées pour la stimulation. Les sujets ont pour instruction de presser un bouton lorsqu'ils voient une personne sur l'image. (Pankow et al., 2013; Potvin et al., 2017, 2015). Dans certaines études, l'image est

précédé d'un indice émotionnel, qui est de la même à la valence émotionnelles que l'image (Grimm et al., 2009; Hägele et al., 2016)

**Explicite :**

- *Faces Matching Task* : Le sujet doit sélectionner le visage, (un des deux visages qui sont présentés en bas de l'écran), qui exprime la même émotion que le visage « cible » (qui est présenté en haut de l'écran) (Blasi et al., 2009; Carballedo et al., 2011; Frodl et al., 2010; Rahm et al., 2015; Salgado-Pineda et al., 2010).

- *Associative emotional picture-word pairs task* : Des images négatives, positives, et neutre, extraites de l'IAPS (International Affective Picture System) sont présentées de manière simultanée avec un mot de la même valence émotionnelle. Le sujet a pour instruction de juger si l'image et le mot qui sont présentés expriment la même émotion (Swart et al., 2013).

- *Emotionnal face recognition task* : les participants doivent juger les visages qui leur sont présentés en : visage positif (bouton 1), négatif (bouton 2) (Groves et al., 2018; Gur et al., 2002; Gur et al., 2007; Ji et al., 2015; Li et al., 2012; Pinkham et al., 2011; Szabó et al., 2017), ou en les catégorisant par valence (joie, tristesse, colère, peur), en appuyant sur le bouton correspondant à la valence (Briceño et al., 2015, 2013; Mier et al., 2014).

- *Emotional picture-categorisation task* : les participants doivent catégoriser les images qui leur sont présentées (qui ont été extraites de l'International Affective Picture System (IAPS; Lang et al., 2008)), en image : positive (bouton 1), négative (bouton 2) ou neutre (bouton 3) (Lisiecka et al. 2013)

- *Emotional picture-rating task* : les participants cotent l'intensité de leur expérience émotionnelle; faible ou forte, au cours de la présentation d'une série d'images émotionnelles, en pressant sur le bouton correspondant (bouton 1: faible, bouton 2: forte) (Nelson et al., 2015).





« 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 : Delouche Camille

TITRE DE LA THESE : Altérations neurofonctionnelles sous-tendant la régulation émotionnelle, dans la schizophrénie et l'épisode dépressif caractérisé, lien avec l'émoussement affectif : revue systématique de la littérature des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS : Introduction: Notre l'hypothèse est qu'un corrélat neurofonctionnel distinct sous-tendrait un défaut de régulation émotionnelle dans la schizophrénie (SCZ) et l'épisode dépressif caractérisé (EDC). Nous avons réalisé une revue systématique des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), qui ont testés les mécanismes neurophysiologiques de la régulation émotionnelle dans la SCZ et l'EDC. Méthode: Nous avons effectué une recherche bibliographique dans PubMed, des études en IRMf s'intéressant à la régulation des stimuli émotionnels visuels, utilisant des tâches implicites ou explicites de régulation émotionnelle, à partir des mots clefs: "schizophrenia" "depressive disorder, major" "blunted affect" "emotion processing". Résultats: Les patients souffrant de SCZ, et d'EDC montraient des altérations d'activation cérébrale au niveau des régions impliquées dans la régulation émotionnelle et dans le traitement visuel de l'information. La connectivité fonctionnelle était altérée au niveau du réseau préfronto- limbique dans les deux populations. Discussion: Différents facteurs influençaient les altérations fonctionnelles entre les deux populations: la sévérité des symptômes négatifs dans la SCZ et des facteurs extrinsèques dans l'EDC. Dans la SCZ, l'émoussement affectif était corrélé à des altérations fonctionnelles spécifiques. Conclusion: Des altérations fonctionnelles différentes sous-tendent un défaut de régulation émotionnelle dans la SCZ et l'EDC.

MOTS CLES : Schizophrénie, Episode dépressif caractérisé, régulation émotionnelle

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Neurofunctional alterations in emotion processing, in schizophrenia and major depressive disorder, connection with blunted affect: a systematic review of functional neuroimaging studies

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS : Introduction: We hypothesize that different neural correlates underlie the emotional dysregulation in these two diseases. We made a systematic review with studies using functional magnetic resonance imaging (fMRI) that evaluated neuro correlates of emotional dysregulation in SCZ and MDD. Method: We searched on PubMed studies using fMRI interested in emotional regulation of visual stimuli, employing implicit or explicit regulation tasks, from this different keywords: "schizophrenia" "depressive disorder, major" "blunted affect" "emotion processing". Result: Patients with SCZ or MDD, showed different activation dysfunctions in cerebral regions involved in emotional regulation and visual stimuli processing. Functional connectivity was altered in prefronto- limbic network in both SCZ and MDD. Discussion: Different factors were influencing neurofunctional alterations between SCZ and MDD patients: negative symptoms severity in SCZ, and extrinsic factors in MDD. In SCZ, blunted affect was correlated to specific neurofunctional alteration. Conclusion: Different neurofunctional alterations underlie an emotional dysregulation in SCZ and MDD.

KEY WORDS : Schizophrenia, Major depressive disorder, Emotion processing