



**HAL**  
open science

# Caractérisation du traitement visuel des émotions chez les patients atteints de troubles bipolaire et schizophrénique : étude comportementale et étude pilote en imagerie fonctionnelle

Céline Villeneuve

## ► To cite this version:

Céline Villeneuve. Caractérisation du traitement visuel des émotions chez les patients atteints de troubles bipolaire et schizophrénique : étude comportementale et étude pilote en imagerie fonctionnelle. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-04380635

**HAL Id: dumas-04380635**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04380635v1>**

Submitted on 8 Jan 2024

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2020

**CARACTÉRISATION DU TRAITEMENT VISUEL DES ÉMOTIONS  
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES BIPOLAIRE ET  
SCHIZOPHRÉNIQUE**

Étude comportementale et étude pilote en imagerie fonctionnelle

**THESE**

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

**Madame Céline VILLENEUVE**

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTE DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le jeudi 10 septembre 2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Monsieur le Professeur BOUGEROL Thierry

Membres : Monsieur le Professeur POLOSAN Mircea (directeur de thèse)

Monsieur le Professeur KAHANE Philippe

Madame le Docteur CAMPAGNE Aurélie

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*





UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2020

**CARACTÉRISATION DU TRAITEMENT VISUEL DES ÉMOTIONS  
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLE BIPOLAIRE ET  
SCHIZOPHRÉNIQUE**

Étude comportementale et étude pilote en imagerie fonctionnelle

**THESE**

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

**Madame Céline VILLENEUVE**

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTE DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le jeudi 10 septembre 2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Monsieur le Professeur BOUGEROL Thierry

Membres : Monsieur le Professeur POLOSAN Mircea (directeur de thèse)

Monsieur le Professeur KAHANE Philippe

Madame le Docteur CAMPAGNE Aurélie

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie



CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUTI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale  
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

# Remerciements

---

*À Monsieur le Professeur Thierry BOUGEROL, merci de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse et de l'intérêt pour mon travail. Je souhaite également vous remercier pour votre implication aux côtés des internes de psychiatrie, pour la formation de chacun d'entre nous et votre disponibilité.*

*À Monsieur le Professeur Philippe KAHANE, pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse, pour l'attention que vous avez pu porter à mon travail et pour cette rencontre dans les locaux de neurologie où vous avez pris du temps pour me donner des informations sur le DIU de neurophysiologie qui demeure un projet pour moi, notamment dans l'idée de m'intéresser au neurofeedback ...*

*À Madame le Docteur Aurélie CAMPAGNE, pour m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse, pour le temps que tu as mis à ma disposition durant le master et même au-delà, pour ton aide malgré mes retards.*

*À Monsieur le Professeur Mircea POLOSAN, merci de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse, merci pour les échanges, pour ta bienveillance et également pour le travail des derniers instants, parce que ça reste pour moi celui qui est le plus efficient et le plus stimulant. Merci également pour les échanges.*

*À ma chère famille, parents d'abord, merci à tous les deux, pour l'aide et le soutien sur chacun de mes travaux, toujours à la dernière minute et dans l'extrême urgence parce que sans ça, la relecture et Zotéro seraient moins stimulants évidemment ! Promis l'an prochain, je ne fais pas de formation ! (enfin théoriquement ... je ne sais pas trop finalement, il y en aura peut-être une ou deux, ... comme toujours). A vous deux pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui, merci aussi pour votre présence constante pour m'emmener voir Scotty ou autre et même lors de mes déménagements : si je compte bien ça fait 9 en 4 ans d'internat, je sais que vous avez particulièrement aimé que je puisse visiter la région à de multiples reprises du nord au sud et du sud au nord, courage il ne devrait en rester plus que deux !! Merci pour tout. A Paul et Elodie, mes deux aînés, les partages sont différents mais tout aussi passionnants, merci pour le chemin tracé depuis ma naissance, pour ta présence sans faille Elodie durant cette satanée PACES et*

*pour je l'espère de futures aventures d'ici et d'ailleurs à vos côtés. J'apprécie par ce moment, me rendre compte de la chance que j'ai de vous avoir tous dans ma vie.*

*À toute la famille, à Mamyline pour ta douce et bienveillante présence, pour ton soutien inestimable, à tata Lydie devenue « Mémé » pour ton courage et ta détermination, à Claire et Hélène pour les jeux d'enfants et le plaisir des retrouvailles, je vous souhaite le meilleur avec vos petits et grands hommes qui grandissent bien trop vite, à l'enfant qu'a été Anatoly.*

*À Scotty, aussi dit « l'homme de ma vie », parti trop tôt vers un paradis lointain. A jamais dans mon cœur et mes pensées, gros poney.*

*À Marie et Caro, amies de la première heure ; d'aussi loin que je m'en souviens, vous avez toujours été là, à nos fou-rires d'enfance, nos bêtises d'ado, notre entrée dans la vie active et surtout à la suite. Merci pour chacun des moments passés à vos côtés, à cheval ou non, et pour chacune des retrouvailles d'un côté ou l'autre de la France.*

*Aux amis lycéens Pauline, Nadia, Sébastien, si les Jungle Cop's ont changé, un groupe d'irréductibles persistent encore et je l'espère pour longtemps.*

*À Alex, notre amitié va prendre dix ans dans quelques jours ... Les moments avec toi n'ont pas de prix et Limoges a bien de la chance de te compter parmi sa communauté médicale !*

*À la meilleure promotion de co-internes qu'on puisse avoir, à Christophe, pour les partages et ton aide précieuse sur cette thèse et à Maxime, parce que tu es probablement le seul qui sait à quel point je suis distractible en espérant que les projets un peu fous à venir, se poursuivent encore longtemps avec vous. À Audrey, merci pour ce début d'internat à tes côtés, cette première expérience de colocation qui a été parfaite, merci Chouchou ! Tout cela n'aurait pas eu la même valeur sans toi, à Gérard, pour les échanges passionnants et passionnés autour d'une tasse de thé ou au cours d'une randonnée et pour tes compétences de psychiatre statisticien hors-pair, à Véra, je te considère un peu comme « maman » de la troupe :p, à Nicolas pour le soutien sans faille partagé pour survivre à l'adversité bien sûr !, à Layla, pour ta passion musicale et le partage autour de SOS, à Jean pour ta présence à tous les week-ends promo et les sourires en coin, à Maud pour ta présence sereine lors des stages.*

*Et à tous les anciens ou actuels co-internes de psychiatrie de Grenoble, Mircea, Jean et Pierre (à quand la prochaine soirée jeux ?!), Marine, Camille, Elodie, Jérôme, Anne-Sophie et Arnaud (satané master !), Léa, Léo, Antonin (big up à notre potager bien sûr, le plus beau de tous les potagers !) et également à tous ceux que je n'ai pas cité parce qu'il fait toujours bon d'échanger, de boire un verre avec vous ou encore de faire un jeu. Quelle belle expérience que de vous rencontrer !*

*À toutes les belles rencontres de l'internat, du début (Mathieu et Clothilde pour les randonnées et les voyages avec vous, je vous souhaite plein de bonheur les petits loups, Laure et Kash pour nos soirées cinéma / resto, Ayoub pour ce moment de colocation annécien, Bébé, Coco et tous les autres) ou de la fin (Jérémy et nos soirées écriture de thèse, Héloïse, rien ne vaut un bon moment de yoga, promis je m'y remets dès demain matin !, Sally à nos soirées danses !!).*

*À ceux qui m'ont vu confirmer ma vocation de futur psychiatre, les médecins limougeauds : au Dr Éric CHARLES et au Professeur Jean-Pierre CLÉMENT, merci à tous les deux.*

*À tous les médecins et les équipes de jour comme de nuit qui ont su me faire découvrir les bases de ma pratique, en espérant faire honneur à chacun d'entre vous. Comment ne pas citer plusieurs d'entre vous : Chambéry Sud, vous avez été les premiers, 6 mois à apprendre à vos côtés ont été bien trop courts, merci à chacun d'entre vous (je ne peux tous vous citer, j'aurais peur d'oublier quelqu'un), au Docteur Philippe SECHIER pour ta confiance et tes enseignements, merci d'avoir fait de mon premier semestre une expérience inoubliable. À l'équipe de l'USIP, petite bande d'irréductibles gaulois qui résistent encore et toujours à l'envahisseur. Merci pour l'humanité et la bienveillance dont vous entourez chaque patient, quel bonheur de découvrir ces prises en charge à vos côtés, au milieu de ces belles montagnes. Et enfin, à l'UPUP, coup de cœur imprévu en région annécienne, quelle équipe de choc ! Un bonheur d'avoir pu travailler et boire un verre avec vous, les soirées sont belles à vos côtés.*

*À tous les patients que j'ai pu rencontrer, chacun par sa singularité m'a permis d'avancer pour être je l'espère meilleur médecin que la veille. Merci.*

*À Lise Brun, qui a travaillé sur une partie de cette recherche mais que je n'ai jamais eu la possibilité de rencontrer. À Émilie COUSIN et Cédric PICHAT qui ont eu la patience de m'apprendre le fonctionnement de spm12, grâce à vous, l'imagerie fonctionnelle a pu devenir un amusement. À tous les opérateurs et les participants de ces deux études. À Joris GIAI pour son aide.*

*J'ai envie de terminer cette partie en remerciant notre belle région, qui m'a accueillie il y a 4 ans et dans laquelle il fait bon vivre (même s'il y a un déluge à l'heure où j'écris ces quelques mots), quel plaisir de randonner, de grimper, de nager dans les lacs et de bivouaquer dans une région de vacances. Il fera bon y rester, pour sûr.*

# CARACTÉRISATION DU TRAITEMENT VISUEL DES ÉMOTIONS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLE BIPOLAIRE ET SCHIZOPHRÉNIQUE

Etude comportementale et étude pilote en imagerie fonctionnelle

## Résumé

---

Le cerveau humain met en œuvre de nombreuses fonctionnalités ayant différents objectifs ; parmi elles, les mécanismes émotionnels ont pour but de permettre la survie de l'individu. Ils permettent d'identifier dans l'environnement des événements dangereux et bénéfiques pour l'individu et d'y réagir. Les événements dangereux sont combattus ou fuient et ceux bénéfiques sont renforcés par le sujet. Ainsi, les mécanismes émotionnels ont des liens privilégiés avec les processus sensoriels pour appréhender l'environnement et le système moteur pour mettre en action un comportement. Parmi les troubles connus dans la bipolarité et la schizophrénie, on note des anomalies du traitement émotionnel, même à distance des décompensations aiguës. L'objectif de ce projet est double : mieux comprendre la spécificité des déficits dans le traitement visuel des émotions dans chacune des pathologies, sur le plan comportemental et sur le plan neurofonctionnel ; et identifier de nouveaux biomarqueurs spécifiques de chacun des troubles, afin d'apporter des arguments supplémentaires lors d'un diagnostic précoce parfois difficile. Au niveau comportemental, les schizophrènes semblent plus rapides mais moins efficaces que les bipolaires dans le traitement émotionnel visuel. Sur le plan cérébral, nous trouvons une hyperactivation insulaire dans la bipolarité pour les stimuli neutres qui sous-entend un plus grand lien avec l'intéroceptivité par rapport aux schizophrènes et aux sujets sains. Dans la schizophrénie on note un recrutement plus large de régions associatives (fusiformes) et d'un réseau fronto-temporo-pariétal. Ce travail se poursuit dans l'objectif afin de valider ces résultats initiaux.

**Mots clés** : étude comportementale ; neuro-imagerie fonctionnelle ; ressenti émotionnel ; trouble bipolaire ; schizophrénie ; processus visuels

# CHARACTERIZATION OF VISUAL PROCESSING OF EMOTIONS IN PATIENTS WITH BIPOLAR AND SCHIZOPHRENIC DISORDER

Behavioural study and pilot study in functional imaging

## Abstract

---

Human brain performs many functions with different objectives. Among those, the emotional mechanisms are intended to enable survival of the subject. They are at the origin of the identification of dangerous and beneficial events for the subject, in the environment, in order to react to them. Therefore, dangerous events will be fought or fled and beneficial events will rather be reinforced by the subject. Thus, emotional mechanisms have privileged links with sensorial processes to apprehend the environment and with motor system in order to put behaviour into action. Among dysfunctions noticed in bipolar disorder and schizophrenia, we found emotional treatment alterations, even at a distance of acute decompensation. Thus, the aim of this research project is twofold: it's to increase understanding of the impairments in the visual treatment of the emotional information, both in behavioural level and neurofunctional space, and to identify new biomarkers, specific to each disease in order to help during complex diagnosis. Our behavioural results show us schizophrenic patients are quicker but less efficient than bipolar patients. From a neurofunctional point of view, bipolar patients have an insular overactivation for neutral stimuli, implying a greater link to interoceptivity than schizophrenic and healthy groups; whereas in schizophrenia, we found a wider recruitment of associative areas (as fusiform regions) and a fronto-temporo-parietal network when comparing to bipolar patients. This work currently continues in order to verify these results, by including more participants, as originally planned.

**Keywords:** behavioural study; functional neuroimaging; emotional experience; bipolar disorder; schizophrenia; visual processing

# Table des matières

Remerciements .....	8
Résumé .....	1
Abstract .....	2
Glossaire .....	6
Avant-propos .....	2
Introduction générale.....	3
<b>Partie théorique .....</b>	<b>5</b>
Le système visuel .....	5
<i>Anatomo-physiologie de la rétine.....</i>	<i>6</i>
<i>Les voies visuelles, de l'œil au cortex visuel.....</i>	<i>7</i>
<i>Architecture neuro-fonctionnelle de la perception émotionnelle.....</i>	<i>8</i>
<i>Les différents modèles de la perception visuelle.....</i>	<i>9</i>
Le système émotionnel.....	12
<i>Les principales théories des émotions.....</i>	<i>12</i>
<i>Substrats anatomiques du système émotionnel.....</i>	<i>14</i>
<i>Les voies visuelles de l'émotion.....</i>	<i>19</i>
Le système attentionnel et les émotions .....	21
<i>Le système attentionnel.....</i>	<i>22</i>
<i>Substrats anatomiques de l'attention.....</i>	<i>22</i>
<i>L'influence des émotions sur l'attention.....</i>	<i>23</i>
<b>Le traitement visuel des stimuli émotionnels – revue de littérature .....</b>	<b>24</b>
Le traitement émotionnel dans la population générale .....	24
<i>Selon la valence émotionnelle ou l'émotion discrète.....</i>	<i>24</i>
<i>Le traitement émotionnel selon la tâche.....</i>	<i>25</i>
<i>Selon l'information en fréquence spatiale des stimuli visuels.....</i>	<i>27</i>
Le traitement émotionnel chez les patients ayant un trouble bipolaire .....	28
<i>Selon la valence émotionnelle ou l'émotion discrète.....</i>	<i>28</i>
<i>Le traitement émotionnel dans la bipolarité selon la tâche.....</i>	<i>30</i>
<i>Selon l'information en fréquence spatiale des stimuli visuels.....</i>	<i>30</i>
Le traitement émotionnel dans la schizophrénie .....	31
<i>Selon la valence émotionnelle ou l'émotion discrète.....</i>	<i>31</i>
<i>Le traitement émotionnel dans la schizophrénie selon la tâche.....</i>	<i>33</i>
<i>Selon l'information en fréquence spatiale des stimuli visuels.....</i>	<i>34</i>
Comparaison entre la bipolarité et la schizophrénie .....	36
L'impact des thérapeutiques médicamenteuses .....	37
<i>Les anxiolytiques.....</i>	<i>37</i>
<i>Les antidépresseurs.....</i>	<i>38</i>
<i>Les antipsychotiques.....</i>	<i>42</i>
<i>Les anticonvulsivants ou antiépileptiques.....</i>	<i>44</i>

<i>Les sels de lithium</i> .....	46
Conclusion.....	47
<b>Problématique et hypothèses .....</b>	<b>49</b>
<b>Article 1 – Behavioral study of emotional treatment in bipolar disorder and schizophrenia... 52</b>	
Abstract.....	52
Introduction .....	53
Materials and Methods .....	56
<i>Participants</i> .....	56
<i>Stimuli</i> .....	57
<i>Procedure</i> .....	58
<i>Data processing</i> .....	59
Results .....	61
<i>Mean reaction times</i> .....	61
<i>Accuracy – percentage of congruent responses</i> .....	62
<i>Error type</i> .....	63
<i>Treatment as a confounding factor</i> .....	64
Discussion .....	64
<i>Mean reaction times</i> .....	65
<i>Accuracy – percentage of congruent responses</i> .....	66
<i>Error type</i> .....	67
<i>Treatment as a confounding factor</i> .....	68
Conclusion.....	68
<b>Article 2 – Étude pilote comparant le traitement émotionnel dans la bipolarité et la schizophrénie en imagerie fonctionnelle .....</b>	<b>70</b>
Résumé.....	70
Introduction .....	71
Matériel et méthode.....	74
<i>La population de l'étude</i> .....	74
<i>Participants</i> .....	75
<i>Méthode</i> .....	75
<i>Mesures et analyses en IRMf</i> .....	78
Résultats .....	79
<i>Analyse en intra-groupe : One simple T-tests</i> .....	80
<i>Analyse en inter-groupe : Two sample T-Tests</i> .....	82
Discussion .....	85
<i>Effet du traitement émotionnel</i> .....	85
<i>Effet de la valence émotionnelle</i> .....	87
<i>Effet de la tâche</i> .....	88
<i>Effet de la fréquence spatiale visuelle des stimuli</i> .....	88
Les limites de l'étude et perspectives .....	89
Conclusion.....	90
<b>Discussion générale.....</b>	<b>92</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>96</b>



**Bibliographie.....97**

**Annexes ..... 108**

Annexe A – Les mesures subjectives réalisées dans le contexte comportemental ..... 109

Annexe B – Étude en neuro-imagerie fonctionnelle – Tableaux d’activations cérébrales ..... 116

*Tableaux 1 – Contraste entre les stimuli émotionnels versus neutres, en intragroupe..... 116*

*Tableaux 2 – Contraste entre les stimuli neutres versus émotionnels, en intragroupe..... 118*

*Tableaux 3 – Contraste entre les stimuli positifs versus négatifs, en intragroupe..... 119*

*Tableaux 4 – Contraste entre les stimuli négatifs versus positifs, en intragroupe..... 120*

*Tableaux 5 – Contraste entre les tâches émotionnelle versus motivationnelle, en intragroupe..... 121*

*Tableaux 6 – Contraste entre les tâches motivationnelle versus émotionnelle, en intragroupe..... 122*

*Tableaux 7 – Contraste entre les tâches motivationnelle versus émotionnelle pour les stimuli  
émotionnels uniquement, en intragroupe ..... 123*

*Tableaux 8 – Contraste entre les tâches émotionnelle versus motivationnelle pour les stimuli  
émotionnels uniquement, en intragroupe ..... 124*

*Tableaux 9 – Contraste entre les stimuli filtrés en BSF versus HFS, en intragroupe..... 125*

*Tableaux 10 – Contraste entre les stimuli filtrés en HSF versus BFS, en intragroupe..... 127*

*Tableaux 11 – Contraste entre les stimuli émotionnels versus neutres, en intergroupe..... 128*

*Tableaux 12 – Contraste entre les stimuli neutres versus émotionnels, en intergroupe..... 130*

*Tableaux 13 – Contraste entre les stimuli négatifs versus positifs, en intergroupe..... 131*

*Tableaux 14 – Contraste entre les stimuli positifs versus négatifs, en intergroupe..... 132*

*Tableaux 15 – Contraste entre les tâches motivationnelle versus émotionnelle, en intergroupe ..... 133*

*Tableaux 16 – Contraste entre les tâches émotionnelle versus motivationnelle, en intergroupe ..... 135*

*Tableaux 17 – Contraste entre les stimuli filtrés en HSF versus BFS, en intergroupe..... 136*

*Tableaux 18 – Contraste entre les stimuli filtrés en BSF versus HFS, en intergroupe..... 137*

# Glossaire

---

**ALLFS** : Toutes Fréquences Spatiales  
Confondues

**ALS** : Affective Lability Scale

**AMS** : Aire Motrice Supplémentaire

**ANOVA** : Analyse de Variance

**AP2G** : AntiPsychotique de 2<sup>me</sup> Génération

**BFS** : basses fréquences spatiales

**C3R** : Centre Référent de Réhabilitation  
psychosociale et Remédiation cognitive

**CC** : Cortex Cingulaire

**CCA** : Cortex Cingulaire Antérieur

**CCM** : Cortex Cingulaire Moyen

**CCP** : Cortex Cingulaire Postérieur

**Eq Chlp** : équivalent Chlorpromazine

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CMP** : Centre médico Psychologique

**COF** : Cortex Orbito Frontal

**CPF** : Cortex Préfrontal

**CPF DL** : Cortex Préfrontal Dorso Lateral

**CPF DM** : Cortex Préfrontal Dorso Médian

**CPF VL** : Cortex Préfrontal Ventro Latéral

**CPF VM** ; Cortex Préfrontal Ventro  
Médian

**DSM-IV-TR** : Diagnostic and Statistical  
Manual of Mental Disorder, version IV  
révisée

**EEG** : Electro-encéphalographie

**EMO** : Emotionnelle

**GABA** : acide gamma-amino-butérique

**GLM** : Modèle Linéaire Général

**HFS** : hautes fréquences spatiales

**HSF** : high spatial frequency

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**IRMf** : Imagerie par Résonance  
Magnétique fonctionnelle

**LSF** : low spatial frequency

**MADRS** : Montgomery-Asberg  
Depression Rating Scale

**MAThYS** : Multidimensional Assessment  
of Thymic States

**NEG** : Négatif

**NEU** : Neutre

**NF** : Non Filtré

**PANSS** : Positive and Negative Syndrom  
Scale

**POS** : Positif

**SHAPS** : Snaith-Hamilton Pleasure Scale

**STAI-Y** : State-Trait Anxiety Inventory de  
forme Y

**TE** : Tache émotionnelle

**TM** : Tache de tendance à l'action

**TRm** : Temps de Réaction moyen

**YMRS** : Young Mania Rating Scale

# Avant-propos

---

Ce travail de thèse a été réalisé en collaboration avec les équipes du Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (LPNC) de Saint Martin d'Hères, du Centre Expert pour les Troubles Bipolaires du Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble et du Centre Expert Schizophrénie du Centre Hospitalier Alpes Isère de Saint-Egrève.

A travers ce travail, nous avons souhaité mettre en avant des arguments clinico-radiologiques qui pourraient faciliter les diagnostics de trouble bipolaire et de schizophrénie souvent compliqués notamment en début d'évolution du trouble. Ces pathologies peuvent parfois être cliniquement proches lors d'une première décompensation, il est alors difficile d'orienter le diagnostic. Toutefois, il est reconnu que des troubles cognitifs et émotionnels persistent entre les épisodes d'acutisation. C'est donc sur ces troubles que nous avons souhaité approfondir nos recherches.

Ce projet d'étude a été mis en place par le LPNC par l'intermédiaire du Maître de conférences en neurosciences Madame Aurélie CAMPAGNE depuis février 2012, pour une durée de 8 ans initialement.

Si la partie comportementale de ce protocole d'étude a été en partie étudiée par Madame Lise Brun (étudiante en master 1 de neurosciences) au cours de l'année 2019, la partie d'imagerie fonctionnelle a été réalisée par mes soins, avec les aides des services de radiologie du service du Centre Hospitalier Universitaire de La Tronche, de Monsieur Cédric PICHAT (Ingénieur d'étude) et de Madame Emilie COUSIN (Ingénieur de recherche). Depuis 2019, l'inclusion de nouveaux patients a permis de prendre en compte l'impact des thérapeutiques médicamenteuses comme facteur de confusion dans les résultats comportementaux.

# Introduction générale

---

Le trouble bipolaire et la schizophrénie ont longtemps été considérés comme deux pathologies bien distinctes (Emil Kraepelin). En effet, dans la nosographie kraepelinienne, la psychose maniaco-dépressive (ancien nom de la maladie bipolaire) s'oppose à la schizophrénie (anciennement dite démence précoce), notamment du fait de l'évolution sur le long terme, avec pour la schizophrénie des déficits persistants et pour la bipolarité une symptomatologie plus épisodique.

Plus récemment, selon une revue de littérature de Maier, Zobel, & Wagner, 2006, l'équipe propose l'idée d'un continuum pathologique entre ces deux maladies. Ils appuient cette hypothèse sur différents points : la présence d'un même diagnostic de dépression pré-morbide à un diagnostic tardif de schizophrénie ou de trouble bipolaire souvent retrouvé, des déficits en performances visuo-spatiales comme facteur de risque des deux pathologies, les études génétiques qui ont pu rapporter des superpositions dans les gènes de vulnérabilité de ces maladies. À l'imagerie cérébrale, la schizophrénie, considérée comme une pathologie neuro-développementale, peut être marquée par des volumes moindres de certaines aires cérébrales, ce qui est également retrouvé chez les patients présentant une bipolarité, mais de manière moins sévère. En neuropsychologie, il est retrouvé des déficits similaires entre les deux pathologies, dans la réalisation des tests des fonctions cognitives : attention et fonctions exécutives, etc.. Enfin, sur un plan thérapeutique, une partie des molécules sont communes au traitement des deux pathologies.

Cliniquement, ces deux pathologies présentent également des symptômes qui peuvent être similaires rendant le diagnostic difficile, notamment suite à un épisode inaugural. Or, on sait que dans les suites d'une bouffée délirante aiguë, un tiers des patients évolue vers un trouble bipolaire, un tiers vers un trouble schizophrénique et un tiers ne récidive jamais. Actuellement, il est difficile de prédire cette évolution. Au-delà de ce premier épisode, il est fréquent d'observer une errance diagnostique. D'ailleurs, selon Bromet et al., 2011, seulement 50% des patients présentant des symptômes psychotiques lors d'un premier épisode ont le même diagnostic après 10 ans d'évolution de la maladie.

Actuellement, le débat entre le modèle dichotomique de Kraepelin et un modèle unitaire de deux pathologies appartenant à un même continuum de symptômes thymiques et psychotiques, persiste dans la communauté scientifique, avec certaines études en faveur de la

vision unitaire et d'autres en faveur d'une dichotomie, comme par exemple Vidailhet, 2009 dans *Psychose, troubles bipolaires et cognition* qui expose ces deux théories. La première expose un continuum pathologique avec différents sous-modèles. Celui de Crow classe 5 pathologies depuis la dépression unipolaire, jusqu'à la schizophrénie de forme déficitaire (Crow, 1995) et postule pour une origine mono-génique dont l'allèle déterminerait la clinique ; alors que celui de Murray et al., 2004 propose une vulnérabilité polygénique avec une importance majeure de l'interaction gène – environnement. La seconde théorie maintiendrait le découpage catégoriel tout en proposant une nouvelle classification qui prendrait en compte les données de la recherche plus récentes (neuro-imagerie et génétique notamment) (Leonhard, 1999)

Ainsi, l'intérêt de ce travail est double, il est d'abord à visée scientifique par la meilleure compréhension des mécanismes similaires et spécifiques entre les deux pathologies et également à visée clinique en recherchant des marqueurs spécifiques pour chacune des pathologies comme arguments supplémentaires au diagnostic.

Pour ce faire, nous nous sommes basés sur une théorie des neurosciences qui postule un trouble attentionnel à l'origine (au moins partiellement) des symptômes de ces deux pathologies. Or, on retrouve dans chacune des maladies un dysfonctionnement dans l'interaction attention – émotion, qui pourraient permettre d'orienter le diagnostic (Rich et al., 2005; Tiihonen et al., 2005). Cette problématique présente dans les deux maladies est encore peu étudiée dans la comparaison de la schizophrénie et de la bipolarité.

Dans la première partie de ce manuscrit, nous présenterons succinctement le fonctionnement des systèmes visuels, émotionnels et attentionnels dans leurs caractéristiques fondamentales. Puis dans un second chapitre, une revue de la littérature développera les connaissances actuelles concernant le traitement visuel des stimuli émotionnels chez les individus sains, puis dans les deux populations de patients nous intéressant. Cette partie se clôturera par un point sur l'impact des thérapeutiques médicamenteuses dans le traitement émotionnel qui pourrait être un facteur de confusion dans ce travail. Dans les troisième et quatrième parties, nous présenterons les deux études réalisées dans le cadre de ce travail, la première sur un plan comportemental et la seconde, étude pilote sur le plan neuro-fonctionnel. Enfin, dans une dernière partie, nous discuterons globalement l'ensemble des résultats avant de conclure ce travail.

# Partie théorique

---

La survie de l'individu humain est basée sur de multiples processus qui lui permettent d'appréhender et de réagir à son environnement, de l'alerter sur l'état de satisfaction de ses besoins fondamentaux, c'est-à-dire les principales fonctions instinctuelles (dont s'alimenter, s'hydrater, dormir ou encore se reproduire).

Afin de s'adapter à son environnement, il est nécessaire pour cela de le percevoir, par l'intermédiaire des différents systèmes sensoriels comme les systèmes visuel (regarder la savane), olfactif (sentir les odeurs d'une maison), auditif (entendre les bruits de la montagne), etc., puis de sélectionner les informations les plus pertinentes pour la survie de l'individu (apercevoir un lion, sentir une odeur de brûlé, entendre le bruit d'une avalanche). Une fois les informations pertinentes perçues, l'individu doit y réagir, soit en s'approchant d'une source plaisante, soit en fuyant, soit en combattant par exemple. L'ensemble de ces mécanismes d'ordre adaptatif est lié au processus émotionnel.

Nous allons progressivement revenir sur ces différentes étapes dans cette partie. Afin de décomposer ces étapes, nous avons appuyé notre réflexion sur les connaissances de la littérature ainsi que sur plusieurs thèses de neurosciences (D'Hondt, 2011; Favre, 2014; Fradcourt, 2014).

## Le système visuel

Le système visuel comprend l'ensemble des structures impliquées dans le traitement d'une information visuelle, depuis les récepteurs sensoriels jusqu'à l'intégration corticale de l'information. Il permet, par la suite, la formation d'une interprétation sensorielle de l'environnement du sujet. Il est aujourd'hui l'un des sens les plus utilisés par l'être humain pour appréhender son environnement et y adapter son comportement : il a un rôle majeur pour la survie de l'individu.

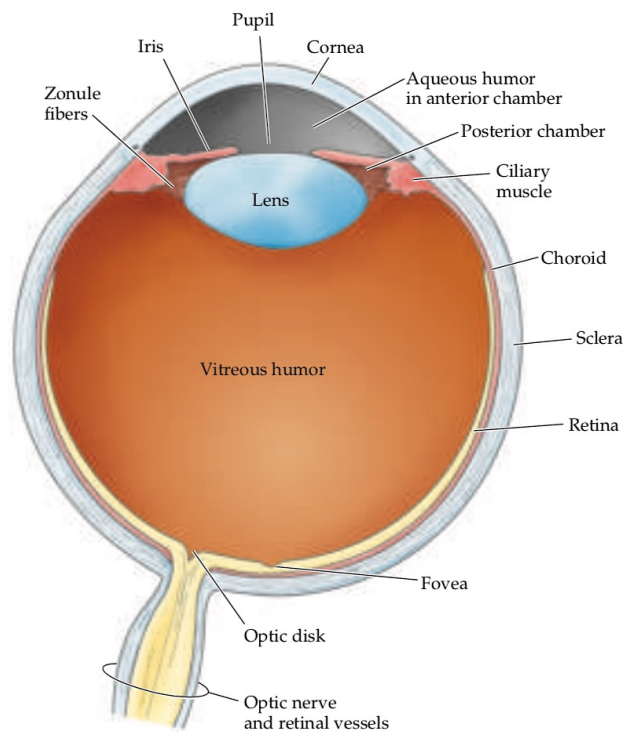
Dans cette partie, nous allons expliquer succinctement l'anatomie et la physiologie de ce système, depuis l'organe de la vision pour atteindre progressivement le cortex cérébral, en

tenant compte des modélisations de la perception visuelle les plus récentes, pour ce faire, nous nous appuyerons principalement sur le livre Neurosciences de Purves, 2004.

## Anatomo-physiologie de la rétine

L'œil est composé de plusieurs parties qui permettent une traduction d'une information visuelle en un signal électrique et chimique qui pourra alors être intégrée et déchiffrée au niveau cortical. La **rétine** de l'œil est un tissu nerveux composé de 5 types de neurones : les cellules bipolaires, ganglionnaires, horizontales, amacrines et enfin les photorécepteurs. La rétine est le seul tissu qui comprend des cellules sensibles à la lumière et qui sont capables de transformer une information visuelle en un signal électrique et chimique pour le transmettre vers les régions cérébrales centrales. Avant d'atteindre les photorécepteurs de la rétine, les informations visuelles traversent la cornée, la chambre antérieure qui contient l'humour aqueuse, le cristallin, puis la chambre postérieure qui contient l'humour vitré (cf figure 1 ci-dessous).

**Figure 1 - Anatomie de l'oeil** (tiré de *Neuroscience* de Purves et al., 2011)



Les photorécepteurs sont principalement de deux types et sont donc directement reliés au nerf optique. Les **cônes** sont des neurones photosensibles principalement situés au centre de la rétine, ils sont notamment sensibles aux couleurs et aux formes, avec une attention particulière pour les détails. En effet, le plus souvent un cône est relié seul à une cellule bipolaire puis une cellule ganglionnaire dont l'axone va faire partie du nerf optique, contrairement aux **bâtonnets**. Ce deuxième type de photorécepteurs, situé en périphérie de la rétine, est très sensible à toute source de lumière, même de faible intensité. Ils permettent la vision de nuit dite scotopique, mais sont peu sensibles aux détails. Bien qu'ils soient plus nombreux que les cônes, plusieurs bâtonnets vont être reliés à une même cellule ganglionnaire : il s'agit du phénomène dit de convergence, qui permet de conserver l'ensemble des informations transmises par les cônes et qui va au contraire globaliser les informations transmises par les bâtonnets.

## Les voies visuelles, de l'œil au cortex visuel

Les informations visuelles sont transformées par les photorécepteurs en informations électriques transmises aux cellules bipolaires puis aux cellules ganglionnaires qui vont former le nerf optique. Les cellules ganglionnaires sont de trois types : magnocellulaire, parvocellulaire et koniocellulaire. Nous ne reviendrons pas sur ces derniers du fait du peu de connaissances actuelles sur ces cellules.

Les cellules magnocellulaires sont une voie de transduction de l'information rapide et de basse résolution spatiale (basse fréquence spatiale : BFS, sur lesquelles nous reviendrons plus en détails par la suite). Elles sont principalement responsables des informations transmises par les bâtonnets et correspondant surtout à des informations de mouvement d'un stimulus, contrairement à celles parvocellulaires qui s'intéressent plus aux formes et aux détails du stimulus, puisque les informations visuelles qu'elles transmettent sont de hautes fréquences spatiales (HFS). Ces cellules auraient une vitesse de transduction plus lente que celle des cellules magnocellulaires. Elles correspondent à 80% des cellules ganglionnaires, notamment en lien avec le phénomène de convergence qui est majoré pour les cellules magnocellulaires.

Les axones partant des cellules ganglionnaires, après être passés à travers le chiasma optique, vont former deux réseaux différents : rétino-géniculo-strié et rétino-tectale qui sont indépendants l'un de l'autre. 90% des fibres optiques vont former le réseau rétino-géniculo-strié, à travers le corps genouillé latéral, les radiations optiques pour rejoindre l'aire visuelle



primaire (V1). Il s'agira de la perception visuelle consciente. Dans cette voie, il persiste initialement une séparation entre les voies de type magno et parvocellulaire, notamment au niveau du corps genouillé latéral et vont se projeter via les radiations optiques dans l'aire visuelle primaire, puis sur l'aire extra-striée V2. À partir de cette aire, les projections de type magnocellulaire vont suivre un axe occipito-pariétal jusque dans les aires visuelles V3 et V4, alors que celles de type parvocellulaire suivent l'axe occipito-temporal jusqu'en V4. La voie rétino-tectale est majoritairement composée de fibres optiques originaires des photorécepteurs de type bâtonnets, à travers la voie magnocellulaire, qui traitent principalement les informations de basses fréquences spatiales et les mouvements. Les fibres optiques la composant se projettent au niveau tectal dans le colliculus supérieur, puis au niveau thalamique dans le pulvinar et enfin au niveau des aires visuelles extra-striées, notamment V2. Cette voie est donc inconsciente et serait à l'origine du phénomène de « blindsight » ou vision aveugle.

## Architecture neuro-fonctionnelle de la perception émotionnelle

Au niveau cortical, à partir des aires visuelles, on retrouve principalement deux voies : dorso-pariétale et ventro-temporale.

La première est dite voie du « Où ». Il s'agit d'un réseau cérébral qui permet un traitement plus particulier, à la fois de la localisation et de la distance d'un stimulus et également de la position relative du corps dans l'espace ainsi que des mouvements et notamment des interactions avec un objet. Cette voie emprunte des réseaux neuronaux depuis l'aire visuelle primaire, à travers V2 à V5, jusqu'aux lobes temporal médian supérieur, inféro-temporal et pariétal, avant de transmettre les informations au cortex préfrontal dorso-latéral. Il s'agit majoritairement de projections depuis les cellules magnocellulaires, donc à l'origine d'un traitement de l'information visuelle rapide, mais grossier, basé sur les basses fréquences spatiales.

Le réseau ventral est dit voie du « Quoi ». Il est composé de projections provenant des cellules parvocellulaires et également magnocellulaires dans une moindre proportion. Le traitement de l'information serait basé sur les hautes fréquences spatiales ; ce procédé serait plus lent que le précédent, mais permettrait une analyse des détails. Il est indispensable dans la perception et la reconnaissance visuelle des formes, de l'orientation, de la taille des objets, des visages. Son trajet, depuis V1, se poursuit en passant de V2 à V4, puis par le lobe

temporal avant de se projeter au niveau du cortex orbito-frontal. Ce réseau transmet notamment des informations au cortex inféro-temporal (et fait le lien avec la voie dorso-pariétale), au cours de son trajet. Il est formé de neurones ayant la propriété de reconnaître de manière sélective des objets préalablement encodés, avec une forte résistance aux variations des caractéristiques du stimulus : il est peu sensible aux modifications de taille, de couleur ou à la position de l'objet dans le champ visuel. Il permet donc une reconnaissance de l'objet efficace et invariante. Par exemple, une chaise va pouvoir être reconnue quelle que soit sa position dans le champ visuel, sa couleur, sa forme, sa taille, etc.

## Les différents modèles de la perception visuelle

Toutefois, cette organisation fonctionnelle du cortex visuel entraîne une vision sérielle de l'information visuelle, à travers des aires corticales analysant des informations de plus en plus complexes. Cette opinion a été remise en cause, notamment par plusieurs auteurs qui évoquent des flux d'informations ascendants et descendants, donc respectivement de type bottom-up et top-down.

### *Traitements visuels ascendants et descendants*

Selon Bullier, 2001; Engel et al., 2001, les flux ascendants et descendants interviendraient de manière concomitante dans la reconnaissance visuelle. Un modèle de connexions par itération a été proposé pour rendre compte de la reconnaissance rapide des objets et des scènes (<150 ms selon Thorpe et al., 1996; Torralba & Oliva, 2003). Cette reconnaissance reposerait sur une première vague d'activation de la voie magnocellulaire, suivie d'un retour rapide par feedback pour interagir avec une seconde vague d'informations par la voie parvocellulaire. Ainsi, une première information grossière de l'information rendrait possible une reconnaissance de l'information visuelle par le cortex inféro-temporal. Dans un deuxième temps, un signal de feedback serait envoyé depuis les cortex pariétal et temporal aux aires corticales inférieures. De manière concomitante, le signal parvocellulaire activerait les aires visuelles primaires pour amener les informations plus précises au cortex inféro-temporal dans le but de confirmer ou non la reconnaissance grossière préalablement faite. Donc, les connexions descendantes, de par leur rapidité à transmettre leurs informations, pourraient influencer le traitement de l'information de la seconde vague (Marendaz et al., 2003).

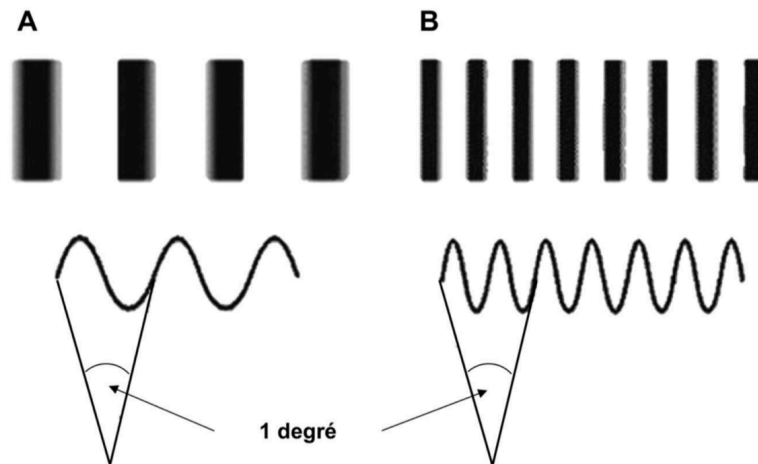
Cette théorie est corroborée par les études travaillant sur l'hypothèse fréquentielle d'un traitement de l'information visuelle. Ainsi, selon l'analyse fréquentielle, le traitement de l'information visuelle se réaliserait en deux temps successifs. Le premier temps serait celui de l'information issue des basses fréquences spatiales (BFS), véhiculée par la voie magnocellulaire rapide. Son traitement global du stimulus visuel permettrait une première reconnaissance, validée ou non par le traitement ultérieur des informations dites de hautes fréquences spatiales (HFS), véhiculées par la voie parvocellulaire. Ainsi, une hiérarchie temporelle du traitement de l'information visuelle serait mise en place (Bar, 2009; Bullier, 2001; Peyrin et al., 2010).

### *Analyse fréquentielle de l'image*

Dans le cadre de cette thèse, nous allons travailler sur différents types de fréquences spatiales afin d'apporter une réponse à notre question d'étude. Pour ce faire nous nous appuyerons sur les travaux de Marendaz et al., 2003, et sur ceux déjà menés par l'équipe du laboratoire du LPNC (Fradcourt, 2014).

Selon le premier auteur, le système visuel décomposerait une image en une somme de réseaux sinusoïdaux et la résumerait en un spectre de fréquences spatiales. Ainsi, chaque réseau sinusoïdal est caractérisé par une alternance périodique de bandes sombres et claires (appelées des cycles) dans une orientation donnée (cf figure 2 ci-après). La fréquence spatiale correspond alors au nombre de cycles par degré d'angle visuel, c'est le reflet de la taille de l'image sur la rétine et est donc dépendante de la distance entre la rétine de l'humain et l'objet. Ainsi, plus le sujet s'éloigne du stimulus, plus la taille angulaire d'un cycle diminue et plus la fréquence spatiale augmente.

**Figure 2 - Illustration des réseaux sinusoïdaux**, 1 cycle par degré d'angle (cpd) visuel (A) et 2 cpd (B) ; tiré de *Emotion et espace visuel* de F. D'Hondt



Le réseau sinusoïdal est caractérisé par le nombre de cycles et par l'intensité lumineuse entre les bandes sombres et claires, appelée le contraste. Cela correspond à la plus petite différence d'intensité lumineuse perceptible entre deux stimuli par l'œil humain.

Ainsi, les cellules neuronales de type parvocellulaire du corps genouillé latéral sont particulièrement sensibles aux différences de contraste, cette sensibilité augmenterait linéairement avec l'accroissement des fréquences spatiales (étude chez le singe de Kaplan & Shapley, 1982). À l'inverse, les cellules de type magnocellulaire détecteraient de larges variations de luminance et auraient une conduction plus rapide mais sélective aux BFS. De plus, d'après les travaux de Badcock et al., 1990; Lamb & Robertson, 1989, les caractéristiques des canaux phasiques des cellules magnocellulaires et des canaux toniques des cellules parvocellulaires seraient à l'origine des différences de vitesses de conduction entre les deux types cellulaires, et donc entraîneraient un phénomène de préférence (traitement plus précoce) de l'analyse globale de l'information visuelle en BFS sur l'analyse locale des détails en HFS.

### *Modèle coarse-to-fine*

À partir des données exposées ci-dessus et de nombreux auteurs (M. Bar et al., 2006; Moshe Bar, 2009; Marendaz et al., 2003), il a été mis en évidence plusieurs modèles fréquentiels de reconnaissance visuelle. Nous reviendrons rapidement sur l'un d'entre eux : l'analyse coarse-to-fine. Ce modèle postule que l'analyse de la scène visuelle débute par

l'extraction en parallèle des différents contenus fréquentiels selon une séquence d'analyse : du traitement grossier de l'information globale (obtenue par les BFS) vers un traitement plus précis de l'information détaillée (véhiculée par les HFS).

Le système visuel humain n'est pas aussi rigide que décrit précédemment, il fait preuve d'une souplesse surprenante, notamment quant à l'analyse coarse-to-fine et l'effet de précedence globale. En effet, une analyse fine-to-coarse et un effet de précedence locale peuvent être retrouvés par certains auteurs (Coubard et al., 2011; Poirel et al., 2006), prouvant une adaptation cérébrale importante au traitement de l'information visuelle selon son contexte.

## Le système émotionnel

Le traitement visuel est fortement conditionné par la motivation et le but de l'individu. Pour toute perception, il existe un filtre attentionnel qui met en lumière l'information pertinente à un instant  $t$  pour le sujet. Les stimuli visuels émotionnels vont être particulièrement saillants à travers ce filtre du fait de leur valeur adaptative sur le plan comportemental.

## Les principales théories des émotions

Selon un courant théorique basé sur les travaux de Darwin, l'émotion a un caractère adaptatif : elles se distingueraient donc les unes des autres par leur réponse comportementale, leur intégration serait, de ce fait, prioritaire. Ainsi, elles seraient universelles et génétiquement programmées. Les émotions sont alors limitées au nombre de 6 (peur, tristesse, dégoût, joie, colère et surprise) et sont dites « discrètes » ou encore « de base ». Ces émotions primaires correspondraient toutes à une expression faciale universelle spécifique (Ekman & Friesen, 1971) et à un pattern neuronal spécifique (peur – amygdale, dégoût – insula, etc.) (Calder et al., 2001; Ohman et al., 2001). Les émotions dites « secondaires », comme la honte et la culpabilité seraient composées d'un mélange de deux ou plus émotions primaires et s'apparentent plus à des sentiments, dépendants d'un contexte social.

Les théories dimensionnelles des émotions s'intéressent principalement aux effets des émotions sur le comportement. Elles décrivent les émotions sur un continuum de deux dimensions décrites comme orthogonales : l'affectivité ou la valence (positive ou négative)

décrite en abscisse et d'activation ou « arousal » en anglais (niveau d'excitation intense ou faible) présentée en ordonnée : certaines émotions seraient donc plutôt activatrices comme la peur souvent, ou plutôt inhibitrices sur un plan comportemental, comme la tristesse. Chez certains auteurs (Lang et al., 1993; Russell, 1978), une troisième dimension est apparue : la dominance, qui correspond au sentiment de contrôle que l'individu pense avoir sur une situation.

Des théories plus récentes se basent sur l'évaluation cognitive de l'émotion : « l'appraisal ». Pour ces auteurs, l'émotion vécue est la conséquence d'une série d'évaluations cognitives de la pertinence d'un événement en termes de survie et de bien-être : la peur est une émotion pertinente dans un contexte où la survie de l'individu est engagée. Scherer, en 1984 propose ainsi le concept d'émotion comme la période au bout de laquelle une réaction adaptée au stimulus va se produire, grâce à plusieurs systèmes fonctionnels interagissant, tels que : la mémoire, l'attention, la motivation, le raisonnement, etc. qui évaluent la signification, l'implication, la pertinence et la maîtrise du stimulus. La composante d'évaluation aurait alors un impact entraînant : des changements corporels (système végétatif), des modifications motrices (tendances à l'action que sont les comportements d'évitement et d'approche, la posture, les mimiques faciales et l'expression vocale) et également un sentiment subjectif, reflet de l'expérience émotionnelle.

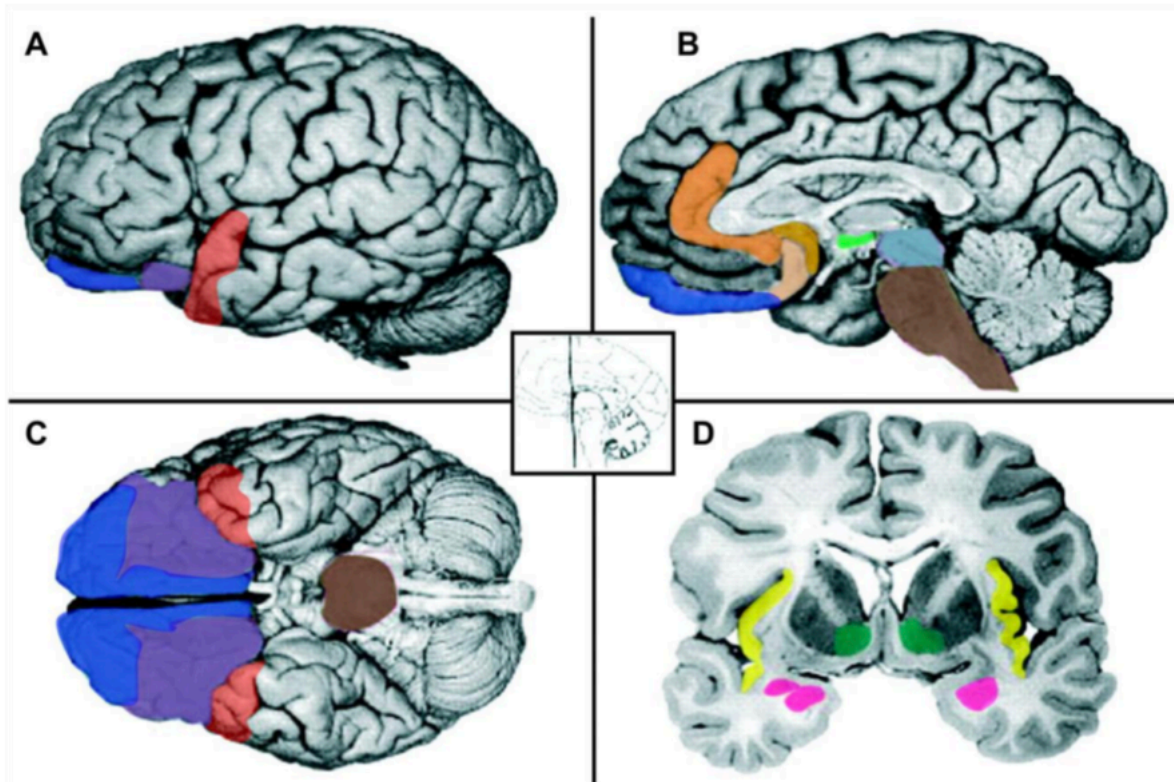
D'autre part, si on s'intéresse à l'étymologie du terme « émotion », ce terme vient du latin « e movere » signifiant « mettre en mouvement ». L'une des principales fonctions des émotions serait donc de préparer et motiver l'organisme à s'adapter à son environnement, que l'événement soit bénéfique ou non : il s'agirait d'un fonctionnement essentiel à la survie individuelle et de l'espèce. Ainsi, pour les théories motivationnelles (Frijda, 2010), l'émotion serait un état de tendance à l'action qui facilite un comportement particulier pour atteindre un objectif spécifique. Cet état de préparation d'un comportement serait alors accompagné des changements physiologiques évoqués plus tôt. Parmi ces théories, on retrouve plusieurs conceptions différentes. Dans celle de Peter Lang et al., 1990; P. J. Lang et al., 1998, dérivée de l'approche dimensionnelle de l'émotion, la valence et l'arousal détermineraient la motivation à agir et donc serait à l'origine des actes. Ils postulent deux sous-systèmes motivationnels : l'un aversif et l'autre appétitif, avec des réseaux de neurones différents et antagonistes, sous le contrôle notamment de deux structures cérébrales : respectivement l'amygdale pour le premier et le noyau accumbens pour le second. Pour Davidson, en 2002 et 2003, les émotions, sous l'influence du cortex préfrontal, permettraient de coordonner la

perception environnementale, les cognitions et les actions dans le but de favoriser la survie de l'individu. Ainsi, au cours de l'évolution, deux tendances à l'action auraient persisté : celle de retrait et celle d'approche, avec une latéralisation cérébrale plutôt au niveau du CPF (cortex préfrontal) droit pour la première et les émotions qui y sont associées et au niveau du CPF gauche pour les comportements d'approche. Enfin, dans la conception de Frijda, 2010, la tendance à l'action faciliterait certains comportements par rapport à d'autres. De plus, une émotion pourrait alors entraîner plusieurs tendances à l'action différentes, l'action qui en résulterait serait alors la plus adaptée au contexte en fonction de ces différentes tendances possibles. Emotion et tendance à l'action sont donc étroitement liés.

Dans le cadre de cette thèse, nous fonderons notre travail sur les théories d'évaluation cognitive de l'émotion.

## **Substrats anatomiques du système émotionnel**

Sur un plan neuro-fonctionnel, le traitement émotionnel nécessiterait de multiples réseaux neuronaux permettant des interactions entre les structures corticales et sous-corticales. Les réseaux de l'émotion (cf figure 3 ci-après) comprennent les structures du système limbique, dont notamment l'amygdale, le noyau accumbens, l'insula, le gyrus cingulaire antérieur, le cortex préfrontal et le pôle temporal (donc le fonctionnement est assimilé à une région para-limbique). Nous allons reprendre progressivement le rôle de chacune de ses structures.



**Figure 3 - Réseau cérébral impliqué dans le système émotionnel**, schéma issu de Barrett & Bar, 2009 (avec bleu foncé : le cortex orbitofrontal, en violet : le cortex préfrontal ventromédian, en rouge : le pôle temporal, en orange : le cortex cingulaire antérieur, en vert clair : l'hypothalamus, en jaune : les aires insulaires, en vert foncé le striatum ventral (dont noyau accumbens), en rose : les amygdales et en marron : le tronc cérébral).

Tout d'abord, l'**amygdale** est un noyau de substance grise situé dans chacun des lobes temporaux, dans leur partie antéro-médiane profonde. C'est une structure cruciale, riche en connexions avec les différentes structures notées ci-dessus ainsi qu'avec l'hypothalamus et l'hippocampe. Elle serait essentielle dans le traitement rapide d'un signal de danger ou de menace (Adolphs et al., 1999). Plus récemment, de multiples auteurs ont montré que son rôle serait plus large et comprendrait la détection de la pertinence biologique d'un stimulus, quelle que soit sa valence émotionnelle (Anderson & Sobel, 2003; Garavan et al., 2001; Killgore & Yurgelun-Todd, 2004; Sander et al., 2003). L'amygdale aurait alors un rôle dans l'attraction de l'attention vers un stimulus saillant émotionnellement et qui revêtirait une importance pour l'individu (Davidson, 2003). Son rôle activateur dans le codage des émotions entraînerait donc des réactions précoces du sujet.

Le **noyau accumbens** est une structure appartenant au réseau du système hédonique et l'active, grâce à son évaluation des événements plaisants. Il serait aussi activé

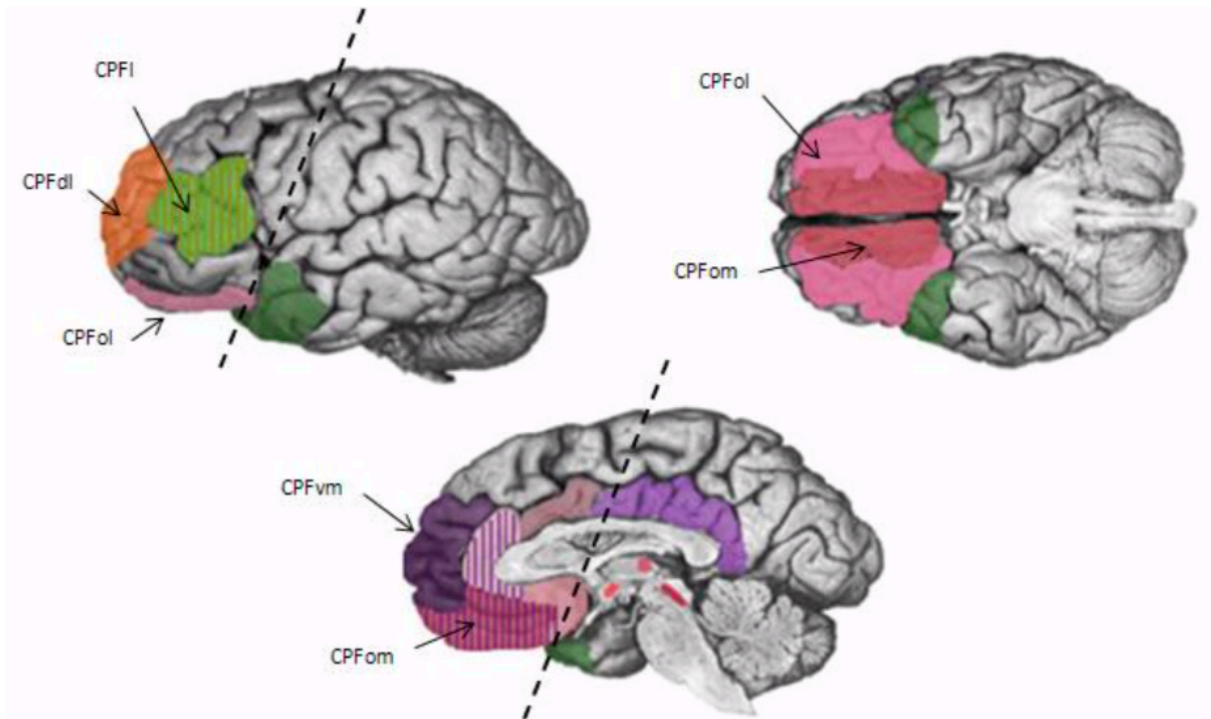


dans la douleur (Leknes et al., 2007). Ce noyau est très étudié dans le domaine de l'addiction, puisqu'il serait impliqué dans les aspects motivationnels des mouvements, ainsi que dans l'expression motrice des émotions (comme les mimiques par exemple) (Davidson & Irwin, 1999). Ainsi, il serait également une structure clé du système motivationnel (à l'origine des comportements d'approche et d'évitement), associé au thalamus, au pallidum, à la substance noire et aux régions préfrontales médianes et orbitaires (Seger, 2008) : le striatum ventral interviendrait dans la préparation à l'action. De manière similaire, le noyau accumbens indiquerait si la récompense attendue est reçue ou non et entrainerait un renforcement positif ou négatif de l'action selon cette récompense (Seger, 2008). Ce noyau est situé à la partie la plus antérieure du noyau caudé et du putamen. Il correspond à la majeure partie du striatum ventral.

Le **pôle temporal**, extrémité antérieure du lobe temporal a une connectivité proche de celle de l'amygdale. Il aurait ainsi des liens étroits avec le CPF, l'hypothalamus et l'insula notamment (Mesulam, 2000). Il s'agit d'une structure dite associative vers laquelle convergent de nombreuses données sensorielles des cortex associatifs auditifs, des aires visuelles extra-striées et du cortex olfactif notamment (Olson et al., 2007). Cela suggère donc une analyse perceptuelle multimodale qui s'étendrait au traitement émotionnel. Sa fonction pourrait également être de coupler les réactions viscérales à la représentation complexe d'un stimulus émotionnel dans le cadre de la liaison perception intéroceptive et émotion (Olson et al., 2007).

**L'insula** ou le cortex insulaire est situé dans la profondeur de la scissure latérale, il possède des liens étroits avec les différentes aires susnommées. Son activation est associée à la douleur et également à des émotions de base comme la colère, la peur et surtout le dégoût (M. L. Phillips et al., 1997; Mary L. Phillips et al., 2004). Cette structure est probablement impliquée dans le ressenti des sensations viscérales et affectives, à la fois de par ses afférences provenant de régions viscérales et par ses efférences qui s'orientent vers des aires cérébrales impliquées dans le contrôle de ces régions (Davidson & Irwin, 1999). De plus, selon Craig, 2002, 2003, l'insula notamment droite est le substrat des états sentimentaux : son activité et son volume permettant de prédire des différences interindividuelles à la sensibilité intéroceptive.

Le **cortex préfrontal** correspond à la partie la plus antérieure du lobe frontal. Il comprend deux systèmes, l'un ventral (CPF ventro-médian : CPF VM et orbito-frontal : COF) et l'autre dorsal (CPF dorso-latéral : CPF DL et ventro-latéral : CPF VL) selon Ochsner & Gross, 2005; Sander & Scherer, 2009 (cf figure 4 ci-dessous). Il est la région cérébrale qui possède le plus grand nombre de connexions neuronales avec les autres régions de l'encéphale, et notamment celles limbiques. Cela en fait un centre d'intégration et de représentation des états internes, affectifs et motivationnels du sujet par excellence (Rolls, 2000).



**Figure 4 - Représentation des différentes régions du cortex préfrontal.** Figure adaptée de Lindquist et al., 2012. Avec CPFdl : cortex préfrontal (CPF) dorsolatéral, CPFvl : CPF orbitaire latéral et CPFom : CPF orbitaire médian (CPF ol et om formeraient le COF : cortex orbitofrontal) et CPFvl : CPF latéral.

Le système ventral aurait pour mission d'évaluer, selon le contexte, la valeur émotionnelle d'un stimulus et de participer à la sélection de l'action appropriée (Beer et al., 2006; O'Doherty, 2007). Il aurait une action modulatrice (inhibitrice et activatrice) de l'activité amygdalienne et du striatum ventral (Ochsner & Gross, 2005; Urry et al., 2006). Dans ce réseau, le **CPF VM** serait essentiel dans l'adaptation du comportement au contexte social avec prise en compte des besoins et objectifs du sujet, correspondant donc à une évaluation cognitive des situations émotionnelles (Gusnard et al., 2001; Phillips et al., 2003a, 2003b), notamment par l'anticipation des conséquences affectives (Damasio, 1994). Il aurait également un rôle dans le fait de donner un sens émotionnel aux informations sensorielles (Lindquist et al., 2012), intégrées par le **COF**, informations à la fois intéro et extéroceptives (Kringelbach & Rolls, 2004; Ongür & Price, 2000).

Le système dorsal serait impliqué dans le raisonnement explicite sur l'association entre les stimuli et leurs réponses ainsi que leurs modifications (Ochsner & Gross, 2005). Le **CPF DL** est impliqué dans la régulation émotionnelle et la prise de décision, bien que son rôle principal soit d'ordre attentionnel selon Mitchell, 2011. Cet auteur note également le peu de projections vers l'aire amygdalienne, alors que ce cortex dispose de nombreuses connexions avec des aires impliquées dans la représentation sensorielle multimodale, des processus visuo-spatiaux et la mémoire. Le **CPF VL**, contrairement au CPF DL, serait plus lié au ressenti émotionnel de la situation qu'à la direction motivationnelle du stimulus. Il est une aire d'intégration des informations sensorielles multimodales, notamment par ces connexions avec les cortex temporaux et insulaires (Carmichael & Price, 1995a, 1995b). Selon Beauregard et al., 1998, 2001; Ochsner et al., 2004, ces interactions lui permettraient d'être intégré dans la régulation émotionnelle (par un traitement fin de la situation grâce aux informations issues du pôle temporal, avec une modulation des réponses affectives par le recours du cortex insulaire). Enfin, il aurait un possible rôle dans l'expression verbale des émotions (Lindquist et al., 2012). Le système dorsal possède peu de liens directs avec les structures sous-corticales, mais leur influence est permise à travers les interactions réciproques avec le système ventral et notamment entre le COF et le CPF DL qui ont des interactions réciproques : le CPF DL peut modifier les représentations affectives du COF et le COF peut relayer l'information de pertinence motivationnelle au CPF DL (Szatkowska et al., 2008; Wallis & Miller, 2003).

Enfin, le **cortex cingulaire antérieur (CCA)** est une structure de liaison entre les régions sous-corticales et le néo-cortex. Il est postérieur aux régions frontales, enroulé autour des régions limbiques. Son fonctionnement est divisible de plusieurs manières : ventral / dorsal ou plus précisément en 5 parties différentes. Les régions ventrales seraient à l'origine de l'analyse et de la régulation de la saillance émotionnelle, alors que celles dorsales participeraient à la modulation de l'attention et des fonctions exécutives (Bush et al., 1998, 2000).

Une division plus fine en 5 parties anatomiques est proposée par différents auteurs (Kelly et al., 2009). La partie la plus inférieure est dite sub-génuale aurait un rôle central dans la réactivité émotionnelle, ainsi que dans la régulation et le contrôle des conséquences positives et négatives d'un stimulus (Mayberg, 2007; Phan et al., 2002). De manière contiguë, la partie péri-génuale est impliquée dans la cognition sociale et la régulation émotionnelle (Ochsner et al., 2005). Ces deux portions du CCA ont de fortes connexions avec l'amygdale, le noyau accumbens et l'insula (Carmichael & Price, 1995a, 1995b). Les 3 autres parties du CCA sont les sections rostrale, dorsale et caudale qui auraient respectivement un rôle dans le contrôle des situations de conflit, dans le contrôle cognitif et dans le contrôle moteur (Kelly et al., 2009).

En définitive, les processus émotionnels reposent sur de vastes réseaux cérébraux corticaux et sous-corticaux interconnectés et ayant des interactions avec les systèmes sensoriels et végétatifs notamment. Ils permettent l'extraction et l'identification des informations émotionnelles, en lien avec les motivations de l'individu. Pour ce faire, ce procédé est indissociable des phénomènes attentionnels, sur lesquels nous reviendrons.

## Les voies visuelles de l'émotion

Les stimuli visuels émotionnels sont traités par le cerveau plus rapidement que ceux n'ayant pas de valeur émotionnelle. Ce constat fait à de nombreuses reprises dans la littérature scientifique reste sujet à débat quant à son explication neuro-fonctionnelle, de multiples hypothèses persistent actuellement.

### *Hypothèse d'une voie sous-corticale dans un modèle à double voie*

L'hypothèse standard est celle d'une voie dite basse qui véhicule très rapidement les stimuli importants pour l'individu, c'est-à-dire essentiels par leur valeur adaptative à visée de survie de l'individu. Ce système fonctionnerait de manière automatique et non consciente (Tamietto & de Gelder, 2010) donc indépendant du cortex strié. Cette voie courte, de type magnocellulaire serait une liaison entre le colliculus supérieur, le pulvinar et l'amygdale (Liddell et al., 2005; Morris et al., 1999), avec un traitement d'information en BFS exclusivement (Amaral et al., 2003). En parallèle, une voie longue, dite corticale, basée sur les informations en HFS modulerait le primo-traitement réalisé par l'amygdale (Tamietto & de Gelder, 2010). Cette voie serait partiellement indépendante du contenu émotionnel mais aurait des liens étroits avec le réseau ventral (Vuilleumier et al., 2003). Toutefois, l'existence de la voie courte chez l'Homme est remise en cause récemment par l'équipe de Pessoa & Adolphs, 2010.

### *Hypothèse d'un modèle double niveau*

Plus récemment, Pourtois, Schettino, et al., 2013; Vuilleumier, en 2005 proposent un modèle à double niveau en alternative de celui à double voie. Dans ce modèle, il s'agit de la même voie corticale qui serait recrutée pour le traitement initial et précoce de la situation et entraînerait un feedback, de type top-down sur les aires visuelles nécessaires au traitement complet de l'information et à l'accès des informations à la conscience (Bullier, 2001). On retrouverait ainsi le processus d'évaluation émotionnelle et la réponse précoce induite par l'amygdale, suivi d'une modulation de l'activité des aires visuelles par le traitement cortical.

### *Hypothèse d'un modèle multi-vagues*

Pessoa & Adolphs, 2010 ont quant à eux évoqué un modèle multi-vagues, se basant sur les innombrables connexions qui s'établissent tout au long de la voie visuelle ventrale offrant ainsi une optimisation temporelle de transmission des informations (Bullier, 2001). Ces nombreux raccourcis anatomiques entre différentes aires cérébrales (par exemple entre V1 et V4, CGL et V2, etc.) et avec les régions du COF et du CPF VL sous-tendent une hypothèse itérative du traitement visuel (Bullier, 2001).

Ainsi, d'après ce modèle, le traitement initial du stimulus visuel se déroulerait simultanément le long de ces voies parallèles créant de ce fait des vagues d'activations

multiples dans le cortex visuel et les autres structures. Donc les stimuli ayant une valence émotionnelle et motivationnelle pourraient engager rapidement des régions cérébrales distinctes comme l'amygdale, le COF, l'insula, le CCA qui alors orientent l'attention et le comportement vers les stimuli les plus pertinents, à partir des informations en BFS. Cela permettrait une analyse de type coarse-to-fine sans voie ou structure cérébrale dédiée.

### *Hypothèse d'un modèle de prédictions affectives*

Enfin, une autre alternative au modèle standard a été proposée par Barrett & Bar, 2009. Les auteurs proposent l'idée que l'état affectif de l'individu puisse avoir une influence de type top-down sur la perception visuelle de son environnement : lorsque l'encéphale reçoit des informations sensorielles extérieures, il va générer une prédiction sur ces dernières en fonction de ce qu'il a déjà rencontré par le passé, afin d'aider à leur reconnaissance. Ainsi, la pertinence et la saillance d'un stimulus feraient partie intégrante de la perception visuelle et non pas évaluées après identification de l'objet. Ces prédictions proviendraient de deux réseaux dans le COF (D. Ongür & Price, 2000; Dost Ongür et al., 2003).

Ainsi, il existe donc plusieurs modèles qui permettent d'avoir une estimation des processus cérébraux engagés par l'individu afin de réaliser un traitement de l'information visuelle émotionnelle. Le débat scientifique reste actuel, mais dans toutes ces approches les informations en BFS semblent prépondérantes pour expliquer le traitement prioritaire des stimuli émotionnels.

## **Le système attentionnel et les émotions**

D'autre part, ce biais émotionnel a pu être expliqué de deux manières : la première étant que les stimuli émotionnels capturent l'attention de manière précoce et privilégiée (Pourtois et al., 2013) et la seconde par un traitement pré-attentionnel de ces stimuli (Ohman et al., 2001).

## Le système attentionnel

Il s'agit de l'ensemble des phénomènes qui permettent de sélectionner une partie de l'information sensorielle dans le but de la traiter en priorité et d'adapter correctement le comportement. Ce mécanisme est indispensable devant la quantité d'informations arrivant à l'encéphale. Parmi ces mécanismes, on peut faire une distinction entre attention réflexive ou exogène et attention volontaire dite également endogène. La première, dite exogène correspond à l'orientation involontaire du traitement vers les stimuli d'apparition brutale ou qui se distinguent du reste. A l'inverse, l'attention endogène permet une orientation consciente et volontaire des facultés de traitement de l'information, vers un stimulus important pour les motivations de l'individu.

Ce système nécessite l'attribution d'une valeur aux stimuli sensoriels que l'on appelle la saillance, qui peut être intrinsèque ou extrinsèque. La saillance intrinsèque dépend uniquement des caractéristiques de l'objet, souvent liée à l'attention réflexive et au traitement dit « bottom-up » de l'information. La saillance extrinsèque est associée à l'attention endogène, elle renvoie à la valeur attribuée au stimulus par l'individu selon ses objectifs. Elle est donc dirigée vers un but et est la résultante par des processus cérébraux de type « top-down ».

L'attention a donc un rôle essentiel dans la sélectivité de l'information à traiter à travers le flux constant de stimuli. Elle permet de les hiérarchiser et de les organiser selon leur saillance intrinsèque et extrinsèque, certaines informations vont donc être inhibées car non ou moins pertinentes dans le contexte et d'autres vont être privilégiées : le délai de réponse adaptative sera alors diminué.

## Substrats anatomiques de l'attention

Selon Corbetta & Shulman, 2002, l'attention serait le produit de deux réseaux cérébraux distincts. Un premier réseau dorsal comprendrait les cortex intra-pariétal et le frontal supérieur et correspondrait au système attentionnel endogène donc volontaire. Ce système permettrait une modulation de l'activité des aires sensorielles primaires et secondaires. Ce réseau serait en interaction constante avec le second dit ventral. Ce dernier, latéralisé à droite, comprendrait la jonction du cortex temporo-pariétal et les aires frontales inférieures. Il serait assimilable au système attentionnel exogène et donc dans la détection des stimuli inattendus et particulièrement saillants. Par les liens entre ces deux systèmes, le réseau

ventral serait capable d'interrompre un processus de type top-down dans le cas d'un stimulus inopiné nécessitant une adaptation comportementale immédiate.

## L'influence des émotions sur l'attention

Il existe de nombreuses connexions réciproques entre les systèmes attentionnels et émotionnels décrits ci-dessus : les stimuli émotionnels par leur saillance capturent l'attention plus intensément (processus bottom-up) et les processus attentionnels permettent une évaluation plus précise de la situation et un contrôle de la réponse émotionnelle (processus top-down).

Le processus bottom-up correspond donc au phénomène de biais émotionnel (Eastwood et al., 2003; Fox et al., 2000; Ohman et al., 2001; Williams et al., 2005) : les informations émotionnelles ont une sélection attentionnelle automatique et prioritaire et sont donc traitées en premières par rapport aux informations n'ayant pas de valence émotionnelle (Fox et al., 2000; Koster et al., 2004, 2005). Cela se traduit par des modulations d'activités dans les régions cérébrales sensorielles concernées (Lang et al., 1998; Sabatinelli et al., 2005; Vuilleumier et al., 2001).

La modulation top-down du traitement émotionnel correspond au contrôle cognitif que le sujet a sur les phénomènes émotionnels : il s'agit d'une modulation des réponses neuronales et comportementales induite par l'exposition aux stimuli émotionnels (Ochsner & Gross, 2005).



# Le traitement visuel des stimuli émotionnels – revue de littérature

---

Dans cette partie, nous allons concentrer notre attention sur deux types de populations, que sont les patients ayant une schizophrénie et ceux ayant un trouble bipolaire. Pour ce faire, nous allons d’abord nous intéresser au traitement visuel des émotions dans une population générale à partir des données de la littérature, puis nous étudierons les connaissances dans chacun des deux types de patients. Par la suite, nous nous arrêterons rapidement sur les quelques études qui comparent la bipolarité et la schizophrénie dans ce domaine. Enfin, nous prendrons un temps pour étudier l’impact connu des thérapeutiques médicamenteuses sur le traitement visuel émotionnel.

## Le traitement émotionnel dans la population générale

### Selon la valence émotionnelle ou l’émotion discrète

Il est couramment accepté que les stimuli ayant une valence émotionnelle, qu’elle soit négative ou positive, sont détectés et identifiés plus rapidement et mieux que les stimuli neutres (Fox et al., 2000; Fradcourt, 2014; Ohman, Flykt, & Esteves, 2001). Les stimuli émotionnels sont, par ailleurs, mieux mémorisés et rappelés, et engagent plus d’attention que les stimuli neutres (Pourtois, Schettino, & Vuilleumier, 2013). C’est ce que l’on nomme le biais émotionnel.

Ce biais émotionnel est retrouvé au niveau cérébral, dans de nombreuses études. Les stimuli émotionnels induisent une plus grande activation cérébrale, notamment dans les régions visuelles et le système limbique (surtout au niveau amygdalien) (Amaral, Behnia, & Kelly, 2003; Ahmad R Hariri, Mattay, Tessitore, Fera, & Weinberger, 2003; Morris, Ohman, & Dolan, 1998; Ochsner & Gross, 2005). D’ailleurs, l’amygdale serait spécifiquement impliquée dans le traitement émotionnel de tout stimulus émotionnel (Garavan, Pendergrass, Ross, Stein, & Risinger, 2001; David Sander, Grafman, & Zalla, 2003), que sa valence soit positive ou négative. Toutefois, ces résultats restent controversés dans la littérature : Ahmad

R. Hariri, Tessitore, Mattay, Fera, & Weinberger, 2002 rapportent en effet une activité amygdalienne plus marquée lors de la peur que les stimuli concernés soient des visages ou des scènes naturelles. De plus, selon Amaral et al., 2003, il existerait des connexions réciproques entre les régions visuelles et l'amygdale ; cette dernière pourrait être partiellement responsable des modulations d'activité observées dans les régions visuelles lors de la visualisation de stimuli émotionnels.

Une prévalence des stimuli négatifs par rapport aux stimuli positifs, appelée biais de négativité, est également majoritairement observée dans la littérature (Fradcourt, Peyrin, Baciú, & Campagne, 2013; Ohman et al., 2001). En effet selon Ohman et al. en 2001, la détection d'une cible émotionnelle menaçante se ferait plus rapidement et avec moins d'erreurs que pour les stimuli amicaux. Ce biais de négativité est également observé au niveau attentionnel dans les études en oculométrie. Ces travaux suggèrent une priorisation attentionnelle des stimuli ayant une valeur adaptative et de survie comme les stimuli menaçants (Briggs & Martin, 2008). Toutefois, plusieurs études suggèrent le fait que l'âge modulerait ce biais : il serait observé un biais de négativité prédominant chez les sujets jeunes et plutôt un biais de positivité chez les personnes âgées (Reed, Chan, & Mikels, 2014). Ceci est notamment illustré par des travaux menés par Isaacowitz, Toner, & Neupert, 2009 qui montrent que les individus jeunes regardent davantage des stimuli négatifs plutôt que des stimuli visuels positifs alors qu'un pattern inverse est retrouvé chez les personnes plus âgées.

Des études en neuro-imagerie illustrent également ce biais de négativité. En imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), Bradley et al., 2003 ont ainsi montré que les stimuli visuels déplaisants activent davantage les aires visuelles occipito-temporales et l'amygdale, comparativement aux stimuli visuels plaisants et neutres.

## **Le traitement émotionnel selon la tâche**

La tâche demandée aux participants influence également le traitement de l'information émotionnelle. Dans la littérature (Hajcak & Nieuwenhuis, 2006; Keightley et al., 2003), l'effet de la tâche sur le traitement de l'information émotionnelle a souvent été évalué en comparant des tâches dites affectives (c'est-à-dire des tâches impliquant explicitement les processus émotionnels telles qu'une tâche d'évaluation du ressenti émotionnel) à des tâches cognitives non affectives (c'est-à-dire cognitives sans lien avec les processus émotionnels tels

que compter le nombre de personnes dans une image émotionnelle) ou passives (simple visualisation d'images).

Nous serions ainsi moins performants (temps de réaction plus longs) pour réaliser une tâche affective de ressenti émotionnel (stimulus agréable, désagréable, ou neutre) comparé à une tâche de catégorisation (animal, humain, environnement) (Fradcourt et al., 2013). Des travaux de l'équipe se sont, par ailleurs, intéressés aux liens étroits entre émotion et tendance à l'action et ont montré que les participants seraient plus rapides pour identifier leur tendance à l'action face à un stimulus émotionnel (approche, évitement ou pas d'action particulière) que pour identifier leur ressenti émotionnel (agréable, désagréable ou neutre) (Fradcourt et al., 2013).

Sur un plan anatomo-fonctionnel, des études en IRM fonctionnelle montrent que les tâches affectives induisent une plus grande activation des régions visuelles et dans l'amygdale que les tâches non affectives (Ahmad R Hariri et al., 2003; Keightley et al., 2003). Plusieurs auteurs (Ahmad R Hariri et al., 2003; O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, & Andrews, 2001) notent également des différences d'activation du cortex préfrontal (CPF) selon les demandes de tâche : l'identification émotionnelle impliquerait l'activation particulière du cortex orbito-frontal (COF), alors qu'une tâche de régulation émotionnelle de l'expérience émotionnelle et de la réponse comportementale qui s'en suit serait principalement en lien avec des activations préfrontales plus latérales (CPF ventral et dorsal) et ce, toujours avec l'implication de l'amygdale. Cette littérature suggère que les modulations d'activation liées aux demandes de tâche dans les régions visuelles et l'amygdale seraient étroitement reliées à l'activité des structures préfrontales. Le cortex préfrontal ventral droit apparaît souvent comme modulateur de la réponse amygdalienne (Beauregard, Lévesque, & Bourgouin, 2001; A. R. Hariri, Bookheimer, & Mazziotta, 2000). Les tâches plus motivationnelles telles que la tâche de tendance à l'action, quant à elles, induiraient des activations supplémentaires dans les aires fronto-pariétales comparativement aux tâches émotionnelles (Bar & Aminoff, 2003; Campagne et al., 2016). Plus précisément, la tendance à l'évitement entraînerait une activation additionnelle des aires frontales liées aux processus moteurs - aire motrice supplémentaire, aire pré-motrice - alors que la tendance à l'approche activerait les régions pariétales liées à navigation - lobules pariétaux supérieurs et inférieurs (Campagne et al., 2016).

## Selon l'information en fréquence spatiale des stimuli visuels

De manière intéressante, différentes études suggèrent que les évaluations cognitives émotionnelles et motivationnelles reposeraient sur le traitement de données visuelles spécifiques, et particulièrement d'un contenu spécifique de fréquences spatiales (Fradcourt et al., 2013; Oliva & Schyns, 1997; Rotshtein, Schofield, Funes, & Humphreys, 2010; Schyns & Oliva, 1999).

Oliva et Schyns (Oliva & Schyns, 1997; Schyns & Oliva, 1999) rapportent que le système visuel résumerait une image en un spectre de fréquences spatiales visuelles, caractérisé par un nombre de cycles par degré d'angle visuel (Peyrin, Chauvin, Chokron, & Marendaz, 2003). Comme évoqué ci-dessus, plus il y a de cycles d'ondulation périodique de la luminance et plus la fréquence spatiale est élevée. Ainsi, les informations visuelles dites de basses fréquences spatiales (BFS) transporterait les informations grossières de l'image (image floue et sans détail). Le traitement de l'information visuelle serait alors plus rapide mais plus grossier, donc à l'origine de plus d'erreurs d'interprétation. Selon certains auteurs, il s'agirait du traitement sur lequel reposerait principalement l'interprétation des stimuli liés à la peur (Mermillod, Droit-Volet, Devaux, Schaefer, & Vermeulen, 2010; Vuilleumier, Armony, Driver, & Dolan, 2003). Ce traitement visuel serait complété par une analyse des informations visuelles dites de hautes fréquences spatiales (HFS), plus lentes, qui véhiculeraient les détails de l'image perçue (Oliva & Schyns, 1997). Néanmoins, selon différentes études comportementales (Deruelle & Fagot, 2005; Fradcourt et al., 2013; Rotshtein et al., 2010; Schyns & Oliva, 1999), l'utilisation de l'information de fréquences spatiales lors du traitement visuel de stimuli émotionnels serait relativement dépendante des types de tâches. En utilisant des scènes naturelles, Fradcourt et al., 2013 ont trouvé que les informations de HFS (comparativement aux informations de BFS) (c'est-à-dire détails de la scène visualisée) étaient requises pour identifier le plus rapidement son ressenti émotionnel (déplaisant, plaisant ou neutre), bien que cela ne soit pas exclusif. En effet, les sujets feraient moins d'erreurs d'interprétation dans l'analyse des images non filtrées, par rapport à celles filtrées en HFS ou en BFS. En revanche, les informations en BFS seraient les plus pertinentes pour identifier rapidement et de manière efficiente sa tendance à l'action (évitement, approche, ou pas d'action).

## Le traitement émotionnel chez les patients ayant un trouble bipolaire

Le trouble bipolaire est une pathologie touchant 1,5% de la population mondiale, soit 900 000 individus en France, malgré un retard diagnostique d'environ 10 ans. Cliniquement, il se caractérise par des fluctuations thymiques majeures entre des épisodes hypomaniaques ou maniaques (phases d'excitation psychomotrice), des épisodes dépressifs (de ralentissement psychomoteur, de tristesse, d'aboulie et d'anhédonie) et des phases inter-critiques dites d'euthymie plus ou moins longues. Selon le DSM IV-TR, les troubles bipolaires de type I et II se différencient selon le type de phases d'excitation présentées par le patient en association aux épisodes dépressifs : une phase maniaque permet de parler de bipolarité de type I, une phase hypomaniaque (et l'absence de phase maniaque) permet de parler de trouble bipolaire de type II.

Dans ce travail, nous nous intéresserons plus particulièrement à la période d'euthymie présentée par les patients ayant un trouble bipolaire. Or, on retrouve chez ces patients des troubles émotionnels, motivationnels et cognitifs (mémoire, attention et fonctions exécutives), qui persistent en période euthymique (Robinson et al., 2008).

### Selon la valence émotionnelle ou l'émotion discrète

Selon différentes études (Derntl, Seidel, Kryspin-Exner, Hasmann, & Dobmeier, 2009; Goghari & Sponheim, 2013; Van Rheenen & Rossell, 2014), les patients ayant une bipolarité auraient un déficit global en reconnaissance des émotions par rapport aux témoins, avec une difficulté particulière à reconnaître correctement la peur ou la tristesse lesquelles seraient plutôt interprétées respectivement comme de la colère et de la peur. Ces difficultés prédomineraient chez les patients présentant une bipolarité de type 1, par rapport au type 2, sans corrélation avec les symptômes résiduels. Toutefois, les performances des patients seraient meilleures lorsque le visage visualisé est dynamique plutôt que statique.

Sur le ressenti émotionnel, des différences entre ces patients et les sujets sains apparaissent dès l'étude des stimuli neutres, qui sont jugés plus positivement et avec une intensité émotionnelle plus forte par les patients (Favre, 2014; Henry, M'Bailara, Mathieu, Poinot, & Falissard, 2008). Pour les stimuli émotionnels, la littérature n'est pas univoque. Selon certaines études (M'Bailara et al., 2009), les stimuli négatifs sont fréquemment évalués

comme plus plaisants et émouvants par les patients qui ont une bipolarité par rapport aux sujets sains alors que d'autres études relatent une absence de différence de jugement entre les 2 populations pour les stimuli émotionnels.

Si l'on s'intéresse à la réactivité et à la labilité émotionnelle de ces patients par des auto-questionnaires (Henry et al., 2008, 2012), on retrouve des cotation plus élevées par rapport aux individus sains. Selon Farmer et al., 2006, la bipolarité aurait tendance à induire une augmentation et une persistance des affects négatifs et positifs.

Au niveau cérébral, les résultats des études en imagerie fonctionnelle sont variables selon la thymie du patient. Il est souvent rapporté une hyper-activation amygdalienne, lors de tâches émotionnelles, au décours des épisodes maniaques notamment. Toutefois, dans notre étude nous avons centré nos recherches sur la période d'euthymie. Durant cette phase, les résultats sont hétérogènes également. Certaines études utilisant des tâches émotionnelles ne retrouvent pas de différence entre les sujets sains et les patients ayant une bipolarité, au niveau amygdalien (Robinson et al., 2008); d'autres notent une augmentation de l'activité amygdalienne chez ces patients (Hassel et al., 2008). Selon une méta-analyse réalisée par Houenou et al., 2011, la bipolarité (comparée aux individus témoins) serait associée à une hyperactivation du réseau ventro-limbique (COF, cortex cingulaire (CC) sub-génual, amygdale et para-hippocampe) couplée à une hypo-activation du réseau de régulation émotionnelle (gyrus frontal inférieur bilatéral, CPF dorso et ventro-latéral, cortex cingulaire antérieur et postérieur et précunéus) lors du traitement de stimuli émotionnels. Des patterns analogues sont observés par Favre (2014) chez ces patients pour les stimuli émotionnels comparativement aux stimuli neutres, avec une augmentation de l'activité amygdalienne et hippocampique, associée à une diminution de l'activité du CPF ventro-latéral. En outre, selon ce même auteur, la comparaison du traitement cérébral des stimuli positifs par rapport à celui des stimuli neutres serait marquée par une augmentation de l'activité du striatum supplémentaire. Enfin, une diminution de l'activité de cortex cingulaire antérieur (CCA), du cortex orbito-frontal (COF) et du striatum est retrouvée lorsqu'on compare l'activité cérébrale induite par des stimuli positifs et neutres par rapport à ceux négatifs. Une hypothèse avancée par Wessa & Linke, 2009 serait que l'augmentation de l'activité neuronale dans le système ventro-limbique (amygdale, CC sub-génual et COF principalement) en lien avec le CPF VL pourrait être à la base des troubles de la régulation émotionnelle que l'on retrouve cliniquement chez les patients qui ont une bipolarité.

## Le traitement émotionnel dans la bipolarité selon la tâche

Nous notons que les déficits observés dans la reconnaissance émotionnelle chez les patients ayant une bipolarité par rapport aux individus sains ne sont pas liés à un déficit visuo-perceptif ; les patients sont, en effet, meilleurs pour déterminer l'identité d'un visage que pour reconnaître l'émotion de ce visage (Bozikas, Tonia, Fokas, Karavatos, & Kosmidis, 2006). En outre, selon (McClure et al., 2005; Pizzagalli, Davis, Ostacher, V Iosifescu, & Perlis, 2008), il apparaît que ces patients comparés aux témoins sains détectent et identifient moins rapidement les stimuli émotionnels, quelle que soit la tâche réalisée : reconnaissance d'expressions faciales ou tâche plus cognitive de décision.

Au niveau cérébral, selon une revue de Wessa, Kanske, & Linke, 2014, des hyper-activations de certaines structures cérébrales sont observées de manière récurrente dans une diversité de tâches émotionnelles chez les patients bipolaires comparativement aux sujets sains, telles que le COF, l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur et l'insula. Une hypo-activation du cortex PF dorso-latéral est également couramment observée chez les patients bipolaires (comparés aux sujets sains) quelle que soit la tâche (Yurgelun-Todd et al., 2000); cette structure étant impliquée aussi bien dans des tâches de discrimination des affects que dans des tâches de décision d'action (Eddie Harmon-Jones, Gable, & Peterson, 2010).

## Selon l'information en fréquence spatiale des stimuli visuels

L'influence du contenu en fréquences spatiales de l'information visuelle sur le traitement émotionnel a, à notre connaissance, été peu étudié chez les patients ayant une bipolarité.

## Le traitement émotionnel dans la schizophrénie

La schizophrénie est une maladie touchant 1% de la population mondiale donc environ 600 000 sujets en France. Elle se caractérise par une association de symptômes positifs (délire, hallucinations, sentiment d'imposition de la pensée), de symptômes négatifs (émoussements des affects, repli autistique, apragmatisme) et d'une désorganisation qui peut être psychique (trouble du cours et du contenu de la pensée), comportementale (stéréotypies motrices, maniérisme) ou encore affective (alexithymie, c'est-à-dire d'une difficulté à reconnaître ses propres émotions). La symptomatologie classique de cette pathologie s'associe souvent avec des comorbidités thymiques et addictives qui peuvent rendre ce diagnostic complexe.

### Selon la valence émotionnelle ou l'émotion discrète

Cliniquement, de nombreuses études montrent chez ces patients, un déficit de reconnaissance et d'identification des expressions faciales émotionnelles (Leitman et al., 2011, méta-analyse de Raymond C. K. Chan, Li, Cheung, & Gong, 2010; Kohler, Walker, Martin, Healey, & Moberg, 2010), avec une difficulté principale à identifier correctement les émotions négatives telles que la colère et la peur. Des erreurs d'identification de la joie ont été également rapportées mais plus rarement (Goghari & Sponheim, 2013). Toutefois, il est à noter que certaines études ne relatent pas de déficit dans le traitement des émotions faciales et suggèrent plutôt un trouble de l'intégration contextuelle, dont découlerait l'interprétation erronée des personnes ayant une schizophrénie (Gur et al., 2007; Höschel & Irle, 2001). D'autres auteurs (Cohen & Minor, 2010; D. Sander, Koenig, Georgieff, Terra, & Franck, 2005) émettent, l'hypothèse probable d'un trouble de l'évaluation des stimuli positifs et négatifs chez ces patients.

Selon une méta-analyse de 110 études réalisée par Trémeau en 2006, un déficit global de perception sociale est observé chez les patients ayant une schizophrénie, avec des dysfonctionnements aussi bien dans la reconnaissance émotionnelle, quel que soit le canal sensoriel visuel et auditif, que dans l'expression et l'expérience émotionnelles. En terme d'expression, de nombreuses études montrent une diminution des expressions manifestes chez les personnes ayant une schizophrénie comparativement aux témoins sains, aussi bien pour les expressions faciales que verbales (Trémeau, 2006). En terme de ressenti émotionnel, les



émotions seraient ressenties plus intensément par ces patients en comparaison à des témoins sains (Cohen & Minor, 2010; Kring & Elis, 2013). Selon Oorschot, Lataster, Thewissen, Wichers, & Myin-Germeys, 2012 et Gard & Kring, 2009, cette hyperréactivité émotionnelle serait associée particulièrement à un biais d'interprétation négatif, avec notamment une évaluation plus négative de tous les types de stimuli. Les patients ayant une schizophrénie montreraient également une anhédonie plus élevée que les témoins sains (Trémeau, 2006). Horan, Blanchard, Clark, & Green, 2008 évoquent la possibilité d'une dérégulation émotionnelle chez ces patients en lien avec un déficit de l'inhibition et suggère que cela pourrait être en lien avec des dysfonctionnements du COF (Meador-Woodruff et al., 1997) impliqué notamment dans l'inhibition de l'activité limbique. Toutefois, certains auteurs constatent une absence de différence entre les patients ayant une schizophrénie et les témoins sains dans l'évaluation sur le moment du ressenti émotionnel et dans la réactivité émotionnelle à travers les performances comportementales pour les stimuli négatifs (Anticevic, Repovs, & Barch, 2012).

Sur le plan anatomo-fonctionnel, bien que la littérature soit relativement hétérogène, différentes études suggèrent qu'en comparaison avec les témoins sains l'hypotrophie amygdalienne retrouvée chez les patients ayant une schizophrénie serait associée à son hypo-activation lors du traitement de stimuli émotionnels (négatifs et positifs) (Anticevic, Repovs, et al., 2012; Raymond C. K. Chan et al., 2010; Taylor et al., 2012), et plutôt à une hyper-activation amygdalienne en réponse aux stimuli neutres (versus émotionnels) (Anticevic, Repovs, et al., 2012). Les différences entre ces patients et les témoins sains pour le traitement relatif des stimuli négatifs par rapport à ceux positifs manquent, en revanche, de consensus, avec une plus grande activation observée par certains auteurs dans le CPF médian chez les patients ayant une schizophrénie (versus sujets sains) (Taylor, Liberzon, Decker, & Koeppe, 2002), et pour d'autres auteurs, une absence de différence entre les 2 groupes de sujets (Anticevic, Repovs, et al., 2012; Anticevic, Van Snellenberg, et al., 2012).

Des effets analogues tendent à être observés aussi bien dans la perception et la reconnaissance des émotions que dans l'expression et l'expérience émotionnelles. Au niveau de la perception et de la reconnaissance émotionnelles, différentes méta-analyses suggèrent que les patients ayant une schizophrénie se caractérisent par une hypo-activation du gyrus fusiforme bilatéral, et de l'amygdale bilatérale (Raymond C. K. Chan et al., 2010; Taylor et al., 2012). La méta-analyse de Taylor et al., 2012 sur des travaux dans la reconnaissance émotionnelle relatent également chez ces patients (versus témoins sains) une hypo-activation

du cortex cingulaire antérieur (CCA), du cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) et du cortex frontal médian couplée à une plus grande activation dans le lobule pariétal, le gyrus précentral, le gyrus temporal supérieur et le cuneus, ces derniers pouvant être associés à des processus compensatoires. Dans l'expérience émotionnelle, une différence d'activation de l'amygdale n'est pas systématiquement observée entre les patients ayant une schizophrénie et les témoins sains mais quelques travaux laissent suggérer un sous-recrutement de l'amygdale bilatérale (Anticevic, Repovs, et al., 2012) et une plus grande activation du pôle occipital (Taylor et al., 2012) chez les patients, et ce d'autant plus lorsque les patients sont confrontés à des stimuli aversifs. Par ailleurs, même en l'absence de différence d'activation entre les deux groupes de sujets, les patients ayant une schizophrénie (versus témoins) montrent une diminution du couplage et des connectivités entre l'amygdale et le cortex préfrontal (Anticevic, Van Snellenberg, et al., 2012) et plus spécifiquement entre l'amygdale et le CPF dorso-latéral et entre l'amygdale et le CCA dorsal et ventral (Comte et al., 2017; Fakra, Salgado-Pineda, Delaveau, Hariri, & Blin, 2008) lors du traitement de stimuli négatifs (versus positifs ou neutres). À ces diminutions de connectivités, s'ajouteraient une augmentation des connectivités entre le CCA ventral et le CPF dorso-latéral et entre le CCA ventral et le CCA dorsal (Comte et al., 2017), suggérant un processus de contrôle compensatoire du type top-down entre les circuits de contrôle cognitif et affectif (Taylor et al., 2002). Ces anomalies pourraient être à l'origine des difficultés de jugement du stimulus émotionnel et donc de la réponse qui y est associée.

## **Le traitement émotionnel dans la schizophrénie selon la tâche**

Des travaux menés sur l'influence de la tâche sur la reconnaissance émotionnelle chez ces patients montrent que l'hypo-activation de l'amygdale décrite chez eux comparativement aux témoins sains est observée aussi bien dans des tâches explicites actives (c'est-à-dire discrimination ou identification d'émotions faciales) que dans des tâches implicites passives (c'est-à-dire visualisation d'expression émotionnelle faciale) alors que l'hypo-activation du gyrus fusiforme est plutôt observée dans les tâches explicites et non implicites (Raymond C. K. Chan et al., 2010). D'autres travaux menés par Fakra et al. en 2008 retrouvent également une différence en IRM entre schizophrénie et sujets sains dans une tâche de reconnaissance émotionnelle explicite (tâche de labellisation émotionnelle de visages) mais rapportent, en revanche, une diminution de l'activation du système limbique dans la schizophrénie dans une

tâche d'appariement des visages, avec une connectivité inversée entre CPF et amygdale chez le sujet sain qui n'est pas présente chez ce type de patient. Ces auteurs montrent aussi chez ces patients une activité moindre du gyrus fusiforme mais une augmentation de celles de régions néocorticales telles que la région pariétale inférieure, le lobe temporal médian et le précunéus. Une approche cognitive semble donc prépondérante pour les patients ayant une schizophrénie, qui pourrait être évocatrice comme précédemment d'une stratégie de compensation, orientant vers une analyse des caractéristiques du visage plutôt que de sa configuration. La revue de littérature de Kring & Moran, 2008 montre, par ailleurs, qu'il existe dans la schizophrénie des différences entre l'évaluation de la valence du stimulus et l'évaluation de son émotion propre en réponse au stimulus évoqué, lesquelles activent davantage le cortex préfrontal (CPF) médial dans ses parties ventrales et dorsales respectivement.

## Selon l'information en fréquence spatiale des stimuli visuels

Les difficultés rencontrées par les patients ayant une schizophrénie dans le traitement émotionnel pourraient en partie être expliquées par des troubles dans le traitement visuel, et particulièrement dans le traitement d'information perceptuelle de bas niveau telles que le contenu en fréquences spatiales. En effet, selon différents auteurs (R. C. K. Chan, Chen, Cheung, Chen, & Cheung, 2004; Cimmer et al., 2006), les patients ayant une schizophrénie auraient des troubles de la sensibilité au contraste et au mouvement, qui pourraient s'expliquer par un déficit dans le traitement de l'information visuelle en basses fréquences spatiales (BFS) (Butler & Javitt, 2005; Martínez et al., 2008) lequel serait lié notamment à un dysfonctionnement de la voie visuelle dorsale magnocellulaire (Butler & Javitt, 2005; O'Donnell et al., 2002), bien que cette interprétation reste controversée (Skottun & Skoyles, 2007). Ce déficit particulier dans le traitement relatif des informations de basses fréquences spatiales est également observé dans une tâche de reconnaissance d'émotions faciales dans une étude réalisée par Jahshan, Wolf, Karbi, Shamir, & Rassovsky, 2017. Bien que de plus faibles performances (temps de réaction et taux de bonnes réponses) soient observées pour les stimuli de BFS comparativement aux stimuli de haute fréquence spatiale (HFS) à la fois pour les patients schizophrènes et les témoins sains, cette dégradation apparaît plus importante chez les patients comparativement aux témoins sains. De plus, la dégradation des performances observée chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains apparaît

également plus faible pour les stimuli de HFS par rapport aux autres stimuli de BFS et non filtrés qui engagent tous deux la voie magnocellulaire, suggérant ainsi que les patients ont moins de difficulté à extraire le contenu émotionnel des visages lorsque les BFS sont atténuées. Ces résultats confortent l'idée d'un dysfonctionnement différentielle de la voie magnocellulaire dans la schizophrénie avec une atteinte moins prononcée de la voie parvocellulaire.

Sur un plan anatomo-fonctionnel, l'étude de Martínez et al., 2008 note des diminutions d'activation dans les régions occipitales, pariétales et temporales pour les stimuli en BFS et non pour les stimuli de HFS, en utilisant des stimuli sinusoïdaux de contenu en fréquences spatiales différents. A notre connaissance, peu d'études neuro-fonctionnelles ont étudié l'influence du contenu en fréquences spatiales sur le traitement de l'information émotionnelle chez les patients qui ont une schizophrénie. Ces quelques études ont été réalisées principalement en électro-encéphalographie (EEG) à travers l'analyse des potentiels évoqués lors de la visualisation passive de visages neutres ou exprimant la peur (Kim, Shim, Song, Im, & Lee, 2015; Lee, Park, Song, Choi, & Lee, 2016). Elles ont montré une diminution d'amplitude de la P100 chez les patients comparativement aux sujets sains pour les visages de peur en BFS, laquelle est associée à une hypo-activation du lobe frontal dans le gyrus frontal médial, le gyrus cingulaire et le lobe para-central. Par ailleurs, une augmentation d'amplitude de la P100 chez les patients atteints de schizophrénie (versus sujets sains) est observée pour les visages neutres en HFS, laquelle est associée à une hyper-activation de gyrus frontal médial (Kim et al., 2015). Conformément aux études comportementales, ces résultats peuvent suggérer que des déficits de la voie visuelle magnocellulaire basée sur les BFS altèrent le traitement visuel précoce et conduit à un dysfonctionnement de la reconnaissance des émotions faciales dans la schizophrénie. Une étude en IRM fonctionnelle réalisée par All et al., 2009 montre, par ailleurs, que le gyrus fusiforme est plus activé chez les patients comparés aux témoins sains pour les stimuli en BFS et en HFS, suggérant une forme de compensation des déficiences dans le traitement visuel des caractéristiques élémentaires de fréquences spatiales.

## Comparaison entre la bipolarité et la schizophrénie

À ce jour et à notre connaissance, peu d'études ont comparé directement les deux populations de patients sur des tâches émotionnelles. Les rares études comparatives ont utilisé principalement des tâches comportementales de reconnaissance d'expressions faciales émotionnelles. Goghari & Sponheim, 2013 évoquent ainsi des déficits à la fois communs et distincts entre les deux types de patients dans la reconnaissance des émotions faciales. Les patients ayant une schizophrénie ont des difficultés à identifier les expressions de colère par rapport aux témoins sains et aux patients bipolaires et les confondent le plus souvent avec la peur (principalement) et la joie par rapport aux témoins sains. Bien que les patients ayant une bipolarité ne diffèrent pas des témoins sains dans l'identification correcte des expressions de colère, ces patients confondent plus souvent que les témoins les expressions de colère avec de la peur.

Quant au traitement de l'information dans des tâches de ressenti émotionnel, aucune étude, à notre connaissance, n'a comparé directement les deux types de patients en utilisant ce type de tâche. Par ailleurs, il est à noter que certaines altérations cérébrales décrites précédemment chez les patients ayant une bipolarité ou une schizophrénie seraient particulièrement impliquées dans les comportements d'action, telles que le CPF DL, ou les régions pariétales donc dans des tâches de tendance à l'action comme montré par différents auteurs (Campagne et al., 2016; Eddie Harmon-Jones, 2003; Eddie Harmon-Jones, Lueck, Fearn, & Harmon-Jones, 2006). Cela suggère que les deux types de patients pourraient présenter des déficits spécifiques dans ce type de tâche. D'autres travaux de la littérature menés sur les capacités motrices de ces patients tendent à conforter cette hypothèse.

Chez les patients ayant une bipolarité, une étude de Malsert et al., 2013 a ainsi trouvé un déficit d'inhibition motrice qui pourrait être en lien avec le trouble de l'impulsivité présent chez ces patients. Selon Suskauer et al., 2007, l'inhibition motrice serait liée au réseau frontostriatal, comprenant l'aire motrice supplémentaire (AMS), le noyau sub-thalamique et le gyrus frontal inférieur. Ce réseau serait hyperactivé chez les patients ayant une bipolarité (Wessa & Linke, 2009). Une autre hypothèse, proposée par Hassel et al., 2008 notamment, rapporte des différences d'activation du CPF DL par rapport aux sujets sains, avec une diminution de cette activité à droite en réponse aux stimuli positifs et du CPF DL gauche pour stimuli négatifs. Or, ce cortex serait plus spécifiquement lié à l'évaluation motivationnelle qu'à la valence émotionnelle (Berkman & Lieberman, 2010). De manière similaire aux

patients ayant une bipolarité, ceux souffrant de schizophrénie ont également un déficit d'inhibition motrice, qui serait lui aussi associé à un hypofonctionnement frontal (McDowell et al., 2002). Selon Lazerges et al., en 2011 ces patients auraient également des troubles de la coordination sensorimotrice et donc d'adaptation à leur environnement qui pourraient contribuer au déficit d'ajustement social et émotionnel présent dans cette pathologie ainsi qu'à la pauvreté de l'expression faciale. Des déficits dans le schéma corporel sont également rapportés chez les patients ayant une schizophrénie (Chapman, Chapman, & Raulin, 1978; Priebe & Röhricht, 2001).

Bien que l'ensemble de cette littérature suggère un lien étroit entre les processus d'action, de représentation et les troubles émotionnels des patients ayant une bipolarité ou une schizophrénie, la comparaison entre ces deux populations, sur le plan de l'action, n'a à l'heure actuelle pas été évaluée.

## L'impact des thérapeutiques médicamenteuses

Du fait des pathologies étudiées dans ce travail et de la comparaison que nous souhaitons réaliser, il apparaît essentiel de s'arrêter un temps sur les modifications induites par les psychotropes sur l'expérience émotionnelle. En effet, les patients participants à cette étude ont une évolution chronique de leur maladie et sont donc traités par des psychotropes depuis de nombreuses années. Or, on sait que ces derniers ont un impact sur le traitement des émotions.

### Les anxiolytiques

Les anxiolytiques de type benzodiazépine sont des traitements qui augmentent l'effet inhibiteur de l'acide gamma-amino-butérique (GABA) en se liant aux récepteurs ioniques de type GABA-A notamment. En augmentant la transduction chlorique à travers les récepteurs GABA, ils ont un effet agoniste GABAergique et augmentent donc l'inhibition de l'activité neuronale, d'où l'impact anxiolytique.

Concernant les benzodiazépines, l'équipe de Murphy et al., 2008 met en évidence, qu'une prise unique de DIAZEPAM de 5 mg entraîne une modification de la vigilance aux émotions faciales et une diminution de la réactivité, sans retrouver de trouble de la

reconnaissance des émotions de peur ou de colère, bien que retrouvé dans de nombreuses études précédemment, pour des posologies plus importantes de la molécule (typiquement 10 à 15 mg). En effet, le DIAZEPAM a longtemps été connu pour modifier sélectivement la reconnaissance des expressions faciales de colère par la modulation de la sensibilité du récepteur A du GABA (Blair & Curran, 1999) et parfois également de peur (Zangara et al., 2002). Dans une étude plus récente (Coupland et al., 2003) dont les participants étaient sains de pathologies psychiatriques de l'axe I du DSM-IV, il est retrouvé suite à l'administration de 15mg de DIAZEPAM des déficits généraux aussi bien dans le taux d'exactitude des réponses que dans la vitesse de réaction des sujets dans des tâches reliées aux expressions faciales, sans que ces résultats ne soient limités à l'expression de la colère.

Toutefois, les sujets participants à ces études ont été exposés à une prise unique de benzodiazépines, contrairement à l'étude de Pringle et al., 2016 qui compare la prise de placebo versus celle de 15 mg DIAZEPAM pendant une semaine. Les résultats sont très similaires à ceux obtenus dans l'étude de Coupland et al., 2003, c'est-à-dire une réduction de la vigilance et des mécanismes attentionnels, un ralentissement de la reconnaissance de toutes les expressions émotionnelles faciales notamment.

## Les antidépresseurs

En ce qui concerne les antidépresseurs, plusieurs études se sont intéressées à leur impact sur la reconnaissance des émotions, les revues de littérature de Serra et al., 2006, puis de Pringle et al., 2013 et de Serretti et al., 2010 permettent la mise en avant des modifications à la fois psychologiques et cognitives détectées chez des sujets sains, après une exposition unique ou chronique à ces traitements.

### *Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS)*

Ces traitements inhibent la recapture de la sérotonine en bloquant la pompe de recapture (ou transporteur) du neurotransmetteur. Ils augmentent donc le temps de la sérotonine dans la fente synaptique et ainsi, vont renforcer de manière artificielle l'activité de ce neurotransmetteur.

Le CITALOPRAM est l'un des ISRS parmi les plus étudiés. Plusieurs auteurs ont montré qu'une dose unique de CITALOPRAM diminue le temps de réaction et améliore la détection des expressions faciales de peur et de joie ainsi qu'instaure un biais attentionnel

positif (Browning et al., 2007; Harmer et al., 2003) ; d'ailleurs, Bigos et al., 2008, montre en IRMf une augmentation de la réactivité aux stimuli positifs saillants après une dose unique de CITALOPRAM à 20 mg. L'amélioration de la reconnaissance de la peur est consistante avec la clinique, où l'on retrouve fréquemment de l'agitation et de l'anxiété en début de traitement antidépresseur et avant l'apparition de l'effet anxiolytique.

Ainsi, cette facilitation de la reconnaissance de la peur pourrait être la base d'un effet indésirable précoce connu des ISRS : l'augmentation de l'anxiété chez les patients, en début de traitement (Sinclair et al., 2009), alors que l'usage chronique du CITALOPRAM est associé à une réduction de la reconnaissance des expressions faciales négatives (peur, colère et dégoût), à l'abolition des réactions d'alarme et à l'augmentation de la mémoire des stimuli émotionnels positifs par rapport à ceux négatifs (Harmer et al., 2004, 2006). De plus, selon Harmer & Cowen, 2013, après une prise quotidienne de CITALOPRAM 20 mg pendant 7 jours, les volontaires sains ont tendance à percevoir positivement des visages ambigus sur le plan émotionnel. Enfin, selon deux études (Knutson et al., 1998; Tse & Bond, 2002), chez des patient sains, une administration répétée d'ISRS induirait une diminution des comportements de soumission et une augmentation de ceux orientés vers la résolution de problèmes. Cela suggère donc une modification des comportements sociaux.

Sur le plan neuro-fonctionnel, l'équipe de Harmer, en 2006, met en évidence après une semaine de prise quotidienne de 20mg de CITALOPRAM, une diminution de l'activité amygdalienne en réponse aux stimuli de menace et aux expressions faciales de peur (diminution de l'activité amygdalienne et du gyrus fusiforme), une diminution des activités hippocampique et du CPF médial lors de la présentation de stimuli anxiogènes, en comparaison à des individus sous placebo. Norbury et al., 2009 mettent également en évidence une augmentation de la réponse amygdalienne lors de la présentation de visages heureux. Ces modifications se poursuivraient sur le long cours.

Quelques études se sont intéressées à l'ESCITALOPRAM. Les patterns de modifications sont assez proches de ceux présentés ci-dessus, suite à une prise chronique d'ESCITALOPRAM. Ainsi, Arce et al., 2008 montrent une diminution de l'activation amygdalienne pour des visages émotionnels lors d'une prise de 10 mg/jour d'ESCITALOPRAM pendant 18 jours.

La PAROXETINE comme la SERTRALINE, sont des molécules qui n'ont que peu étaient étudiées sur le plan de l'interaction avec les processus émotionnels, notamment en



usage unique. Lors d'une exposition chronique à ces traitements, Knutson et al., 1998, retrouve une diminution des affects négatifs en lien avec des stimuli négatifs. L'étude de Furlan et al., 2004, met en évidence de manière similaire cette diminution que ce soit chez des individus traités par PAROXETINE (10 à 40 mg/jour) ou par SERTRALINE (50 à 150 mg/jour) depuis trois semaines, par rapport à ceux sous placebo. De même, en 2010, Besnier et al. montrent une diminution de l'expérience émotionnelle interne après une exposition pendant 5 semaines à cette molécule (10 mg/jour pendant une semaine, puis 20 mg/jour).

La FLUOXETINE en dose unique n'a pas été étudié à notre connaissance. Dans un contexte d'exposition chronique à ce traitement chez des volontaires sains, Wilson et al., 2002, n'ont pas retrouvé d'influence sur l'attention visuelle ni sur l'anxiété (Gelfin et al., 1998). Toutefois, les études de (Fu et al., 2004, 2007) mettent en évidence, pour des prises de 20 mg de FLUOXETINE pendant 8 semaines, une diminution de la réponse neuronale aux visages tristes et une augmentation pour ceux joyeux, chez des patients présentant une dépression.

Une étude concernant la FLUVOXAMINE (Takahashi et al., 2005) retrouve une diminution de l'activation amygdalienne gauche, lors de la présentation de stimuli négatifs par rapport à ceux neutres, après une administration d'une dose unique de FLUVOXAMINE 50mg.

### *Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)*

Les IRSNa agissent en bloquant, à la fois le transporteur de la sérotonine mais également la pompe de recapture de l'adrénaline, ce qui augmenterait la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique.

Contrairement aux ISRS, nous avons encore peu de données concernant les effets des IRSNa sur la reconnaissance émotionnelle. Les quelques études que nous avons retrouvées se concentrent sur la DULOXETINE, très peu sur la VENLAFAXINE.

De manière similaire à ce qui est retrouvé après une dose unique d'ISRS, une dose unique de DULOXETINE entrainerait une amélioration de la reconnaissance des expressions faciales de joie et de dégoût et augmenterait le biais de mémorisation des stimuli positifs par rapport à ceux négatifs (Harmer, 2008) : donc on retrouve l'action complexe initiale des

traitements par antidépresseur qui améliore à la fois la reconnaissance émotionnelle des stimuli positifs et négatifs.

L'équipe de Bamford et al., 2015 s'est intéressée à l'impact sur les processus émotionnels d'une prise quotidienne de 60 mg de DULOXETINE pendant 2 semaines. Leurs résultats montrent une diminution de la reconnaissance précise de la tristesse, chez les individus sous traitement par rapport à ceux sous placebo. Ils ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes pour la reconnaissance, la détection et la mauvaise dénomination des autres émotions. Sur un plan neuro-fonctionnel, van Marle et al., 2011 met en évidence une réduction de l'activité amygdalienne durant une tâche d'appariement de visages émotionnels chez les individus sous DULOXETINE 60 mg pendant deux semaines, par rapport à ceux sous placebo.

### *Les antidépresseurs tricycliques*

Ces antidépresseurs agissent en bloquant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et de ce fait sur la transmission dopaminergique également. Ces molécules sont connues pour induire une sédation et nuire à la coordination et aux performances cognitives (Serretti et al., 2010), mais nous ne retrouvons pas d'étude concernant les liens avec les processus émotionnels.

### *Les autres antidépresseurs*

La MIRTAZAPINE est un antidépresseur qui agit sur la sérotonine et la noradrénaline, par antagonisme de certains récepteurs adrénergiques ( $\alpha_2$ -adrénergique) présynaptiques et sérotoninergiques (5-HT 2A, 2C et 3). Ce mécanisme est original : il ne passe pas par l'inhibition de la recapture du neurotransmetteur.

Lors d'une prise unique de MIRTAZAPINE, Arnone et al., 2009 note une diminution de la vigilance (probablement en lien avec le profil histaminique de la molécule), mais également une perte de capacité à reconnaître des expressions faciales de peur associée à une meilleure mémorisation de mots à connotation positive pour le sujet. Sur le plan fonctionnel, Völlm et al., 2006 montrent une modification par la MIRTAZAPINE de l'activité des régions cérébrales en lien avec les processus de récompense et de punition (augmentation de l'activation du COF droit lors d'un comportement d'inhibition et du cortex pariétal bilatéral lors d'une tâche de récompense) et plus récemment, les résultats de l'étude menée Rawlings

et al., 2010 suggèrent de manière concordante aux résultats comportementaux, une diminution de l'activité amygdalienne après un usage unique de MIRTAZAPINE.

Les autres antidépresseurs ne sont que peu étudiés dans leurs interactions avec les processus émotionnels à notre connaissance.

## Les antipsychotiques

Les antipsychotiques agissent sur les voies dopaminergiques, que sont les voies nigrostriatale, mésolimbique, mésocorticale et tubéro-infundibulaire. Les neuroleptiques de première génération bloquent globalement les récepteurs dopaminergiques de type D2 et diminuent de ce fait la libération dopaminergique dans la fente synaptique. Les antipsychotiques de seconde génération (AP2G) présentent également ce blocage, en parallèle d'une activité antagoniste 5-HT<sub>2A</sub> (donc sérotoninergique) qui provoque une augmentation de la libération dopaminergique dans certaines zones cérébrales, ce qui limite de ce fait les effets indésirables sur le plan moteur. Parmi les AP2G, le fonctionnement de l'ARIPRAZOLE est spécifique : il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs dopaminergique D2 : théoriquement ce traitement permettrait de diminuer la libération de dopamine dans les régions cérébrales où la concentration dans ce neurotransmetteur est déjà élevée et d'augmenter sa libération dans celles où il existe une hypodopaminergie. Cet AP2G conserve une activité antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> en parallèle.

L'impact des antipsychotiques sur les processus émotionnels a lui aussi fait l'objet de revues de littérature, comme celle de Kucharska-Pietura & Mortimer, 2013. Cette review recense les études expérimentales concernant la cognition sociale chez des patients ayant une schizophrénie et traités par des neuroleptiques. Afin de comparer les études en termes de posologie, les auteurs les ont transformés en termes d'équivalent chlorpromazine.

Ainsi, suite à une première décompensation, Gaebel & Wölwer, 1992 montrent une amélioration comparable dans la reconnaissance émotionnelle faciale chez des patients traités depuis 1 mois par PERAZINE (376 mg éq Chlp) par rapport à ceux sous HALOPERIDAL (445 mg éq Chlp), deux neuroleptiques classiques. Ces résultats ne sont pas toujours reproduits, puisque Sergi et al., 2007 ne retrouve aucune efficacité des antipsychotiques de première (HALOPERIDOL) et de seconde génération (RISPERIDONE, OLANZAPINE) sur la perception émotionnelle. De même, Kucharska-Pietura et al., 2012 ne retrouve pas un

avantage particulier des antipsychotiques atypiques par rapport à ceux dits typiques dans l'amélioration de la perception émotionnelle de la schizophrénie.

Contrairement à ces dernières études, plusieurs auteurs, Fakra et al., 2008; Kee et al., 1998; Lewis & Garver, 1995 ou encore Williams et al., 2003 ne retrouvent pas d'amélioration de la reconnaissance faciale émotionnelle lors d'une prise unique ou après une prise quotidienne d'HALOPERIDOL (pendant 2 à 8 semaines), à la différence des patients traités par RISPERIDONE (300 à 828 mg éq Chlp). D'ailleurs, l'étude réalisée par Behere et al., 2009 s'est intéressée à l'impact de la RISPERIDONE en début de maladie schizophrénique, c'est-à-dire chez des patients qui ont une schizophrénie et qui sont naïfs de tout traitement neuroleptique. Chez ces patients, l'exposition à un traitement par RISPERIDONE améliorerait de façon significative les habiletés à reconnaître les émotions faciales en termes d'émotions discrètes, notamment pour ce qui est du dégoût. De manière similaire, Littrell et al., en 2004 met en évidence une amélioration de la perception émotionnelle après 12 mois d'un traitement par OLANZAPINE, qui ne serait pas retrouvée chez les patients traités par des antipsychotiques de première génération. Toutefois, ces résultats ne sont pas toujours reproductibles : Harvey et al., 2006 s'intéressent aux antipsychotiques de seconde génération, or après 8 semaines de traitement par RISPERIDONE ou QUETIAPINE, il ne retrouve pas d'amélioration de la perception des émotions chez les patients, malgré des compétences sociales meilleures dans les deux groupes de patients. En 2009, Penn et al. réalisent l'une des plus larges études comparant des patients ayant une schizophrénie traités par un antipsychotique de seconde génération, par rapport à ceux traités par un neuroleptique de première génération. Cette étude a inclus 873 patients suivis pendant 18 mois. Ils mettent en évidence des améliorations non significatives de la perception émotionnelle quel que soient les groupes de traitement lors de l'évaluation à deux mois. Ils ont également montré que cette amélioration était significativement associée à un niveau de perception des émotions plus faible initialement et une meilleure neuro-cognition.

En 2007, Gibbs et al., s'est intéressé, par l'intermédiaire d'un traitement par AMISULPRIDE, au rôle de la dopamine dans les phénomènes attentionnels et des biais de mémorisation induits par les informations émotionnelles. Aucune efficacité n'a été mise en évidence de l'AMISULPRIDE sur la perception des stimuli émotionnels, mais une diminution du biais de mémorisation induit par des stimuli émotionnellement importants. Les auteurs

concluent à un possible rôle de la dopamine dans ces biais de mémorisation ainsi qu'au fait qu'ils pourraient être atténués par des antagonistes dopaminergiques. Pour certains auteurs comme de Oliveira et al., 2011; Fadok et al., 2010, ces résultats seraient induits par une modification de la libération de dopamine au niveau amygdalien : par exemple lors d'une exposition à un stimulus induisant de la peur, Oshibuchi et al., 2009 retrouve une diminution de la réponse dopaminergique amygdalienne par l'action des neuroleptiques dans un modèle murin de psychose.

Dans cette même étude, Oshibuchi et al., 2009 propose une comparaison entre les neuroleptiques classiques (HALOPERIDOL) et antipsychotiques de seconde génération (ARIPRAZOLE) chez des rats ayant un équivalent induit de psychose. Il retrouve que les deux molécules seraient impliquées, de manière similaire, dans l'atténuation de l'augmentation phasique de la dopamine associée à la réaction de peur dans l'amygdale, donc une diminution de la réponse dopaminergique à un facteur de stress au niveau amygdalien. Toutefois, ils auraient des mécanismes opposés en ce qui concerne le niveau de dopamine tonique (correspondant donc au tonus dopaminergique basal) : l'HALOPERIDOL aurait tendance à l'augmenter alors que l'ARIPRAZOLE aurait tendance à le diminuer chez les rats malades.

Ainsi, les résultats dans la littérature sont très contrastés, ce qui pourrait être expliqué par la taille limitée des groupes dans plusieurs de ces études, ainsi que par l'absence de randomisation des groupes dans certaines d'entre elles. Toutefois, il est probable que les AP2G soient à l'origine d'une diminution de la sensibilité au stress par modification du tonus dopaminergique basal au niveau de l'amygdale, à la différence des neuroleptiques classiques.

## Les anticonvulsivants ou antiépileptiques

Les antiépileptiques ont principalement deux mécanismes d'action. Le premier passe par l'intermédiaire de canaux sodiques voltage-dépendants et le second entraîne une augmentation des concentrations cérébrales en GABA, donc augmenteraient l'inhibition GABAergique cérébrale, bien que les mécanismes précis restent, à notre connaissance, inconnus. Les antiépileptiques sont des traitements fréquemment utilisés dans les troubles bipolaires, principalement à visée thymorégulatrice, et notamment anti-maniaque, hormis pour ce qui est de la LAMOTRIGINE, qui a principalement une efficacité sur les épisodes de type dépressif. Ils sont également utilisés dans la schizophrénie en association aux

antipsychotiques de première ou deuxième génération. Toutefois, ces traitements n'ont que peu été étudiés sur leurs impacts émotionnels dans le champ des pathologies psychiatriques.

Deux auteurs (Gobbi et al., 2006; Suzuki et al., 2009) ont mis en évidence l'intérêt du VALPROATE de SODIUM dans l'amélioration de la fiabilité émotionnelle chez les patients ayant une schizophrénie. Ainsi, Miyagi et al., 2014 lors d'une étude sur des rats, met en évidence une diminution de la dopamine libérée spontanément dans le complexe baso-latéral de l'amygdale, il diminuerait également l'excès de dopamine induite en réponse à un stimulus de peur et cela également chez des rats présentant un modèle validé de psychose chez l'animal. Les auteurs concluent à une possible diminution de la vulnérabilité au stress par ce traitement chez les patients ayant une schizophrénie.

A notre connaissance, il n'y a pas ou peu d'études qui s'intéressent à l'impact de certains antiépileptiques (comme la CARBAMAZEPINE, le LEVETIRACETAM, etc.) sur les processus émotionnels.

La LAMOTRIGINE est l'un des anticonvulsivants dont la valence thymorégulatrice est principalement antidépressive. Chez des sujets sains, il a été retrouvé une augmentation de l'activité du CPF notamment ventral et de l'hippocampe après un usage unique de 325 mg de LAMOTRIGINE (Li et al., 2004). Ainsi, si ce traitement est connu pour ne pas avoir d'impact sur les processus de mémorisation, il semble pouvoir être à l'origine d'une augmentation de l'efficacité des processus préfrontaux.

Des équipes ont étudié ce traitement vis à vis des processus émotionnels chez des patients ayant une bipolarité stabilisée. Haldane et al., 2008 ne retrouve pas de différence en termes de taux d'erreur lors d'une tâche de reconnaissance émotionnelle entre les patients ayant la molécule et ceux n'en ayant pas. En imagerie fonctionnelle, il note que ce traitement induit une augmentation de l'activation du CPF, du gyrus cingulaire antérieur et du lobule pariétal inférieur lors d'une tâche de reconnaissance émotionnelle chez les patients ayant une monothérapie par LAMOTRIGINE par rapport à ceux qui n'ont pas de traitement. Or ce réseau hypo-activé dans la bipolarité serait à l'origine de la dysrégulation émotionnelle présente dans la bipolarité, comme évoqué précédemment. Ainsi, la LAMOTRIGINE tendrait vers une « normalisation » des activations cérébrales lors d'une tâche émotionnelle.

## Les sels de lithium

Les mécanismes d'action du LITHIUM semblent multiples et complexes. Ils sont actuellement peu connus. Il est probable qu'une partie de l'activité du LITHIUM s'effectue par l'intermédiaire d'une modification du signal intracellulaire. Le LITHIUM est un traitement très utilisé dans le trouble bipolaire, dans l'objectif de stabiliser l'humeur : il est particulièrement indiqué dans le traitement des épisodes maniaques et dans la prévention des épisodes maniaques et dépressifs également. Sur le plan neuro-anatomique, les études de Foland et al., 2008; Sassi et al., 2004 retrouvent des diminutions de volume des cortex cingulaires antérieurs, des amygdales et des cortex hippocampiques chez les patients ayant une bipolarité mais non traités par du LITHIUM, par rapport à ceux ayant du LITHIUM et par rapport aux sujets témoins. Cela pourrait être un reflet de la composante neuroprotectrice du LITHIUM. Au niveau neuronal, il permettrait de réduire l'excitabilité neuronale (notamment par une diminution des taux dopaminergiques et glutamatergiques) et d'augmenter la composante inhibitrice, par l'intermédiaire de la neurotransmission gabaergique selon l'étude de Malhi et al., 2012.

D'autre part, une étude, réalisée chez des sujets sains, en 2016, par Masaki et al. a mis en évidence à travers une tâche de reconnaissance émotionnelle faciale, que le LITHIUM pouvait induire une amélioration de la reconnaissance des émotions positives, sans modification de celle des émotions négatives, c'est-à-dire induire un biais émotionnel positif. Il serait également efficace pour réduire l'impulsivité. Ce dernier résultat est retrouvé chez les patients ayant une bipolarité également (Jones et al., 2011).

L'étude réalisée par Li et al en 2018 comparait en imagerie fonctionnelle, deux populations de patients euthymiques : ceux traités par LITHIUM et ceux ayant du VALPROATE de SODIUM ainsi qu'un groupe de témoins sains. La comparaison s'effectuait sur deux tâches de reconnaissance émotionnelle, l'une composée de scènes et d'objets du quotidien et l'autre utilisant des visages ayant une valence émotionnelle. Les auteurs notent que lors de la comparaison de scènes positives versus neutres, les patients ayant du LITHIUM montrent une hyperactivation du cortex cingulaire antérieur dorsal droit et du gyrus lingual bilatéral, par rapport aux sujets contrôles et aux patients bipolaires traités par VALPROATE de SODIUM, il n'y a aucune différence significative entre les trois groupes au niveau amygdalien. Le cortex cingulaire antérieur dorsal serait impliqué dans le système de régulation par un feedback de type top-down (Ochsner et al., 2002) chez les sujets sains. Le gyrus lingual est principalement impliqué dans l'encodage des images complexes. Les

hyperactivations dans ces structures pourraient être dues à des différences dans les processus de normalisation induites par le LITHIUM et le VALPROATE de SODIUM. Or, selon Rybakowski et al., 2009, les patients répondants au LITHIUM seraient ceux ayant des fonctions exécutives les mieux conservées. Cela suggère qu'une partie de la régulation émotionnelle induite par le LITHIUM pourrait passer par des processus cognitifs principalement.

## Conclusion

En somme, les thérapeutiques médicamenteuses prises par les patients au long cours semblent bien avoir un impact sur les processus émotionnels.

Les benzodiazépines entraineraient un ralentissement dans la reconnaissance des émotions faciales ainsi qu'une diminution dans l'exactitude de l'interprétation de ces expressions faciales, quelle que soit l'émotion ; probablement par une réduction de la vigilance et des mécanismes attentionnels.

Sur le long terme, les antidépresseurs de type ISRS semblent induire un biais émotionnel positif probablement par une diminution de la réactivité amygdalienne lors de la présentation de stimuli menaçants et une augmentation de son activité induite par la visualisation de visages joyeux. Les IRSNa seraient principalement à l'origine d'une diminution de la reconnaissance de la tristesse sans impact sur les autres émotions. La MIRTAZAPINE, contrairement aux autres antidépresseurs, n'induirait pas d'amélioration de la reconnaissance des expressions faciales négatives après une prise unique. Enfin, les antidépresseurs tricycliques n'ont à notre connaissance que peu été étudiés dans leurs interactions avec les processus émotionnels.

Les résultats de la littérature sont, par contre, assez hétérogènes concernant les neuroleptiques classiques et atypiques et leurs actions sur les processus émotionnels. Parmi les résultats les plus reproductibles, on note une absence de modification des processus émotionnels par les neuroleptiques classiques au long cours, à la différence des antipsychotiques de seconde génération, qui amélioreraient la perception émotionnelle selon certains auteurs. Il est probable que les antipsychotiques de seconde génération soient à l'origine d'une diminution de la sensibilité au stress par modification du tonus dopaminergique basal au niveau de l'amygdale, à la différence des neuroleptiques classiques.



Les données concernant les antiépileptiques sont peu nombreuses. Parmi celles qui semblent les plus reproductibles, on note une probable diminution de la sensibilité au stress par le VALPROATE de SODIUM (par une diminution de la réponse amygdalienne aux stimuli de peur), ainsi qu'une augmentation des activités du CPF, du CCA et du lobule pariétal inférieur par la LAMOTRIGINE ce qui améliorerait la reconnaissance émotionnelle chez les patients qui ont un trouble bipolaire.

Enfin, les sels de lithium seraient à l'origine d'un biais émotionnel positif, sans modification de la reconnaissance des émotions négatives, ainsi qu'une diminution de l'impulsivité. Il est probable que l'amélioration de la régulation émotionnelle induite par le LITHIUM passe par l'intermédiaire de phénomènes de rétrocontrôle de type top-down et nécessitant des processus cognitifs conservés.

Globalement, une étude en 2015, réalisée par Vierck et al., sur les processus émotionnels chez les patients ayant un trouble bipolaire, rapporte une amélioration des performances chez les patients ayant un antidépresseur par rapport aux autres thérapeutiques, pour lesquelles il n'a pas été retrouvé d'impact clair.

# Problématique et hypothèses

---

L'objectif de ce projet de recherche est double : fondamental et clinique. L'objectif fondamental est de mieux comprendre la spécificité des déficits des patients ayant une bipolarité ou une schizophrénie dans le traitement de l'information visuelle émotionnelle à travers une étude comparative de ces deux types de patients particulièrement lors de mêmes tâches basées sur le ressenti émotionnel et sur la tendance à l'action. De cet objectif découle l'objectif clinique qui consiste à identifier de nouveaux biomarqueurs spécifiques de chacune des deux pathologies (bipolarité et schizophrénie) dans le traitement de l'information visuelle émotionnelle afin d'obtenir un faisceau d'arguments supplémentaires pour orienter un diagnostic clinique difficile, principalement en début d'évolution de la maladie, où la symptomatologie peut être confondante. Ce marqueur pourrait également devenir une cible thérapeutique intéressante en remédiation cognitive pour des patients ayant déjà un diagnostic et présentant des troubles émotionnels.

Ces objectifs sont menés à travers deux expériences, l'une comportementale et l'autre en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Dans les 2 expériences, les participants ont visualisé des images de scènes émotionnelles (négatives, positives et neutres) lors d'une tâche émotionnelle basée sur le ressenti émotionnel (déplaisantes, plaisantes et neutres) et d'une tâche motivationnelle basée sur la tendance à l'action (éviter, approche ou pas d'action). Une tâche contrôle de catégorisation (environnement, humain, ou animal) des scènes émotionnelles a également été réalisée dans l'étude comportementale. De manière intéressante, il a été précédemment montré dans l'introduction que les informations de basses fréquences spatiales seraient requises pour de meilleures performances dans une tâche de tendance à l'action alors que les hautes fréquences spatiales seraient les plus pertinentes pour une tâche de ressenti émotionnel. Parallèlement, un déficit avéré dans le traitement des basses fréquences spatiales a été rapporté chez les patients ayant une schizophrénie alors qu'aucun déficit particulier de ce type n'a été à ce jour mis en évidence chez les patients ayant une bipolarité. Sur la base de ce constat et compte tenu des tâches utilisées et de l'objectif clinique de l'étude, l'effet du contenu en fréquences spatiales des scènes visuelles sur le traitement de l'information émotionnelle chez les deux types de patients a été exploré en utilisant des scènes filtrées en BFS et en HFS et des scènes non filtrées.

Au regard des connaissances de la littérature, sur un plan comportemental, nous nous attendons à observer de moins bonnes performances (en termes de temps de réaction et d'exactitude des réponses) chez les deux groupes de patients par rapport aux sujets sains, dans les tâches d'évaluation émotionnelle et de tendance à l'action. Il est probable que les patients ayant une schizophrénie aient des performances plus dégradées pour les stimuli en basses fréquences spatiales et dans la tâche d'évaluation motivationnelle (compte tenu des déficits de traitement des BFS et des déficits importants d'ordre moteur chez ces patients) par rapport aux patients ayant une bipolarité. Concernant l'évaluation des stimuli nous supposons un biais de négativité dans le cadre de la schizophrénie alors qu'il serait plutôt positif dans la seconde population de patients pour les stimuli émotionnels et qui pourrait également être présent pour les stimuli neutres, et ce pour les 2 tâches d'intérêt.

Sur le plan cérébral, nous nous attendons à observer une modulation de l'activité amygdalienne, du cortex cingulaire antérieur et des aires visuelles lors du traitement des stimuli émotionnels chez les deux types de patients par rapport aux sujets sains dans les tâches émotionnelle et de tendance à l'action, c'est-à-dire une hyperactivation chez les patients ayant une bipolarité et une hypo-activation chez les patients ayant une schizophrénie. Une modulation de cette activité dans chaque pathologie selon la valence des stimuli est attendue, sur la base des biais d'interprétation négatif et positif respectivement dans la schizophrénie et la bipolarité. Une hypoactivation du cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) et une diminution du couplage amygdale-CPFDL est également attendue chez les deux types de patients (versus sujets sains) dans la tâche émotionnelle. Une activité différentielle de cette structure et de ce couplage est susceptible d'apparaître entre les deux groupes de patients dans la tâche de tendance à l'action. Dans la schizophrénie, comparativement à la bipolarité, nous nous attendons à observer une activité additionnelle dans des régions spécifiques telles que les régions pariétales et le gyrus précentral dans la tâche émotionnelle. Une modulation de l'activité de ces structures est susceptible d'apparaître entre les 2 tâches, compte tenu de leurs rôles spécifiques dans l'identification de la tendance à l'action. Dans la bipolarité, comparativement à la schizophrénie, nous supposons qu'une hypo-activation du gyrus frontal inférieur et du cortex préfrontal ventro-latéral (CPF VL) sera observée dans la tâche émotionnelle. Une modulation de l'activité de ces structures, et particulièrement du CPF VL, est également susceptible d'apparaître entre les 2 tâches, compte tenu de son rôle dans la labellisation verbale des émotions (Lindquist, Wager, Kober, Bliss-Moreau, & Barrett, 2012).

Enfin, dans la schizophrénie (versus sujets sains), sur la base de la littérature, nous supposons qu'une hypo-activation sera observée dans le gyrus préfrontal médian (CPF médian) et dorso-latéral pour les stimuli de basses fréquences spatiales comparés aux stimuli filtrés en hautes fréquences spatiales. A l'inverse, une hyper-activation du CPF médian est attendue pour les stimuli en hautes fréquences spatiales versus ceux en BFS (Kim et al., 2015; Lee et al., 2016).

# Article 1 – Behavioral study of emotional treatment in bipolar disorder and schizophrenia

---

## Abstract

After a first psychotic episode, clinicians may have difficulties predicting the patient's evolution towards schizophrenic or bipolar disorder. However, previous studies revealed emotional treatment alterations in both schizophrenia and bipolar disorders even away from an acute episode. So far, only few studies compared these mental disorders based on visual emotional processing. The present behavioural study investigates differences and similarities between schizophrenia and bipolar disorder in visual emotional treatment. We analysed mean reaction time, accuracy and type of error in 20 patients with schizophrenia, 47 patients with bipolar disorder and 20 healthy subjects while performing emotional appraisal explicit tasks using visual stimuli. There were two tasks, one emotional based on the self-emotional experience and one motivational based on the tendency to action. Visual stimuli differed by emotional valence (positive, negative, neutral) and visual spatial frequency (high and low spatial frequency filtered and non-filtered scenes). Our results suggest that schizophrenia patients make more errors than bipolar ones for positive and negative stimuli whatever the task, whereas bipolar patients are slower than schizophrenic group. We didn't find the positive and negative biases for neutral stimuli that we expected in bipolar and schizophrenic disorder respectively. Psychotropic treatments may have acted as a potential confounding factor, thus impacting our results. The low number of participants may represent an additional limit in this study. Adding a functional imaging approach to this behavioural study will improve the assessment of the visual emotional processing as a potential biomarker distinguishing schizophrenia from bipolar disorder since the early stages.

## Introduction

After a first psychotic episode, clinicians may have difficulties predicting the patient's accurate diagnosis between schizophrenia and bipolar disorder (Bromet and al., 2011). Indeed, there are many clinical, neuropsychological, therapeutic and other similarities between these two diseases (Maier and al., 2006). In both of them, emotional, motivational and cognitive disorders are reported (Robinson and al., 2008) and persist away from an acute episode.

In schizophrenia, a meta-analysis (Trémeau, 2006) reported a global dysfunction in social perception: in recognition as in emotional expression and experience. According to the literature, this dysfunction is found especially for negative emotion (Leitman and al., 2011, Raymond C. K. Chan, Li, Cheung, & Gong, 2010; Kohler, Walker, Martin, Healey, & Moberg, 2010) or for both positive and negative stimuli (Cohen & Minor, 2010; Sander and al., 2005). Nevertheless, other authors (Gur and al., 2007; Höschel & Irle, 2001) mentioned a deficit more in contextual integration than in facial emotional treatment, which could explain the false interpretation. About emotional experience, behavioural studies revealed an emotional hyper-reactivity (Cohen & Minor, 2010; Kring & Elis, 2013), combined with a negative interpretation bias in the evaluation of all stimuli, emotional and non emotional (Oorschot, Lataster, Thewissen, Wichers, & Myin-Germeys, 2012) and (Gard & Kring, 2009). Several hypotheses are suggested to explain the emotional dysregulation. First of all, Horan et al., 2008 made the link with a deficit in the limbic activity inhibition, in particular mediated by the OFC. On another hand, some studies revealed an under-recruitment of the bilateral amygdala, associated with a hyper-activation in occipital cortex (Anticevic, Repovs, and al., 2012; Taylor and al., 2012). In other studies (Anticevic and al., 2012; Comte et al., 2017; Fakra et al., 2008), brain function suggests a compensatory control process (top-down) between the cognitive and affective neural network. Difficulties could also be explained by trouble in visual treatment, especially for the low spatial frequencies (LSF) visual information (Butler & Javitt, 2005; Martínez and al., 2008). Deficit in LSF visual information processing could be related to a dysfunction in the magnocellular dorsal visual pathway (Butler & Javitt, 2005; O'Donnell et al., 2002), which could explain disorder of sensitivity to contrast and movement, found in schizophrenia patients (Chan and al., 2004; Cimmer and al., 2006). Thus, this particular dysfunction is also found in a recent study about facial emotion recognition (Jahshan and al., 2017): with longer reaction time and more mistakes for information in low

(LSF) than in high (HSF) spatial frequencies. Their results support the idea of a differential dysfunction between magnocellular and parvocellular pathway in schizophrenia, with a less pronounced alteration of the last one.

In bipolar disorder during the euthymic period, results from behavioural studies have revealed a global impairment in emotional recognition compared to the general population (Derntl and al., 2009; Goghari & Sponheim, 2013; Van Rheenen & Rossell, 2014). Concerning the emotional experience, neutral and negative stimuli are associated with a positive bias (Favre, 2014; Henry and al., 2008): stimuli will be judged more positive and with an increased emotional intensity. Moreover these patients tend to have a greater emotional reactivity and lability than healthy subjects (Henry and al., 2008, 2012). Bipolar disorder induces an increase and persistence in the positive and negative affects (Farmer and al., 2006). Interestingly, some neuroimaging studies showed an hyperactivation in the ventrolimbic network (OFC, sub-genual cingular cortex, amygdala and para-hippocampal gyrus) associated with an hypoactivation for the emotional regulation network (inferior frontal gyrus, dorso and ventrolateral PFC, anterior and posterior cingular cortex and precuneal gyrus) during the treatment of emotional stimuli (meta-analysis realized by Houenou and al., 2011 ; Favre, 2014), which could be the basis of emotional dysregulation (Wessa & Linke, 2009). Contrary to schizophrenia, to our knowledge, there is few studies concerning the influence of different spatial frequencies on the visual processing in bipolar disorders.

Literature comparing these two populations on emotional task is quite scarce. Goghari & Sponheim, 2013 found similarities and differences in facial emotional recognition between schizophrenia and bipolar disorder. The principal difference was anger expression mostly confounded with fear expression by schizophrenia patients more often than bipolar patients. We didn't find any study comparing the self-emotional experience between the two interest groups.

Moreover, according to a pilot study from our laboratory performed in healthy volunteers, (Campagne and al., 2016) a motivational task (based on the tendency to action appraisal) activates a larger cerebral network than an emotional task (based on the appraisal of the personal emotional experience), such as frontal-motor related areas for the tendency to avoid and navigation-related areas for the tendency to approach. In both tasks, authors found activation in visual areas of fusiform gyrus for all emotional stimuli and in the amygdala for unpleasant scenes only. In both pathologies, there are some motor dysfunctions, such as a

motor inhibition impairment which could be due to a frontal dysfunction (McDowell and al., 2002, Suskauer and al., 2007). Nevertheless, some deficits are specific to each pathology. In bipolar disorder, some results show that the dorsolateral prefrontal cortex is less active than in the general population for all emotional valences of stimuli (Hassel and al., 2008). In schizophrenia, Lazerges and al. (2011), found a deficit in sensorimotor coordination and thus in adaptation to their environment. That could contribute to the deficit in social and emotional adjustment in schizophrenia as well as to the poverty of facial expression. Some authors (Chapman and al., 1978; Priebe & Röhricht, 2001) also reported an impairment in the body schema in schizophrenia patients. Although the whole literature suggests a strong link between motor and emotional processes, schizophrenia and bipolar disorders had not been compared so far in terms of tendency to action.

Moreover, according to Bromet and al., 2011, ten years after a first acute episode, only half of the patients have the same initial diagnosis. So, most of the time, after a first acute episode, it's hard to make an accurate long-term diagnosis. Thus, this behavioural study aimed to investigate similarities and differences between schizophrenic and bipolar patients during visual emotional processing. From this fundamental objective stems the clinical objective of identifying new biomarkers specific to each of the two disorders (bipolar and schizophrenic disorders) in the processing of visual emotional information in order to obtain a set of additional arguments to guide a difficult clinical diagnosis. We thus plan in this study to assess emotional and motivational functions in patients with schizophrenic and bipolar disorders. Participants will have to perform two tasks : the first task is an emotional appraisal task which consists of an explicit discrimination of emotional scenes based on emotional experience (pleasant, unpleasant, neutral). The second task is a motivational appraisal task which consists of the explicit discrimination of emotional pictures, based on the motivated action or the tendency to action (avoidance, approach and no action). In both tasks, we planned using the same paradigm (same stimuli, order and time of presentation), in order to compare the two pathologies in both tasks, irrespective of low-level visual processing. The scenes, which were presented to the subjects, were filtered in LSF, HSF and non-filtered.

We expect healthy control group to be quicker in responding to emotional and especially the negative than for neutral and positive stimuli respectively, and faster in perception than for emotional and motivation tasks. We also expect healthy group to be quicker in responding to motivational than for emotional tasks. We make the hypothesis that



healthy control group will make quicker answer using LSF than HSF stimuli and will make more mistakes in recognition of positive than negative stimuli. We hypothesize bipolar and schizophrenic patients to be slower in recognition of their own emotional experience than control group and schizophrenic to make more interpretative errors than bipolar patients for emotional stimuli, more specifically in motivational task (based on the tendency to action appraisal) and for LSF stimuli.

## Materials and Methods

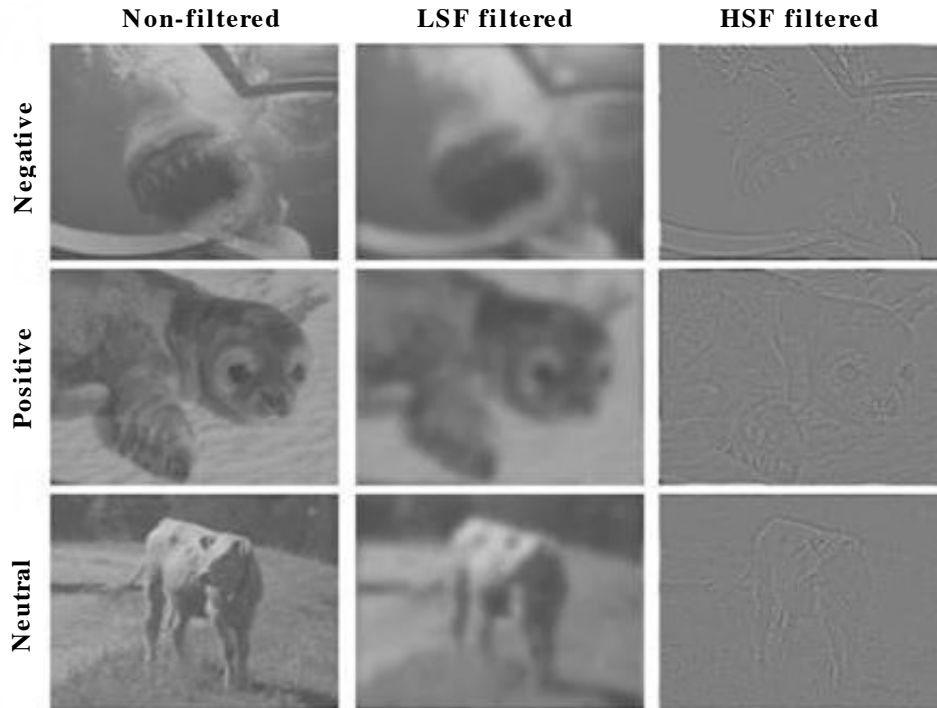
### Participants

Ninety-four participants with normal or corrected-to-normal vision equivalent education level, were selected for the experiment. They provided informed written consent to participate in the experiment. twenty-one participants have a schizophrenia (18 men and 3 women ; mean age :  $39 \pm 8,16$  years), fifty-three have a bipolar disorder (21 men and 31 women ; mean age :  $45,5 \pm 13,32$  years) and twenty healthy individuals (11 men and 9 women ; mean age :  $41,4 \pm 12,9$  years). For all participants, exclusion criteria included: history of alcohol or drug abuse, current or past neurological or medical disease affecting cognition, history of head with loss of consciousness, schizoaffective disorder and electroconvulsive therapy during the last six months were include. Each participant completes a set of self-questionnaires, which are presented in Annexe A. Only one patient with schizophrenia stopped the study during the test. An experienced investigator has made the diagnosis of schizophrenia or bipolar disorder according to DSM-IV-TR criteria. Only patients with type 1 or 2 bipolar disorder were included in the study, and they have to be in an euthymic period (MADRS < 15 and YMRS < 12) for at least three months to participate (respectively  $4,94 \pm 4,31$  and  $2,10 \pm 2,67$  in our groups). Patients who have had mixed episode were not include in the study. Patients received a combination of drugs, including 34% lithium, 24% benzodiazepines, 64% anticonvulsants, 40% antidepressants, 36% atypical antipsychotics and 6% neuroleptics. Similarly, schizophrenia patients have to be in symptomatic remission (PANSS < 120, MADRS < 15 and YMRS < 12) for at least three months prior the scanning (respectively  $54,65 \pm 15,12$ ;  $4,43 \pm 4,63$  and  $1,48 \pm 2,80$  in our groups). All patients were medicated and received different combinations of drugs including 14% benzodiazepines, 5% anticonvulsants, 23% antidepressants, 77% atypical antipsychotics and 32% neuroleptics, none of them were taking lithium. The study was approved by a local

ethic committee (protection of persons committee Sud-Est V, n°RCB: 2011-A01536-35/6) and the national health safety agency and it was conducted according to the principles of Helsinki declaration.

## Stimuli

Eighty black and white images were displayed against a grey background, using E-prime software (E-prime Psychology Software Tolls Inc., Pittsburgh, USA) onto to a 19-in monitor with a 1024x768 pixels resolution, located 85 cm from the subject. They came from an image base tested and used in precedent study of the laboratory (Campagne et al., 2016; Fradcourt et al., 2013) and their angular size was thus  $16 \times 13^\circ$  of visual angle. They consisted of 81 natural scene images (640x480 pixels, i.e. 23.7x18.7 cm), with twenty-seven pictures of each valence (pleasant, unpleasant and neutral). Visual scenes were in close-up and directly involved the participants. Unpleasant scenes included dangerous animals (sharks, snakes, etc.), unsafe environments (fires, tsunamis, etc.) and aggressive people (angry expression, carrying weapons, etc.). Pleasant scenes included images showing safe, happy and friendly animals and people, idyllic landscapes (beach, mountain, etc.). Neutral scenes included the same type of stimuli in neutral situations. Based on precedent studies, each scene was characterised by three dimensions, which are the valence, the arousal and the tendency to action. Pleasant stimuli were characterised by a valence mean  $5.99 \pm 0.98$ , with an arousal mean  $5.29 \pm 0.86$  and a tendency to approach mean  $6.51 \pm 1.09$ . Non-pleasant stimuli were characterised by a valence mean  $-6.43 \pm 1.42$ , an emotional arousal mean  $5.51 \pm 0.93$  and induced a tendency to avoid mean  $-7.27 \pm 1.18$ . Neutral scenes judged without emotional content (neutral valence:  $0.02 \pm 1.01$ ) were defined by low arousal ( $1.81 \pm 0.97$ ) and weak preferential tendency to action ( $0.61 \pm 1.56$ ). For each stimulus, a LSF (low spatial frequency) and HSF (high spatial frequency) image was created (cf Figure 5 : stimuli example). These filtered scenes were created using the image processing toolbox in MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). They were obtained by using a two-dimensional Gaussian filters centred on the null frequency. Stimuli with a spatial frequential content less than or equal to 1 cycle per degree of visual angle were called LSF stimuli whereas those with a spatial frequential content more than 6 cycle per degree of visual angle were considered as HSF stimuli. Then the luminance and contrast of HSF, LSF and non-filtered stimuli was equalized for each scene to obtain a global luminance with zero mean and a standard deviation equal 1 (see Bex & Makous, 2002).



**Figure 5 - Stimuli examples:** negative / positive / neutral in low spatial frequencies (LSF) / high spatial frequencies (HSF) / non-filtered (NF)

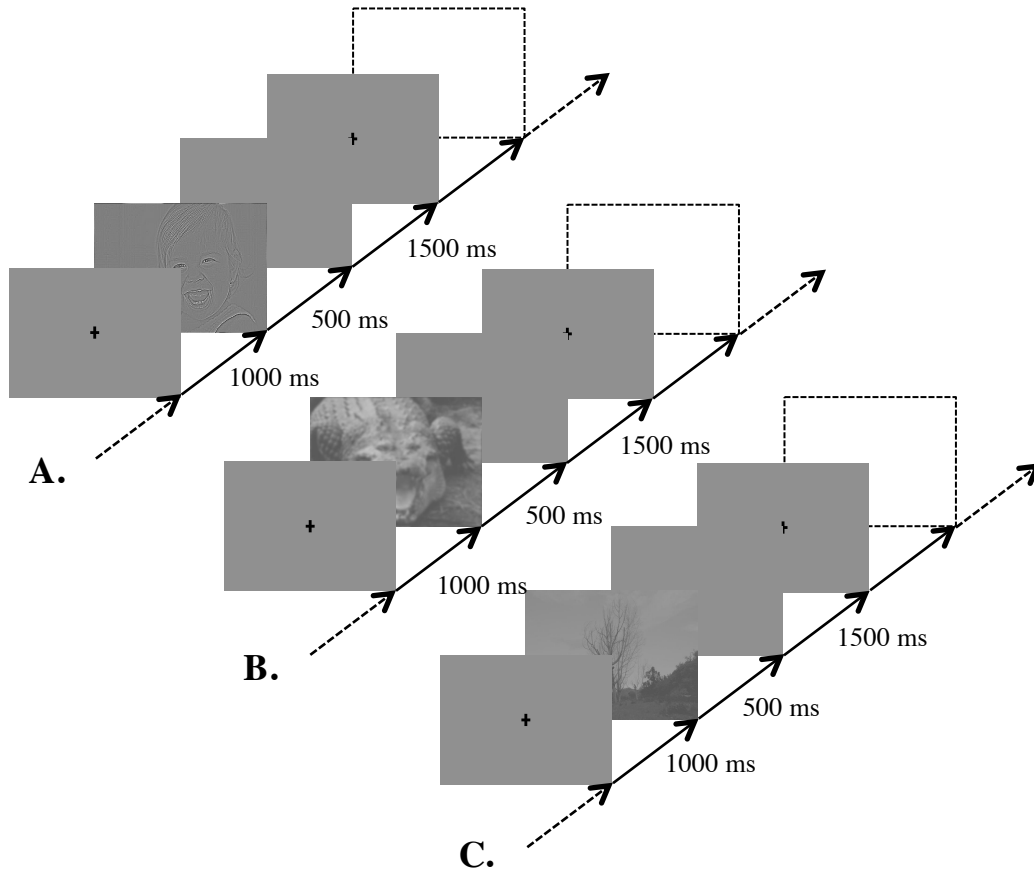
## Procedure

Stimulus was presented for 500 ms. Each presentation began by a black cross fixation central on a grey background for a variable period from 700 to 1300 ms in order to focalise the subject's attention. The cross was followed by the stimulus presentation for 500ms. Then a grey response screen was displayed for 1500 ms, during which participant had to response according task demands by a computer keyboard, pressing the touch corresponding to his judgment. So, the average inter-stimuli duration was 3000 ms. Stimuli were organised by spatial frequency block.

The experiment lasted for about an hour and contained three tasks: the first was an explicit emotional appraisal task, the second was an explicit motivational appraisal task and the third was a categorisation task. Each task was preceded by a training session in order to get familiarized with tasks and stimuli. The subject has to respond as fast as possible and as accurate for him as possible. The aim of the emotional task was an emotional self-evaluation. For each stimulus, the participant had to indicate his emotional experience, i.e. if the presented scene was pleasant, unpleasant or neutral for him, whatever was the emotional valence of the picture. Similarly, in the tendency to action task, the subject had to indicate the attitude he will adopt if he was confronted with the situation in reality: if he will approach,

avoid or have no particular action. In the categorisation task, we asked the participant to determine if the presented scene was a human, an animal or an environment. That last task used as a control task of implicit perception of emotional stimuli, in order to behaviourally test the effects of the emotional intrinsic properties of scenes without any explicit cognitive appraisal.

Each task was composed by three distinct sessions. Each session contained nine blocks: three blocks of non-filtered scenes, three of HSF scenes and three of LSF scenes. The order blocks was randomised in inter and intra-subject. In a spatial frequential block, nine stimuli (three positive, three negative and three neutral) were successively presented in a random sequence (cf figure 6: the protocol design).



**Figure 6 - The protocol design.** Examples of three trials during a task: A. for a HSF and pleasant human stimulus; B. for a BFS and negative animal stimulus; C. for a NF and neutral environment stimulus.

## Data processing

For each participant and trial, the main reaction time (RT, in ms) and the accuracy, as the mean rate of correct responses (%ACC) were measured in each experimental condition by the E-prime software. We also had an interest in the type of error made by the participant. The

main reaction time and the accuracy were calculated and statistically analysed by a mixed analysis of variance (ANOVA) with the type of population (bipolar, schizophrenia patient and healthy subjects) as between-subject factor and task (emotional, motivational and categorization), valence (positive, negative, neutral) and spatial frequencies (NF, LSF, HSF) as within-subject factors. The reaction time's analyse had been realised only for the congruent answers with those expected to the emotional and motivational task and only for the correct answers during the categorisation task, in order to avoid a bias in our results.

An answer was considered as congruent if it was consistent with stimuli evaluation, which had been done by pre-test group. So, for the emotional task, an answer was considered as congruent if the participant's answer was pleasant for stimuli categorised as pleasant by pre-test group, unpleasant for stimuli categorised as unpleasant by pre-test group and neutral for stimuli categorised as neutral by pre-test group. In the motivational task, an answer was considered as congruent if the participant's answer was the approach for stimuli categorised as inducing an approach by pre-test group, the avoidance for stimuli categorised as inducing an avoidance by pre-test group and "no particular action" for stimuli categorised as inducing no particular action by pre-test group. All of the other answers (i.e. non congruent or button errors) had been considered as mistakes.

The type of error considers only incongruent answers in emotional and motivational tasks. Stimuli for which the participant didn't give an answer were not analysed. For each valence, patient could make two types of errors. So, for the emotional task, in case of positive stimulus, subjects could make two incongruent answers: they could have negative or neutral experience (respectively called: POS => NEU and POS => NEG); in case of negative stimulus, they could have positive (NEG => POS) or neutral (NEG => NEU) experience and for neutral stimuli, they could express positive or negative experience (respectively NEU => POS and NEU => NEG). For the motivational task, an approach or "no particular action" were considered as incongruent answer in case of negative stimulus (NEG => POS and NEG => NEU), an approach or an avoidance action were incongruent if the stimulus was neutral (respectively NEU => POS and NEU => NEG) and an avoidance action or "no particular action" were incongruent if stimulus was positive (POS => NEG and POS => NEU).

All statistical analysis had been realised by RStudio free software (version 1.2.1335). Mean comparisons were explored using planned comparisons, with a significant threshold set at 0.01 (in order to take into account the inflation of the alpha risk due to multiple comparisons). A post-hoc analysis by ANOVA had been used in order to control the impact

of drugs on our significant results. We've separated the treatments according to the expected impact on our outcomes, based on the literature. Among the treatments taken by patients, benzodiazepines are known to increase reaction times, while antidepressants and benzodiazepines could induce a positivity bias in our results. Other treatments have no activity on emotional processes clearly established in the literature. We have therefore chosen to group them together in a single category. To make the treatments comparable, we have based ourselves on a medication load table based on Versace and al., 2008.

## Results

In this part, we presented only the results relevant to our main objectives. The subjective self-assessments will be presented and analysed in Annexe A.

### Mean reaction times

According to our hypothesis we found significant differences on mean reaction time induced by the type of group (bipolar disorder  $980,36 \text{ ms} \pm 220,77$ , schizophrenia  $923,06 \text{ ms} \pm 298,06$  and healthy subjects  $909,63 \text{ ms} \pm 201,15$ ). So, patients with bipolar disorder are globally slower than control subjects ( $p < 0,000$ ) and schizophrenic patients ( $p < 0,000$ ). However, we didn't find a significant difference between schizophrenia patients and controls ( $p = 0,38$ ). Moreover, statistical analysis didn't show any interaction between group and the other factors (which are valence, spatial frequency, type of task). So we tested only our hypothesis. Overall, we found that bipolar group are slower than schizophrenia one, in perception task ( $p < 0,000$ ), and for LSF ( $p = 0,0086$ ) and for all valences of stimulus (neutral  $p = 0,001$  and emotional  $p = 0,010$ ). We did not see a significant difference between schizophrenic and bipolar disorder for emotional task in terms of reaction time. Concerning the motivational task, schizophrenic would tend to be faster to make an answer than bipolar patients ( $p > 0,016$ ).

## Accuracy – percentage of congruent responses

Mean comparison of the different groups showed that accuracy is significantly lower for bipolar disorder ( $75\% \pm 2,5$ ;  $p < 0,000$ ) and schizophrenia ( $68\% \pm 2,8$ ;  $p < 0,000$ ) compared to healthy subjects ( $79\% \pm 2,3$ ). We also found a difference between the two groups of patients: schizophrenia patients made more mistakes than bipolar group ( $p < 0,000$ ). This group effect is found for each spatial frequency, and we didn't find any effect by the interaction group x spatial frequency.

The interaction task x group (cf figure 7) showed us that there are more congruent answers in the categorisation control task than in the two other tasks (emotional and action tendency) in each group ( $p < 0,000$  for each comparison); we didn't find a difference between emotional and motivational tasks. For the emotional task, bipolar and schizophrenic patients have congruency rate lower than healthy subjects ( $p < 0,001$  and  $p < 0,000$  respectively), as for the motivational task only in schizophrenia versus control group ( $p < 0,000$ ). Schizophrenia did more non-congruent answers than bipolar disorder group during emotional ( $p < 0,003$ ), motivational tasks ( $p < 0,000$ ).

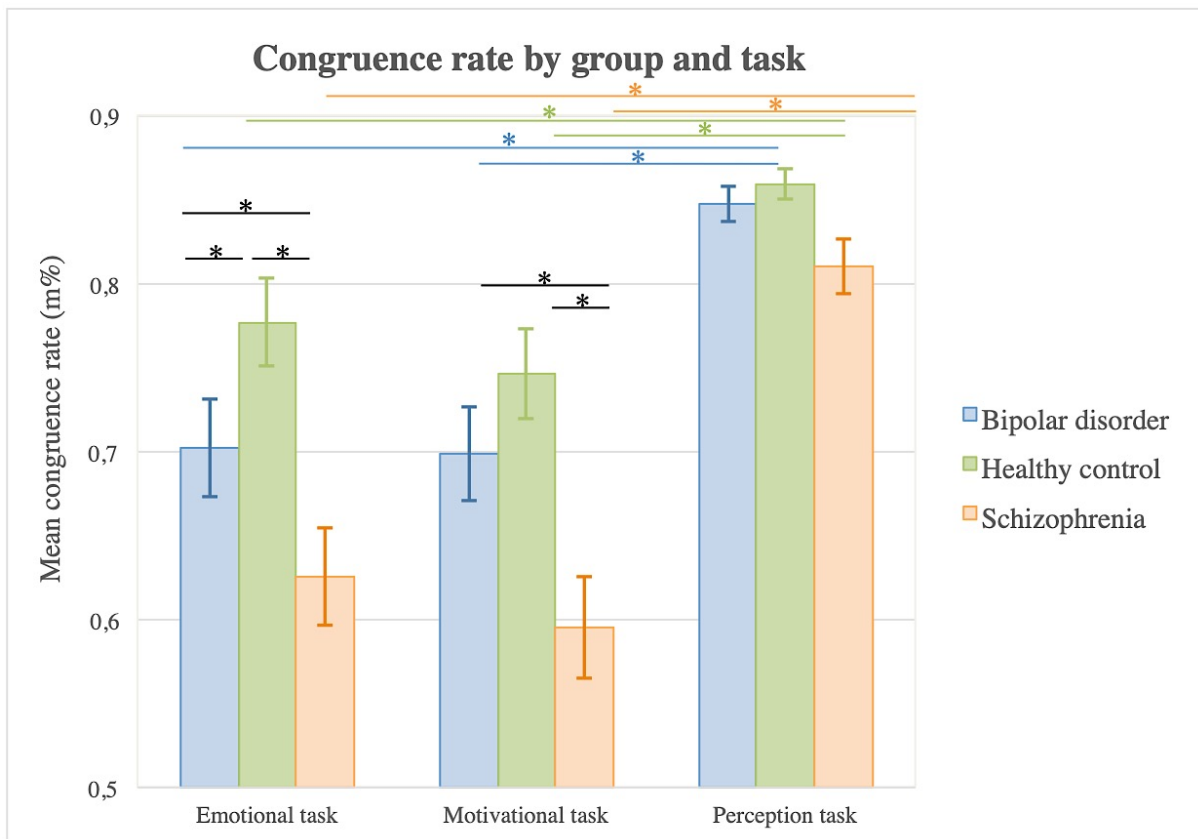
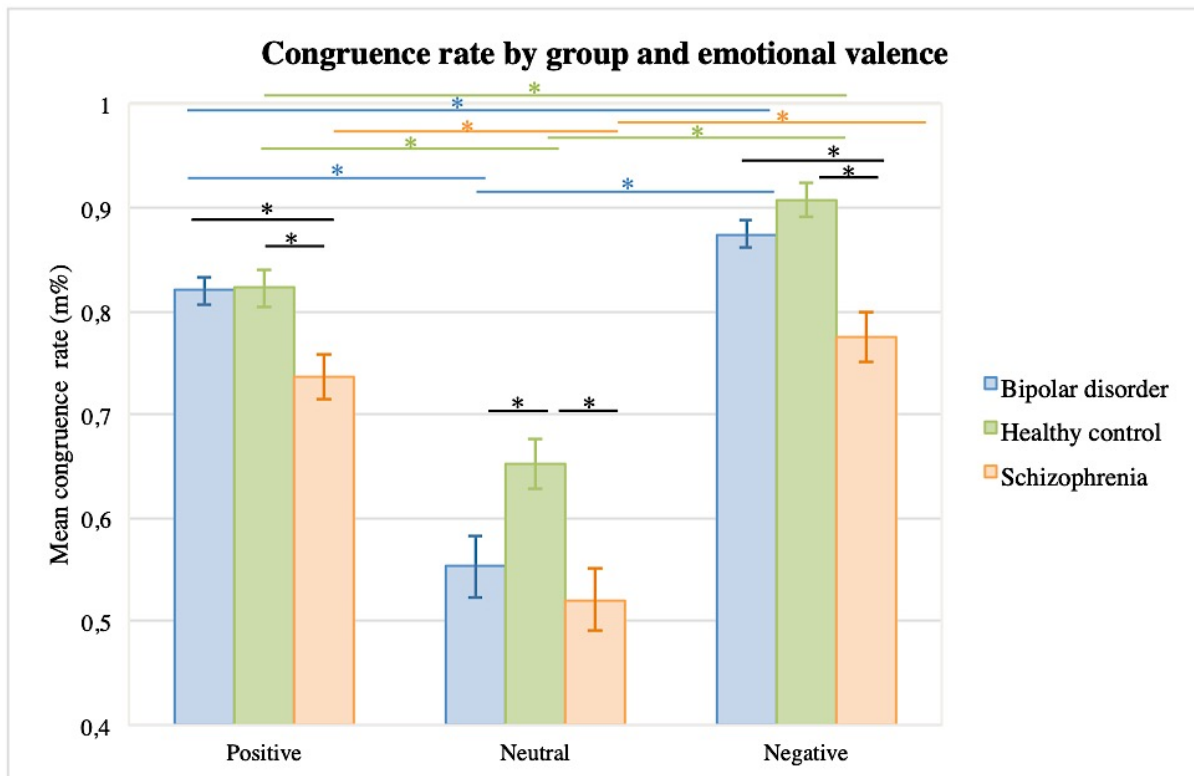


Figure 7 – Mean congruence rate by group and task, with \* =  $p < 0,01$ , bipolar disorder in blue, healthy control in green and schizophrenic group in orange.

Except for positive and negative stimuli (cf figure 8) in the comparison of bipolar and control groups, which is not significant, the interaction emotional valence x group showed us that patients did more errors than controls for each valence in schizophrenia ( $p < 0,000$  for each comparison) and for neutral stimuli in bipolar disorder group ( $p < 0,000$ ). We also highlighted that bipolar patients had a better accuracy rate for positive and negative stimuli ( $p < 0,000$  for each) than schizophrenic patients, whereas we didn't find any difference for neutral stimuli. These results weren't modified by the task (emotional or motivational) proposed to subjects.



**Figure 8** – Mean congruence rate by group and emotional valence, with \* =  $p < 0,01$ , bipolar disorder in blue, healthy control in green and schizophrenic group in orange.

### Error type

Statistical analysis yielded a significant effect on mean percentage of type of error for group (bipolar disorder:  $13,7 \pm 1,98$  ; schizophrenia:  $18,2 \pm 2,17$  ; healthy subjects:  $11,7 \pm 1,90$ ). As we said above, schizophrenia made more mistakes than bipolar and control groups ( $p < 0,000$  for both comparisons) and bipolar subjects than control ones ( $p < 0,000$ ).

Contrary to our hypothesis, each group interprets more often neutral stimuli as positive rather than negative ( $p < 0,000$  for each comparison). At the same time, the mean values of each group are similar for neutral stimuli which are misinterpreted as negative, whereas



bipolar and schizophrenia groups interpreted more often neutral stimuli as positive than controls ( $p < 0,000$ ); but we didn't find a difference between both patient groups. However, bipolar patient made less misinterpretation for emotional stimuli (whatever the direction of the type of error) than schizophrenia group.

### Treatment as a confounding factor

As described in literature, we looked for an impact of medications taken by patients on our main results. For reaction times, the presence or absence of long-term benzodiazepine treatment was considered. So, we found that benzodiazepines have a significant impact on the reaction times of the two interest groups ( $p < 0,000$ ), even if the effect of the group remains significant ( $p < 0,001$ ). We hypothesized that benzodiazepine and antidepressant treatments would have an impact on congruency rates, based on the literature. But we only found a significant impact of benzodiazepines on the accuracy ( $p < 0,000$ ) of the two interested groups.

## Discussion

First of all, it is important to notice that forty-three women and fifty men composed our study population, and only 3 women were in the schizophrenic group (versus eighteen men). Moreover, schizophrenic group was significantly younger than bipolar one. We know that the age factor may have an impact on the evaluation of emotional experience (younger people could have a negative bias whereas older ones have a positive bias). These factors may have impacted our results.

Moreover, due to the limited number of subjects in two of the three groups (control and schizophrenic groups), our study may lack of power. We also used multiple comparisons so we have increased the alpha risk. In order to limit the risk of wrongly concluding to a difference whereas it doesn't really exist, we have therefore decided to consider a more restrictive significance level of 0,01.

## Mean reaction times

Globally, we found that patients with bipolar disorder were slower to respond than schizophrenic ones, even if there is a great variability in their reaction times. Same results were also found, if we pay attention only to low spatial frequencies and to emotional (positive and negative) or neutral stimuli. These results could be explained by the impact of treatment, that could make the group of bipolar patients slower. But, once corrected by the treatment, these results remain consistent, even if we found that benzodiazepines have an impact on these results. So bipolar patients appear to be slower to answer but more efficient comparing to patients with schizophrenia. Bipolar patients may adopt a different strategy than patients with schizophrenia. On the other hand, we did not find a difference between schizophrenic and control group, in term of reaction times: a lack of puissance could explain that result.

Contrary to our hypothesis, we found that emotional task is answered as fast as motivational task in each group. According to the literature (Fradcourt and al., 2013), motivational task should imply faster reactions, due to the need for rapid adaptation to the environment for survival purpose. In our study, we only highlighted that emotional and motivational tasks showed slower reaction times than a categorisation task, as we expected (Fradcourt and al., 2013).

On the other hand, our results are consistent with the scientific literature (Fox and al., 2000; Pourtois and al., 2013), considering the emotional bias: emotional stimuli are faster to detect than neutral ones, in each group. In the comparison bipolar versus schizophrenic groups, we found that bipolar one was slower than schizophrenic group whatever was the valence of the stimuli.

Similarly, we found that bipolar are slower than schizophrenic patients for LSF, but we only found a significant trend for HSF ( $p=0,016$ ) and non-filtered stimuli ( $p=0,07$ ). It's possible that the sample size of schizophrenic patients induces a lack of power that doesn't allow us to find a difference between the two pathologies. Thus globally the frequency and emotional valence of the stimulus don't seem to have a different impact on the mean reaction times of each group.

## Accuracy – percentage of congruent responses

Considering percentage of congruent responses, we found that bipolar patients have more congruent responses than schizophrenic ones, as expected (McClure and al., 2005; Pizzagalli and al., 2008). This effect remains significant after correction by treatment factor, even if benzodiazepines seem to have an impact of these results, as we expected according to the literature. Thus, a benzodiazepine treatment may have an impact on reaction time and accuracy both.

Concerning the effect of the task, bipolar and schizophrenic patients are less congruent than control for emotional task and for both tasks respectively. These results suggest a specific deficit in bipolar patients in emotional experiences, and in schizophrenic patient in the global emotional explicit treatment (emotional and motivational dimensions of the scenes). These results could suggest a more global deficit in schizophrenia than in bipolar disorder, and by comparing the two interest groups, we found that bipolar patients have more congruent answers than schizophrenic ones for emotional and motivational tasks. So, these results are consistent with our assumptions and expand the finding of a deficit, which seems to be more severe in schizophrenic group, for emotional and motivational dimensions. It is also possible that bipolar and schizophrenic patients may have similar deficits but different adjustment: so responses of bipolar patients are more congruent but take longer than those of schizophrenic patients. According to some authors (Marendaz and al., 2003; Martínez and al., 2008), we expected to find a larger deficit in schizophrenia for the motivational than emotional task, but we didn't show such difference, this may suggest that schizophrenic patients have a more global emotional processing disorder than we initially expected.

Moreover, in scientific literature, some authors (Chan and al., 2004; Martínez and al., 2008) found a specific deficit in the processing of low-level perceptual information in schizophrenia, which could be explain by a magnocellular dorsal pathway dysfunction. So, in our model, we hypothesized that the treatment of different spatial frequencies could explain a part of the variance between bipolarity and schizophrenia, and between schizophrenia and healthy subjects. But, our results don't allow us to demonstrate such effects: schizophrenic people seem to have more difficulties than bipolar group whatever the spatial frequency was. These results may suggest that the dysfunction may not be limited to the magnocellular pathway, but including the parvocellular pathway. A debate persists in the literature on this subject: some authors suggest a deficit only in the magnocellular pathway (Butler & Javitt,

2005; O'Donnell et al., 2002) and others suggest a deficit in the magno and parvocellular pathways (Skottun & Skoyles, 2007) such as suggested by our results.

Moreover, we found that bipolar patients have more congruent answers than schizophrenic group for positive and negative valence, but we can't find a difference for neutral stimuli. We also found that each group of patients made more misinterpretation errors for neutral stimuli than the control group as expected. This is a result that has already been evoked in the comparison schizophrenia versus controls by Cohen & Minor, 2010; Sander and al., 2005. So, if schizophrenic patients seem to do more mistakes for emotional stimuli than bipolar ones, both pathologies have same difficulties for neutral stimuli interpretation. In bipolar disorder, the literature evokes that neutral stimuli are judged more positively and with greater emotional intensity by bipolar patients than healthy volunteers (Favre, 2014; Henry, M'Bailara, Mathieu, Poinot, & Falissard, 2008). Similarly, according to some authors (Cohen & Minor, 2010; Kring & Elis, 2013, Oorschot and al., 2012), schizophrenic patients would have emotional hyper-responsiveness coupled with negative interpretive bias for all emotional valences of stimuli. This could explain more incongruent answers for neutral stimuli in each disorder. It's also important to notice that bipolar patients provide as many congruent answers as the control group for positive stimuli, that we expected according to the literature (Favre, 2014; Henry and al., 2008). Globally, the frequency of the stimulus and the type of task don't seem to have a different impact on the accuracy of each interested group: deficits seem to affect overall emotional processes.

### Error type

According to our results, schizophrenic group made more NEG => NEU, NEG => POS, POS => NEU and POS => NEG errors than bipolar ones. Globally, these results are congruent with those found in congruent rate.

Nevertheless, we hoped to highlight the negativity and positivity biases in order to make a difference between the two pathologies, for neutral stimuli that the literature found respectively in schizophrenic and bipolar patients (Favre, 2014; Gard & Kring, 2009; Henry and al., 2008; Oorschot and al., 2012). In addition, each group of patients had significantly made more NEU => NEG error than the control group, while there was no difference in NEU => POS error. Each group made more NEU => POS than NEU => NEG error. These results are contrary to what was expected, particularly in schizophrenia. A lack of power could

explain these results, especially due to the limited size of the schizophrenia group. Some treatments as anticonvulsant may have had an impact on these results. It is possible that antidepressant drug may have had an impact on the negative bias we expected in schizophrenia (Harmer and al., 2006; Harmer and Cowen, 2013): antidepressant medications may induce a positive bias for neutral stimuli. Moreover the action of neuroleptics on emotional processing is less well known than the impact of antidepressant, but they may explain part of this result.

### Treatment as a confounding factor

In this study, we paid attention to medications the patients are taking. Nevertheless, for some of them, it would be more interesting to have the plasma concentrations more than the drug dosages taken daily by the patient, especially for LITHIUM, anticonvulsants and some antidepressants.

In addition, due to the multiplication of variables, we have chosen to consider the possible impact of treatments on our results, while limiting the number of statistical analyses as much as possible. So, it seems important to be able to pursue further this analysis.

### Conclusion

Our results confirmed bipolar and schizophrenic patients have a deficit in emotional and motivational experiences. Schizophrenic patients may have more global deficit in emotional processing than bipolar patients. It seems that the bipolar group is slower but more efficient than the schizophrenia group, this could suggest a different coping mechanism between schizophrenia and bipolar disorder. We couldn't find a major difference in the impact of task on the response times and in the impact of spatial frequency and task on accuracy of the two interest groups. We didn't show the positive and negative biases for neutral stimulus, we expected respectively in bipolar and schizophrenic disorder. Our study may lack of power, due to the still small number of subjects in two of the three groups (control and schizophrenic groups). During this study, we have highlighted the importance of considering drug treatments as potential confounding factors. For the future, we need to continue the inclusion of schizophrenic patients and healthy volunteers and to pay more attention to the drugs. This behavioural research may be completed by a neurofunctional

study in order to have a better knowledge of the visual emotional processes in each pathology and to help clinicians.

# Article 2 – Étude pilote comparant le traitement émotionnel dans la bipolarité et la schizophrénie en imagerie fonctionnelle

---

## Résumé

Après un premier épisode psychotique, les cliniciens peuvent avoir des difficultés à prédire l'évolution d'un patient vers un trouble schizophrénique ou bipolaire constitué. De plus, des études ont mis en évidence des altérations dans le traitement émotionnel dans les deux pathologies, même à distance d'une décompensation aiguë. Toutefois, peu d'études ont comparé ces processus émotionnels visuels dans la schizophrénie et le trouble bipolaire. Cette étude s'intéresse aux différences et aux similarités du traitement émotionnel visuel sur le plan neurofonctionnel entre la bipolarité et la schizophrénie. Nous avons proposé à 7 patients ayant une bipolarité, 5 patients ayant une schizophrénie et 10 sujets témoins trois tâches, l'une émotionnelle basée sur l'auto-évaluation émotionnelle, la seconde de tendance à l'action basée sur l'auto-évaluation motivationnelle et la dernière de catégorisation (tache émotionnelle implicite) réalisées durant une IRM fonctionnelle. Les stimuli étaient variables en termes de valence (positive, négative, neutre) et en termes de fréquences spatiales visuelles (scènes non filtrées ou filtrées en hautes ou basses fréquences spatiales). Des analyses individuelles puis intra et inter-groupes ont été menées. Nos premiers résultats mettent en évidence un traitement émotionnel global qui entrainerait une hyperactivation des régions insulaires dans le trouble bipolaire, notamment pour les stimuli neutres, par rapport à ce que l'on retrouve dans les groupes schizophrénie et contrôle. On note également un recrutement plus large d'un réseau temporo-pariéto-frontal principalement latéralisé à gauche dans la schizophrénie versus bipolarité pour les stimuli négatifs et également une activité hippocampique inversée entre schizophrénie et bipolarité : avec une hyperactivation dans la bipolarité de la région para-hippocampique droite pour les stimuli en BFS et une hypoactivation para-hippocampique droite et hippocampique gauche pour ceux en HFS en comparaison à la schizophrénie. Ces résultats sont à conforter par le recrutement d'un nombre plus important de sujets afin de s'affranchir de la variabilité inter-individuelle normale. La prise en compte de l'impact des thérapeutiques médicamenteuses sur le fonctionnement

neuronal semble également essentielle pour proposer une comparaison représentative de ces deux pathologies dans le traitement de l'information visuelle émotionnelle.

## Introduction

Dans la communauté scientifique, le débat entre la présence d'un continuum pathologique de la bipolarité à la schizophrénie et la vision dichotomique de Kraepelin reste d'actualité. En effet, il y a de nombreuses similarités entre les deux pathologies, tant sur le plan clinique, neuropsychologique que thérapeutique. Ces deux troubles ont une évolution émaillée de décompensations aiguës. À distance de ces dernières, des désordres cognitifs, émotionnels et motivationnels persistent dans les deux pathologies (Robinson et al., 2008).

Cliniquement, peu d'études comparent les déficits émotionnels de ces deux pathologies. Goghari & Sponheim, 2013 notent que dans la schizophrénie, la colère est souvent mal identifiée et interprétée comme de la peur ou de la joie, plus fréquemment que dans la population générale ou chez des patients ayant une bipolarité. À notre connaissance, il n'y a pas d'étude comparant ces deux populations en termes de ressenti émotionnel. Dans la bipolarité, les différences semblent apparaître dès l'étude des stimuli neutres, qui seraient évalués plus positivement et avec une intensité émotionnelle plus forte (Favre, 2014; Henry et al., 2008) par rapport à l'évaluation des sujets témoins sains. Dans la schizophrénie, cette hyperréactivité émotionnelle serait également présente, bien que particulièrement associée à un biais d'interprétation négatif, c'est-à-dire une évaluation plus négative de tous les stimuli par rapport à ce qui est retrouvé dans la population générale (Cohen & Minor, 2010; Kring & Elis, 2013).

Sur le plan neurofonctionnel, les résultats sont assez hétérogènes dans la schizophrénie comme dans le trouble bipolaire. Dans le cas de la première pathologie, plusieurs auteurs (Anticevic, Repovs, et al., 2012; Chan et al., 2010; Taylor et al., 2012) note une hypo-activation amygdalienne lors du traitement de stimuli émotionnels (positifs et négatifs) et plutôt une hyperactivation en réponse aux stimuli neutres, en comparaison avec ce qui était attendu. D'autre part, il est fréquemment retrouvé dans les travaux sur la reconnaissance émotionnelle, une hypo-activation du CCA, du CPF DL et du cortex frontal médian avec à contrario une hyperactivation des régions plus postérieures (lobules pariétaux, du gyrus précentral, du gyrus temporal supérieur et cunéus) dans la schizophrénie par rapport aux sujets témoins (Taylor et al., 2012). Ces hyper-activations pourraient être associées à des processus compensatoires et orientent vers une analyse plutôt cognitive des caractéristiques



de visage bien plus que de sa configuration. Même si toutes les études ne sont pas concordantes, certains auteurs rapportent des dysconnectivités entre différentes aires cérébrales, comme par exemple une diminution des connexions entre l'amygdale et le CPF DL et l'amygdale et le CCA dans ses parties dorsales et ventrales (Anticevic et al., 2012; Comte et al., 2017; Fakra et al., 2008). Un processus de contrôle compensatoire de type top-down est également suggéré par la découverte d'une augmentation des liens entre CCA ventral et le CPF DL d'une part et le CCA ventral et le CCA dorsal d'autre part (Comte et al., 2017). Dans le cas de la bipolarité, si Robinson et al., 2008 ne retrouvent pas d'hyper-activation amygdalienne, elle est retrouvée notamment dans l'étude de Hassel et al., 2008. Or, dans la méta-analyse réalisée par l'équipe de Houenou et al., 2011, il est retrouvé, lors du traitement des stimuli émotionnels une hyper-activation ventro-limbique (COF, cortex cingulaire sub-génual, amygdale et para-hippocampe) couplée à une hypo-activation du réseau dit de régulation émotionnelle composé du gyrus frontal inférieur bilatéral, du CPF DL et VL, du CCA, du CCP et du précunéus, par rapport à ce qui est retrouvé chez les sujets contrôles. De plus, si de nombreux auteurs rapportent l'hypo-activation du CPF DL dans les processus émotionnels chez les patients ayant une bipolarité, il s'agit également d'une structure très impliquée dans les tâches de décision d'action (Harmon-Jones et al., 2010) ce qui suggère une possible altération des mécanismes de prise de décision, ou dits motivationnels (qui ont un lien étroit avec les processus émotionnels comme évoqués auparavant).

D'autre part, s'il existe peu d'études dans le cadre de la bipolarité qui s'intéressent au traitement fréquentiel des informations visuelles ; dans la schizophrénie, selon différents auteurs (Butler & Javitt, 2005; Chan et al., 2004; Cimmer et al., 2006), il existerait des difficultés dans le traitement de l'information visuelle en basses fréquences spatiales ce qui entrainerait des troubles de la sensibilité au contraste et au mouvement. Ce déficit a également pu être retrouvé par Jahshan et al., 2017, dans une tâche de reconnaissance d'émotions faciales. Les principales études neuro-fonctionnelles qui ont étudié l'impact du contenu fréquentiel spatial sur le traitement émotionnel chez les patients qui ont une schizophrénie, ont été réalisées en électro-encéphalographie, à travers l'analyse des potentiels évoqués lors de la visualisation passive de visages neutres ou qui expriment la peur (Kim et al., 2015; Lee et al., 2016). Il est alors retrouvé des déficits dans les aires impliquées dans le voie magnocellulaire dont dépendrait le traitement des BFS. Cela pourrait altérer le traitement

visuel précoce et induire un dysfonctionnement de la reconnaissance des émotions faciales dans la schizophrénie.

De plus, selon Bromet et al., 2011, dix ans après une première décompensation, seulement 50% des patients conservent le même diagnostic. Il est donc fréquemment difficile de proposer un diagnostic définitif après un premier épisode. Ainsi, l'objectif de cette étude neurofonctionnelle pilote est de mettre en évidence les similarités et les différences dans le traitement visuel émotionnel, entre les patients ayant un trouble bipolaire et ceux qui ont une schizophrénie. De cet objectif fondamental découle un objectif clinique d'identification de nouveaux biomarqueurs spécifiques de chacune des deux pathologies, ce qui pourraient être un argument supplémentaire pour orienter un diagnostic précoce complexe, notamment lors de certaines formes qui peuvent associer des symptomatologies affectives et psychotiques. Ces marqueurs pourraient également devenir des cibles thérapeutiques intéressantes dans le cadre d'une remédiation cognitive par exemple.

Pour ce faire, nous avons proposé aux patients plusieurs tâches durant la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et d'une IRM anatomique. L'IRM fonctionnelle était composée de 3 tâches expérimentales. La première était une tâche de catégorisation des stimuli, qui servait de tâche contrôle. Puis deux tâches explicitement émotionnelles étaient proposées, dans l'objectif de mettre en évidence une hyperactivation des régions amygdaliennes, du CCA et des aires visuelles pour les stimuli émotionnels chez les patients ayant une bipolarité et plutôt une hypoactivation de ces mêmes régions dans la schizophrénie. La seconde tâche était une tâche d'auto-évaluation du ressenti émotionnel, qui consistait en une tâche de discrimination explicite de l'expérience émotionnelle induite lors de la visualisation d'une scène émotionnelle (agréable, désagréable ou neutre). Nous nous attendons à retrouver une hypoactivation du CPF DL chez les deux groupes d'intérêt par rapport aux sujets sains, ainsi que l'activation d'un réseau complémentaire dans la schizophrénie (régions pariétales, gyrus précentral) versus bipolarité. Dans cette dernière pathologie, nous espérons mettre en évidence une hypoactivation du gyrus frontal inférieur et du CPF VL par rapport à la schizophrénie. La dernière tâche correspondait à une tâche d'auto-évaluation de la tendance à l'action, cela consistait pour le patient à une évaluation explicite de la motivation à réaliser une action (s'approcher, éviter/s'éloigner, ne faire aucune action particulière) lors de la visualisation d'une scène émotionnelle. Nous souhaitons évaluer la modulation de ces différences d'activation entre les deux pathologies, pour permettre de les

différencier plus facilement. Dans les deux tâches, nous avons eu recours au même paradigme (même stimuli, temps et type de présentation). Chaque scène présentée au sujet était filtrée de trois manières : en HFS, en BFS et non filtré. Pour les stimuli en BFS, il est attendu une hypoactivation du CPF médian et DL et plutôt une hyperactivation du CPF médian pour les stimuli en HFS.

## Matériel et méthode

### La population de l'étude

Dans cette étude, nous souhaitions recruter 100 patients, dont la moitié présentant un trouble bipolaire et l'autre un trouble schizophrénique, ainsi que 50 témoins appariés en âge et en sexe. Au jour de l'écriture de ce document, 23 sujets ont été inclus. Ils ont tous un niveau d'étude supérieur ou équivalent au CAP et une vision et une audition normales ou corrigées à la normale.

Les patients ayant un trouble bipolaire ont été recrutés au décours d'un bilan en centre expert bipolaire, au CHU de Grenoble. Le diagnostic de bipolarité a été effectué selon les critères du DSM-IV-TR au centre expert ainsi qu'un examen médical préalable à la recherche. Tous les participants présentant une bipolarité étaient en phase euthymique depuis au moins 3 mois avant l'inclusion (les patients présentant une bipolarité à cycles rapides ont donc été exclus) avec des scores aux échelles de dépression de Montgomery (MADRS) et de manie de Young (YMRS) respectivement inférieurs à 15 et 12 ( $3,33 \pm 3,20$  et  $2,17 \pm 3,12$ ). Seuls les patients présentant une bipolarité de type 1 ou 2 ont été inclus. Ceux ayant présentés des épisodes mixtes ont été exclus afin de majorer l'homogénéité de l'échantillon de population étudié.

Les patients qui ont une schizophrénie, quant à eux, ont été recrutés lors de leur premier bilan en centre référent de réhabilitation psychosociale et remédiation cognitive (C3R) à Saint Martin d'Hères et le CMP Lempérière dépendant du centre hospitalier Alpes Isère. Le diagnostic de schizophrénie (de type déficitaire, paranoïde ou indifférencié) a été effectué selon les critères du DSM-IV-TR au centre référent ou au CMP par un médecin, ainsi qu'un examen médical préalable. Tous les participants ayant une schizophrénie étaient en période de rémission symptomatique depuis au moins 3 mois avant l'inclusion avec un score au PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) inférieur à 120 ( $57,8 \pm 16,50$ ). À l'image des patients bipolaires, les patients schizophréniques se caractérisaient également par des scores de dépression (MADRS) et de manie (YMRS) respectivement inférieur à 15 et 12 ( $5,4$

$\pm 4,67$  et  $1,8 \pm 2,68$ ). Tout patient présentant une comorbidité addictive, schizo-affective ou neurologique, neurochirurgicale, des antécédents de crise convulsive ou de traitement par électro-convulsivothérapie dans les 6 derniers mois ou étant hospitalisés en soins sans consentement n'ont pas été inclus dans l'étude.

Enfin, le groupe contrôle a été recruté dans la population du bassin Grenoblois, parmi le personnel et les étudiants de l'université de Grenoble Alpes à travers des annonces et des listes de diffusion. Ils se caractérisaient par des scores bas au PANSS, au MADRS et au YMRS.

Tous les participants ont signé un consentement éclairé avant leur participation à l'étude (les patients ayant une mesure de protection juridique par curatelle ont pu participer à cette étude en signant un consentement adapté). L'étude a été approuvée par le comité local éthique (Comité de protection des personnes Sud-Est V, n°RCB : 2011-A01536-35/6) et l'agence de sécurité de santé et conduite selon les principes de la déclaration d'Helsinki.

## Participants

Actuellement, sur les 93 sujets initiaux, 22 sujets ont déjà participé à la partie en imagerie de l'étude EMOBISCHI, dont 5 schizophrènes (5 hommes, âge moyen : 38 ans  $\pm$  4,7), 7 bipolaires (3 hommes, âge moyen : 50 ans  $\pm$  9,8) et 10 témoins (7 hommes, âge moyen : 40 ans  $\pm$  15,7). Ils ont tous signé un consentement avant de réaliser cette partie de l'étude. Tous les patients avaient des traitements médicamenteux et le plus fréquemment une combinaison de ces derniers : respectivement pour les patients ayant une bipolarité : 43% lithium, 29% benzodiazépines, 29% anticonvulsivants, 29% antidépresseurs, 14% antipsychotiques atypiques and 14% neuroleptiques classiques et pour ceux ayant une schizophrénie : 20% benzodiazépines, 0% anticonvulsivants, 20% antidépresseurs, 80% antipsychotiques atypiques et 20% neuroleptiques classiques.

## Méthode

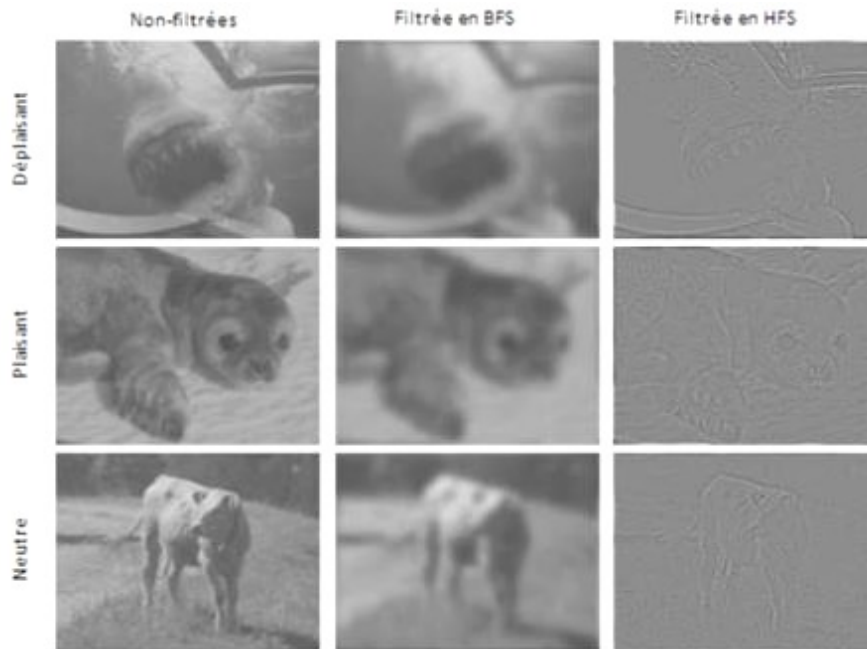
### *Stimuli*

Lors de cette expérience, les stimuli utilisés étaient différents mais analogues à ceux utilisés précédemment dans l'étude comportementale (cf ci-dessus). Les stimuli étaient composés de 27 images de valence positive, 27 de valence négative et 27 de valence neutre émotionnellement. Ils exposaient des animaux (araignées, chat, etc.), des environnements

(tornade, plage, etc.) ou des individus humains (homme menaçant avec une arme, individus souriants, etc.). Chaque scène était caractérisée par 3 dimensions : la valence, le « degré d'activation » (ou appelé « arousal ») et la tendance à l'action évaluées au préalable lors de pré-tests à l'aide de 3 échelles continues : l'une de valence émotionnelle allant de -10 (déplaisant) à 10 (plaisant), une deuxième d'arousal ou « d'activation » échelonnée de 1 (faible activation) à 10 (activation/éveil très élevée) et une dernière de tendance à l'action cotée de -10 (évitement) à 10 (approche). Les stimuli étaient issues de la base d'images testée dans de précédentes études de l'équipe (Campagne et al., 2016; Fradcourt et al., 2013). Les stimuli positifs se caractérisaient par une valence de  $6,21 \pm 0,72$ , un niveau d'arousal de  $5,45 \pm 0,84$  et une tendance à l'approche ( $6,34 \pm 1,12$ ). Les stimuli négatifs se caractérisaient par une valence de  $-6,98 \pm 0,96$ , un niveau d'arousal de  $6,03 \pm 0,77$  et une tendance à l'évitement ( $7,14 \pm 1,04$ ). Les stimuli neutres se caractérisaient par une valence de  $0,05 \pm 0,91$ , un niveau d'arousal bas de  $1,02 \pm 0,86$  et n'induisaient aucune action particulière ( $0,68 \pm 1,12$ ).

Enfin, chaque scène a été utilisée sous 3 formes selon son contenu en fréquences spatiales. En effet, une transformation a été appliquée aux images originales, permettant de créer pour chacun des stimuli, une image en haute fréquence spatiale (HFS) et une image en basse fréquence spatiale (BFS). L'image initiale dite non filtrée (NF) a été conservée sans modification (cf figure 9 ci-dessous). Les stimuli ayant un contenu fréquentiel spatial inférieur ou égal à 1 cycle par degré d'angle visuel (soit 31 cycles par image) étaient dits de basse fréquence spatiale alors que ceux ayant un contenu fréquentiel supérieur à 6 cycles par degré d'angle (soit 186 cycles par image) ont été considérés comme de haute fréquence spatiale, ce qui avait déjà été réalisé dans l'étude pilote (Campagne et al., 2016). Afin d'obtenir une harmonisation des scènes proposées en termes de luminance moyenne et de contraste et limiter ainsi les biais qui pourraient résulter du filtrage, une normalisation a été réalisée (luminance moyenne de 128 sur une échelle de 256 niveaux de gris et déviation standard de 25,5, par root mean square : Bex & Makous, 2002).

Dans le cadre de cette étude, les participants visualisaient les stimuli projetés sur un écran (résolution : 1024 x 768, angle visuel : 16 x 8°), situé à l'arrière de l'IRM, à une distance de 171 cm de leurs yeux, par l'intermédiaire d'un miroir.



**Figure 9** : Exemples de stimuli déplaisant/plaisant/neutre non filtrés/filtrés en BFS/HFS

### *Protocole expérimental*

L'étude en IRM fonctionnelle comprenait 2 scans fonctionnels correspondant à la réalisation de 2 tâches expérimentales : émotionnelle et de tendance à l'action, chacune précédée d'une phase d'entraînement, d'une durée totale d'environ 1h15. Une IRM anatomique était également réalisée entre les 2 scans fonctionnels. L'ordre des 2 tâches était contrebalancé en inter-sujet. La première tâche évaluait le ressenti émotionnel. Pour chaque scène, le participant devait répondre, si la scène présentée était agréable, désagréable ou neutre pour lui. La seconde tâche était centrée sur la tendance à l'action, comme dans la partie comportementale de cette étude, le sujet devait déterminer si, face à la situation présentée, il aurait plutôt tendance à s'approcher, s'éloigner ou à ne faire aucune action particulière.

Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé un paradigme bloqué à la fois pour la fréquence spatiale et pour la valence émotionnelle. Chaque scan était composé de 27 blocs (donc chaque bloc était caractérisé par une fréquence spatiale et une valence) proposés de manière pseudo-aléatoire en intra et en inter-sujet. Pour une fréquence spatiale donnée (HFS, BFS, NF), 9 blocs ont été proposés : 3 blocs étaient constitués de stimuli majoritairement positifs, 3 de stimuli majoritairement négatifs et 3 autres de stimuli majoritairement neutres. Chaque bloc était constitué de 10 stimuli organisés selon une séquence pseudo-aléatoire. 8 étaient de la valence donnée et 2 autres (considérés comme des distracteurs) étaient de chacune des valences opposées, afin de limiter l'effet d'habituation. Chacun des blocs étaient

séparés par un bloc de 10 secondes de repos (croix de fixation noir sur un fond gris). Tous les essais débutaient par l'affichage de la scène sur un fond gris durant 500 msec, suivi d'une croix de fixation noir sur un fond gris pendant 2000 ms. La durée entre chaque stimulus était donc de 2500 msec. Cette durée correspondant au temps de répétition.

### *Acquisition en neuro-imagerie fonctionnelle*

L'IRM fonctionnelle a été réalisée sur la plateforme IRMaGe Grenoble (France) sur un scanner Achieva 3T Philips. Les analyses fonctionnelles ont été effectuées avec une méthode de séquence d'acquisition EPI-T2. Quarante-deux coupes axiales adjacentes parallèles au plan bi-commissural ont été acquises en mode séquentiel ascendant. L'épaisseur de coupe était de 3 mm. La taille des voxels dans le plan était de 3 x 3 mm (champ de vue de 239 x 239 x 126 mm acquis avec une matrice de données de 80 x 80 pixels; reconstruit à 96 x 96 pixels). Pour les deux scans fonctionnels, les principaux paramètres étaient les suivants : temps de répétition (TR) = 3 secondes, temps d'écho (TE) = 30 ms et angle de bascule = 82 °. Enfin, la séquence anatomique à haute résolution, pondérée en T1, a été acquise en 128 coupes (champ de vision de 255 x 255 x 160 mm, matrice d'acquisition de 192 x 132 pixels, matrice de reconstruction de 256 x 256 pixels et résolution de 1 x 1 x 1).

### **Mesures et analyses en IRMf**

L'analyse des données obtenues en neuro-imagerie fonctionnelle était basée sur le modèle linéaire générale de SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londres, UK, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) sous Matlab ((Mathworks Inc., Sherborn, MA, États-Unis). Les volumes fonctionnels individuels ont été réalignés, corrigés temporellement, normalisés dans l'espace du MNI (Montreal Neurologic Institute) et lissés spatialement par un noyau gaussien FWHM (*full width at half maximum*) de 6 mm. Les séries chronologiques de chaque voxel ont été filtrées par un filtre passe-haut (coupure de 1/128 Hz) afin d'éliminer le bruit basse fréquence et la dérive de signal.

Chaque condition a été modélisée à l'aide d'un modèle canonique de fonction hémodynamique. Des analyses de premier niveau ont été effectuées au niveau individuel afin de comparer les changements de signal entre nos conditions expérimentales pour chacune des tâches. Ainsi, les statistiques sur le cerveau entier visaient à évaluer les effets suivants : **l'effet du traitement émotionnel** quel que soit la tâche et le type de filtrage,

correspondant au contraste  $[(ALLFS.EMO - ALLFS.NEU)_{TE+TM}]$ ; l'**effet de la valence émotionnelle** (POS vs. NEG) quel que soit le type de filtrage et de tâche correspondants au contraste  $[(ALLFS.POS - ALLFS.NEG)_{TE+TM}]$ ; l'**effet du type de tâche** (TE vs. TM) quel que soit le type de filtrage (ALLFS : BFS+HFS+NFS) correspondant au contraste  $[ALLFS.TE - ALLFS.TM]$  et sur le traitement des émotions  $[ALLFS.EMO.TE - ALLFS.EMO.TM]$ ; les **effets des fréquences spatiales des stimuli** quel que soit la tâche correspondante au contraste  $[HFS_{TE+TM} - BFS_{TE+TM}]$ . Les paramètres de réalignement dérivés de l'étape de réalignement ont été inclus dans la matrice en tant que facteurs supplémentaires (de non-intérêt).

Des analyses à effets aléatoires (analyses de second niveau correspondants aux analyses de groupes) ont ensuite été effectuées, sur la base de one-sample t-test pour les effets intra-groupes pour chaque condition pathologique (Sujets sains, Bipolaires et Schizophrènes) et de two-sample T-Test pour la comparaison des effets entre chaque condition pathologique. Le seuil de signification pour les voxels individuels a été fixé à  $p < 0,01$  ( $T > 3,15$ ). Seuls les clusters contenant au moins 5 voxels adjacents ont été retenus. Les clusters d'activation ont été identifiés en fonction des coordonnées MNI à l'aide de l'outil de visualisation xjview (<http://www.alivelearn.net/xjview>).

Du fait du faible nombre de patients ayant participé à cette étude pilote, nous n'avons pas intégré dans le modèle l'analyse post hoc de l'impact des thérapeutiques médicamenteuses sur les résultats retrouvés.

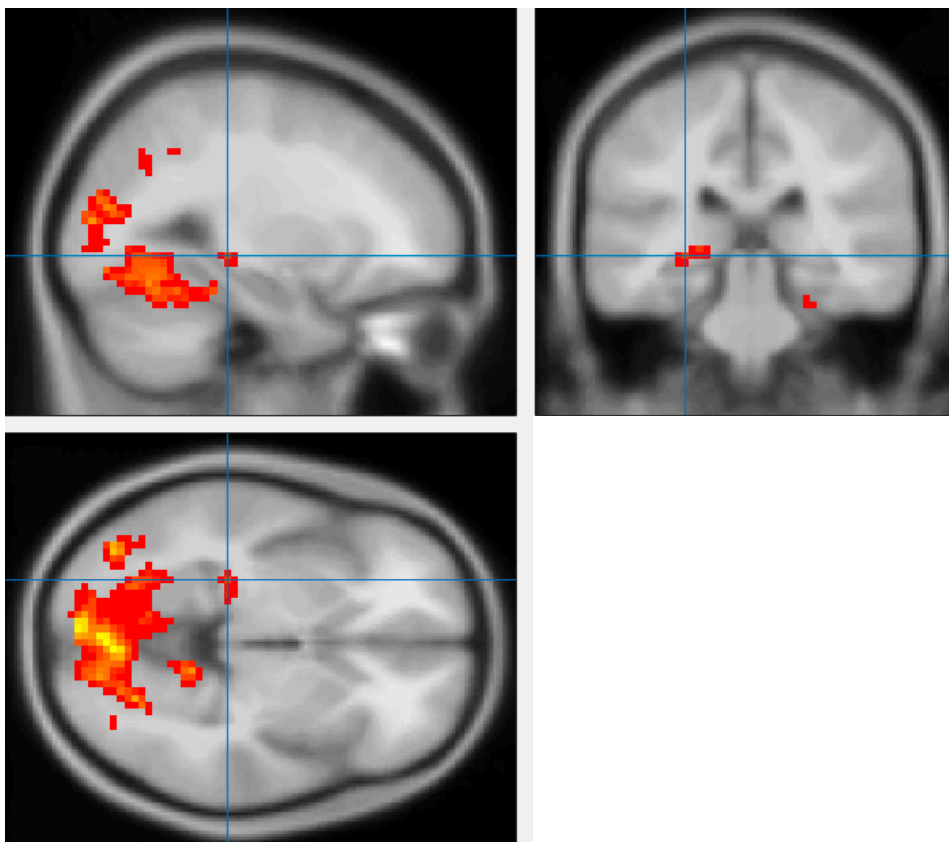
## Résultats

Étant donné le nombre de participants actuellement inclus dans cette étude pilote, ces résultats sont à prendre avec des précautions. Les tableaux récapitulatifs des différentes activations sont disponibles en annexe B.



## Analyse en intra-groupe : One simple T-tests

### *Effet du traitement émotionnel*



**Figure 10 - Présentation des hyperactivations chez les sujets sains induites par l'activation du réseau émotionnel**, seuil de significativité à  $p < 0,01$ ,  $T > 3,15$  et pour une taille de cluster  $> 5$  voxels.

Chez les sujets témoins, ce contraste ([EMO – NEU]) est marqué par une hyperactivation des régions cérébrales occipitales (visuelles), ainsi que des régions fusiformes et hippocampiques bilatérales (cf figure 10 ci-dessus). On note également une hyperactivation de l'AMS gauche et des régions pariétales bilatérales. Nous retrouvons donc l'activation d'un large réseau temporo-pariéto-occipital. Les patients présentant un trouble bipolaire activeraient un réseau très similaire. Toutefois, on ne retrouve pas d'hyperactivation hippocampique, mais des activations bilatérales des aires insulaires. Dans le cadre de la schizophrénie, le réseau visuel émotionnel impliquerait principalement les régions visuelles et fusiformes bilatérales ainsi que la région précunéale droite, sans que l'on puisse mettre en évidence des activations des régions hippocampique ou insulaire (cf tableaux 1, annexe B).

Le contraste inverse [NEU – EMO] correspond aux régions activées par les stimuli dits neutres et qui ne le seraient pas ou moins par les stimuli présentés comme positifs ou négatifs. Chez les sujets témoins, on note des hyperactivations temporales supérieures bilatérales ainsi que de larges activations cingulaires antérieures, moyennes et postérieures et

une légère hyperactivation frontale moyenne droite. Les patients ayant une bipolarité présentent dans ce contexte une hyper-activation significative insulaire droite isolée alors que ce contraste est non significatif dans le cadre de la schizophrénie (cf tableaux 2, annexe B).

#### *Effet de la valence émotionnelle*

Le contraste [POS – NEG] permet de mettre en évidence les régions hyperactivées par les stimuli positifs par rapport à ceux négatifs. Chez les sujets sains, on retrouve principalement des activations fusiformes bilatérales et occipitale droite. Ce contraste est non significatif chez les patients ayant une bipolarité ou une schizophrénie (cf tableaux 3, annexe B).

Le contraste [NEG – POS] qui met en avant les régions hyperactivées par les stimuli négatifs versus ceux positifs, montre une hyperactivation temporale et occipitale droites ainsi que du gyrus cingulaire antérieur chez les sujets témoins. Chez les patients ayant une bipolarité, ce contraste met en évidence une légère hyperactivation par les stimuli négatifs de la queue du noyau caudé. Dans le cadre de la schizophrénie, une différence d'activité est notée au niveau frontal inférieur droit (cf tableaux 4, annexe B).

#### *Effet du type de tâche*

Le contraste [TE – TM] n'est pas significatif quel que soit le groupe de sujets considéré ce qui est cohérent avec les hypothèses initiales. Toutefois, le contraste [TM – TE] est également non significatif dans nos trois groupes (cf tableaux 5 et 6, annexe B).

En centrant notre intérêt sur les stimuli émotionnels uniquement, la comparaison de la tâche de tendance à l'action versus celle émotionnelle ([EMO.TM – EMO.TE]) met en évidence une seule différence significative. Il s'agit d'une hyperactivation du gyrus fusiforme gauche chez les patients ayant une bipolarité. Le contraste [EMO.TE – EMO.TM] met en évidence des hyperactivations temporelles moyennes et du gyrus cingulaire antérieur gauches dans le groupe schizophrénie uniquement (cf tableaux 7 et 8, annexe B).

#### *Effet de la fréquence spatiale visuelle des stimuli*

Pour le contraste [BFS – HFS], les sujets sains présentent une hyperactivation des régions amygdaliennes gauche et para-hippocampiques bilatérales. On note également une hyperactivation d'un réseau fronto-temporal (cortex préfrontal dorsomédian bilatéral et

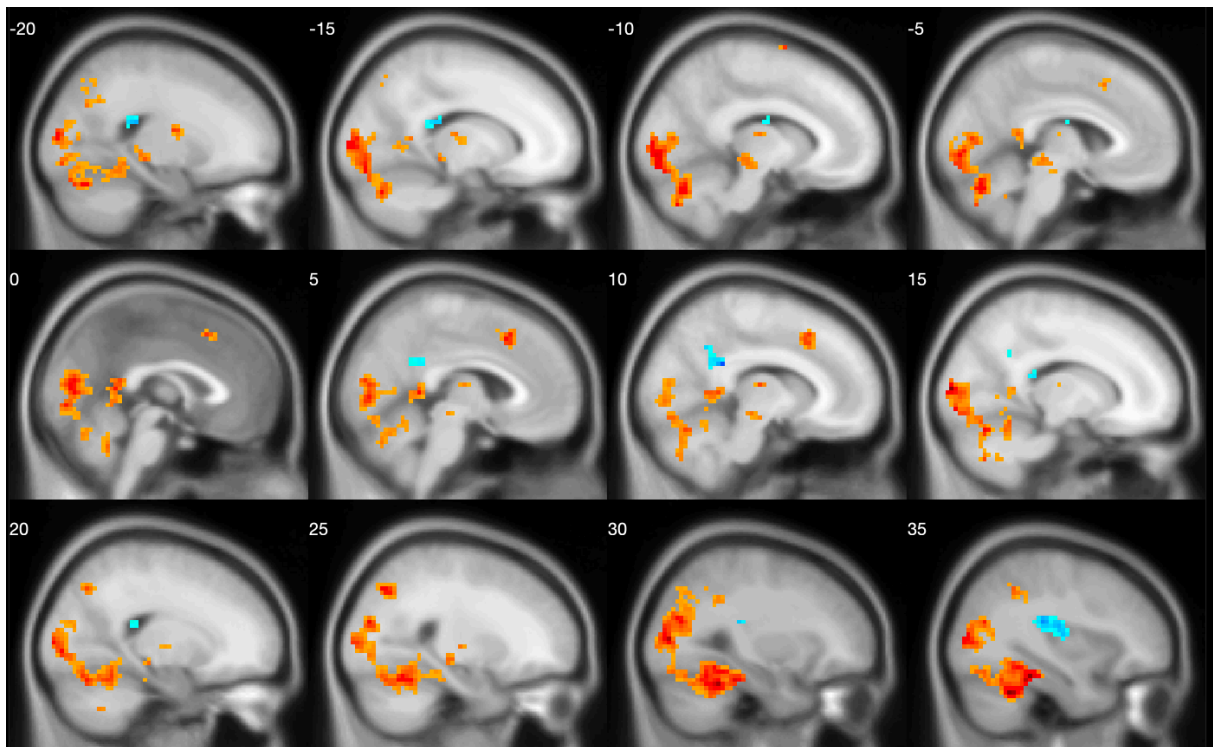
temporal gauche). Chez les patients ayant une bipolarité, nous mettons en évidence un recrutement plus important des régions occipitales par les basses fréquences spatiales ainsi qu'un recrutement plus large des aires temporo-pariétales bilatérales et du cortex orbito-frontal gauche. Les sujets ayant une schizophrénie présentent des hyperactivations pariétales (précunéus) et occipitales droites principalement, donc un recrutement des aires cérébrales moindre que dans les deux autres groupes de patients (cf tableaux 9, annexe B).

Le contraste [HFS – BFS] chez les témoins, retrouve un recrutement plus large des aires visuelles occipitales au niveau lingual gauche, alors qu'il n'y a pas de différence significative pour les deux groupes de patients (cf tableaux 10, annexe B).

## Analyse en inter-groupe : Two sample T-Tests

### *Effet du traitement émotionnel*

Dans le cadre du contraste [EMO – NEU], c'est-à-dire de l'effet du traitement émotionnel globalement, on note que chacun des deux groupes de patients a un recrutement d'aires cérébrales plus larges que celui retrouvé chez les sujets témoins. Dans la comparaison bipolarité – témoin, on constate un recrutement des aires temporo-pariétales plus important et notamment des régions fusiformes et thalamiques bilatérales ainsi que de l'insula gauche. On note également une hyperactivation des aires cérébrales occipitales plus important et de l'aire motrice supplémentaire gauche et du cortex cingulaire moyen. Les patients qui ont une schizophrénie versus les sujets témoins présentent une hyperactivité des régions fusiformes bilatérales, de l'insula gauche et de la région thalamique et para-hippocampique droite. On va également mettre en évidence un recrutement plus important des aires occipitales bilatérales et de régions frontales, principalement latéralisées à gauche (aires motrices supplémentaires, CPF DM). Ainsi, on note un recrutement plus large d'un réseau fronto-temporo-occipital associé à une hyperactivation large du lobule pariétal supérieur gauche (cf tableaux 11, annexe B).



**Figure 11 - Présentation des différences d'activation chez les sujets ayant une bipolarité versus ceux ayant une schizophrénie induites par l'activation du réseau émotionnel, seuil de significativité à  $p < 0,01$ ,  $T > 3,15$  et pour une taille de cluster  $> 5$  voxels. Avec en orange / rouge les hyperactivations et en bleu les hypoactivations spécifiques au trouble bipolaire versus schizophrénie**

Si on réalise une comparaison des deux groupes de patients (cf figure 11 ci-dessus), nous mettons en évidence des activations plus importantes dans la bipolarité au niveau des aires temporales fusiformes bilatérales, du thalamus et de l'insula gauches. On retrouve également un recrutement plus important des aires visuelles. Au niveau frontal, on retrouve des hyperactivations droites des gyri frontaux inférieurs et cingulaires moyens dans la bipolarité par rapport à la schizophrénie, de même au niveau des aires pariétales inférieures bilatérales. Au contraire, dans la schizophrénie, on va retrouver des hyperactivations de l'insula droite et du cingulaire postérieur, en comparaison à la bipolarité (cf tableaux 11, annexe B).

En nous intéressant au traitement des stimuli dits neutres (contraste [NEU – EMO]), nous retrouvons des hyperactivations insulaire et frontale supérieure droites ainsi que du gyrus cingulaire dans sa partie postérieure dans le groupe bipolarité par rapport aux sujets témoins, alors que dans la schizophrénie versus contrôle, nous notons une légère hyperactivation cingulaire antérieure. En comparant les deux pathologies d'intérêt, l'imagerie met en évidence des hyperactivations insulaire droite et cingulaire postérieure dans la bipolarité (cf tableaux 12, annexe B).

### *Effet de la valence émotionnelle*

Pour le contraste [NEG – POS], la comparaison entre les groupes bipolarité et témoin ne met pas en évidence de différence significative. Les patients qui ont une schizophrénie semblent présenter des hyperactivations temporales (pôle temporal supérieur bilatéral, putamen et insula gauches) et du cortex préfrontal dorsomédian plus important que chez les sujets contrôles. En comparant nos deux groupes d'intérêt, nous retrouvons dans la schizophrénie un recrutement significativement plus important des aires frontales supérieures et fusiformes droites (cf tableaux 13, annexe B).

La comparaison des stimuli positifs versus ceux négatifs ([POS – NEG]) met en évidence de légères hyperactivations para-hippocampique gauche, frontale supérieure et précunéale droites dans la bipolarité par rapport aux sujets témoins. Dans la schizophrénie, nous avons retrouvé un net recrutement plus large des régions fusiformes gauches et para-hippocampiques bilatérales par rapport aux sujets contrôles. Lorsqu'on réalise une comparaison entre les deux groupes de patients, on note uniquement des différences significatives au niveau de la région fusiforme droite et frontale supérieure droite, qui seraient hyperactivées dans la bipolarité (cf tableaux 14, annexe B).

### *Effet de la tâche*

En comparant les patients ayant une bipolarité ou une schizophrénie aux sujets témoins, on note des hyperactivations fusiformes bilatérales et du CPF DM gauche chez les premiers et des hyperactivations frontales droites (gyri frontal inférieur et précentral) dans la seconde comparaison pour le contraste [TM – TE]. Ce dernier met également en évidence un réseau d'activation temporo-pariéto-frontal plus important dans la bipolarité par rapport à la schizophrénie, avec notamment des recrutements plus importants des régions fusiformes bilatérales, frontale supérieure gauche et précunéale droite. Il n'y a pas d'hyperactivation significativement différente dans la schizophrénie par rapport aux sujets ayant une bipolarité (cf tableaux 15, annexe B).

La comparaison d'une tâche émotionnelle versus celle de tendance à l'action ([TE-TM]) permet de mettre en évidence un réseau temporel bilatéral et fronto-pariétal gauche plus activé chez les sujets ayant une schizophrénie par rapport à ceux ayant une bipolarité. Si l'on compare les deux groupes de patients aux sujets contrôles, on ne retrouve pas de différence dans la bipolarité ; dans la schizophrénie, on note une petite hyperactivation du cingulaire antérieur (cf tableaux 16, annexe B).

### *Effet de la fréquence spatiale visuelle des stimuli*

Le contraste [HFS – BFS] ne met pas en évidence de différence entre les patients ayant une bipolarité et les sujets témoins. Dans la schizophrénie, on note toutefois une hyperactivation frontale inférieure droite par rapport à ce qui est retrouvé chez les sujets contrôles. La comparaison entre sujets ayant une bipolarité et ceux ayant une schizophrénie met en évidence chez les premiers une hyperactivation frontale supérieure droite et des hypoactivations para-hippocampique droite et temporale moyenne et hippocampique gauche (cf tableaux 17, annexe B).

Le contraste [BFS – HFS] met en évidence des hyperactivations hippocampiques et para-hippocampiques bilatérales dans le groupe bipolarité versus témoins. On note également une hyperactivation frontale inférieure gauche, alors qu'elle est plutôt supérieure dans la comparaison schizophrénie versus témoins. Dans cette comparaison, le contraste met également en avant un recrutement plus important des aires occipitales moyennes et de l'hippocampe gauche dans la schizophrénie. La bipolarité semble hyperactiver les régions para-hippocampique droite et temporale gauche et hypo-activer la région frontale supérieure droite par rapport à la schizophrénie (cf tableaux 18, annexe B).

## **Discussion**

### **Effet du traitement émotionnel**

Ainsi, nous mettons en évidence des patterns d'activations cérébrales qui semblent différer selon la pathologie étudiée, ce qui offre la possibilité d'envisager des comparaisons entre ces dernières.

Indépendamment de la tâche, les analyses révèlent chez le sujet sain un large réseau temporo-pariéto-occipital impliqué dans le traitement de l'information émotionnelle [EMO – NEU] conformément à la littérature (Campagne et al., 2016) incluant les aires visuelles occipitales, les régions fusiformes, hippocampiques et pariétales bilatérales. On note également une hyperactivation de l'aire motrice supplémentaire gauche.

Dans le cadre de la bipolarité, le réseau hyperactivé lors d'un traitement émotionnel serait similaire, hormis par la présence des deux régions insulaires et sans que l'on puisse mettre en évidence des activations hippocampiques. Si le réseau activé par les patients ayant une bipolarité a de nombreuses similarités avec celui retrouvé chez les sujets sains, en comparant les deux groupes, nous retrouvons un recrutement cérébral plus étendu dans la

bipolarité. On note également une différence d'activation nette des aires insulaires et des thalami, ce qui est notamment évoqué par Wessa & Linke, 2009. Compte tenu du rôle central de ces aires dans la conscience du corps, on peut évoquer dans le trouble bipolaire des liens plus étroits ou intenses avec les ressentis sensoriels et l'intéroception. En revanche, contrairement à nos hypothèses et à la littérature, aucune modulation de l'activité de l'amygdale n'a été constatée chez les patients ayant une bipolarité. Il est à noter qu'une telle modulation n'est pas systématiquement rapportée dans la littérature.

Dans le contexte de la schizophrénie, le réseau émotionnel semble activer les aires visuelles et fusiformes uniquement. Par rapport aux sujets témoins, la schizophrénie semble avoir un recrutement plus large des aires visuelles, fusiformes, du lobule pariétal supérieur gauche et des aires frontales (AMS, CPF DM gauches). Ces résultats semblent cohérents avec la littérature (Taylor et al., 2012), bien que nous ne retrouvions pas l'hypoactivation amygdalienne aux stimuli émotionnels versus une hyperactivation aux stimuli neutres souvent évoquées dans la littérature (Anticevic et al., 2012; Taylor et al., 2012). Une imagerie centrée sur le complexe amygdalo-hippocampique aurait pu être plus adaptée pour obtenir un tel résultat, notamment du fait que ces structures profondes sont souvent difficiles à visualiser.

Enfin, la comparaison entre nos deux pathologies d'intérêt met en évidence des hyperactivations des régions thalamique gauche et frontal inférieure droite, ainsi qu'un recrutement plus important des régions temporo-occipitales et cingulaires moyennes droites dans la bipolarité. Ces hyperactivations sont également retrouvées par Wessa & Linke, 2009 et cela pourrait être à l'origine du déficit d'inhibition motrice qui ne serait pas retrouvé dans la schizophrénie.

D'autre part, à travers le contraste [NEU – EMO], nous nous intéressons au traitement des stimuli qui n'auraient pas de valeur adaptative. On note clairement, à travers toutes les comparaisons effectuées (versus schizophrénie, versus témoins, en intra-groupe) par ce contraste, des hyperactivations nettes de la région insulaire droite et du cingulaire postérieur dans la bipolarité. Le gyrus cingulaire postérieur serait à la fois une structure essentielle à la conscience de l'environnement, mais également à la conscience du soi dans l'environnement. Ainsi, ces activations pourraient être un marqueur de la labilité émotionnelle, que l'on connaît dans le trouble bipolaire à travers une conscience accrue pour l'intéroception.

Dans le cadre de la schizophrénie versus témoins, l'hyperactivation du cingulaire antérieur laisse suggérer la prévalence de l'intervention de processus cognitifs dans le traitement des stimuli neutres.

### Effet de la valence émotionnelle

Chez les sujets sains, la comparaison entre les patterns d'activations induits par le traitement des stimuli négatifs par rapport à ceux positifs, ne permet pas de mettre en évidence dans notre étude de différence au niveau amygdalien, comme nous aurions pu attendre aux vues de la littérature scientifique à ce sujet. Toutefois, nous mettons en évidence des hyperactivations occipito-temporales décrites auparavant notamment par Bradley et al., 2003.

Dans la bipolarité, une hyperactivation légère de la queue du noyau caudé est retrouvée dans notre étude, ce qui est cohérent avec les études précédemment réalisées (Favre, 2014). Toutefois, ce contraste ne semble pas permettre de mettre en évidence une différence significative entre le traitement réalisé par un sujet sain et celui mis en place par un individu ayant un trouble bipolaire, en phase euthymique.

Dans le contexte de la schizophrénie, la comparaison avec les sujets sains met en évidence des différences déjà évoquées dans la littérature comme une hyperactivation du CPF médian (Taylor et al., 2002), nous retrouvons également des activations plus importantes des deux pôles temporaux supérieurs ainsi que du putamen et de la région insulaire gauches pour le contraste [NEG – POS]. Même si ces résultats suggèrent effectivement un traitement émotionnel plutôt cognitif avec une interprétation du ressenti émotionnel principalement en lien avec les motivations et les buts de l'individu (cliniquement on retrouve également un biais interprétatif), nos résultats peuvent également faire penser à une prise en compte plus importante de l'intéroceptivité que chez les sujets sains.

Enfin, en comparant les deux pathologies, on note dans la schizophrénie un recrutement plus important des aires frontales supérieures et fusiformes droites. Or, la littérature met en avant l'importance des régions fusiformes dans le traitement des informations faciales. Comme déjà évoqué par plusieurs auteurs (Gur et al., 2007; Höschel & Irle, 2001), ces hyperactivations peuvent suggérer une prédominance du traitement des émotions faciales dans la schizophrénie associée à un déficit d'intégration contextuelle par rapport aux sujets ayant un trouble bipolaire.



## Effet de la tâche

Contrairement à nos hypothèses, la tâche de tendance à l'action ne permet pas de mettre en évidence l'activation d'un réseau moteur et attentionnel qui différerait de celui activé par la tâche de ressenti émotionnel dans chacun des groupes. Il est possible que la proximité des tâches proposées aux sujets n'ait pas permis de retrouver une différence entre ces deux tâches. En effet, pour les stimuli positifs la réponse émotionnelle attendue était positive et celle de tendance à l'action était l'approche systématiquement. De même, pour les stimuli négatifs et neutres qui induisaient systématiquement et respectivement une émotion négative avec une tendance à s'éloigner et une absence d'émotion et de mouvement. Cela pouvait induire une confusion pour le sujet, d'autant que les stimuli étaient semblables.

Toutefois, en comparant les groupes entre eux, on note pour la tâche de tendance à l'action des hyperactivations fronto-temporales, notamment du CPF dorso-médian chez les sujets qui ont une bipolarité versus témoins. Selon nos hypothèses, nous attendions plutôt une hypoactivation du CPF DL que nous ne mettons pas en évidence. Dans la schizophrénie versus groupe contrôle, nous retrouvons comme attendu, une hyperactivation des régions précentrales et frontales inférieures (Harmon-Jones et al., 2006, 2010). La tâche motivationnelle ne permet pas de retrouver de différence significative entre nos deux groupes d'intérêt.

La tâche émotionnelle n'a pas permis de mettre en évidence des différences entre les groupes d'intérêt et le groupe témoin, contrairement à ce que nous attendions. Cependant, dans la schizophrénie, nous avons pu noter le recrutement d'un réseau temporo-pariéto-frontal gauche plus élargi que dans la bipolarité. Nous ne notons pas de différence d'activation des régions préfrontales dorso-latérales ni amygdaliennes à la différence de la littérature scientifique actuelle. Comme évoqué ci-dessus, il est probable qu'une imagerie centrée sur le complexe amygdalo-hippocampique aurait pu permettre de mettre en avant les différences possibles au niveau amygdalien.

## Effet de la fréquence spatiale visuelle des stimuli

Enfin, concernant l'effet du contenu en fréquences spatiales, les deux pathologies se distinguent également dans les activations cérébrales liées à des stimuli filtrés différemment. Le contraste [HFS – BFS] ne retrouve pas de différence majeure entre bipolarité et sujets témoins, ni entre schizophrénie et sujets sains (hormis un recrutement frontal inférieur plus important). En comparant la schizophrénie versus bipolarité, nous mettons en évidence de

légères hyperactivations para-hippocampique droite et de l'hippocampe gauche dans la schizophrénie. Inversement à ces résultats, le contraste [BFS – HFS] va mettre en évidence une légère hyperactivation para-hippocampique droite dans la bipolarité versus schizophrénie. De plus, les patients ayant une bipolarité vont recruter les aires hippocampiques et para-hippocampiques bilatérales de manière plus importante que les sujets témoins dans le contexte des stimuli filtrés en BFS, alors que nous mettons en évidence un hyper-recrutement uniquement hippocampique gauche dans la schizophrénie versus sujets sains.

Globalement, ces résultats peuvent suggérer un recrutement inversé des aires cérébrales, selon les fréquences spatiales des stimuli entre les deux pathologies. Le recrutement hippocampique semble être plus important dans la bipolarité versus témoins et cela semble être également le cas dans la schizophrénie. Cela peut évoquer, à la fois un dysfonctionnement hippocampique nécessitant de ce fait un recrutement plus large dans les deux pathologies, ou une intervention prioritaire de la mémoire afin de traiter le stimulus visuel. Nous ne notons pas de modulation de l'activité du cortex préfrontal dans la schizophrénie par rapport aux sujets sains, quel que soit le filtre fréquentiel d'intérêt, contrairement à la littérature.

## Les limites de l'étude et perspectives

En définitive, cette étude d'imagerie fonctionnelle malgré des résultats intéressants demeure une étude pilote. En effet, actuellement, cette étude réalisée sur l'encéphale entier présente un manque de puissance majeure du fait du nombre de sujets inclus. De plus, parmi les vingt-deux sujets, seulement sept femmes ont été incluses et aucune d'entre elles ne fait partie du groupe schizophrénie, qui est donc exclusivement composé de cinq hommes.

De plus, nous avons fait le choix de faire une analyse cerveau entier, alors que certaines études ont fait le choix de réaliser des analyses sur des ROI (region of interest) particulières, afin de limiter les résultats faussement positifs qui peuvent advenir dans cette étude, à travers la multiplication des tests réalisés et du fait de la taille limitée de certains groupes ce qui peut entraîner une hyper-individualisation du modèle et donc perdre en représentativité. A noter, dans notre étude afin de limiter ces biais, nous avons fait le choix de ne prendre en considération dans nos résultats que les hyper ou hypo-activations ayant une taille supérieure à 5 voxels.

D'autre part, du fait de la taille de nos groupes, nous avons fait le choix de ne pas prendre en compte l'un des facteurs de confusion potentiellement majeur de cette étude. En effet, nous n'avons pas corrigé les résultats significatifs par les thérapeutiques médicamenteuses. Or, à travers la littérature, nous avons connaissance de l'impact des antidépresseurs sur le fonctionnement amygdalien, du gyrus fusiforme ainsi que sur l'activité hippocampique et du CPF médian ; de l'impact des neuroleptiques sur le fonctionnement de l'amygdale à travers la libération de dopamine ; de certains antiépileptiques sur les fonctionnements du complexe amygdalo-hippocampique, des aires insulaires et frontales ; et du lithium sur la fonction du cortex cingulaire antérieur. Or ces données n'ont pas pu être prises en compte dans les comparaisons inter-groupes.

Au final, il est important de noter que la population de participants à cette étude d'imagerie fonctionnelle est actuellement très limitée. Ces résultats préliminaires sont présentés à titre indicatif. La validation de ces résultats ne pourra être possible qu'après avoir recruté le nombre de sujets initialement prévus et avoir pris en compte l'impact des thérapeutiques médicamenteuses sur les processus mis en jeu dans chacune des deux pathologies. Une étude des liens entre ces différentes structures semblerait pertinente afin de mieux comprendre les liens fonctionnels qui diffèrent entre nos deux pathologies d'étude.

## Conclusion

Ainsi, notre étude met en évidence un recrutement des aires cérébrales plus large dans la bipolarité et la schizophrénie que celui activé par les sujets sains dans le traitement de l'information visuelle émotionnelle. Dans la bipolarité, on peut noter des activations insulaires non présentes chez les sujets sains et qui suggèrent un lien plus important avec l'intéroception. Ces activations insulaires sont également retrouvées (principalement latéralisées à droite) dans le traitement des stimuli neutres par le groupe bipolaire, en comparaison aux deux autres groupes.

La comparaison entre les deux pathologies d'intérêt met fréquemment en évidence, un recrutement plus large d'aires cérébrales dans la schizophrénie (fusiformes et frontales supérieures pour les stimuli négatifs versus positifs, temporo-pariéto-frontal dans une tâche émotionnelle). Nous retrouvons également une activité hippocampique inversée entre schizophrénie et bipolarité : avec dans ce dernier trouble une hyperactivation de la région

para-hippocampique droite pour les stimuli en BFS et une hypoactivation para-hippocampique droite et hippocampique gauche pour ceux en HFS en comparaison à la schizophrénie.

En définitive, si la majorité de la littérature en imagerie fonctionnelle se centre sur la région amygdalo-hippocampique, il paraît pertinent d'approfondir les liens qui existent entre la bipolarité et le fonctionnement des aires insulaires. D'autre part, l'objectif de cette étude était de mettre en avant des marqueurs fonctionnels spécifiques à chacune des pathologies. La poursuite de cette démarche en centrant son attention à la fois sur les régions insulaires, hippocampiques et préfrontales, en tenant compte notamment de la valence des stimuli semble pertinente.

# Discussion générale

---

Au final, à travers les deux études menées dans ce travail, nous pouvons mettre en évidence plusieurs arguments clinico-radiologiques qui pourraient, en se combinant dans un même modèle, être un outil diagnostique complémentaire pour les cliniciens en cas de difficultés sémiologiques, notamment dans le cadre des diagnostics précoces.

En effet, à travers l'étude comportementale, nous avons pu mettre en évidence que si les patients ayant un trouble bipolaire seraient significativement plus lents que ceux qui ont une schizophrénie et que le groupe contrôle, il semble également que les premiers aient des réponses plus proches de celles attendues (donc ils feraient moins d'erreurs) que le groupe schizophrénie. Ce ralentissement pourrait être un mécanisme d'adaptation des patients ayant une bipolarité leur permettant d'être plus efficient. Ces résultats semblent se maintenir lorsqu'on s'intéresse aux facteurs de confusion que peuvent être les traitements médicamenteux, bien que cela reste à confirmer, notamment en considérant l'ensemble des traitements psychotropes, mais également les posologies prises quotidiennement ou les concentrations plasmatiques pour le LITHIUM, les antiépileptiques et certains antidépresseurs. D'autre part, malgré l'absence de différence significative entre les deux pathologies, l'intérêt de poursuivre les recherches quant aux erreurs d'interprétation des stimuli dits neutres : la mise en évidence d'un biais de négativité chez les patients ayant une schizophrénie et de positivité en cas de trouble bipolaire pourraient être une aide significative dans le cadre d'un diagnostic difficile.

Il est important de mentionner que la population de notre étude n'a à l'heure actuelle pas encore été totalement recrutée, d'où un possible manque de puissance. De plus, il est important de prendre en compte le fait que la multiplication des tests réalisés, induit une inflation du risque  $\alpha$ , c'est-à-dire de trouver une différence significative alors qu'il n'y en n'a pas, ce risque a été initialement fixé 1%.

En outre, il existe des différences significatives entre les deux pathologies en termes de données démographiques (genre et âge notamment). Comme décrit ci-dessus, l'impact de l'âge est bien connu dans la population générale : les sujets jeunes adultes ont plutôt tendance à présenter un biais de négativité, alors que les personnes plus âgées présentent plutôt un biais de positivité, (Isaacowitz et al., 2009; Reed et al., 2014) ; ainsi, selon ces travaux, il existerait

une différence de préférence attentionnelle envers les stimuli selon l'âge, ce qui a pu avoir un impact dans nos résultats. De même, il est probable que le genre ait eu un impact dans les résultats de cette étude. Selon l'étude de Vaskinn et al., 2007, les hommes auraient de moins bonnes performances que les femmes notamment dans la schizophrénie. Il n'a pas pu retrouver de différence significative des performances dans la bipolarité selon le genre. Or, dans notre étude, le groupe schizophrénie est composé en grande partie d'hommes. Il est donc possible que cela ait un impact sur nos résultats.

Dans la seconde étude proposée aux patients, en imagerie fonctionnelle, il est intéressant de constater dans la schizophrénie versus bipolarité une hyperactivation du cortex cingulaire postérieur et de l'insula droite pour les stimuli émotionnels, alors que ces hyperactivations sont retrouvées dans la bipolarité versus schizophrénie pour les stimuli neutres. On remarque également un recrutement temporo-pariéto-frontal plus large dans la bipolarité pour les stimuli émotionnels, versus schizophrénie. De même lorsqu'on compare les stimuli négatifs versus positifs, nous observons des hyperactivations des aires frontales supérieures et fusiformes droites dans la schizophrénie pour les stimuli négatifs ; ces aires cérébrales qui sont hypoactivées par ces mêmes patients pour les stimuli positifs par rapport aux sujets ayant un trouble bipolaire. De manière similaire on retrouve des activations opposées entre les deux groupes de patients concernant les comparaisons HFS et BFS.

Du fait de la taille de nos groupes, nous avons fait le choix de ne pas inclure l'un des facteurs de confusion potentiellement majeur de cette étude. En effet, nous n'avons pas corrigé les résultats significatifs par les thérapies médicamenteuses. Or, à travers la littérature, nous avons connaissance de l'impact des antidépresseurs sur le fonctionnement amygdalien, du gyrus fusiforme ainsi que sur l'activité hippocampique et du CPF médian ; de l'impact des neuroleptiques sur le fonctionnement de l'amygdale à travers la libération de dopamine ; de certains antiépileptiques sur le fonctionnement du complexe amygdalo-hippocampique, des aires insulaires et frontales ; et du lithium sur la fonction du cortex cingulaire antérieur. Or ces données n'ont pas pu être prises en compte dans les comparaisons inter-groupes.

De même, du fait de la taille limitée des échantillons de sujets ayant passés cette expérience, un manque de puissance est fortement possible, tout comme la difficulté à s'affranchir des différences individuelles (variations de la norme qui pourraient être ordinaires versus véritable dysfonctionnement possiblement induit par la pathologie).

D'autre part, du fait des différences des données démographiques entre nos groupes, notamment en termes d'âge et de sexe, il est possible que nos résultats puissent être légèrement modifiés. Nous savons, à travers les travaux de Reber & Tranel, 2017, que le genre de l'individu pourrait induire des modifications dans la latéralisation du fonctionnement de certaines structures impliquées dans le réseau émotionnel et dans le circuit de prise de décision (comme le CPF médian par exemple). La différence de genre pourrait également être à l'origine d'un traitement cérébral différentiel des stimuli, notamment positifs et négatifs : l'étude de Wrase et al., 2003, met en évidence une activation amygdalienne lors de présentation de stimuli agréable que chez les hommes, ainsi qu'une hyperactivation frontale (médiane et inférieure) chez ses derniers par rapport aux femmes. Pour ces dernières, ce sont les stimuli négatifs qui entraîneraient une hyperactivation du gyrus cingulaire antérieur et médian. Ces données chez des sujets sains pourraient également être importantes à prendre en considération dans les populations de patients et l'absence de femme dans le groupe schizophrénie de notre étude peut donc être en biais dans nos résultats.

Enfin, bien que les résultats soient présentés en annexe du document principal, nous avons pu noter que certaines échelles subjectives (cf annexe A) pouvaient être très significativement différentes entre les patients ayant une bipolarité, ceux qui ont une schizophrénie, ainsi que les témoins. Ainsi, dans l'échelle MATHYS (Multidimensional Assessment of Thymic States) qui évalue de manière dimensionnelle les états thymiques, nous notons que le score total de la partie d'auto-évaluation des 5 sous-échelles par des échelles visuelles analogiques serait significativement différent entre nos trois groupes.

De manière similaire, l'échelle d'apathie (Starktsein) permettrait de différencier les trois groupes. Cette échelle est validée dans les troubles neurologiques comme la maladie de Parkinson ou encore d'Alzheimer. Or, il est essentiel d'avoir en mémoire que l'apathie est définie comme une perte de motivation, non attribuable à une diminution du niveau de conscience, des altérations cognitives ou encore des perturbations émotionnelles ; elle est de ce fait à différencier des symptômes dépressifs ou d'une symptomatologie dite apragmatique ce qui est souvent difficile en clinique. Dans cette étude, nous avons utilisé cette échelle du fait de la proximité entre les symptomatologies négatives d'une schizophrénie et l'apathie. L'utilisation de cette échelle peut donc être sujet à débat, toutefois, nous pouvons constater à travers le résultat de cette étude qu'elle pourrait être une ressource pour différencier ces troubles psychiatriques.

Nos premiers résultats ont également pu mettre en évidence des différences significatives dans l'auto-évaluation de l'état anxieux à un instant « t » (STAI-Y-A). Or, si on peut étonnement retrouver une plus grande réactivité au stress chez les patients ayant une schizophrénie selon notre étude, cette donnée peut sembler moins pertinente que l'évaluation de l'anxiété état, c'est-à-dire la propension générale à être anxieux (STAI-Y-B) qui est non significative dans cette étude.

Ainsi, il semblerait intéressant de pouvoir inclure deux échelles (MATHYS, Starkstein) dans un modèle prédictif élargi. Toutefois, du fait du nombre de données manquantes dans cette partie subjective, il paraît important de vérifier ces premiers résultats.

En définitive, les patients ayant une bipolarité semblent globalement plus efficaces dans le traitement des informations visuelles émotionnelles que les sujets ayant une schizophrénie. On peut noter ainsi plusieurs potentiels mécanismes d'adaptation qui pourraient sous-tendre cette efficacité : sur le plan comportemental, on note une augmentation du temps de réaction (par rapport aux patients ayant une schizophrénie et aux sujets contrôles) ; sur le plan fonctionnel, un recrutement cérébral plus important, notamment des aires visuelles occipitales mais aussi des régions insulaires et thalamiques. Ce dernier résultat peut suggérer soit une importance particulière dans la bipolarité des informations intéroceptives dans l'auto-évaluation émotionnelle par rapport aux deux autres groupes, soit un trouble de l'intégration de ces informations intéroceptives et nécessitant un recrutement compensatoire plus large de ces régions. Dans la schizophrénie, les processus cérébraux de traitement de l'information émotionnelle visuelle semblent donc plus rapides que ceux mis en place par les patients ayant une bipolarité. Par rapport aux sujets contrôles, on note des hyperactivations des gyrus fusiformes et des régions préfrontales. Il est ainsi possible que ce traitement soit principalement en lien avec l'intégration des informations visuelles faciales et dirigé par un processus de contrôle cognitif top-down avec une interprétation des informations selon les buts et motivations de l'individu, sans réelle intégration des données contextuelles.



# Conclusion générale

---

Au final, la comparaison des troubles bipolaires et schizophréniques à travers les prismes du traitement des émotions perçues visuellement pourrait être cliniquement pertinente. En effet, nos premiers résultats mettent en avant une tendance des patients qui ont une schizophrénie à être plus rapides dans leurs réponses, bien qu'ils semblent être moins efficaces que ceux qui ont un trouble bipolaire, ce qui peut être cohérent avec le saut aux conclusions que l'on retrouve fréquemment dans la symptomatologie de la schizophrénie. Il est possible que le biais d'interprétation des stimuli neutres soit opposé entre les deux pathologies, mais nos résultats ne permettent pas de le mettre en évidence actuellement. De plus, nous ne retrouvons pas d'impact particulier des traitements sur ces résultats.

D'autre part, sur un plan neurofonctionnel, nous avons pu mettre en évidence une hyperactivation insulaire dans la bipolarité que l'on retrouve pour tous types de stimulus (négatif, positif ou neutre) contrairement au trouble schizophrénique (et aux sujets témoins) où les stimuli neutres ne semblent pas avoir un tel effet cérébral. Nous avons également pu mettre en évidence un recrutement plus large d'aires cérébrales dans la schizophrénie versus témoin et versus bipolarité, notamment dans le cadre d'une tâche émotionnelle pure ou des stimuli négatifs ; ces aires cérébrales sont hypoactivées par ces mêmes patients pour les stimuli positifs par rapport aux sujets ayant un trouble bipolaire. Nous pouvons toutefois noter un fonctionnement inversé entre les deux pathologies au niveau des régions hippocampiques selon les filtres de fréquences spatiales apposés aux stimuli. Ainsi, si la littérature s'intéresse particulièrement aux régions hippocampiques, il semble également pertinent de focaliser notre attention sur les régions insulaires, notamment dans le trouble bipolaire.

En définitive, il semble judicieux de poursuivre les recherches permettant de différencier ces deux pathologies à travers les processus émotionnels. Ces recherches pourraient permettre de mettre en évidence des arguments clinico-radiologiques (par le biais de mesures subjectives et objectives) afin d'orienter les diagnostics difficiles.

# Bibliographie

---

- Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A. W., Calder, A. J., Phelps, E. A., Anderson, A., Lee, G. P., & Damasio, A. R. (1999). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, *37*(10), 1111-1117.
- All, S., Little, D., Susmaras, T., Berten, S., Essex, B., Lathrop, K., & Silverstein, S. (2009). fMRI activation during face processing: Differential effects of spatial frequency manipulation in healthy controls and people with schizophrenia. *Journal of Vision*, *9*(8), 473-473.
- Amaral, D. G., Behniea, H., & Kelly, J. L. (2003). Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey. *Neuroscience*, *118*(4), 1099-1120.
- Anderson, A. K., & Sobel, N. (2003). Dissociating intensity from valence as sensory inputs to emotion. *Neuron*, *39*(4), 581-583.
- Anticevic, A., Repovs, G., & Barch, D. M. (2012). Emotion effects on attention, amygdala activation, and functional connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(5), 967-980.
- 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.
- Arce, E., Simmons, A. N., Lovero, K. L., Stein, M. B., & Paulus, M. P. (2008). Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing. *Psychopharmacology*, *196*(4), 661-672.
- Arnone, D., Horder, J., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2009). Early effects of mirtazapine on emotional processing. *Psychopharmacology*, *203*(4), 685-691.
- Badcock, J. C., Whitworth, F. A., Badcock, D. R., & Lovegrove, W. J. (1990). Low-frequency filtering and the processing of local-global stimuli. *Perception*, *19*(5), 617-629.
- Bamford, S., Penton-Voak, I., Pinkney, V., Baldwin, D. S., Munafò, M. R., & Garner, M. (2015). Early effects of duloxetine on emotion recognition in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *29*(5), 634-641.
- Bar, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Schmidt, A. M., Dale, A. M., Hämäläinen, M. S., Marinkovic, K., Schacter, D. L., Rosen, B. R., & Halgren, E. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(2), 449-454.
- Bar, Moshe. (2009). The proactive brain : Memory for predictions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *364*(1521), 1235-1243.
- Bar, Moshe, & Aminoff, E. (2003). Cortical Analysis of Visual Context. *Neuron*, *38*(2), 347-358.
- Barrett, L. F., & Bar, M. (2009). See it with feeling : Affective predictions during object perception. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *364*(1521), 1325-1334.
- Beauguard, M., Leroux, J. M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgouin, P., & Stip, E. (1998). The functional neuroanatomy of major depression : An fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*, *9*(14), 3253-3258.
- Beauguard, M., Lévesque, J., & Bourgouin, P. (2001). Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *21*(18), RC165.
- Beer, J. S., Knight, R. T., & D'Esposito, M. (2006). Controlling the integration of emotion and cognition : The role of frontal cortex in distinguishing helpful from hurtful emotional information. *Psychological Science*, *17*(5), 448-453.
- Behere, R. V., Venkatasubramanian, G., Arasappa, R., Reddy, N., & Gangadhar, B. N. (2009). Effect of risperidone on emotion recognition deficits in antipsychotic-naïve schizophrenia : A short-term follow-up study. *Schizophrenia Research*, *113*(1), 72-76.
- Berkman, E. T., & Lieberman, M. D. (2010). Approaching the bad and avoiding the good : Lateral prefrontal cortical asymmetry distinguishes between action and valence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(9), 1970-1979.
- Besnier, N., Cassé-Perrot, C., Jouve, E., Nguyen, N., Lançon, C., Falissard, B., & Blin, O. (2010). Effects of paroxetine on emotional functioning and treatment awareness : A 4-week randomized placebo-controlled study in healthy clinicians. *Psychopharmacology*, *207*(4), 619-629.
- Bex, P. J., & Makous, W. (2002). Spatial frequency, phase, and the contrast of natural images. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, Image Science, and Vision*, *19*(6), 1096-1106.

- Bigos, K. L., Pollock, B. G., Aizenstein, H. J., Fisher, P. M., Bies, R. R., & Hariri, A. R. (2008). Acute 5-HT reuptake blockade potentiates human amygdala reactivity. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *33*(13), 3221-3225.
- Blair, R. J., & Curran, H. V. (1999). Selective impairment in the recognition of anger induced by diazepam. *Psychopharmacology*, *147*(3), 335-338.
- Bozikas, V. P., Tonia, T., Fokas, K., Karavatos, A., & Kosmidis, M. H. (2006). Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *91*(1), 53-56.
- Bradley, M. M., Sabatinelli, D., Lang, P. J., Fitzsimmons, J. R., King, W., & Desai, P. (2003). Activation of the visual cortex in motivated attention. *Behavioral Neuroscience*, *117*(2), 369-380.
- Briggs, K. E., & Martin, F. H. (2008). Target processing is facilitated by motivationally relevant cues. *Biological Psychology*, *78*(1), 29-42.
- Bromet, E. J., Kotov, R., Fochtmann, L. J., Carlson, G. A., Tanenberg-Karant, M., Ruggero, C., & Chang, S. (2011). Diagnostic Stability Revisited: Shifts during the Decade Following First-Admission for Psychosis. *The American journal of psychiatry*, *168*(11), 1186-1194.
- Browning, M., Reid, C., Cowen, P. J., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2007). A single dose of citalopram increases fear recognition in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *21*(7), 684-690.
- Bullier, J. (2001). Integrated model of visual processing. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *36*(2-3), 96-107.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215-222.
- Bush, G., Whalen, P. J., Rosen, B. R., Jenike, M. A., McInerney, S. C., & Rauch, S. L. (1998). The counting Stroop: An interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI. *Human Brain Mapping*, *6*(4), 270-282.
- Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, *18*(2), 151-157.
- Calder, A. J., Lawrence, A. D., & Young, A. W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Reviews. Neuroscience*, *2*(5), 352-363.
- Campagne, A., Fradcourt, B., Pichat, C., Baciú, M., Kauffmann, L., & Peyrin, C. (2016). Cerebral Correlates of Emotional and Action Appraisals During Visual Processing of Emotional Scenes Depending on Spatial Frequency: A Pilot Study. *PloS One*, *11*(1), e0144393.
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1995a). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, *363*(4), 615-641.
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1995b). Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, *363*(4), 642-664.
- Chan, R. C. K., Chen, E. Y. H., Cheung, E. F. C., Chen, R. Y. L., & Cheung, H. K. (2004). A Study of Sensitivity of the Sustained Attention to Response Task in Patients With Schizophrenia. *The Clinical Neuropsychologist*, *18*(1), 114-121.
- Chan, Raymond C. K., Li, H., Cheung, E. F. C., & Gong, Q. (2010). Impaired facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, *178*(2), 381-390.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1978). Body-image aberration in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *87*(4), 399-407.
- Cimmer, C., Szendi, I., Csifcsák, G., Szekeres, G., Ambrus Kovács, Z., Somogyi, I., Benedek, G., Janka, Z., & Kéri, S. (2006). Abnormal neurological signs, visual contrast sensitivity, and the deficit syndrome of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *30*(7), 1225-1230.
- Cohen, A. S., & Minor, K. S. (2010). Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: Meta-analysis of laboratory studies. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(1), 143-150.
- Comte, M., Zendjidian, X. Y., Coull, J. T., Cancel, A., Boutet, C., Schneider, F. C., Sage, T., Lazerges, P.-E., Jaafari, N., Ibrahim, E. C., Azorin, J.-M., Blin, O., & Fakra, E. (2017). Impaired cortico-limbic functional connectivity in schizophrenia patients during emotion processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(3), 201-215.
- Coubard, O. A., Perez, C., Kazandjian, S., Gaudry, I., Marendaz, C., Guyader, N., Peyrin, C., & Chokron, S. (2011). Visual demand and visual field presentation influence natural scene processing. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, *249*(2), 223-232.

- Coupland, N. J., Singh, A. J., Sustrik, R. A., Ting, P., & Blair, R. (2003). Effects of diazepam on facial emotion recognition. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 28(6), 452-463.
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(8), 655-666.
- Craig, A. D. (2003). Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(4), 500-505.
- Crow, T. J. (1995). A continuum of psychosis, one human gene, and not much else—The case for homogeneity. *Schizophrenia Research*, 17(2), 135-145.
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*.
- Davidson, R., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1), 11-21.
- Davidson, R. J. (2002). Anxiety and affective style: Role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*, 51(1), 68-80.
- Davidson, R. J. (2003). Affective neuroscience and psychophysiology: Toward a synthesis. *Psychophysiology*, 40(5), 655-665.
- De Oliveira, A. R., Reimer, A. E., Macedo, C. E. A. de, Carvalho, M. C. de, Silva, M. A. de S., & Brandão, M. L. (2011). Conditioned fear is modulated by D2 receptor pathway connecting the ventral tegmental area and basolateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, 95(1), 37-45.
- Derntl, B., Seidel, E.-M., Kryspin-Exner, I., Hasmann, A., & Dobmeier, M. (2009). Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *The British Journal of Clinical Psychology*, 48(Pt 4), 363-375.
- Deruelle, C., & Fagot, J. (2005). Categorizing facial identities, emotions, and genders: Attention to high- and low-spatial frequencies by children and adults. *Journal of Experimental Child Psychology*, 90(2), 172-184.
- D'Hondt, F. (2011). *Emotion et Espace Visuel*. Université Lille - Nord de France.
- Eastwood, J. D., Smilek, D., & Merikle, P. M. (2003). Negative facial expression captures attention and disrupts performance. *Perception & Psychophysics*, 65(3), 352-358.
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1971). Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 17(2), 124-129.
- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(10), 704-716.
- Fadok, J. P., Darvas, M., Dickerson, T. M. K., & Palmiter, R. D. (2010). Long-Term Memory for Pavlovian Fear Conditioning Requires Dopamine in the Nucleus Accumbens and Basolateral Amygdala. *PLoS ONE*, 5(9), e12751.
- Fakra, E., Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Hariri, A. R., & Blin, O. (2008). Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 100(1-3), 191-205.
- Farmer, A., Lam, D., Sahakian, B., Roiser, J., Burke, A., O'Neill, N., Keating, S., Smith, G. P., & McGuffin, P. (2006). A pilot study of positive mood induction in euthymic bipolar subjects compared with healthy controls. *Psychological Medicine*, 36(9), 1213-1218.
- Favre, P. (2014). *Dysfonctionnement fronto-limbique dans le trouble bipolaire et apports des interventions thérapeutiques psychosociales: Approche en IRM multimodale*. Grenoble.
- Foland, L. C., Altschuler, L. L., Sugar, C. A., Lee, A. D., Leow, A. D., Townsend, J., Narr, K. L., Asuncion, D. M., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2008). Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium: *NeuroReport*, 19(2), 221-224.
- Fox, E., Lester, V., Russo, R., Bowles, R. J., Pichler, A., & Dutton, K. (2000). Facial Expressions of Emotion: Are Angry Faces Detected More Efficiently? *Cognition & Emotion*, 14(1), 61.
- Fradcourt, B. (2014). *Caractérisation du traitement visuel des scènes naturelles émotionnelles: Evaluations comportementales et en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle*. Grenoble.
- Fradcourt, B., Peyrin, C., Baci, M., & Campagne, A. (2013). Behavioral assessment of emotional and motivational appraisal during visual processing of emotional scenes depending on spatial frequencies. *Brain and Cognition*, 83(1), 104-113.
- Frijda, N. H. (2010). Impulsive action and motivation. *Biological Psychology*, 84(3), 570-579.
- Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., Suckling, J., Kim, J., Cleare, A. J., Walsh, N. D., Mitterschiffthaler, M. T., Andrew, C. M., Pich, E. M., & Bullmore, E. T. (2007). Neural responses to happy facial expressions in major depression following antidepressant treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 164(4), 599-607.
- Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Cleare, A. J., Brammer, M. J., Walsh, N. D., Kim, J., Andrew, C. M., Pich, E. M., Williams, P. M., Reed, L. J., Mitterschiffthaler, M. T., Suckling, J., & Bullmore, E. T. (2004). Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: A

- prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 61(9), 877-889.
- Furlan, P. M., Kallan, M. J., Have, T. T., Lucki, I., & Katz, I. (2004). SSRIs do not cause affective blunting in healthy elderly volunteers. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 12(3), 323-330.
- Gaebel, W., & Wölwer, W. (1992). Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 242(1), 46-52.
- Garavan, H., Pendergrass, J. C., Ross, T. J., Stein, E. A., & Risinger, R. C. (2001). Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli. *Neuroreport*, 12(12), 2779-2783.
- Gard, D. E., & Kring, A. M. (2009). Emotion in the daily lives of schizophrenia patients: Context matters. *Schizophrenia Research*, 115(2-3), 379-380.
- Gelfin, Y., Gorfine, M., & Lerer, B. (1998). Effect of clinical doses of fluoxetine on psychological variables in healthy volunteers. *The American Journal of Psychiatry*, 155(2), 290-292.
- Gibbs, A. A., Naudts, K. H., Spencer, E. P., & David, A. S. (2007). The Role of Dopamine in Attentional and Memory Biases for Emotional Information. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1603-1609.
- Gobbi, G., Gaudreau, P.-O., & Leblanc, N. (2006). Efficacy of Topiramate, Valproate, and Their Combination on Aggression/Agitation Behavior in Patients With Psychosis: *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(5), 467-473.
- Goghari, V. M., & Sponheim, S. R. (2013). More pronounced deficits in facial emotion recognition for schizophrenia than bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 54(4), 388-397.
- Gur, R. E., Loughhead, J., Kohler, C. G., Elliott, M. A., Lesko, K., Ruparel, K., Wolf, D. H., Bilker, W. B., & 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.
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4259-4264.
- Hajcak, G., & Nieuwenhuis, S. (2006). Reappraisal modulates the electrocortical response to unpleasant pictures. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 6(4), 291-297.
- Haldane, M., Cunningham, G., Androutsos, C., & Frangou, S. (2008). Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *Journal of Psychopharmacology*, 22(2), 138-143.
- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional responses: Effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11(1), 43-48.
- Hariri, Ahmad R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biological Psychiatry*, 53(6), 494-501.
- Hariri, Ahmad R., Tessitore, A., Mattay, V. S., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2002). The Amygdala Response to Emotional Stimuli: A Comparison of Faces and Scenes. *NeuroImage*, 17(1), 317-323.
- Harmer, C. J. (2008). Serotonin and emotional processing: Does it help explain antidepressant drug action? *Neuropharmacology*, 55(6), 1023-1028.
- Harmer, C. J., & Cowen, P. J. (2013). 'It's the way that you look at it'—A cognitive neuropsychological account of SSRI action in depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1615), 20120407.
- Harmer, C. J., Hill, S. A., Taylor, M. J., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2003). Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: Increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *The American Journal of Psychiatry*, 160(5), 990-992.
- Harmer, C. J., Mackay, C. E., Reid, C. B., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2006). Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biological Psychiatry*, 59(9), 816-820.
- Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2004). Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *The American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1256-1263.
- Harmon-Jones, E. (2003). Early Career Award. Clarifying the emotive functions of asymmetrical frontal cortical activity. *Psychophysiology*, 40(6), 838-848.
- Harmon-Jones, E., Gable, P. A., & Peterson, C. K. (2010). The role of asymmetric frontal cortical activity in emotion-related phenomena: A review and update. *Biological Psychology*, 84(3), 451-462.
- Harmon-Jones, E., Lueck, L., Fearn, M., & Harmon-Jones, C. (2006). The effect of personal relevance and approach-related action expectation on relative left frontal cortical activity. *Psychological Science*, 17(5), 434-440.
- Harvey, P. D., Greenberg, B. R., & Serper, M. R. (1989). The affective lability scales: Development, reliability, and validity. *Journal of Clinical Psychology*, 45(5), 786-793.

- Harvey, Philip D, Patterson, T. L., Potter, L. S., Zhong, K., & Brecher, M. (2006). Improvement in Social Competence With Short-Term Atypical Antipsychotic Treatment: A Randomized, Double-Blind Comparison of Quetiapine Versus Risperidone for Social Competence, Social Cognition, and Neuropsychological Functioning. *Am J Psychiatry*, 8.
- Hassel, S., Almeida, J. R., Kerr, N., Nau, S., Ladouceur, C. D., Fissell, K., Kupfer, D. J., & Phillips, M. L. (2008). Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: No associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disorders*, 10(8), 916-927.
- Henry, C., M'Bailara, K., Mathieu, F., Poinot, R., & Falissard, B. (2008). Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States). *BMC Psychiatry*, 8(1).
- Henry, C., Phillips, M., Leibenluft, E., M'Bailara, K., Houenou, J., & Leboyer, M. (2012). Emotional dysfunction as a marker of bipolar disorders. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 4, 2722-2730.
- Horan, W. P., Blanchard, J. J., Clark, L. A., & Green, M. F. (2008). Affective traits in schizophrenia and schizotypy. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 856-874.
- Höschel, K., & Irle, E. (2001). Emotional priming of facial affect identification in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 317-327.
- Houenou, J., Frommberger, J., Carde, S., Glasbrenner, M., Diener, C., Leboyer, M., & Wessa, M. (2011). Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: Evidence from two meta-analyses. *Journal of Affective Disorders*, 132(3), 344-355.
- Isaacowitz, D. M., Toner, K., & Neupert, S. D. (2009). Use of gaze for real-time mood regulation: Effects of age and attentional functioning. *Psychology and Aging*, 24(4), 989-994.
- Jahshan, C., Wolf, M., Karbi, Y., Shamir, E., & Rassovsky, Y. (2017). Probing the magnocellular and parvocellular visual pathways in facial emotion perception in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 253, 38-42.
- Jones, R. M., Arlidge, J., Gillham, R., Reagu, S., van den Bree, M., & Taylor, P. J. (2011). Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 198(2), 93-98.
- Julian, L. J. (2011). Measures of Anxiety. *Arthritis care & research*, 63(0 11).
- Kaplan, E., & Shapley, R. M. (1982). X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. *The Journal of Physiology*, 330, 125-143.
- Kee, K. S., Kern, R. S., Marshall, B. D., & Green, M. F. (1998). Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: Preliminary findings. *Schizophrenia Research*, 31(2-3), 159-165.
- Keightley, M. L., Winocur, G., Graham, S. J., Mayberg, H. S., Hevenor, S. J., & Grady, C. L. (2003). An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli. *Neuropsychologia*, 41(5), 585-596.
- Kelly, A. M. C., Di Martino, A., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., Gee, D. G., Reiss, P. T., Margulies, D. S., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2009). Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 19(3), 640-657.
- Killgore, W. D. S., & Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. *NeuroImage*, 21(4), 1215-1223.
- Kim, D.-W., Shim, M., Song, M. J., Im, C.-H., & Lee, S.-H. (2015). Early visual processing deficits in patients with schizophrenia during spatial frequency-dependent facial affect processing. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 314-321.
- Knutson, B., Wolkowitz, O. M., Cole, S. W., Chan, T., Moore, E. A., Johnson, R. C., Terpstra, J., Turner, R. A., & Reus, V. I. (1998). Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *The American Journal of Psychiatry*, 155(3), 373-379.
- Kohler, C. G., Walker, J. B., Martin, E. A., Healey, K. M., & Moberg, P. J. (2010). Facial Emotion Perception in Schizophrenia: A Meta-analytic Review. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 1009-1019.
- Koster, E. H. W., Crombez, G., Van Damme, S., Verschuere, B., & De Houwer, J. (2004). Does imminent threat capture and hold attention? *Emotion (Washington, D.C.)*, 4(3), 312-317.
- Koster, E. H. W., De Raedt, R., Goeleven, E., Franck, E., & Crombez, G. (2005). Mood-Congruent Attentional Bias in Dysphoria: Maintained Attention to and Impaired Disengagement From Negative Information. *Emotion*, 5(4), 446-455.
- Kring, A. M., & Elis, O. (2013). Emotion deficits in people with schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 409-433.

- Kring, A. M., & Moran, E. K. (2008). Emotional response deficits in schizophrenia : Insights from affective science. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(5), 819-834.
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex : Evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, *72*(5), 341-372
- Kucharska-Pietura, K., & Mortimer, A. (2013). Can Antipsychotics Improve Social Cognition in Patients with Schizophrenia? *CNS Drugs*, *27*(5), 335-343.
- Kucharska-Pietura, K., Tylec, A., Czernikiewicz, A., & Mortimer, A. (2012). Attentional and emotional functioning in schizophrenia patients treated with conventional and atypical antipsychotic drugs. *Medical Science Monitor*, *18*(1), CR44-CR49.
- Lamb, M. R., & Robertson, L. C. (1989). Do response time advantage and interference reflect the order of processing of global- and local-level information? *Perception & Psychophysics*, *46*(3), 254-258.
- Lang, P., Bradley, J., Margaret, M., Cuthbert, M., & Bruce, N. (1990). *PsycNET*.
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures : Affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, *30*(3), 261-273.
- Lang, Peter J., Bradley, M. M., Fitzsimmons, J. R., Cuthbert, B. N., Scott, J. D., Moulder, B., & Nangia, V. (1998). Emotional arousal and activation of the visual cortex : An fMRI analysis. *Psychophysiology*, *35*(2), 199-210.
- Lazerges, P.-E., Cermolacce, M., Fakra, E., Tassy, S., Azorin, J.-M., Huguet, P., Scott Kelso, J. A., & Oullier, O. (2011). [Interpersonal sensorimotor coordination dynamics in schizophrenic patients : Introducing a new experimental paradigm]. *L'Encephale*, *37 Suppl 2*, S100-109.
- Lee, J. S., Park, G., Song, M. J., Choi, K.-H., & Lee, S.-H. (2016). Early visual processing for low spatial frequency fearful face is correlated with cortical volume in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 1-14.
- Leitman, D. I., Wolf, D. H., Loughead, J., Valdez, J. N., Kohler, C. G., Brensinger, C., Elliott, M. A., Turetsky, B. I., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2011). Ventrolateral prefrontal cortex and the effects of task demand context on facial affect appraisal in schizophrenia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *6*(1), 66-73.
- Leknes, S. G., Bantick, S., Willis, C. M., Wilkinson, J. D., Wise, R. G., & Tracey, I. (2007). Itch and motivation to scratch : An investigation of the central and peripheral correlates of allergen- and histamine-induced itch in humans. *Journal of Neurophysiology*, *97*(1), 415-422.
- Leonhard, K. (1999). *Classification of Endogenous Psychoses and their Differentiated Etiology*. Springer Science & Business Media.
- Lewis, S. F., & Garver, D. L. (1995). Treatment and diagnostic subtype in facial affect recognition in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *29*(1), 5-11.
- Li, X., Tenebäck, C. C., Nahas, Z., Kozel, F. A., Large, C., Cohn, J., Bohning, D. E., & George, M. S. (2004). Interleaved Transcranial Magnetic Stimulation/Functional MRI Confirms that Lamotrigine Inhibits Cortical Excitability in Healthy Young Men. *Neuropsychopharmacology*, *29*(7), 1395-1407.
- Liddell, B. J., Brown, K. J., Kemp, A. H., Barton, M. J., Das, P., Peduto, A., Gordon, E., & Williams, L. M. (2005). A direct brainstem-amygdala-cortical « alarm » system for subliminal signals of fear. *NeuroImage*, *24*(1), 235-243.
- Lindquist, K. A., Wager, T. D., Kober, H., Bliss-Moreau, E., & Barrett, L. F. (2012). The brain basis of emotion : A meta-analytic review. *The Behavioral and Brain Sciences*, *35*(3), 121-143.
- Littrell, K. H., Petty, R. G., Hilligoss, N. M., Kirshner, C. D., & Johnson, C. G. (2004). Improvement in social cognition in patients with schizophrenia associated with treatment with olanzapine. *Schizophrenia Research*, *66*(2-3), 201-202.
- Maier, W., Zobel, A., & Wagner, M. (2006). Schizophrenia and bipolar disorder : Differences and overlaps. *Current Opinion in Psychiatry*, *19*(2), 165-170.
- Malhi, G. S., Tanious, M., Das, P., & Berk, M. (2012). The science and practice of lithium therapy. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *46*(3), 192-211.
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Szekely, D., Bougerol, T., & Marendaz, C. (2013). Saccadic Performance and Cortical Excitability as Trait-Markers and State-Markers in Rapid Cycling Bipolar Disorder : A Two-Case Follow-Up Study. *Frontiers in Psychiatry*, *3*.
- Marendaz, C., Rousset, S., & Charnallet, A. (2003). *La reconnaissance des scènes, des objets et des visages*. 29.
- Marin, R. S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *The American Journal of Psychiatry*, *147*(1), 22-30.
- Martínez, A., Hillyard, S. A., Dias, E. C., Hagler, D. J., Butler, P. D., Guilfoyle, D. N., Jalbrzikowski, M., Silipo, G., & Javitt, D. C. (2008). Magnocellular Pathway Impairment in Schizophrenia : Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience*, *28*(30), 7492-7500.

- Masaki, C., Sharpley, A. L., Cooper, C. M., Godlewska, B. R., Singh, N., Vasudevan, S. R., Harmer, C. J., Churchill, G. C., Sharp, T., Rogers, R. D., & Cowen, P. J. (2016). Effects of the potential lithium-mimetic, ebselen, on impulsivity and emotional processing. *Psychopharmacology*, *233*(14), 2655-2661.
- Mayberg, H. S. (2007). Defining the neural circuitry of depression : Toward a new nosology with therapeutic implications. *Biological Psychiatry*, *61*(6), 729-730.
- M'Bailara, K., Chevrier, F., Dutertre, T., Demotes-Mainard, J., Swendsen, J., & Henry, C. (2009). [Emotional reactivity in euthymic bipolar patients]. *L'Encephale*, *35*(5), 484-490.
- McClure, E. B., Treland, J. E., Snow, J., Schmajuk, M., Dickstein, D. P., Towbin, K. E., Charney, D. S., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2005). Deficits in social cognition and response flexibility in pediatric bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(9), 1644-1651.
- McDowell, J. E., Brown, G. G., Paulus, M., Martinez, A., Stewart, S. E., Dubowitz, D. J., & Braff, D. L. (2002). Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biological Psychiatry*, *51*(3), 216-223.
- Meador-Woodruff, J. H., Haroutunian, V., Powchik, P., Davidson, M., Davis, K. L., & Watson, S. J. (1997). Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex. Focal abnormalities in orbitofrontal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *54*(12), 1089-1095.
- Mermillod, M., Droit-Volet, S., Devaux, D., Schaefer, A., & Vermeulen, N. (2010). Are coarse scales sufficient for fast detection of visual threat? *Psychological Science*, *21*(10), 1429-1437.
- Mesulam, M.-M. (2000). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Oxford University Press.
- Mitchell, D. G. V. (2011). The nexus between decision making and emotion regulation : A review of convergent neurocognitive substrates. *Behavioural Brain Research*, *217*(1), 215-231.
- Miyagi, J., Oshibuchi, H., Kasai, A., Inada, K., & Ishigooka, J. (2014). Valproic acid inhibits excess dopamine release in response to a fear-conditioned stimulus in the basolateral complex of the amygdala of methamphetamine-sensitized rats. *European Journal of Pharmacology*, *730*, 20-25.
- Morris, J. S., Ohman, A., & Dolan, R. J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, *393*(6684), 467-470.
- Morris, J. S., Ohman, A., & Dolan, R. J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating «unseen» fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(4), 1680-1685.
- Murphy, S. E., Downham, C., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2008). Direct effects of diazepam on emotional processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *199*(4), 503-513.
- Murray, R. M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M., & McDonald, C. (2004). A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, *71*(2-3), 405-416.
- Norbury, R., Taylor, M. J., Selvaraj, S., Murphy, S. E., Harmer, C. J., & Cowen, P. J. (2009). Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces. *Psychopharmacology*, *206*(2), 197-204.
- Ochsner, K. N., Beer, J. S., Robertson, E. R., Cooper, J. C., Gabrieli, J. D. E., Kihlstrom, J. F., & D'Esposito, M. (2005). The neural correlates of direct and reflected self-knowledge. *NeuroImage*, *28*(4), 797-814.
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Rethinking Feelings : An fMRI Study of the Cognitive Regulation of Emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(8), 1215-1229.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(5), 242-249.
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D. E., & Gross, J. J. (2004). For better or for worse : Neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage*, *23*(2), 483-499.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, *4*(1), 95-102.
- O'Doherty, J. P. (2007). Lights, Camembert, Action ! The Role of Human Orbitofrontal Cortex in Encoding Stimuli, Rewards, and Choices. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1121*(1), 254-272.
- O'Donnell, B. F., Potts, G. F., Nestor, P. G., Stylianopoulos, K. C., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2002). Spatial frequency discrimination in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *111*(4), 620-625.
- Ohman, A. R. L., Flykt, A., & Esteves, F. M. (2001). Emotion drives attention : Detecting the snake in the grass. *Journal of experimental psychology. General*, *130*(3), 466-478.
- Oliva, A., & Schyns, P. G. (1997). Coarse blobs or fine edges? Evidence that information diagnosticity changes the perception of complex visual stimuli. *Cognitive Psychology*, *34*(1), 72-107.
- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole : A review of findings on social and emotional processing. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 7), 1718-1731.



- Ongür, D., & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *10*(3), 206-219.
- Ongür, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, *460*(3), 425-449.
- Oorschot, M., Lataster, T., Thewissen, V., Wichers, M., & Myin-Germeys, I. (2012). Mobile assessment in schizophrenia: A data-driven momentary approach. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(3), 405-413.
- Oshibuchi, H., Inada, K., Sugawara, H., & Ishigooka, J. (2009). Aripiprazole and haloperidol suppress excessive dopamine release in the amygdala in response to conditioned fear stress, but show contrasting effects on basal dopamine release in methamphetamine-sensitized rats. *European Journal of Pharmacology*, *615*(1-3), 83-90.
- Penn, D. L., Keefe, R. S. E., Davis, S. M., Meyer, P. S., Perkins, D. O., Losardo, D., & Lieberman, J. A. (2009). The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Schizophrenia Research*, *115*(1), 17-23.
- Pessoa, L., & Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: From a « low road » to « many roads » of evaluating biological significance. *Nature Reviews. Neuroscience*, *11*(11), 773-783.
- Peyrin, C., Chauvin, A., Chokron, S., & Marendaz, C. (2003). Hemispheric specialization for spatial frequency processing in the analysis of natural scenes. *Brain and Cognition*, *53*(2), 278-282.
- Peyrin, C., Michel, C. M., Schwartz, S., Thut, G., Seghier, M., Landis, T., Marendaz, C., & Vuilleumier, P. (2010). The neural substrates and timing of top-down processes during coarse-to-fine categorization of visual scenes: A combined fMRI and ERP study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(12), 2768-2780.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, *16*(2), 331-348.
- Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., Bullmore, E. T., Perrett, D. I., Rowland, D., Williams, S. C., Gray, J. A., & David, A. S. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, *389*(6650), 495-498.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003a). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, *54*(5), 504-514.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003b). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, *54*(5), 515-528.
- Phillips, M. L., Williams, L. M., Heining, M., Herba, C. M., Russell, T., Andrew, C., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Williams, S. C. R., Morgan, M., Young, A. W., & Gray, J. A. (2004). Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. *NeuroImage*, *21*(4), 1484-1496.
- Pizzagalli, D., Davis, E., Ostacher, M., V Iosifescu, D., & Perlis, R. (2008). Euthymic Patients with Bipolar Disorder Show Decreased Reward Learning in a Probabilistic Reward Task. *Biological psychiatry*, *64*, 162-168.
- Poirel, N., Pineau, A., & Mellet, E. (2006). Implicit identification of irrelevant local objects interacts with global/local processing of hierarchical stimuli. *Acta Psychologica*, *122*(3), 321-336.
- Pourtois, G., Koster, E. H. W., & De Raedt, R. (2013). Specificity, methodology and psychopathology of emotional attention: An introduction to the special issue. *Biological Psychology*, *92*(3), 431-432.
- Pourtois, G., Schettino, A., & Vuilleumier, P. (2013). Brain mechanisms for emotional influences on perception and attention: What is magic and what is not. *Biological Psychology*, *92*(3), 492-512.
- Priebe, S., & Röhrlich, F. (2001). Specific body image pathology in acute schizophrenia. *Psychiatry Research*, *101*(3), 289-301.
- Pringle, A., McCabe, C., Cowen, P., & Harmer, C. (2013). Antidepressant treatment and emotional processing: Can we dissociate the roles of serotonin and noradrenaline? *Journal of Psychopharmacology*, *27*(8), 719-731.
- Pringle, A., Warren, M., Gottwald, J., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2016). Cognitive mechanisms of diazepam administration: A healthy volunteer model of emotional processing. *Psychopharmacology*, *233*(12), 2221-2228.
- Purves, D. (Éd.). (2004). *Neuroscience* (3rd ed). Sinauer Associates, Publishers.
- Rawlings, N. B., Norbury, R., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2010). A single dose of mirtazapine modulates neural responses to emotional faces in healthy people. *Psychopharmacology*, *212*(4), 625-634.
- Reber, J., & Tranel, D. (2017). Sex differences in the functional lateralization of emotion and decision making in the human brain: Sex Differences, Emotion, and Decision Making in the Human Brain. *Journal of Neuroscience Research*, *95*(1-2), 270-278.
- Reed, A. E., Chan, L., & Mikels, J. A. (2014). Meta-analysis of the age-related positivity effect: Age differences in preferences for positive over negative information. *Psychology and Aging*, *29*(1), 1-15.

- Rich, B. A., Schmajuk, M., Perez-Edgar, K. E., Pine, D. S., Fox, N. A., & Leibenluft, E. (2005). The impact of reward, punishment, and frustration on attention in pediatric bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *58*(7), 532-539.
- Robinson, J. L., Monkul, E. S., Tordesillas-Gutiérrez, D., Franklin, C., Bearden, C. E., Fox, P. T., & Glahn, D. C. (2008). Fronto-limbic circuitry in euthymic bipolar disorder: Evidence for prefrontal hyperactivation. *Psychiatry Research*, *164*(2), 106-113.
- Rolls, E. T. (2000). Precis of The brain and emotion. *The Behavioral and Brain Sciences*, *23*(2), 177-191
- Rotshtein, P., Schofield, A., Funes, M. J., & Humphreys, G. W. (2010). Effects of spatial frequency bands on perceptual decision: It is not the stimuli but the comparison. *Journal of Vision*, *10*(10), 25.
- Russell, J. A. (1978). Evidence of convergent validity on the dimensions of affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, *36*(10), 1152-1168.
- Rybakowski, J. K., Permoda-Osip, A., & Borkowska, A. (2009). Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *European Neuropsychopharmacology*, *19*(11), 791-795.
- Sabatinelli, D., Bradley, M. M., Fitzsimmons, J. R., & Lang, P. J. (2005). Parallel amygdala and inferotemporal activation reflect emotional intensity and fear relevance. *NeuroImage*, *24*(4), 1265-1270.
- Sander, D., Koenig, O., Georgieff, N., Terra, J.-L., & Franck, N. (2005). [Emotional processes in schizophrenia: Investigation of the evaluative component]. *L'Encephale*, *31*(6 Pt 1), 672-682.
- Sander, David, Grafman, J., & Zalla, T. (2003). The human amygdala: An evolved system for relevance detection. *Reviews in the Neurosciences*, *14*(4), 303-316.
- Sander, David, & Scherer, K. R. (2009). La psychologie des émotions: Survol des théories et débats essentiels. In *Traité de Psychologie des émotions*. Dunod.
- Sassi, R. B., Brambilla, P., Hatch, J. P., Nicoletti, M. A., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., Keshavan, M. S., & Soares, J. C. (2004). Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biological Psychiatry*, *56*(7), 467-475.
- Scherer, K. R. (1984). Emotion as a multicomponent process: A model and some cross-cultural data. *Review of Personality & Social Psychology*, *5*, 37-63.
- Schyns, P. G., & Oliva, A. (1999). Dr. Angry and Mr. Smile: When categorization flexibly modifies the perception of faces in rapid visual presentations. *Cognition*, *69*(3), 243-265.
- Seger, C. A. (2008). How do the basal ganglia contribute to categorization? Their roles in generalization, response selection, and learning via feedback. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(2), 265-278.
- Sergi, M. J., Green, M. F., Widmark, C., Reist, C., Erhart, S., Braff, D. L., Kee, K. S., Marder, S. R., & Mintz, J. (2007). Social Cognition and Neurocognition: Effects of Risperidone, Olanzapine, and Haloperidol. *American Journal of Psychiatry*, *164*(10), 1585-1592.
- Serra, M., Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Fakra, E., Gasto, C., & Blin, O. (2006). Effects of antidepressant drugs on emotion. *Clinical Neuropharmacology*, *29*(3), 170-185.
- Serretti, A., Calati, R., Goracci, A., Di Simplicio, M., Castrogiovanni, P., & De Ronchi, D. (2010). Antidepressants in healthy subjects: What are the psychotropic/psychological effects? *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *20*(7), 433-453.
- Sinclair, L. I., Christmas, D. M., Hood, S. D., Potokar, J. P., Robertson, A., Isaac, A., Srivastava, S., Nutt, D. J., & Davies, S. J. C. (2009). Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: Systematic review. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *194*(6), 483-490.
- Skottun, B. C., & Skoyles, J. R. (2007). Contrast sensitivity and magnocellular functioning in schizophrenia. *Vision Research*, *47*(23), 2923-2933.
- Snaith, R. P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., & Trigwell, P. (1995). A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *167*(1), 99-103.
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *4*(2), 134-139.
- Suskauer, S. J., Simmonds, D. J., Fotedar, S., Blankner, J. G., Pekar, J. J., Denckla, M. B., & Mostofsky, S. H. (2007). Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence for Abnormalities in Response Selection in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Differences in Activation Associated with Response Inhibition but Not Habitual Motor Response. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(3), 478-493.
- Suzuki, T., Uchida, H., Takeuchi, H., Nakajima, S., Nomura, K., Tanabe, A., Yagi, G., Watanabe, K., & Kashima, H. (2009). Augmentation of atypical antipsychotics with valproic acid. An open-label study for

- most difficult patients with schizophrenia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 24(8), 628-638.
- Szatkowska, I., Bogorodzki, P., Wolak, T., Marchewka, A., & Szeszkowski, W. (2008). The effect of motivation on working memory : An fMRI and SEM study. *Neurobiology of Learning and Memory*, 90(2), 475-478.
- Takahashi, H., Yahata, N., Koeda, M., Takano, A., Asai, K., Suhara, T., & Okubo, Y. (2005). Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing : A pharmacological fMRI study. *NeuroImage*, 27(4), 991-1001.
- Tamietto, M., & de Gelder, B. (2010). Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(10), 697-709.
- 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.
- Taylor, S. F., Liberzon, I., Decker, L. R., & Koeppe, R. A. (2002). A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 58(2-3), 159-172.
- Thorpe, S., Fize, D., & Marlot, C. (1996). Speed of processing in the human visual system. *Nature*, 381(6582), 520-522.
- Tiihonen, J., Haukka, J., Henriksson, M., Cannon, M., Kiesepä, T., Laaksonen, I., Sinivuo, J., & Lönnqvist, J. (2005). Premorbid Intellectual Functioning in Bipolar Disorder and Schizophrenia : Results From a Cohort Study of Male Conscripts. *American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1904-1910.
- Torralba, A., & Oliva, A. (2003). Statistics of natural image categories. *Network (Bristol, England)*, 14(3), 391-412.
- Trémeau, F. (2006). A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(1), 59-70.
- Tse, W., & Bond, A. (2002). Serotonergic intervention affects both social dominance and affiliative behaviour. *Psychopharmacology*, 161(3), 324-330.
- Urry, H. L., van Reekum, C. M., Johnstone, T., Kalin, N. H., Thurow, M. E., Schaefer, H. S., Jackson, C. A., Frye, C. J., Greischar, L. L., Alexander, A. L., & Davidson, R. J. (2006). Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(16), 4415-4425.
- Van Marle, H. J. F., Tendolkar, I., Urner, M., Verkes, R. J., Fernández, G., & van Wingen, G. (2011). Subchronic duloxetine administration alters the extended amygdala circuitry in healthy individuals. *NeuroImage*, 55(2), 825-831.
- Van Rheeën, T. E., & Rossell, S. L. (2014). Let's face it : Facial emotion processing is impaired in bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 20(2), 200-208.
- Vaskinn, A., Sundet, K., Friis, S., Simonsen, C., Birkenæs, A. B., Engh, J. A., Jónsdóttir, H., Ringen, P. A., Opjordsmoen, S., & Andreassen, O. A. (2007). The effect of gender on emotion perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(4), 263-270.
- Versace, A., Almeida, J. R. C., Hassel, S., Walsh, N. D., Novelli, M., Klein, C. R., Kupfer, D. J., & Phillips, M. L. (2008). Elevated Left and Reduced Right Orbitomedial Prefrontal Fractional Anisotropy in Adults With Bipolar Disorder Revealed by Tract-Based Spatial Statistics. *Archives of General Psychiatry*, 65(9), 1041.
- Vidailhet, P. (2009). [Psychosis, bipolar disorders and cognition]. *L'Encephale*, 35 Suppl 5, S164-167.
- Vierck, E., Porter, R. J., & Joyce, P. R. (2015). Facial recognition deficits as a potential endophenotype in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 230(1), 102-107.
- Völlm, B., Richardson, P., McKie, S., Elliott, R., Deakin, J. F. W., & Anderson, I. M. (2006). Serotonergic modulation of neuronal responses to behavioural inhibition and reinforcing stimuli : An fMRI study in healthy volunteers: Serotonergic modulation of neuronal responses. *European Journal of Neuroscience*, 23(2), 552-560.
- Vuilleumier, P. (2005). How brains beware : Neural mechanisms of emotional attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(12), 585-594.
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2001). Effects of Attention and Emotion on Face Processing in the Human Brain : An Event-Related fMRI Study. *Neuron*, 30(3), 829-841.
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2003a). Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience*, 6(6), 624-631.
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2003b). Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience*, 6(6), 624-631.
- Wallis, J. D., & Miller, E. K. (2003). Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *European Journal of Neuroscience*, 18(7), 2069-2081.

- Wessa, M., Kanske, P., & Linke, J. (2014). Bipolar disorder : A neural network perspective on a disorder of emotion and motivation. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *32*(1), 51-62.
- Wessa, M., & Linke, J. (2009). Emotional processing in bipolar disorder : Behavioural and neuroimaging findings. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *21*(4), 357-367.
- Williams, L. M., Loughland, C. M., Green, M. J., Harris, A. W. F., & Gordon, E. (2003). Emotion perception in schizophrenia: An eye movement study comparing the effectiveness of risperidone vs. haloperidol. *Psychiatry Research*, *120*(1), 13-27.
- Williams, M. A., McGlone, F., Abbott, D. F., & Mattingley, J. B. (2005). Differential amygdala responses to happy and fearful facial expressions depend on selective attention. *NeuroImage*, *24*(2), 417-425.
- Wilson, S. J., Bailey, J. E., Alford, C., Weinstein, A., & Nutt, D. J. (2002). Effects of 5 weeks of administration of fluoxetine and dothiepin in normal volunteers on sleep, daytime sedation, psychomotor performance and mood. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *16*(4), 321-331.
- Wrase, J., Klein, S., Gruesser, S. M., Hermann, D., Flor, H., Mann, K., Braus, D. F., & Heinz, A. (2003). Gender differences in the processing of standardized emotional visual stimuli in humans : A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, *348*(1), 41-45.
- Yurgelun-Todd, D. A., Gruber, S. A., Kanayama, G., Killgore, W. D., Baird, A. A., & Young, A. D. (2000). fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders*, *2*(3 Pt 2), 237-248.
- Zangara, A., Blair, R. J. R., & Curran, H. V. (2002). A comparison of the effects of a beta-adrenergic blocker and a benzodiazepine upon the recognition of human facial expressions. *Psychopharmacology*, *163*(1), 36-41.

# Annexes

---

**Annexe A : Les mesures subjectives réalisées dans le contexte comportemental**

**Annexe B : Étude en neuro-imagerie fonctionnelle – Tableaux d’activation cérébrale**

## Annexe A – Les mesures subjectives réalisées dans le contexte comportemental

Afin d'évaluer d'autres dimensions affectives pour différencier les deux types de patients, différents auto-questionnaires ont été également proposés aux participants. Les différentes dimensions émotionnelles évaluées et les différents questionnaires associés sont explicités ci-après. Dans un souci de clarté, nous présenterons les résultats des différents groupes de participants pour chaque échelle proposée, sous la forme de tableaux (cf tableaux ci-dessous, pour les fréquences des états thymiques selon la pathologie et pour les moyennes  $\pm$  écart-types des variables quantitatives).

### Résultats des auto-questionnaires proposés aux participants, en amont de la partie comportementale de l'étude (moyenne $\pm$ écart-type)

Groupe		Contrôle (m $\pm$ ET)	Bipolarité (m $\pm$ ET)	Schizophrénie (m $\pm$ ET)
A L S	Etat thymique actuel - dépression	0,53 $\pm$ 0,48	1,60 $\pm$ 0,68	1,16 $\pm$ 0,69
	Etat thymique actuel - exaltation	0,57 $\pm$ 0,50	1,41 $\pm$ 0,77	1,19 $\pm$ 0,81
	Etat thymique actuel - anxiété	0,31 $\pm$ 0,40	1,40 $\pm$ 0,77	0,96 $\pm$ 0,77
	Etat thymique actuel - colère	0,22 $\pm$ 0,45	1,16 $\pm$ 0,89	0,74 $\pm$ 0,76
	Variations euphorie - dépression	0,37 $\pm$ 0,52	1,3 $\pm$ 0,81	0,92 $\pm$ 0,78
	Variation anxiété - dépression	0,4 $\pm$ 0,44	1,33 $\pm$ 0,91	1,02 $\pm$ 0,78
	Score total	0,43 $\pm$ 0,43	1,43 $\pm$ 0,74	0,99 $\pm$ 0,71

SHaPS	1,95 $\pm$ 2,61	2,88 $\pm$ 5,56	1,89 $\pm$ 1,76
-------	-----------------	-----------------	-----------------

M A T h Y S	Réactivité émotionnelle	20,82 $\pm$ 3,06	21,67 $\pm$ 5,44	19,08 $\pm$ 3,93
	Motivation	22,26 $\pm$ 3,36	33,34 $\pm$ 8,35	19,53 $\pm$ 4,69
	Perception sensorielle	26,70 $\pm$ 2,86	26,73 $\pm$ 2,93	25,47 $\pm$ 3,69
	Motricité	16,17 $\pm$ 2,60	9,66 $\pm$ 2,86	13,47 $\pm$ 3,79
	Vitesse des cognitions	22,77 $\pm$ 2,98	10,71 $\pm$ 1,64	18,64 $\pm$ 5,16
	Score total	106,80 $\pm$ 9,63	101,79 $\pm$ 16,51	92,70 $\pm$ 13,22

S T A I	Anxiété - état (Y-A)	38,75 $\pm$ 11,79	35,24 $\pm$ 10,98	43,68 $\pm$ 9,75
	Anxiété - trait (Y-B)	35,80 $\pm$ 9,49	45,86 $\pm$ 9,20	43,58 $\pm$ 11,15

Starkstein	9,15 $\pm$ 2,50	11,37 $\pm$ 5,82	15,79 $\pm$ 5,08
------------	-----------------	------------------	------------------

ALS : Affective Lability Scale - évaluation de la labilité de l'humeur. SHaPS : Snaith-Hamilton Pleasure Scale - évaluation de l'anhédonie. MAThYS : Multidimensional Assessment of Thymic States - évaluation dimensionnelle des états thymiques. STAI : State-Trait Anxiety Inventory - évaluation de la symptomatologie anxieuse. Starkstein : évaluation de l'apathie.

L'Affective Lability Scale – ALS (Snaith et al., 1995) est un questionnaire de 54 items cotés de 0 (« absolument pas caractéristique de moi ») à 3 (« très caractéristique de moi »), évaluant la labilité de l'humeur par l'intermédiaire de plusieurs scores, qui apprécient

l'instabilité entre l'état thymique habituel de l'individu et quatre autres états, que sont la dépression (11 items), l'exaltation (12 items), la colère (7 items) et l'anxiété (7 items) ainsi que les variations entre euphorie et dépression (9 items) d'une part et entre anxiété et dépression (8 items) d'autre part. Cette évaluation de la labilité affective estime principalement la fréquence des différents états affectifs. Le score moyen total varie entre 0 et 3 (labilité émotionnelle majeure).

La Snaith-Hamilton Pleasure Scale – SHaPS (Henry et al., 2008) est un questionnaire d'évaluation de l'anhédonie, composé de 14 items, cotés selon 2 modalités valant 0 ou 1 : 0 correspond aux réponses en accord avec l'énoncé et 1 à celles en désaccord avec l'énoncé. Cette échelle évalue la capacité d'un individu à ressentir du plaisir en anticipant une expérience agréable de la vie quotidienne. Le score total varie de 0 (pas de trouble de la capacité à ressentir du plaisir) à 14 (anhédonie). Un score supérieur à 2 est déjà évocateur d'une anhédonie.

Le Multidimensional Assessment of Thymic States - MAThyS (D Spielberger, Gorsuch, E Lushene, Vagg, & A Jacobs, 1983) est une échelle d'évaluation dimensionnelle des états thymiques, qui se base sur la cotation de 5 sous-échelles que sont la réactivité émotionnelle, la vitesse des cognitions, la motricité, la motivation et la perception sensorielle. Elle est principalement utilisée dans l'évaluation du degré de mixité dans la bipolarité. Pour ce faire, elle comprend 20 échelles visuelles analogiques (basée sur le principe de continuum entre dépression et manie) et une seconde partie évaluant la fréquence des émotions (tristesse, joie, irritabilité, panique, anxiété, colère, exaltation), de jamais à constamment (cf tableaux ci-après). Dans ce contexte, cela permet une évaluation du degré de mixité de l'état actuel du participant. Chaque score varie de 0 (inhibition) à 10 (exaltation). Lors d'un état d'exaltation de l'humeur le score total est supérieur à 100, alors qu'il est plutôt inférieur à 100 lors d'un état d'inhibition. Pour une période d'euthymie, le score total tend vers 100.

**Résultats de la fréquence des états thymiques des participants, en amont de la partie comportementale de l'étude (en %)**

Groupe		Contrôle (%)	Bipolarité (%)	Schizophrénie (%)
<b>Tristesse</b>	Jamais	35 %	32 %	29 %
	Occasionnellement	60 %	40 %	53 %
	Souvent	5 %	20 %	12 %
	Très souvent	0 %	8 %	6 %
	Constamment	0 %	0 %	0 %

<b>Joie</b>	Jamais	0 %	6 %	12 %
	Occasionnellement	25 %	47 %	53 %
	Souvent	20 %	29 %	35 %
	Très Souvent	50 %	16 %	0 %
	Constamment	5 %	2 %	0 %

<b>Irritabilité</b>	Jamais	35 %	22 %	24 %
	Occasionnellement	55 %	60 %	53 %
	Souvent	5 %	12 %	18 %
	Très Souvent	5 %	6 %	6 %
	Constamment	0 %	0 %	0 %

<b>Panique</b>	Jamais	80 %	78 %	59 %
	Occasionnellement	15 %	18 %	24 %
	Souvent	5 %	4 %	12 %
	Très Souvent	0 %	0 %	6 %
	Constamment	0 %	0 %	0 %

<b>Anxiété</b>	Jamais	45 %	32 %	6 %
	Occasionnellement	40 %	44 %	59 %
	Souvent	10 %	16 %	29 %
	Très Souvent	5 %	6 %	6 %
	Constamment	0 %	2 %	0 %

<b>Colère</b>	Jamais	50 %	50 %	53 %
	Occasionnellement	40 %	42 %	35 %
	Souvent	10 %	6 %	6 %
	Très Souvent	0 %	2 %	6 %
	Constamment	0 %	0 %	0 %

<b>Exaltation</b>	Jamais	45 %	52 %	29 %
	Occasionnellement	40 %	36 %	47 %
	Souvent	10 %	8 %	18 %
	Très Souvent	5 %	4 %	6 %
	Constamment	0 %	0 %	0 %

Les STAI-Y (State-Trait Anxiety Inventory, (Julian, 2011) A et B sont deux parties d'un même questionnaire évaluant la présence et la sévérité de symptômes anxieux, ainsi que la propension générale à être anxieux. Au total, il y a 20 items pour chaque partie, côtés de 1 (non) à 4 (oui), avec certains items ayant une cotation inversée (comme les items 1, 3, 6, 7, etc.), de 1 (oui) jusqu'à 4 (non). La STAI-Y A est une évaluation clinique de l'anxiété dite



« état » donc réactionnelle à une situation (état d'anxiété évalué à un instant donné), alors que la B donne une estimation de l'anxiété générale, qui elle est plus constante et donc dite « trait » (donc la tendance à être anxieux, indépendamment d'une situation particulière). Le score total varie donc entre 20 et 80 pour chacune des échelles. Un score inférieur à 35 est interprété comme un niveau d'anxiété minimal. Des scores supérieurs à 56 pour la partie anxiété-état et à 52 pour la partie anxiété-trait sont évalués comme des niveaux d'anxiété élevés.

Enfin la dernière échelle proposée est celle de Starkstein (Marin, 1990) évaluant l'apathie, à l'aide de 14 propositions, cotées de 0 (beaucoup) à 3 (pas du tout) jusqu'à la question 9 où la cotation s'inverse (0 : pas du tout à 3 : beaucoup). Il est à noter qu'il s'agit d'une échelle principalement utilisée dans l'évaluation des démences d'Alzheimer et parkinsonienne. Cette échelle explore notamment le comportement, la cognition, les manifestations émotionnelles, la motivation, la prise de décisions, qui sont des composantes de l'apathie. L'apathie est définie comme une diminution de la motivation non attribuable à un trouble cognitif, un syndrome confusionnel ou une perturbation émotionnelle. L'appréciation de l'apathie, dans le contexte de cette étude, permet une évaluation qualitative des phénomènes motivationnels sous-jacents (Marin, 1990). Le score total varie de 0 (intérêts normaux) à 42 (apathie), avec un seuil estimé à 14.

Par la suite, nous avons analysé les données issues des questionnaires à l'aide d'un test t de Student pour comparer les groupes deux à deux, en comparant les scores obtenus pour les différentes échelles dans chaque groupe de participants (cf tableau ci-après), avec un seuil de significativité  $\alpha$  établi à 0,05.

**Comparaison des groupes de participants selon la moyenne des réponses aux différents auto-questionnaires (test t de Student, seuil de significativité = 0,05)**

		Ordre des groupes	Contrôle versus bipolarité (t)	Contrôle versus schizophrénie (t)	Bipolaire versus schizophrénie (t)
ALS	Etat thymique actuel - dépression	B = S > C	5,61 **	3,73 *	0,55
	Etat thymique actuel - exaltation	B = S > C	4,87 **	2,98 *	0,50
	Etat thymique actuel - anxiété	B = S > C	6,12 **	3,86 **	0,71
	Etat thymique actuel - colère	B = S > C	4,26 **	2,95 *	0,37
	Variations euphorie - dépression	B = S > C	5,24 **	2,74 *	0,68
	Variations anxiété - dépression	B = S > C	5,30 **	3,30 *	0,82
	Total - ALS	B = S > C	5,65 **	3,00 *	0,89

SHaPS	C = S = B	0,95	0,08	1,13
-------	-----------	------	------	------

MATHYS	Réactivité émotionnelle	B et S = C et B > S	0,90	1,48	2,15 *
	Motivation	S = C < B	7,74 **	2,00	8,30 **
	Perception sensorielle	B = C = S	0,29	1,11	0,92
	Motricité	C = S > B	8,96 **	2,48 *	3,80 **
	Vitesse des cognitions	C > S > B	15,33 **	2,91 *	5,63 **
	Total - MATHYS	C = B > S	0,95	3,65 *	2,59 *
	Tristesse	C = S = B	1,86	1,01	1,86
	Joie	C > B > S	3,01 *	4,23 **	3,00 *
	Irritabilité	C = S = B	1,08	0,98	1,08
	Panique	C = S = B	0,069	1,54	0,07
	Anxiété	C et S = B et C < S	1,16	2,36 *	1,16
	Colère	C = S = B	0	0,18	0
Exaltation	C = S = B	0,50	0,88	1,51	

STAI	Anxiété - état (Y-A)	S = C et S > B	1,15	1,43	3,11 *
	Anxiété - trait (Y-B)	B = S > C	4,03 **	2,34 *	0,79

Starkstein	S > B > C	2,25 *	5,13 **	3,10 *
------------	-----------	--------	---------	--------

ALS : Affective Liability Score. SHaPS : Snaith-Hamilton Pleasure Scale. MATHYS : Multidimensional Assessment of Thymic States. STAI : State-Trait Anxiety Inventory. Starkstein. C = groupe contrôle, B = groupe bipolaire, S = groupe schizophrène. \* = p < 0,05. \*\* = p < 0,000

Bien que les patients soient à distance d'une décompensation psychotique ou thymique, on retrouve des scores totaux à l'échelle de labilité affective (ALS) significativement différents de ceux obtenus par le groupe contrôle (schizophrénie versus contrôle p < 0,006 et bipolarité versus contrôle p < 0,000). On retrouve ces différences à chaque sous-score côté par l'échelle. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients. On note ces différences pour tous les sous scores de cette échelle (cf tableau).

Concernant l'échelle d'anhédonie (SHaPS), on ne met pas en évidence de différence significative entre les différents groupes.

L'échelle d'évaluation des états thymiques retrouve une différence significative des groupes contrôle et bipolarité vis à vis du groupe schizophrénie. Ce dernier présente des scores inférieurs aux deux autres groupes (par rapport à la bipolarité  $p = 0,01$  et au groupe témoin  $p < 0,006$ ), ce qui suggère effectivement la présence d'une certaine inhibition psychomotrice et alexithymie que l'on retrouve cliniquement dans cette pathologie, même à distance du dernier épisode psychotique. Tous les sous-scores sont significativement inférieurs dans la schizophrénie par rapport à la bipolarité, hormis au niveau des perceptions sensorielles dont l'auto-évaluation est similaire entre les trois groupes. Il n'y a globalement pas de différence significative entre les patients ayant une bipolarité et les sujets sains. Concernant la partie dimensionnelle de ce test, les patients ayant une bipolarité ont tendance à évaluer la tristesse comme plus fréquente chez eux par rapport aux deux autres groupes ( $p = 0,068$ ). L'auto-évaluation de la fréquence du ressenti de joie pourrait être un bon indicateur en période euthymique pour les patients qui ont une bipolarité et à distance d'un épisode psychotique pour ceux ayant une schizophrénie. On note donc que les sujets témoins rapportent une fréquence plus importante du ressenti de joie que chacun des deux groupes de patients ( $p < 0,000$  pour la schizophrénie et  $p < 0,005$  pour la bipolarité). Les patients ayant une schizophrénie évalueraient également cette émotion comme moins présente que ceux ayant une bipolarité ( $p < 0,005$ ). On peut ici faire un lien avec une difficulté à reconnaître ces propres émotions.

Concernant les échelles d'anxiété STAI, on note que les deux types de patients auraient tendance à être plus sujets à l'anxiété de manière générale (anxiété trait : Y-B) en comparaison aux témoins ( $p = 0,025$  pour la schizophrénie et  $p < 0,000$  pour le trouble bipolaire), sans que l'on ne puisse trouver de différence significative entre les deux groupes de patients. Selon l'échelle STAI Y-A, dans la situation de test proposé, les patients ayant une schizophrénie seraient plus sujets à l'anxiété que ceux ayant une bipolarité ( $p < 0,004$ ). Il n'y aurait pas de différence significative par rapport au groupe contrôle.

Enfin, l'échelle d'apathie (Starkstein) retrouve comme attendu une perte de motivation plus importante dans les deux groupes de patients par rapport à celui témoin ( $p < 0,000$  pour la schizophrénie et  $p < 0,03$  pour le trouble bipolaire), ainsi qu'entre les deux pathologies ( $p < 0,004$ ).

Ainsi, dans l'objectif de différencier le trouble bipolaire du trouble schizophrénique, il pourrait être pertinent d'inclure lors de prochaines études, certaines échelles d'auto-

évaluation, comme la MATHyS (évaluant de manière dimensionnelle les états thymiques), la STAI-Y-A (permettant d'évaluer la réactivité anxieuse à un facteur de stress actuel, donc ici la participation à l'étude) la Starkstein (évaluant l'apathie).

On peut émettre des réserves quant à ces deux dernières études. En effet, si l'évaluation de l'anxiété-état est différente entre nos deux populations d'intérêt avec une plus grande réactivité anxieuse dans un contexte d'évaluation étonnement dans le groupe schizophrénie, on ne retrouve à ce jour pas de différence lors de la cotation de l'échelle qui peut sembler la plus pertinente c'est-à-dire la STAI-Y B. Cette dernière propose une évaluation de l'anxiété dite « trait » donc la propension globale à être anxieux.

D'autre part, nous avons également proposé une évaluation de l'apathie par l'échelle de Starkstein. Cette échelle est validée dans les troubles neurologiques comme la maladie de Parkinson ou encore d'Alzheimer. Or, il est essentiel d'avoir en mémoire que l'apathie est définie comme une perte de motivation, non attribuable à une diminution du niveau de conscience, des altérations cognitives ou encore des perturbations émotionnelles ; elle est de ce fait à différencier des symptômes dépressifs ou d'une symptomatologie dite apragmatique ce qui est souvent difficile en clinique. Dans cette étude, nous avons utilisé cette échelle du fait de la proximité entre les symptomatologies négatives d'une schizophrénie et l'apathie. L'utilisation de cette échelle peut donc être sujet à débat, toutefois, nous pouvons noter à travers le résultat de cette étude qu'elle pourrait être une ressource pour différencier les troubles psychiatriques.

Enfin, il est important de noter, comme évoqué à plusieurs reprises dans les différents articles ci-dessus, que les effectifs de deux des trois groupes sont peu élevés. De plus, dans cette partie dite subjective, il persiste de nombreuses données manquantes, qui diminuent de ce fait encore la puissance des résultats de cette étude. Ces résultats sont donc à interpréter avec beaucoup de précautions.

## Annexe B – Étude en neuro-imagerie fonctionnelle – Tableaux d’activations cérébrales

Tableaux 1 – Contraste entre les stimuli émotionnels versus neutres, en intragroupe

Groupe Témoin - Contraste EMO-NEU							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	D	Fusiform_R	333	27	-64	-10	15,65
Fusiforme	G	Fusiform_L	306	-25	-56	-11	18,49
Hippocampe	G	Hippocampus_L	19	-27	-31	-4	6,53
Hippocampe	D	Hippocampus_R	7	36	-16	-19	5,72
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Lingual	D	Lingual_R	306	3	-79	-7	18,49
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Aire motrice supplémentaire	G	Supp_Motor_Area_L	16	-9	17	47	6,81
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Pariétal supérieur	G	Parietal_Sup_L	14	-30	-61	47	6,49
Précunéus	D	Precuneus_R	14	21	-52	14	8,05

Tableau d’activations cérébrales dans le groupe témoin pour le contraste EMO-NEU, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Bipolarité - Contraste EMO-NEU							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	G	Fusiform_L	33	-39	-61	-10	19,43
Fusiforme	D	Fusiform_R	96	36	-46	-10	25,26
Insula	D	Insula_R	20	45	20	-4	36,38
Insula	G	Insula_L	8	-30	14	5	17,89
Temporal inférieur	D	Temporal_Inf_R	14	48	-73	-4	15,67
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Occipital moyen	D	Occipital_Mid_R	77	42	-64	14	22,08
Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	13	-24	-91	8	15,34
Occipital supérieur	G	Occipital_Sup_L	23	-9	-94	5	14,07
Région cunéale	G	Lingual_L	20	-6	-73	5	7,17
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Aire motrice supplémentaire	D	Supp_Motor_Area_L	6	-9	11	53	15,70
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Précunéus	G	Parietal_Sup_L	15	-27	-52	50	15,43

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe bipolarité pour le contraste EMO-NEU, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Schizophrénie - Contraste EMO-NEU							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	D	Fusiform_R	31	42	-43	-16	25,79
Fusiforme	G	Fusiform_L	21	-36	-52	-16	102,8
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Occipital moyen	D	Occipital_Med_R	24	39	-73	11	13,47
Occipital supérieur	R	Occipital_Sup_R	7	21	-88	5	13,95
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Précunéus	D	Précunéus_R	6	9	-64	47	23,26

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe schizophrénie pour le contraste EMO-NEU, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

**Tableaux 2 – Contraste entre les stimuli neutres versus émotionnels, en intragroupe**

Groupe Témoin - Contraste NEU-EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Temporal supérieur	G	Temporal_Sup_L	75	-48	-13	5	7,71
Temporal supérieur	D	Temporal_Sup_R	100	45	-4	-13	6,68
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Angulaire	G	Angular_L	9	-51	-67	29	5,81
Cingulaire postérieur	G	Cingulum_Post_L	10	-3	-46	29	5,17
Précunéus	G	Precuneus_L	30	-12	-52	53	9,57
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Cingulaire antérieur	G	Cingulum_Ant_L	260	0	32	11	8,09
Cingulaire moyen	D	Cingulum_Mid_R	114	6	-19	44	8,42
Frontal moyen	D	Frontal_Mid_R	10	27	47	29	5,26

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe témoin pour le contraste NEU-EMO, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Bipolarité - Contraste NEU-EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Insula	D	Insula_R	10	33	-19	17	13,94

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe bipolarité pour le contraste NEU-EMO, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Schizophrénie - Contraste NEU-EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe schizophrénie pour le contraste NEU-EMO, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

### Tableaux 3 – Contraste entre les stimuli positifs versus négatifs, en intragroupe

Groupe Témoin - Contraste POS-NEG							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	D	Fusiform_R	34	30	-43	-10	6,02
Fusiforme	G	Fusiform_L	14	-24	-46	-13	5,80
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Lingual	D	Lingual_R	23	15	-85	4	6,46

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe témoin pour le contraste POS-NEG, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Bipolarité - Contraste POS-NEG							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>Aucune activation</b>							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe bipolarité pour le contraste POS-NEG, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Schizophrénie - Contraste POS-NEG							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>Aucune activation</b>							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe schizophrénie pour le contraste POS-NEG, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.



## Tableaux 4 – Contraste entre les stimuli négatifs versus positifs, en intragroupe

Groupe Témoin - Contraste NEG-POS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R	16	54	-40	-8	8,08
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Cunéus	D	Cuneus_R	7	6	-88	17	6,99
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Cingulaire antérieur	D	Cingulum_Ant_R	9	44	20	4,85	6

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe témoin pour le contraste NEG-POS, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Bipolarité - Contraste NEG-POS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Queue du noyau caudé	G	Caudate_Tail	7	-15	-25	17	16,18

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe bipolarité pour le contraste NEG-POS, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Schizophrénie - Contraste NEG-POS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal moyen	D	Frontal_Inf_Oper_R	8	51	20	35	22,34

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe schizophrénie pour le contraste NEG-POS, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

## Tableaux 5 – Contraste entre les tâches émotionnelle versus motivationnelle, en intragroupe

Groupe Témoin - Contraste CE-CM							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe témoin pour le contraste CE-CM, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Bipolarité - Contraste CE-CM							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe bipolarité pour le contraste CE-CM, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Schizophrénie - Contraste CE-CM							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe schizophrénie pour le contraste CE-CM, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

## Tableaux 6 – Contraste entre les tâches motivationnelle versus émotionnelle, en intragroupe

Groupe Témoin - Contraste CM-CE							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe témoin pour le contraste CM-CE, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Bipolarité - Contraste CM-CE							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe bipolarité pour le contraste CM-CE, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Schizophrénie - Contraste CM-CE							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe schizophrénie pour le contraste CM-CE, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

## Tableaux 7 – Contraste entre les tâches motivationnelle versus émotionnelle pour les stimuli émotionnels uniquement, en intragroupe

Groupe Témoin - Contraste TM.EMO-TE.EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe témoin pour le contraste TM.EMO-TE.EMO, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Bipolarité - Contraste TM.EMO-TE.EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
<b>Fusiforme</b>	G	Fusiform_L	12	-42	-37	-19	11,48

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe bipolarité pour le contraste TM.EMO-TE.EMO, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Schizophrénie - Contraste TM.EMO-TE.EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe schizophrénie pour le contraste TM.EMO-TE.EMO, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

## Tableaux 8 – Contraste entre les tâches émotionnelle versus motivationnelle pour les stimuli émotionnels uniquement, en intragroupe

Groupe Témoin - Contraste TE.EMO-TM.EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe témoin pour le contraste TE.EMO-TM.EMO, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Bipolarité - Contraste TE.EMO-TM.EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe bipolarité pour le contraste TE.EMO-TM.EMO, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Schizophrénie - Contraste TE.EMO-TM.EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L	11	-54	-4	-22	18,81
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Cingulaire antérieur	G	Cingulum_Ant_L	22	-3	-44	11	10,08

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe schizophrénie pour le contraste TE.EMO-TM.EMO, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

## Tableaux 9 – Contraste entre les stimuli filtrés en BSF versus HFS, en intragroupe

Groupe Témoin - Contraste BFS-HFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Amygdale	G	Amygdala_L	9	-24	-1	-22	7,48
Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L	9	-60	-43	-4	6,50
Para-hippocampe	G	ParaHippocampal_L	14	-15	-25	-22	6,21
Para-hippocampe	D	ParaHippocampal_R	7	21	-28	-19	5,95
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Cortex préfrontal dorsomédian	D	Frontal_Sup_Medial_R	22	9	59	23	5,72
Cortex préfrontal dorsomédian	G	Frontal_Sup_Medial_L	19	-12	56	20	5,53
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Lobule pariétal inférieur	G	SupraMarginal_L	25	-60	-37	23	5,43

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe témoin pour le contraste BFS-HFS, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Bipolarité - Contraste BFS-HFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Temporal supérieur	D	Temporal_Sup_R	7	63	-28	8	21,02
Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L	8	-57	-49	5	16,58
Fusifforme	G	Fusiform_L	15	-42	-49	-13	16,58
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Lingual	G	Lingual_L	18	-18	-55	-4	20,58
Lingual	D	Lingual_R	15	15	-46	-4	19,09
Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	26	-42	-76	14	17,53
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal inférieur	G	Frontal_Inf_Tri_L	9	-54	17	8	11,89
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Précunéus	G	Precuneus_L	7	-6	-49	8	12,97
Pariétal supérieur	D	Parietal_Sup_R	9	27	-49	59	22,51

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe bipolarité pour le contraste BFS-HFS, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Schizophrénie - Contraste BFS-HFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Lingual	D	Lingual_R	8	18	-55	2	53,56
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Précunéus	D	Precuneus_R	10	6	-46	8	16,78

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe schizophrénie pour le contraste BFS-HFS, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

## Tableaux 10 – Contraste entre les stimuli filtrés en HSF versus BFS, en intragroupe

Groupe Témoin - Contraste HFS-BFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
▼ Lobe occipital							
Lingual	G	Lingual_L	9	-21	-91	-13	4,66

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe témoin pour le contraste HFS-BFS, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Bipolarité - Contraste HFS-BFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe bipolarité pour le contraste HFS-BFS, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Groupe Schizophrénie - Contraste HFS-BFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales dans le groupe schizophrénie pour le contraste HFS-BFS, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.



## Tableaux 11 – Contraste entre les stimuli émotionnels versus neutres, en intergroupe

Comparaison Bipolarité - Témoin - Contraste EMO-NEU							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	D	Fusiform_R	341	30	-34	-22	12,06
Fusiforme	G	Fusiform_L	332	-31	-61	-10	12,06
Insula	G	Insula_L	43	-27	20	-1	5,69
Thalamus	D	Thalamus_R	19	18	-10	2	5,50
Thalamus	G	Thalamus_L	9	-15	-19	14	4,46
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Occipital inférieur	D	Occipital_Inf_R	12	42	-64	-16	10,69
Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	9	-21	-91	11	11,25
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Aire motrice supplémentaire	G	Supp_Motor_Area_L	21	-6	20	47	6,43
Cingulaire moyen	D	Cingulum_Mid_R	22	9	20	38	6,82
Frontal inférieur	G	Fontal_Inf_Tri_L	26	-48	29	8	8,64
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Pariétal Inférieur	G	Parietal_Inf_L	15	-48	-37	53	5,11
Pariétal Inférieur	D	Parietal_Inf_R	26	36	-49	41	4,92
Pariétal supérieur	G	Parietal_Sup_L	143	-30	-61	47	6,96
Précunéus	G	Precuneus_L	36	-6	-49	11	6,20

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste EMO-NEU dans la comparaison entre les groupe Bipolarité - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Témoin - Contraste EMO-NEU							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	D	Fusiform_R	280	21	-46	-16	9,30
Fusiforme	G	Fusiform_L	282	-30	-52	-19	8,73
Insula	G	Insula_L	31	-39	17	-1	6,04
Para-hippocampe	D	ParaHippocampal_R	8	36	-19	-19	4,74
Temporal supérieur	G	Temporal_Pole_Sup_L	8	-39	14	-25	6,85
Thalamus	D	Thalamus_R	7	18	-10	-1	5,18
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Occipital moyen	D	Occipital_Mid_R	30	30	-70	26	6,14
Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	95	-35	-75	2	3,85
Occipital supérieur	G	Occipital_Sup_L	16	-21	-70	35	5,80
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Aire motrice supplémentaire	G	Supp_Motor_Area_L	53	-3	8	50	7,81
Frontal dorso-médian	G	Frontal_Sup_Medial_L	8	-6	23	62	4,82
Frontal moyen	G	Frontal_Mid_L	45	-24	-1	50	7,55
Région précentrale	G	Precentral_L	54	-51	11	32	5,57
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Pariétal supérieur	G	Parietal_Sup_L	212	-26	-67	50	6,18

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste EMO-NEU dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Bipolarité - Schizophrénie - Contraste EMO-NEU							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	D	Fusiform_R	276	36	-37	-19	12,77
Fusiforme	G	Fusiform_L	265	-28	-48	-13	4,14
Insula	G	Insula_L	30	-27	23	-1	5,88
Thalamus	G	Thalamus_L	21	9	-16	11	6,56
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	164	-24	-61	36	5,75
Occipital supérieur	G	Occipital_Sup_L	34	-21	-70	32	5,58
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Cingulaire moyen	D	Cingulum_Mid_R	63	6	17	44	8,36
Frontal inférieur	D	Frontal_Inf_Tri_R	85	48	26	17	8,20
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Pariétal inférieur	D	Parietal_Inf_R	34	36	-49	44	6,17
Pariétal inférieur	G	Parietal_Inf_L	64	-30	-46	44	7,99
Précunéus	R	Precuneus_R	117	6	-46	5	8,02

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste EMO-NEU dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Schizophrénie, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Bipolarité - Contraste EMO-NEU							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Insula	D	Insula_R	47	33	-28	20	8,09
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Cingulaire postérieur	D	Cingulum_Post_R	36	9	-43	26	9,13

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste EMO-NEU dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie et Bipolarité, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

## Tableaux 12 – Contraste entre les stimuli neutres versus émotionnels, en intergroupe

Comparaison Bipolarité - Témoin - Contraste NEU-EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Insula	D	Insula_R	63	36	8	8	5,74
Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L	13	-48	-16	-7	5,81
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal supérieur	D	Frontal_Sup_R	8	24	17	35	5,05
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Cingulaire postérieur	D	Cingulum_Post_L	37	9	-46	26	5,19

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste NEU-EMO dans la comparaison entre les groupe Bipolarité - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Témoin - Contraste NEU-EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Cingulaire antérieur	L	Cingulum_Ant_L	7	-3	32	11	5,23

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste NEU-EMO dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Bipolarité - Schizophrénie - Contraste NEU-EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Insula	D	Insula_R	111	33	-28	20	8,09
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Cingulaire postérieur	D	Cingulum_Post_R	36	9	-43	26	9,13

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste NEU-EMO dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Schizophrénie, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Bipolarité - Contraste NEU-EMO							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activité							

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste NEU-EMO dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie et Bipolarité, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

### Tableaux 13 – Contraste entre les stimuli négatifs versus positifs, en intergroupe

Comparaison Bipolarité - Témoin - Contraste NEG-POS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste NEG-POS dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Témoin.

Comparaison Schizophrénie - Témoin - Contraste NEG-POS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Insula	G	Insula_L	6	-27	26	5	4,35
Putamen	G	Putamen_L	7	-15	5	-10	5,49
Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R	19	54	-40	8	7,05
Temporal supérieur	G	Temporal_Pole_Sup_L	9	-27	5	-22	6,27
Temporal supérieur	D	Temporal_Pole_Sup_R	17	33	8	-22	5,92
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal dorso-médial	D	Frontal_Sup_Medial_R	6	3	35	56	4,78
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Précunéus	D	Precuneus_R	13	9	-73	47	4,62

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste NEG-POS dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Bipolarité - Schizophrénie - Contraste NEG-POS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste NEG-POS dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Schizophrénie.

Comparaison Schizophrénie - Bipolarité - Contraste NEG-POS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusifforme	D	Fusifform_R	8	33	-40	-16	5,87
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal supérieur	D	Frontal_Sup_R	18	21	-4	53	6,51

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste NEG-POS dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie et Bipolarité, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

## Tableaux 14 – Contraste entre les stimuli positifs versus négatifs, en intergroupe

Comparaison Bipolarité - Témoin - Contraste POS-NEG							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Para-hippocampe	G	Para_Hippocampal_L	7	-21	-34	-10	4,54
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal supérieur	D	Frontal_Sup_R	7	18	-1	56	4,47
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Précunéus	D	Precuneus_R	6	15	-55	14	4,30

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste POS-NEG dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Témoin - Contraste POS-NEG							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	G	Fusiform_L	42	-21	-40	-16	6,14
Para-hippocampe	G	Para_Hippocampal_L	12	-27	-34	-13	5,69
Para-hippocampe	D	Para_Hippocampal_R	40	24	-40	-10	5,27

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste POS-NEG dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Bipolarité - Schizophrénie - Contraste POS-NEG							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	D	Fusiform_R	8	33	-40	-16	5,87
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal supérieur	D	Frontal_Sup_R	18	21	-4	53	6,51

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste POS-NEG dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Schizophrénie, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Bipolarité - Contraste POS-NEG							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste POS-NEG dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie et Bipolarité

**Tableaux 15 – Contraste entre les tâches motivationnelle versus émotionnelle, en intergroupe**

Comparaison Bipolarité - Témoin - Contraste CM-CE							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	D	Fusiform_R	6	33	-37	-19	4,92
Fusiforme	G	Fusiform_L	10	-42	-40	-19	4,25
Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R	11	51	-52	5	5,47
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	15	-21	-88	20	4,64
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal dorso-médial	G	Frontal_Sup_Medial_L	6	-12	47	20	4,77

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste CM-CE dans la comparaison entre les groupe Bipolarité - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Témoin - Contraste CM-CE							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal inférieur	D	Frontal_Inf_Tri_R	9	36	32	26	5,12
Précentral	D	Precentral_R	20	42	-1	44	3,93

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste CM-CE dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Bipolarité - Schizophrénie - Contraste CM-CE							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	D	Fusiform_R	18	33	-37	-19	7,38
Fusiforme	G	Fusiform_L	10	-33	-40	-25	6,28
Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R	15	45	-49	20	4,59
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Occipital supérieur	D	Occipital_Sup_R	13	18	-85	17	5,62
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal supérieur	G	Frontal_Sup_L	7	-18	14	47	5,76
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Pariétal inférieur	G	Paritetat_Inf_L	6	-48	-40	53	5,13
Précunéus	D	Precuneus_R	8	24	-58	26	4,95

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste CM-CE dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Schizophrénie, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Bipolarité - Contraste CM-CE							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste CM-CE dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie et Bipolarité.

## Tableaux 16 – Contraste entre les tâches émotionnelle versus motivationnelle, en intergroupe

Comparaison Bipolarité - Témoin - Contraste CE-CM							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste CE-CM dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Témoin.

Comparaison Schizophrénie - Témoin - Contraste CE-CM							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Cingulaire antérieur	G	Cingulum_Ant_L	6	-6	-44	-4	4,46

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste CE-CM dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Bipolarité - Schizophrénie - Contraste CE-CM							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste CE-CM dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Schizophrénie.

Comparaison Schizophrénie - Bipolarité - Contraste CE-CM							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Fusiforme	D	Fusiform_R	18	33	-37	19	7,38
Fusiforme	G	Fusiform_L	10	-33	-40	-25	6,28
Temporal moyen	D	Temporal_Mid_R	15	45	-49	20	6,25
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Occipital supérieur	D	Occipital_Sup_R	13	18	-85	17	5,62
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal supérieur	G	Frontal_Sup_L	7	-18	14	47	5,76
<b>▼ Lobe pariétal</b>							
Pariétal inférieur	G	Parietal_Inf_L	6	-48	-40	53	5,13

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste CE-CM dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie et Bipolarité, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.



## Tableaux 17 – Contraste entre les stimuli filtrés en HSF versus BFS, en intergroupe

Comparaison Bipolarité - Témoin - Contraste HFS-BFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
Aucune activation							

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste HFS-BFS dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Témoin - Contraste HFS-BFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal inférieur	D	Frontal_Inf_Tri_R	18	45	38	2	5,18

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste HFS-BFS dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Bipolarité - Schizophrénie - Contraste HFS-BFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal supérieur	D	Frontal_Sup_R	6	15	32	56	5,29

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste HFS-BFS dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Schizophrénie, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Bipolarité - Contraste ...							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Hippocampe	G	Hippocampus_L	6	-33	-28	-7	5,18
Para-hippocampe	D	ParaHippocampal_R	7	18	-40	-10	7,10
Temporal moyen	G	Temporal_Med_L	6	-45	-64	14	5,26

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste HFS-BFS dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie et Bipolarité, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

## Tableaux 18 – Contraste entre les stimuli filtrés en BSF versus HFS, en intergroupe

Comparaison Bipolarité - Témoin - Contraste BFS-HFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Hippocampe	G	Hippocampus_L	18	-36	-25	-10	5,76
Hippocampe	D	Hippocampus_R	5	27	-13	-13	5,04
Para-hippocampique	D	ParaHippocampal_R	7	36	-40	-10	4,87
Para-hippocampique	G	ParaHippocampal_L	5	-33	-40	-10	4,19
Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L	10	-45	-61	-4	4,19
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal inférieur	G	Frontal_Inf_Oper_L	7	-45	14	17	4,33

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste BFS-HFS dans la comparaison entre le groupe Bipolarité - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Témoin - Contraste BFS-HFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Hippocampe	G	Hippocampus_L	7	-30	-31	-1	6,10
<b>▼ Lobe occipital</b>							
Occipital moyen	G	Occipital_Mid_L	13	-33	-67	14	6,79
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal supérieur	G	Frontal_Sup_L	7	-21	59	5	4,76

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste BFS-HFS dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie - Témoin, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Bipolarité - Schizophrénie - Contraste BFS-HFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe temporal</b>							
Parahippocampe	D	ParaHippocampal_R	7	18	-40	-10	7,10
Temporal moyen	G	Temporal_Mid_L	6	-45	-64	14	3,56

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste BFS-HFS dans la comparaison entre les groupes Bipolarité - Schizophrénie, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

Comparaison Schizophrénie - Bipolarité - Contraste BFS-HFS							
Région	Hémisphère	AAL	k	x	y	z	T
<b>▼ Lobe frontal</b>							
Frontal supérieur	D	Frontal_Sup_R	6	15	32	56	5,29

Tableau d'activations cérébrales pour le contraste BFS-HFS dans la comparaison entre les groupes Schizophrénie et Bipolarité, avec : AAL : automated anatomical labelling ; k : la taille du cluster (en nombre de voxel) ; x, y et z : les coordonnées spatiales du cluster.

THÈSE SOUTENUE PAR : Madame Céline VILLENEUVE

TITRE :

CARACTÉRISATION DU TRAITEMENT VISUEL DES ÉMOTIONS CHEZ LES  
PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLE BIPOLAIRE ET SCHIZOPHRÉNIQUE.  
ÉTUDE COMPORTEMENTALE ET ÉTUDE PILOTE EN IMAGERIE FONCTIONNELLE

CONCLUSION :

Au final, la comparaison des troubles bipolaires et schizophréniques à travers les prismes du traitement des émotions perçues visuellement pourrait être pertinente. En effet, nos premiers résultats mettent en avant une tendance des patients qui ont une schizophrénie à être plus rapides dans leurs réponses, bien qu'ils semblent être moins efficaces que ceux qui ont un trouble bipolaire, ce qui peut être cohérent avec le saut aux conclusions que l'on retrouve fréquemment dans la symptomatologie de la schizophrénie. Il est possible que le biais d'interprétation des stimuli neutres soit opposé entre les deux pathologies, mais nos résultats ne permettent pas de le mettre en évidence actuellement. De plus, nous ne retrouvons pas d'impact majeur des traitements sur ces résultats. D'autre part, sur un plan neurofonctionnel, nous avons pu mettre en évidence une hyperactivation insulaire dans la bipolarité (et aux sujets témoins) où les stimuli neutres ne semblent pas avoir un tel effet cérébral. Nous avons également pu mettre en évidence un recrutement plus large d'aires cérébrales dans la schizophrénie versus témoin et versus bipolarité, notamment dans le cadre d'une tâche émotionnelle pure ou pour les stimuli négatifs ; ces aires cérébrales sont hypoactivées par ces mêmes patients pour les stimuli positifs par rapport aux sujets ayant un trouble bipolaire. Nous pouvons toutefois noter un fonctionnement inversé entre les deux pathologies au niveau des régions hippocampiques selon les filtres de fréquences spatiales apposés aux stimuli. Ainsi, si la littérature s'intéresse particulièrement aux régions hippocampiques, il semble également pertinent de focaliser notre attention sur les régions insulaires, notamment dans le trouble bipolaire. En définitive, il semble judicieux de poursuivre les recherches permettant de différencier ces deux pathologies à travers les processus émotionnels. Ces recherches pourraient permettre de mettre en évidence des arguments clinico-radiologiques afin d'orienter les diagnostics difficiles.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

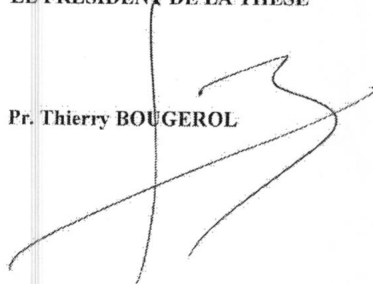
Grenoble, le : 25/08/10

LE DOYEN

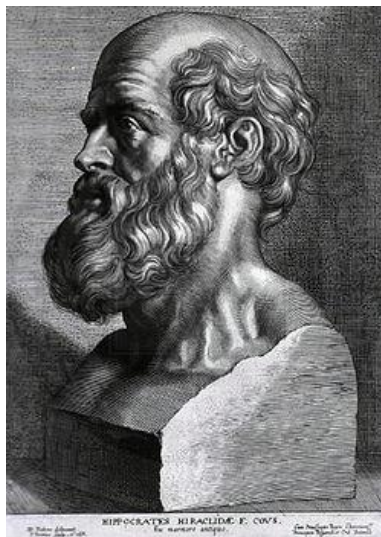


Pr. Patrice MORAND  
pour le Président  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Thierry BOUGEROL



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

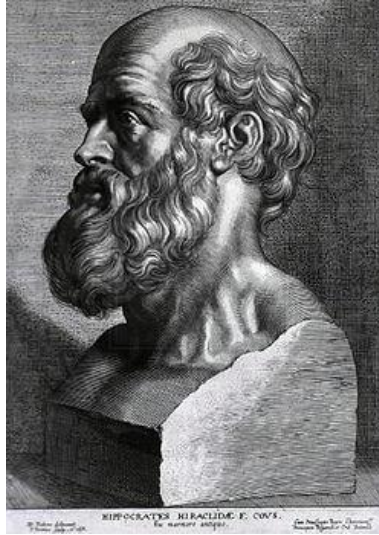
*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*