

## Symptômes négatifs de la schizophrénie : de l'électrophysiologie à l'électrothérapie

### *Negative symptoms of schizophrenia: from electrophysiology to electrotherapy*

J.-A. Micoulaud Franchi<sup>a,b,\*</sup>, C. Quiles<sup>c</sup>, R. Belzeaux<sup>d</sup>, M. Adida<sup>d</sup>,  
J.-M. Azorin<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Services d'explorations fonctionnelles du système nerveux, Clinique du sommeil, CHU de Bordeaux,  
Place Amélie Raba-Leon, 33076 Bordeaux, France

<sup>b</sup>USR CNRS 3413 SANPSY, CHU Pellegrin, Université de Bordeaux, France.

<sup>c</sup>Université de Bordeaux, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

<sup>d</sup>SHU Psychiatrie adultes, Hôpital Ste Marguerite, 13274 Marseille cedex 9, France

#### MOTS-CLÉS

Schizophrénie ;  
Symptômes négatifs ;  
Électro-  
encéphalographie ;  
Rythme Alpha ;  
Stimulation  
magnétique  
transcrânienne ;  
Stimulation en  
courant continue

**Résumé** Les symptômes négatifs de la schizophrénie constituent la dimension clinique de ce trouble la plus difficile à traiter par les thérapeutiques classiques, qu'elles soient pharmacologiques ou de type remédiation cognitive. Les symptômes négatifs sont reliés à un hypométabolisme des régions préfrontales du cortex. Cet hypométabolisme est associé en électrophysiologie à une modification de la puissance spectrale électroencéphalographique dans la bande alpha en regard des régions préfrontales. La compréhension neurophysiologique des symptômes négatifs a permis d'envisager de nouvelles thérapeutiques : les approches d'électrothérapie permettant une neuromodulation des régions cérébrales impliquées. La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) et la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) ont été utilisées pour augmenter l'activité corticale au niveau du cortex préfrontal dans la schizophrénie et obtenir une efficacité clinique sur les symptômes négatifs. Trois méta-analyses viennent confirmer l'efficacité de la rTMS dans les symptômes négatifs avec une taille d'effet modérée. Les deux études multicentriques réalisées retrouvent cependant des résultats contradictoires. Deux études randomisées contrôlées sont en faveur d'une efficacité de la tDCS sur les symptômes négatifs. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de la rTMS et de la tDCS sur les symptômes négatifs. Il s'agira d'évaluer les facteurs pronostiques liés à la clinique et aux paramètres de stimulation. Mais il s'agira aussi de tenir compte des paramètres électrophysiologiques du patient pendant la stimulation, en particulier dans la bande alpha. Ces paramètres peuvent influencer l'effet de celle-ci. Une meilleure compréhension des effets électrophysiologiques des techniques d'électrothérapie permettra ainsi de les optimiser.

© L'Encéphale, Paris, 2015. Tous droits réservés.

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jarthur.micoulaud@gmail.com](mailto:jarthur.micoulaud@gmail.com) (J.-A. Micoulaud Franchi).

**KEYWORDS**

Schizophrenia;  
Negative symptoms;  
Electro-  
encephalography;  
Alpha rhythm;  
Transcranial  
magnetic stimulation;  
Direct current  
stimulation

**Abstract** The aim of this review of the literature is to summarize the state of the knowledge concerning the relationship between negative symptoms in schizophrenia, electrophysiology and electrotherapy. The scientific literature search of international articles was performed during August and September 2015 using the PubMed electronic database. We used the following MeSH terms: "Negative symptoms", "Schizophrenia", "Electrophysiology", "Neurophysiology", "EEG power", "Alpha rhythm", "Transcranial magnetic stimulation", "Transcranial direct current stimulation", "Electroconvulsive therapy", "Neurofeedback", "Vagus Nerve Stimulation", "Deep Brain Stimulation", and "State dependent". Negative symptoms in schizophrenia are associated with altered activity in prefrontal cortex in functional neuroimaging studies. This is in line with electrophysiological measurements that found a change in EEG spectral power in the alpha frequency band over prefrontal brain regions. The notion of functional hypofrontality has led to hypotheses that electrotherapy applied to the prefrontal cortex may be an effective treatment of negative symptoms in schizophrenia. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) were used to increase cortical activity in schizophrenia and achieve a clinical effect on negative symptoms. Three meta-analyses confirmed, with a moderate effect size, that rTMS is an effective treatment option for negative symptoms in schizophrenia. The two subsequently published prospective multicenter studies, however, found opposite results from each other. Two randomized controlled studies suggested that tDCS is an effective treatment option for negative symptoms. There is no study on the efficacy of neurofeedback, vagal nerve stimulation or deep brain stimulation on negative symptoms in schizophrenia. Additional studies are needed to confirm the efficacy of rTMS and tDCS on negative symptoms in schizophrenia. Influencing factors, related to clinical and stimulation parameters, of rTMS and tDCS on negative symptoms should be better investigated. Effects related to electrophysiological brain activity of the patient, especially in the alpha band, during the stimulation should also be better investigated. The action of electrotherapy may be state dependent, and a better understanding of electrophysiological effects of electrotherapy techniques could enable their optimization.

© L'Encéphale, Paris, 2015. All rights reserved.

## Introduction

Les symptômes négatifs de la schizophrénie constituent la dimension clinique de ce trouble la plus difficile à traiter par les thérapeutiques classiques, qu'elles soient pharmacologiques [1] ou de type remédiation cognitive [2, 3]. Une meilleure compréhension des bases neurophysiologiques et électrophysiologiques des symptômes négatifs serait nécessaire pour permettre d'envisager de nouvelles thérapeutiques. La compréhension électrophysiologique des symptômes négatifs permettrait en particulier d'envisager des approches d'électrothérapie permettant une neuromodulation des régions cérébrales impliquées [4]. Après un rappel des bases électrophysiologiques des symptômes négatifs de la schizophrénie, les différentes techniques de neuromodulation seront abordées, afin d'ensuite évaluer comment ces techniques pourraient être améliorées en tenant compte de manière personnalisée des caractéristiques électrophysiologiques des patients [5].

## Électrophysiologie des symptômes négatifs

### Rappels sur l'électroencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) consiste à recueillir l'activité bioélectrique cérébrale au moyen d'électrodes placées sur le scalp [6, 7]. Une dérivation (ou canal) EEG enregistre l'évolution de la différence de potentiel liée à

l'activité bioélectrique cérébrale au cours du temps entre deux électrodes posées sur le scalp. La différence de potentiel enregistrée par une dérivation EEG est la somme des potentiels post-synaptiques d'excitation et d'inhibition qui arrivent sur les dendrites des neurones pyramidaux du cortex, modulée par les afférences thalamo-corticales [8].

Le but du placement des électrodes est d'enregistrer l'EEG produit par les différentes régions cérébrales d'avant en arrière, de droite à gauche et de haut en bas. Le tracé dit « de fond » définit l'aspect de l'EEG plus ou moins généralisé et continu [8]. Cette activité (ou rythme) EEG de fond, est caractérisée par sa bande fréquentielle (en Hertz, Hz), sa localisation et son amplitude ou puissance. Les bandes fréquentielles sont discrétisées de la manière suivante : bêta pour les activités EEG supérieures à 13 Hz, alpha entre 8 et 13 Hz, thêta entre 4 et 7 Hz et delta pour les activités inférieures à 3,5 Hz [8].

Les études simultanées en EEG et Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) ou Tomographie par Émission de Positrons (TEP) ont montré que l'activité EEG de fond dans la bande alpha en regard d'une région cérébrale était liée à une désactivation et une réduction du métabolisme dans cette région [9-11]. Il existe en particulier une répartition topographique antéro-postérieure du rythme alpha, avec une prédominance de ce rythme en postérieur, similaire au gradient antéro postérieur du métabolisme cérébral. Ainsi la puissance spectrale du rythme alpha pourrait être utilisée comme l'indicateur d'un hypo métabolisme cérébral en regard de certaines régions cérébrales chez les patients souffrant de schizophrénie.

## Symptômes négatifs et rythme alpha

Les symptômes négatifs de la schizophrénie sont classiquement reliés à un hypométabolisme des régions préfrontales avec disparition du gradient antéro-postérieur du métabolisme cérébral [12, 13]. Étant donnée la relation entre hypométabolisme et rythme alpha, l'hypothèse d'une activité alpha renforcée en regard des régions préfrontales dans la schizophrénie avec symptômes négatifs a été posée. Pourtant la majorité des études réalisées ne retrouvaient pas cette augmentation voire retrouvaient une diminution du rythme alpha en regard des régions préfrontales corrélée à la sévérité des symptômes négatifs [14, 15].

Ces résultats paradoxaux sont en fait reliés à une diminution globale (dans les différentes bandes fréquentielles) des puissances spectrales EEG chez les patients souffrants de schizophrénie pouvant masquer les anomalies topographiques des rythmes EEG. Cette diminution globale des activités EEG serait reliée à la diminution des arborisations dendritiques des neurones pyramidaux du cortex et des connexions cortico-corticales [15, 16]. Lorsque la puissance spectrale dans la bande alpha est étudiée en valeur relative à la puissance spectrale globale et non en valeur absolue, alors une augmentation du rythme alpha par rapport aux régions postérieures est retrouvée dans la schizophrénie [17] (Fig. 1). Cette antériorisation du rythme alpha pourrait être expliquée par une désafférentation thalamo-corticale du cortex préfrontal favorisant les rythmes corticaux synchrones dans la bande alpha [17] et confirme que le rythme alpha est un marqueur d'hypofrontalité dans la schizophrénie. Par ailleurs, il faut noter qu'en valeur absolue, la diminution globale des rythmes alpha corrèle avec la sévérité symptomatique quelle que soit la dimension symptomatique ou la localisation topographique, alors qu'en valeur relative l'augmentation des rythmes alpha par rapport aux régions postérieures corrèle principalement avec la dimension négative et psychopathologie générale de la PANSS [17].

## Neuromodulation des symptômes négatifs

### Stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une technique de neuromodulation fondée sur les principes de l'électromagnétisme qui consiste à induire une stimulation neuronale dans une région cérébrale restreinte par l'intermédiaire d'un champ magnétique focalisé [18]. La stimulation haute fréquence ( $\geq 5$  Hz) permet d'augmenter l'activité corticale et à donc été appliquée pour réduire l'hypofrontalité dans la schizophrénie et obtenir une efficacité clinique sur les symptômes négatifs [4].

Trois méta-analyses ont étudié l'efficacité de la rTMS sur les symptômes négatifs [19-21]. En 2009, dans une méta-analyse étudiant l'effet de la rTMS sur toutes les dimensions de la symptomatologie schizophrénique, Freitas et al. retrouvent une taille d'effet modérée de 0,58 sur la dimension négative pour les études non contrôlées (huit études,  $n = 107$ ) et faible de 0,27 pour les études contrôlées randomisées en double aveugle (cinq études,  $n = 87$ ) [21].

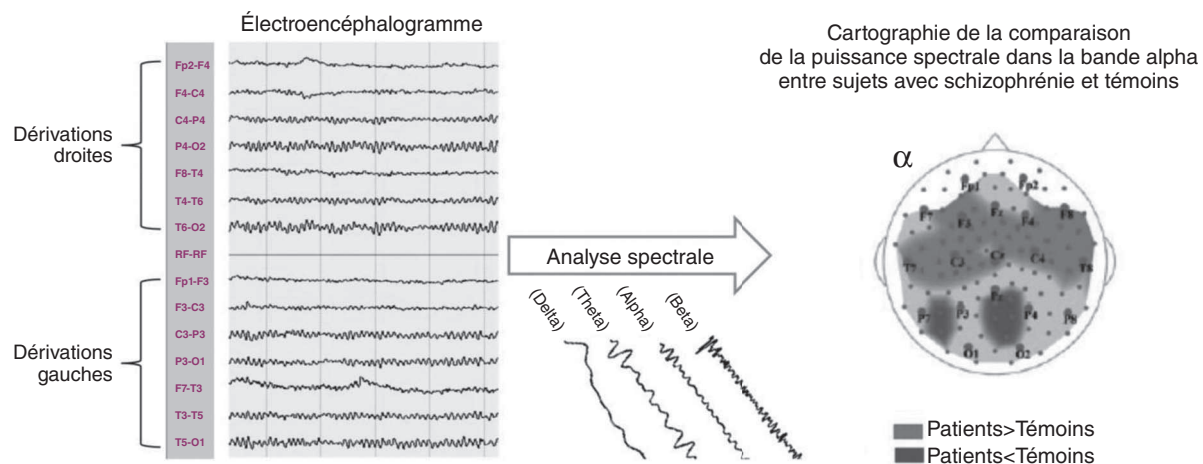
En 2010, dans une méta-analyse centrée sur l'effet de la rTMS sur les symptômes négatifs, Dlabac-de Lange et al. retrouvent une taille d'effet modérée de 0,43 pour les études contrôlées randomisées en double aveugle (dix études,

$n = 213$ ), celle-ci augmentant à 0,63 pour les études utilisant une fréquence de stimulation à 10 Hz (sept études,  $n = 162$ ), et à 0,73 pour les études évaluant les symptômes négatifs avec l'échelle spécifique de cette dimension SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) (trois études,  $n = 93$ ). La taille d'effet diminue cependant à 0,35 pour les études évaluant les symptômes négatifs avec la dimension négative de la PANSS (huit études,  $n = 162$ ) [19]. Cette différence d'effet en fonction de l'outil de mesure psychométrique souligne l'importance de bien connaître la fiabilité et validité de ces outils d'évaluation des symptômes négatifs.

En 2014, Shi et al. confirment l'efficacité de la rTMS sur les symptômes négatifs de la schizophrénie en retrouvant une taille d'effet modérée de 0,53 pour les études contrôlées randomisées en double aveugle (treize études,  $n = 322$ ), et confirment l'influence de la fréquence de stimulation et de l'outil d'évaluation des symptômes négatifs en retrouvant une taille d'effet qui devient importante à 0,79 pour les études utilisant une fréquence de stimulation à 10 Hz (neuf études,  $n = 183$ ), et à 0,8 pour les études évaluant les symptômes négatifs avec l'échelle spécifique de cette dimension SANS (cinq études,  $n = 150$ ), alors qu'elle diminue à 0,4 pour les études évaluant les symptômes négatifs avec la dimension négative de la PANSS (onze études,  $n = 212$ ) [20]. Par ailleurs, cette méta-analyse met en évidence d'autres facteurs de bon pronostic, à savoir des facteurs cliniques comme une durée courte de la maladie ( $< 8$  ans), la présence de symptômes négatifs sévères (PANSS  $> 20$ , SANS  $> 35$ ) et les paramètres de stimulation (stimulation sur trois semaines, à 110 % du seuil moteur, du cortex préfrontal dorso latéral gauche [20]).

Depuis cette dernière méta-analyse [20], quatre nouvelles études ont été publiées [22-25], avec en particulier deux premières études multicentriques qui retrouvent des résultats contradictoires [24, 25]. L'étude de Dlabac-de Lange et al. réalisée chez 32 sujets souffrant de schizophrénie (16 dans chaque bras) retrouve une efficacité significative sur les symptômes négatifs évalués par la SANS, mais pas par la PANSS [25]. L'étude de Wobrock et al. réalisée chez un nombre plus élevé de patients ( $n = 157$ , 76 dans le groupe actif et 81 dans le groupe placebo) ne retrouve pas d'efficacité sur la dimension négative de la PANSS [24]. La principale limite de cette étude repose sur le fait de ne pas avoir évalué les symptômes à l'aide de la SANS, et d'avoir utilisé un nombre total de stimuli relativement faible (15000) alors qu'il est le plus souvent de 20 à 30000 dans les études les plus récentes [20, 25].

Par ailleurs, une étude récente monocentrique réalisée chez 117 sujets (78 dans le groupe actif et 39 dans le groupe placebo) se montre en faveur d'une efficacité à long terme (six mois) de la rTMS sur les symptômes négatifs évalués par la SANS et la dimension négative de la PANSS [22]. Une autre étude monocentrique réalisée chez 93 sujets (22 dans le groupe placebo, 24 dans le groupe rTMS 10 Hz, 23 dans le groupe rTMS 20 Hz, et 24 dans le groupe  $\theta$  burst) confirme l'efficacité de la rTMS 10 Hz et suggère une efficacité supérieure de la stimulation  $\theta$  burst sur la stimulation à 10 Hz [23]. Enfin, de manière intéressante, une étude récente, n'a pas ciblé les symptômes négatifs mais la cognition sociale. La cognition sociale est en effet considérée comme un des processus cognitifs altéré à l'origine du retrait social [26], un des symptômes négatifs important de la schizophrénie [27]). En outre, les déficits de reconnaissance faciale des émotions sont reliés aux symptômes négatifs [28]. Il a été ainsi montré chez 34 patients souffrant de schizophrénie (18 dans le



**Figure 1.** Sur l'électroencéphalogramme (EEG) classique (à gauche) on constate une répartition classique du rythme alpha antéro-postérieur chez un sujet témoin. Le rythme alpha prédomine dans les régions postérieures. L'EEG peut être étudié par analyse spectrale permettant d'obtenir une quantification de la puissance de chaque rythme EEG en valeur absolue ou en valeur relative (lorsque la valeur de la puissance pour un rythme EEG est rapportée à la valeur de la puissance spectrale pour l'ensemble des rythmes EEG). Une population de sujets souffrant de schizophrénie et une population de sujets témoins peuvent être comparées, et les différences peuvent être cartographiées [6]. Dans la schizophrénie, une augmentation de la puissance relative du rythme alpha est retrouvée comparativement aux sujets témoins, indiquant une diminution de la répartition antéro-postérieure de ce rythme qui pourrait être reliée notamment aux symptômes négatifs de ce trouble [17].

groupe actif et 14 dans le groupe placebo) une efficacité de la rTMS sur la reconnaissance faciale des émotions [29]. Cette amélioration ne corrélait cependant pas avec l'amélioration des symptômes négatifs évalués par la dimension négative de la PANSS [29].

Concernant les effets neurophysiologiques de la rTMS sur l'hypofrontalité, l'étude de Dlabac-de Lange et al. a été associée à une évaluation en IRMf avant-après traitement. Elle retrouvait une augmentation de l'activité cérébrale sur le DLPFC et gyrus fronto-médial, mais sans corrélation avec l'amélioration sur la SANS [30]. Pourtant, concernant le rythme alpha, l'étude de Jin et al. a mis en évidence une augmentation significative de la puissance spectrale absolue (et non relative, qui n'était pas étudiée dans cette étude) dans la bande alpha en regard des régions préfrontales après traitement par rTMS. Cette augmentation de la puissance spectrale absolue corrèle avec l'amélioration des symptômes négatifs évalués par la dimension négative de la PANSS [31]. Ainsi la puissance absolue du rythme alpha, et probablement le gradient antéro-postérieur en puissance relative pourraient être des marqueurs d'efficacité de la rTMS sur les symptômes négatifs de la schizophrénie [17].

## Stimulation transcrânienne à courant direct

La stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) est une technique de neuromodulation fondée sur les principes de la stimulation électrique non douloureuse qui consiste à moduler l'excitabilité corticale dans une région cérébrale plus vaste que la rTMS par deux électrodes posées sur le crâne permettant le passage d'un courant de quelques milliam-pères [32]. L'anode est considérée comme excitatrice et la cathode comme inhibitrice. L'anode permettant d'augmenter l'activité corticale, l'hypothèse que son application en regard du cortex préfrontal pourrait réduire l'hypofrontalité dans

la schizophrénie et obtenir une efficacité clinique sur les symptômes négatifs a été posée.

Les deux études du groupe de Brunelin et Poulet à Lyon consistaient à traiter par tDCS les hallucinations acoustico verbales (HAV) dans la schizophrénie. La cathode inhibitrice était donc positionnée en regard du cortex temporo-pariétal gauche impliqué dans les HAV. Mais de manière intéressante, l'anode activatrice était positionnée en regard du cortex préfrontal dorso latéral gauche. Dans deux études successives (chez 30 et 23 patients respectivement) il a été montré une efficacité de la tDCS sur les HAV, mais également sur la dimension négative de la PANSS [33, 34] faisant de la tDCS une thérapeutique d'intérêt pour les symptômes négatifs.

Deux études récentes du groupe de Cordeiro au Brésil, ont confirmé l'efficacité de la tDCS spécifiquement sur la dimension négative de la PANSS (la cathode étant positionnée sur le muscle deltoïde et non en regard du cortex temporo-pariétal gauche). La première étude était non contrôlée et portait sur 9 patients souffrant de schizophrénie, la deuxième était contrôlée randomisée en aveugle chez 15 patients (7 dans le groupe actif et 8 dans le groupe placebo). Cette deuxième étude montrait une diminution de 45 % à la dimension négative de la PANSS après traitement par tDCS [35, 36].

De manière intéressante une étude récente, ne ciblant pas les symptômes négatifs mais la cognition sociale, a montré chez 36 patients souffrant de schizophrénie (12 avec l'anode en regard du cortex préfrontal, 12 avec la cathode en regard du cortex préfrontal, et 12 dans le groupe placebo) une efficacité de la tDCS avec l'anode en regard du cortex préfrontal sur la reconnaissance faciale des émotions [37].

Seul un cas clinique décrivant un patient souffrant de schizophrénie avec des symptômes négatifs sévères a été suivi en IRMf. Les résultats tendent à montrer un effet neurophysiologique de la tDCS sur l'hypométabolisme et la dysconnectivité frontale [38].



## Autres modalités de stimulation

L'électroconvulsivothérapie est une technique de neuromodulation fondée sur les principes de la stimulation électrique qui consiste à induire de manière répétée des crises épileptiques contrôlées et de bonne qualité [39, 40]. Il s'agit dans la schizophrénie de la technique de choix pour traiter la symptomatologie positive pharmacorésistante ou les symptômes dépressifs sévères associés au trouble schizophrénique [40]. Cependant cette technique peut induire des plaintes cognitives, certes réversibles [41], mais tendant à contre indiquer les ECT pour cibler spécifiquement les symptômes négatifs en l'absence de syndrome dépressif associé [42].

Le neurofeedback est une technique de neuromodulation et de remédiation neurophysiologique fondée sur le principe de l'apprentissage par le sujet de la régulation d'une activité cérébrale lorsqu'une information lui est fournie en temps réel par l'intermédiaire notamment d'une mesure EEG [43] ou IRMF [44, 45]. Les techniques d'apprentissage guidées par neurofeedback pourraient ainsi permettre d'apprendre à des patients souffrant de schizophrénie à modifier leur activité alpha en regard du cortex préfrontal en EEG neurofeedback ou d'augmenter leur métabolisme préfrontal en IRMF neurofeedback. Aucune étude en neurofeedback n'a ciblé spécifiquement les symptômes négatifs dans la schizophrénie. L'hypothèse a été faite que l'application du neurofeedback en regard du cortex préfrontal pourrait réduire l'hypofrontalité dans la schizophrénie et obtenir une efficacité clinique sur les symptômes négatifs. Une première étude en 2013 a montré chez 9 sujets souffrant de schizophrénie une possibilité d'apprentissage de la modulation de la réponse BOLD au niveau de l'insula par IRMF neurofeedback. Cet apprentissage permettait de modifier la reconnaissance faciale des émotions [46]. La possibilité d'apprentissage a été confirmée récemment chez 11 sujets souffrant de schizophrénie en ciblant le cortex cingulaire antérieur [47], ouvrant ainsi des perspectives intéressantes de remédiation cognitive et neurophysiologique pour la schizophrénie [43].

La stimulation du nerf vague est une technique de neuromodulation qui consiste à implanter sous anesthésie générale un générateur électrique d'impulsions (en position sous-claviculaire) relié à une électrode stimulant le nerf vague gauche. Sur le plan neurophysiologique, le nerf vague présente une majorité de fibres afférentes (sensorielles) avec de nombreuses projections cérébrales préfrontales [48], ouvrant des perspectives pour le traitement de l'hypofrontalité retrouvée dans la schizophrénie [49]. Une étude portant sur 20 sujets souffrant de schizophrénie chez qui le stimulateur avait été implanté n'a montré aucune efficacité de la stimulation sur les dimensions cliniques ou cognitives de ce trouble [49].

La stimulation cérébrale profonde est une technique de neuromodulation qui consiste à implanter sous anesthésie générale un générateur électrique d'impulsions relié à des électrodes implantées dans des structures cérébrales profondes par stéréotaxie [50]. La stimulation de structures profondes a un effet sur les boucles thalamo-corticales et pourrait avoir un intérêt pour le traitement de la schizophrénie et des dysconnectivités thalamo corticales du cortex préfrontal [51]. Aucune étude n'a été réalisée chez l'homme à l'heure actuelle, mais les études sur des modèles animaux sont en faveur d'une efficacité potentielle de cette technique chez l'homme [52].

## Neuromodulation des symptômes négatifs éclairée par l'électrophysiologie

Les effets neuromodulateurs et neuroplastiques des techniques de stimulation corticale sont influencés par les activités cognitives ou électrophysiologiques du sujet au moment de la stimulation [53, 54]. Ainsi les effets sur une tâche cognitive peuvent n'être obtenus que si la stimulation électrique est réalisée pendant la tâche cognitive [5, 55, 56]. Par ailleurs l'effet activateur d'une stimulation peut être influencé par le rythme EEG pendant la stimulation. En particulier la puissance du rythme alpha au moment de la stimulation influence son effet [53, 57]. L'impact d'une technique de neuromodulation n'est donc pas uniquement lié aux paramètres électriques de stimulation et à la région de stimulation, mais également à la susceptibilité de la région stimulée à l'activation. L'effet de la stimulation électrique doit alors être considéré comme le résultat d'une interaction entre un stimulus et un niveau d'activité cognitive et électrophysiologique [5, 53]. Il serait alors indispensable de tenir compte de cette interaction afin d'améliorer les effets des techniques de neuromodulation sur les symptômes négatifs de la schizophrénie. Il s'agirait alors de coupler les techniques de neuromodulation électriques aux techniques de remédiation cognitive [54, 58] ou aux techniques de mesure électrophysiologiques [59].

Ainsi les techniques de stimulation électrique, et en particulier la tDCS, moins bruyante et plus facile à mettre en place que les techniques de rTMS [54], se prêtent bien à une association avec des protocoles de remédiation cognitive [58]. Elles pourraient ainsi être utilisées pendant une tâche de reconnaissance faciale des émotions afin de renforcer les effets neuromodulateurs sur la cognition sociale. Les techniques de neuromodulation pourraient être également couplées à l'EEG pour stimuler de manière adaptée et personnalisée le rythme alpha du patient. Une seule étude a déjà montré l'intérêt d'adapter la fréquence de stimulation de la rTMS au rythme alpha propre du sujet, et a mis en évidence une efficacité supérieure de la rTMS personnalisée par rapport à la rTMS à fréquence fixe [31]. Par ailleurs, des techniques de neurofeedback pendant la tDCS ou la rTMS pourraient permettre de moduler le rythme alpha pendant la stimulation afin d'optimiser son effet [59].

## Conclusion

Les techniques de neuromodulation par rTMS et tDCS ciblant l'hypofrontalité retrouvée dans la schizophrénie sont des thérapeutiques d'intérêt pour la prise en charge des symptômes négatifs de la schizophrénie. Bien que des études supplémentaires d'efficacité et de recherche de marqueurs pronostiques soient nécessaires, la rTMS et tDCS apparaissent comme une option thérapeutique à envisager, particulièrement en cas de pharmacorésistance ou d'échec des techniques de remédiation cognitive. Une meilleure compréhension des effets électrophysiologiques de ces techniques est nécessaire, et permettra d'optimiser ces techniques de neuromodulation afin de les adapter à la neurophysiologie propre du sujet. L'exemple des symptômes négatifs dans la schizophrénie montre donc toute la pertinence du regain d'intérêt actuel pour l'électrophysiologie et l'électroencéphalographie en psychiatrie [6, 60], et ses applications thérapeutiques semblent prometteuses.

## Remerciements

Dr Aileen McGonigal pour la relecture de l'abstract en Anglais.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt pour cet article.

## Références

- [1] Drapier D. Les antipsychotiques sont-ils efficaces sur les symptômes déficitaires ? *Encephale* 2007;33:6-9.
- [2] Franck N. [Cognitive remediation and work outcome in schizophrenia]. *Encephale* 2014;40 Suppl 2:S75-80.
- [3] Correard N, Mazzola-Pomietto P, Elissalde SN, Viglianese-Salmon N, Fakra E, Azorin JM. [What perspectives for cognitive remediation in schizophrenia?]. *Encephale* 2012;37 Suppl 2:S155-60.
- [4] Brunelin J, Poulet E, Bor J, Rivet A, Eche J, d'Amato T, et al. Transcranial magnetic stimulation (rTMS) and negative symptoms of schizophrenia. *Annales Médico-Psychologiques* 2010;168:422-27.
- [5] Micoulaud-Franchi JA, Richieri R, Lancon C, Vion-Dury J. [Interactive rTMS protocols in psychiatry]. *Encephale* 2013;39:426-31.
- [6] Vion-Dury J, Balzani C, Micoulaud Franchi JA. *Neurophysiologie clinique en psychiatrie* Paris : Elsevier-Masson ; 2015.
- [7] Micoulaud-Franchi JA, Balzani C, Vion-Dury J. *Électroencéphalographie conventionnelle et psychiatrie de l'adulte : Aspects diagnostiques et thérapeutiques. Encyclopédie Médico Chirurgical - Psychiatrie* Paris : Elsevier Masson SAS ; 2013.
- [8] Micoulaud Franchi JA, Balzani C, Faugere M, Cermolacce M, Naudin J, Vion-Dury J. [Clinical neurophysiology in psychiatry: 1 - Techniques, vocabularies and indications of conventional electroencephalogram]. *Annales Medico Psychologiques* 2013;171:334-41.
- [9] Feige B, Scheffler K, Esposito F, Di Salle F, Hennig J, Seifritz E. Cortical and subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation. *J Neurophysiol* 2005;93:2864-72.
- [10] Moosmann M, Ritter P, Krastel I, Brink A, Thees S, Blankenburg F, et al. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2003;20:145-58.
- [11] Oishi N, Mima T, Ishii K, Bushara KO, Hiraoka T, Ueki Y, et al. Neural correlates of regional EEG power change. *Neuroimage* 2007;36:1301-12.
- [12] Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:243-56.
- [13] Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:425-62.
- [14] Merrin EL, Floyd TC. Negative symptoms and EEG alpha in schizophrenia: a replication. *Schizophr Res* 1996;19:151-61.
- [15] Sponheim SR, Clementz BA, Iacono WG, Beiser M. Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48:1088-97.
- [16] Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:17-25.
- [17] Knyazeva MG, Jalili M, Meuli R, Hasler M, De Feo O, Do KQ. Alpha rhythm and hypofrontality in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:188-99.
- [18] Richieri R. Stimulation magnétique transcrânienne répétée. In: Vion-Dury J, Balzani C, Micoulaud Franchi JA, editors. *Neurophysiologie clinique en psychiatrie* Paris : Elsevier-Masson ; 2015. p. 165-79.
- [19] Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:411-8.
- [20] Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014;215:505-13.
- [21] Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:11-24.
- [22] Quan WX, Zhu XL, Qiao H, Zhang WF, Tan SP, Zhou DF, et al. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study. *Neurosci Lett* 2015;584:197-201.
- [23] Zhao S, Kong J, Li S, Tong Z, Yang C, Zhong H. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015;26:15-21.
- [24] Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wolwer W, Winterer G, Gaebel W, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 2015;77:979-88.
- [25] Dlabac-de Lange JJ, Bais L, van Es FD, Visser BG, Reinink E, Bakker B, et al. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: results of a multicenter double-blind randomized controlled trial. *Psychol Med* 2015;45:1263-75.
- [26] Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573-88.
- [27] AESP-CNUP. *Référentiel de psychiatrie, Psychiatrie de l'adulte, Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Addictologie*. Tours : Presses Universitaires François-Rabelais ; 2014.
- [28] Fakra E, Jouve E, Guillaume F, Azorin JM, Blin O. Relation between facial affect recognition and configural face processing in antipsychotic-free schizophrenia. *Neuropsychology* 2015;29:197-204.
- [29] Wolwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, Streit M, Habakuck M, Agelink MW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia. *Brain Stimul* 2014;7:559-63.
- [30] Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L, Renken RJ, Knegtering H, Aleman A. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: A proof-of-principle study. *Schizophr Res* 2015.
- [31] Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, Huerta ST, Alva G, Thai TM, et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:556-61.
- [32] Philip P, Demotes-Mainard J, Bourgeois M, Vincent JD. Efficiency of transcranial electrostimulation on anxiety and insomnia symptoms during a washout period in depressed patients. A double-blind study. *Biol Psychiatry* 1991;29:451-6.
- [33] Mondino M, Jardri R, Suaud-Chagny MF, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Effects of Fronto-Temporal Transcranial Direct Current Stimulation on Auditory Verbal Hallucinations and Resting-State Functional Connectivity of the Left Temporo-Parietal Junction in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015.
- [34] Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:719-24.

- [35] Gomes JS, Shiozawa P, Dias AM, Valverde Ducos D, Akiba H, Trevizol AP, et al. Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Anodal tDCS Effects on Negative Symptoms in Schizophrenia. *Brain Stimul* 2015;8:989-91.
- [36] Kurimori M, Shiozawa P, Bikson M, Aboseria M, Cordeiro Q. Targeting negative symptoms in schizophrenia: Results from a proof-of-concept trial assessing prefrontal anodic tDCS protocol. *Schizophr Res* 2015;166:362-3.
- [37] Rassovsky Y, Dunn W, Wynn J, Wu AD, Iacoboni M, Helleman G, et al. The effect of transcranial direct current stimulation on social cognition in schizophrenia: A preliminary study. *Schizophr Res* 2015;165:171-4.
- [38] Palm U, Keeser D, Blautzik J, Pogarell O, Ertl-Wagner B, Kupka MJ, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;150:583-5.
- [39] Micoulaud Franchi JA, Richieri R, Quiles C, Balzani C, Lancon C, Vion-Dury J. [Clinical neurophysiology in psychiatry: 3 - Electroencephalography during electroconvulsive therapy sessions]. *Annales Medico Psychologiques* 2013;171:411-22.
- [40] Quiles C, Micoulaud Franchi JA. Electroconvulsivothérapie. In: Vion-Dury J, Balzani C, Micoulaud Franchi JA, editors. *Neurophysiologie clinique en psychiatrie* Paris : Elsevier-Masson ; 2015. p. 133-57.
- [41] Quiles C, Bosc E, Verdoux H. Altérations cognitives et plaintes mnésiques lors d'un traitement par électroconvulsivothérapie : revue de la littérature. *Annales Medico Psychologiques* 2013;171:285-94.
- [42] Chanpattana W, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: prediction of response and the nature of symptomatic improvement. *J ECT* 2010;26:289-98.
- [43] Micoulaud Franchi JA, Daudet C. Neurofeedback par électroencéphalographie en psychiatrie : remédiation neurophysiologique. *Encyclopédie Médico Chirurgicale - Psychiatrie*. Paris : Elsevier Masson ; SAS; 2015.
- [44] Micoulaud-Franchi JA, Fakra E, Cermolacce M, Vion-Dury J. [Towards a new approach of neurophysiology in clinical psychiatry: functional magnetic resonance imaging neurofeedback applied to emotional dysfunctions]. *Neurophysiol Clin* 2012;42:79-94.
- [45] Fovet T, Jardri R, Linden D. Current Issues in the Use of fMRI-Based Neurofeedback to Relieve Psychiatric Symptoms. *Curr Pharm Des* 2015;21:3384-94.
- [46] Ruiz S, Lee S, Soekadar SR, Caria A, Veit R, Kircher T, et al. Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2013;34:200-12.
- [47] Cordes JS, Mathiak KA, Dyck M, Alawi EM, Gaber TJ, Zepf FD, et al. Cognitive and neural strategies during control of the anterior cingulate cortex by fMRI neurofeedback in patients with schizophrenia. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:169.
- [48] Millet B. [Electrostimulation techniques in treatment for severe depression]. *Encephale* 2009;35 Suppl 7:S325-9.
- [49] Hasan A, Wolff-Menzler C, Pfeiffer S, Falkai P, Weidinger E, Jobst A, et al. Transcutaneous noninvasive vagus nerve stimulation (tVNS) in the treatment of schizophrenia: a bicentric randomized controlled pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265(7):589-600.
- [50] Mallet L. La stimulation cérébrale profonde : un outil pour la modulation thérapeutique du comportement et des émotions. *Encephale* 2006;32:44-7.
- [51] Kuhn J, Bodatsch M, Sturm V, Lenartz D, Klosterkötter J, Uhlhaas PJ, et al. [Deep brain stimulation in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011;79:632-41.
- [52] Perez SM, Shah A, Asher A, Lodge DJ. Hippocampal deep brain stimulation reverses physiological and behavioural deficits in a rodent model of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;16:1331-9.
- [53] Silvano J, Pascual-Leone A. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2008;21:1-10.
- [54] Hasan A, Wobrock T, Rajji T, Malchow B, Daskalakis ZJ. Modulating neural plasticity with non-invasive brain stimulation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263:621-31.
- [55] Andrews SC, Hoy KE, Enticott PG, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul* 2011;4:84-9.
- [56] Learmonth G, Thut G, Benwell CS, Harvey M. The implications of state-dependent tDCS effects in aging: Behavioural response is determined by baseline performance. *Neuropsychologia* 2015;74:108-19.
- [57] Hsu TY, Tseng P, Liang WK, Cheng SK, Juan CH. Transcranial direct current stimulation over right posterior parietal cortex changes prestimulus alpha oscillation in visual short-term memory task. *Neuroimage* 2014;98:306-13.
- [58] Minzenberg MJ, Carter CS. Developing treatments for impaired cognition in schizophrenia. *Trends Cogn Sci* 2011;16:35-42.
- [59] Micoulaud-Franchi JA, Fond G, Dumas G. Cyborg psychiatry to ensure agency and autonomy in mental disorders. A proposal for neuromodulation therapeutics. *Front Hum Neurosci* 2013;7:463.
- [60] Bolwig TG. EEG and psychiatry: time for a resurrection. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:241-3.