



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Asymétrie frontale alpha et dépression

Présentée et soutenue publiquement le 7/10/2015 à 18h00

Au Pôle Recherche

Par Lya Pedron

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Thomas

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Olivier Cottencin

Monsieur le Professeur Renaud Jardri

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Maxime Bubrowszky

Table des matières

Introduction	4
I. Prévalence et impact de la dépression.....	4
II. Le Diagnostic psychiatrique actuel.....	5
A. La dépression	5
B. Avantages	6
C. Limites	6
1. Hétérogénéité, fiabilité	6
2. La question de la recherche	7
III. La perspective d'une nouvelle classification : attentes et possibilités.....	8
A. But.....	8
B. Approche dimensionnelle et translationnelle.....	8
1. Apports	8
2. RDoC.....	9
(a) Buts et fonctionnement	10
(b) Aboutissement et future classification	11
3. Biomarqueurs	12
(a) Définition	12
(b) Rôles	12
(c) Dépression	13
IV. Arguments pour l'étude.....	13
A. Electroencéphalogramme (EEG)	14
B. Approche dimensionnelle	15
1. Le système d'inhibition comportementale (<i>Behavioral Inhibition System</i>) et le Système d'activation comportementale (<i>Behavioral Activation System</i>)	16
2. Les motivations d'approche et d'évitement et les émotions	19
3. Liens avec la dépression	21
C. La mesure de l'asymétrie de l'activité corticale cérébrale grâce à l'EEG et l'approche dimensionnelle (Emotion, Valence, Motivation, Activation, Inhibition).....	24
1. La valence émotionnelle et l'asymétrie de l'activité cérébrale corticale à l'EEG	28
2. Les tendances motivationnelles liées aux émotions et l'asymétrie d'activité frontale corticale à l'EEG	32
3. Le système d'inhibition comportementale, le système d'activation comportementale et l'asymétrie d'activité frontale corticale à l'EEG.....	37
4. Synthèse : activité corticale frontale asymétrique à l'EEG, valence émotionnelle, motivation, système d'activation comportementale et système d'inhibition comportementale	39
D. L'asymétrie d'activité corticale frontale de la bande alpha comme marqueur de vulnérabilité.....	43
1. Asymétrie frontale alpha de repos, marqueur du « style affectif » dispositionnel, « comme un trait » (59), (68).....	43
(a) L'asymétrie frontale alpha de repos.....	43
(b) Stabilité de la mesure de l'activité frontale alpha de repos	45
(c) Le modèle stress-diathèse	46
2. Le modèle de capacité de l'asymétrie frontale alpha, la mesure « état »	48
E. L'asymétrie frontale alpha de repos et la dépression.....	50
1. Résultats dans la littérature	50
2. Stabilité de l'asymétrie frontale alpha de repos dans la dépression.....	53
F. Objectifs.....	55
Matériel et méthodes	57
I. Population	57
II. Procédure.....	58
A. Enregistrement des EEG	58
B. Traitement du signal des EEG	60

1. Pré-traitement	60
2. Analyse spectrale (cf Annexe 1).....	61
3. La mesure de l'asymétrie frontale alpha.....	62
C. L'analyse statistique	62
Résultats	64
I. La mesure de l'asymétrie frontale alpha.....	64
A. La répartition des scores d'asymétrie frontale alpha en fonction des groupes	64
B. Les scores d'asymétrie frontale alpha en fonction des groupes.....	65
II. Les corrélations	66
Discussion	67
I. Le résultat d'une différence significative entre les 2 groupes : le modèle de stress- diathèse, la vulnérabilité à la dépression	67
II. Le résultat du sens du pattern d'activité frontale corticale asymétrique, plus élevé du côté gauche relativement	68
III. Le résultat du sens du pattern d'activité frontale corticale asymétrique, diminué du côté gauche relativement.....	72
IV. Utilité de la mesure de l'asymétrie frontale alpha.....	77
A. Biomarqueur de vulnérabilité	77
B. Biomarqueur diagnostique d'un sous-type de dépression.....	77
C. Les traitements.....	79
V. Limites.....	81
Conclusion	85
Références bibliographiques.....	86
Annexe 1 : La densité de puissance spectrale.....	95
Annexe 2 : La longueur du signal électroencéphalographique	99
Résumé :.....	101

INTRODUCTION

I. Prévalence et impact de la dépression

La dépression est une maladie psychiatrique fréquente. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle touche plus de 350 millions de personnes dans le monde. Sa prévalence au sein de la population française est plus importante que celle retrouvées dans les autres pays européens. Sur une année, la prévalence varie en fonction des études, 3,2 %¹ (1) et 7,8 % pour Morvan (2) en 2005² sur les 12 derniers mois. Sur la vie entière, la dépression atteint 10 à 15 % de la population (3). Ces épisodes dépressifs sont pour les 2/3 récurrents ou chroniques (2).

Selon l'OMS, la dépression est la première cause d'incapacité dans le monde et sera la première cause de charge due à une maladie en 2030. Elle est l'une des principales causes d'années de vie corrigées de l'invalidité³.

En effet, elle diminue la qualité de vie en générant un dysfonctionnement psychosocial touchant les sphères familiales, amicales et professionnelles (3). Près d' 1/3 (34,7 %) des patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé nécessitent un arrêt de travail, ce taux grimpe à quasiment la moitié des patients (48,9 %) si l'épisode dépressif est d'intensité sévère ; avec une durée moyenne d'arrêt de 81,7 jours (environ 3 mois) (2). Malgré la rémission du trouble, il persiste souvent des symptômes résiduels (des altérations cognitives par exemple) majorant les risques de rechutes ou de récurrences, de décès par suicide ou de maladies considérées comme associées (cardiovasculaires par exemple). Même en rémission, la dépression est donc responsable d'une détresse importante (3). La rémission n'est d'ailleurs pas atteinte pour 2/3 des patients déprimés qui ne remplissent pas les critères après le suivi du

¹ 245404 participants de 60 pays différents, âgés d'au moins 18 ans

² Baromètre santé 2005, concernant 16883 personnes âgées de 15 à 75 ans, échantillon composé de manière aléatoire

³ AVCI ou DALY pour Disability Adjusted Life-Years comprend le nombre de décès attribués à une maladie, donc prématurés et le nombre d'années vécues avec une incapacité en tenant compte de la sévérité de cette incapacité (3), (4).

traitement de première intention par antidépresseur. Après deux lignes thérapeutiques de traitements antidépresseurs, bien suivis et à dose recommandée, la moitié des patients n'atteint toujours pas à une rémission. 75 % des patients souffrant d'un trouble dépressif récurrent expérimentent 16 à 17 ans de maladie (5).

La fréquence élevée du trouble, sa gravité, son impact individuel et collectif ainsi que l'efficacité limitée des traitements antidépresseurs actuels nécessitent de s'y intéresser particulièrement.

II. Le Diagnostic psychiatrique actuel

A. La dépression

La nosographie psychiatrique actuelle se fonde sur deux outils principaux : le 4^{ème} Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV-TR) et la 10^{ème} Révision de la Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10). Dans le DSM-IV-TR, les Troubles dépressifs sont classés parmi les Troubles de l'humeur. Ils comprennent plusieurs entités : le trouble dépressif majeur, le trouble dysthymique et le trouble dépressif non spécifié. Dans la CIM-10, les troubles de l'humeur (dits affectifs) comprennent l'épisode dépressif, le trouble dépressif récurrent et le trouble de l'humeur persistant (qui inclue la dysthymie).

Actuellement, pour poser le diagnostic de dépression, les médecins évaluent l'intensité subjective de symptômes retrouvés chez un patient au cours d'un entretien clinique. Ils peuvent s'aider de questionnaires validés s'ils souhaitent préciser les conclusions de leur(s) évaluation(s).

B. Avantages

Ces deux principaux systèmes de classification des troubles psychiatriques utilisent une nosographie dite catégorielle. Ce type de nosographie facilite grandement la communication entre psychiatres car elle permet l'utilisation d'un langage commun, ce qui n'a pas toujours été le cas (6), (7). En effet, dans les années 50, la fiabilité inter-juge des diagnostics psychiatriques était très basse (selon certaines études). Pour pallier, entre autre, cette difficulté, des psychiatres de l'American Psychiatric Association, créèrent la troisième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-III) (8).

La nosographie actuelle, descriptive, se trouve donc basée sur des clusters de symptômes (et sur leur évolution), amenant à une détresse ou à un retentissement fonctionnel (intensité), cliniquement observés par le médecin ou rapportés par le patient. La cotation d'une liste de critères ou de symptômes définit une entité nosographique appelée trouble ou maladie (9), (10), (11), (8), (12), (13).

C. Limites

1. Hétérogénéité, fiabilité

Mais cette volonté d'améliorer la fiabilité diagnostique n'a pas amélioré la validité des diagnostics psychiatriques (8). Tout d'abord, et cela semble évident, la nosographie catégorielle, partant de l'idée de l'existence de discontinuités (entre l'état normal et l'état pathologique ou entre 2 maladies), ne permet pas de rendre compte de la complexité des maladies psychiatriques. Zimmerman (14) a montré que le DSM IV permet le diagnostic d'un trouble dépressif pour des présentations cliniques qui sont en fait très hétérogènes. En effet, 227 combinaisons différentes de symptômes cotant pour le diagnostic d'épisode dépressif majeur (EDM) sont possibles. Dans la population étudiée par l'auteur, 170 manières différentes d'être

déprimé sont retrouvées, même si certaines présentations cliniques (9) sont plus fréquentes que d'autres.

D'autre part, les classifications actuelles ne reposent sur aucun fondement génétique ou biologique et ne rendent donc pas compte de la « réalité » des troubles, « réalité » dans le sens « validité » diagnostique, c'est-à-dire diagnostic prenant en compte les anomalies biologiques ou génétiques amenant aux symptômes (15), (10). Pour envisager une classification basée sur de tels fondements, la maladie mentale doit, bien sûr, être envisagée comme une maladie cérébrale, actuellement centrée plus particulièrement sur les dysfonctions des circuits cérébraux (6), (7). Or, la façon de créer les diagnostics actuels, basées sur l'observation phénoménologique clinique des patients et non sur la biologie sous-tendant ce que l'on observe, implique qu'un même trouble, identifié par ces classifications, en plus d'être hétérogène du point de vue clinique, pourrait aussi l'être du point de vue étiologique et physiopathologique (11),(7).

2. La question de la recherche

Cette évolution de la nosographie psychiatrique, vers la standardisation des diagnostics et vers une meilleure fiabilité inter-juge, était aussi censée « résoudre [les] imprécisions source de biais dans les études scientifiques » (8). Or, ce type de classification, certes fiable mais peu valide, a entravé la recherche. Les études s'appuyant sur ces classifications, menées dans le but de comprendre la physiopathologie (génétique, mécanismes neurobiologiques...) des maladies mentales, ou celles menées pour permettre le développement de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux traitements, basés sur ces connaissances physiopathologiques, n'ont pas apporté le succès espéré (6), (7), (15), (9). L'hétérogénéité clinique de l'EDM, certes plus théorique que pratique (14) participe, par exemple, à retarder l'identification de ses mécanismes étiologiques et rend difficile sa compréhension physiopathologique (16). Aucun test diagnostique de la

dépression n'existe d'ailleurs à ce jour et les traitements sont peu efficaces, en partie à cause de cette hétérogénéité. Cette question de la validité des classifications fait d'ailleurs écho aux résultats des recherches en génétique et en neuroscience qui ne parviennent pas à s'aligner sur les catégories diagnostiques (6), (7), (12). En effet, une même entité clinique, un même cluster de symptômes, peut recouvrir plusieurs mécanismes biologiques distincts (7). Les troubles psychiatriques, pensés par le prisme catégoriel, ne semblent donc pas directement liés à un gène ou à un circuit cérébral spécifique et il est peu probable que l'on découvre l'inverse (6).

III. La perspective d'une nouvelle classification : attentes et possibilités

A. But

Le programme de recherche pour le DSM 5 (9) a souligné l'importance de poursuivre les recherches actuelles en vue d'élaborer une classification basée sur l'étiologie et la physiopathologie des troubles psychiatriques et de réduire l'hétérogénéité de la classification actuelle (11). Il promeut une approche translationnelle rapprochant les découvertes neuroscientifiques de la pratique clinique (7).

B. Approche dimensionnelle et translationnelle

1. Apports

Le NIMH (National Institute for Mental Health) a, dans cette même veine, parlé de « *développer pour la recherche, de nouvelles manières de classer les troubles mentaux, basées sur les dimensions des comportements observables et les mesures neurobiologiques* » (7).

Une dimension peut être mesurée. L'approche dimensionnelle ajoute donc une notion de quantité, de quantifiable, de mesurable et une notion de continuité qui manque aux catégories. On pourrait d'ailleurs imaginer que les « valeurs » prises par une dimension puissent se

retrouver, dans les cas le plus simple, le long d'une échelle (allant du « normal » au « pathologique »), avec des valeurs de « cut-off » variables en fonction du degré « d'anomalies » (7), (6), (11). Cette vision rejoint l'idée d'intensité, que l'on retrouve dans la nosographie catégorielle, mais permet une vision plus continue, avec l'introduction de la notion d'états intermédiaires, ou sub-cliniques, ne représentant ni un état pathologique ni un état sain. L'approche dimensionnelle aborde donc la question des caractéristiques fonctionnelles, du fonctionnement d'un individu, au niveau des circuits cérébraux mais aussi au niveau émotionnel, cognitif ou comportemental. De plus, elle est rigoureuse car elle permet une approche plus précise que celle autorisée par la description phénoménologique des symptômes (11).

Nous voyons donc bien que l'approche dimensionnelle rend mieux compte de la complexité des tableaux de symptômes rencontrés dans la pratique clinique et qu'elle pourrait aider à renforcer la validité des diagnostics (7). Elle peut être vue comme complémentaire de l'approche catégorielle actuelle.

2. RDoC

Le Projet RDoC (Research Domain Criteria), lancé par le NIMH, tente justement de créer et de développer de nouveaux schémas de classification, très différents de ceux utilisés par les modèles catégoriels (DSM et CIM), et fondés sur des dimensions de base, comportementales et neurobiologiques. Les dimensions concernées peuvent être habituellement utilisées (anxiété) ou non (motivation d'approche) pour poser un diagnostic traditionnel (catégoriel). Elles se regroupent pour former les actuels 5 domaines de RDoC, qui, bien sûr, ne se superposent pas avec les clusters diagnostics actuels, et qui sont : le système de valence positive, le système de valence négative, le système cognitif, les systèmes des processus sociaux et le système de régulation/éveil (11).

(a) Buts et fonctionnement

Le but de RDoC est, entre autre, de fournir un cadre de recherche permettant d’approcher les mécanismes physiopathologiques des troubles mentaux, grâce à l’étude du génome et aux neurosciences, au travers différentes dimensions et domaines (6). Si l’on prend, par exemple, l’étude de l’activité des circuits cérébraux pour un comportement donné, ou tout autre sujet, la préconisation est d’utiliser des outils variés (comme les neurosciences cliniques, l’électrophysiologie, la neuroimagerie) et des niveaux d’analyse complémentaires mais très différents (moléculaire, comportemental, symptomatologique par exemple), que l’on pense susceptibles d’éclairer le fonctionnement du circuit cérébral (6). Certains auteurs évoquent par exemple l’étude des circuits neuronaux liés aux comportements impliqués dans la récompense, la peur ou encore les fonctions exécutives ou le contrôle des impulsions qui se retrouvent dans RDoC en tant que dimension/constructs ou domaines (6), (7). Les études cliniques ou plus fondamentales élaborées avec cette méthode auront un design plus précis et pourront être facilement répliquées, toujours dans ce but d’amélioration de la compréhension de dysfonctions qui amènent à l’émergence d’un trouble psychiatrique (6), (7), (11). Le plus juste serait d’ailleurs de ne pas parler de compréhension de la physiopathologie des troubles mentaux dans le sens où l’on a l’habitude de l’entendre, c’est-à-dire dans le sens maladie mentale ou diagnostic catégoriel. Le souhait serait plutôt d’élucider les mécanismes à l’œuvre dans les comportements plus basiques, pouvant être communs à divers troubles psychiatriques (mais aussi d’identifier certains mécanismes qui pourraient se retrouver uniquement lors de symptômes psychiatriques spécifiques). Finalement, plutôt que de commencer par définir la maladie sur des observations cliniques puis d’essayer de comprendre ses fondements neurophysiologiques ou neurobiologiques, RDoC effectue la démarche inverse en commençant avec la compréhension actuelle de la physiologie et en essayant de lier ces mécanismes aux

phénomènes cliniques observés. La recherche en neurosciences adopte ce type de démarche depuis de nombreuses années, se penchant sur des comportements dits « normaux » ou sains et sur leurs dysfonctions, aussi bien dans la recherche animale qu'humaine.

(b) Aboutissement et future classification

Il en résultera une nouvelle manière de penser le diagnostic et peut être de le poser, avec la création de biosignatures de risque différentes pour des profils de symptômes distincts (6). Le nouveau système de classification inclura donc les connaissances des neurosciences contemporaines. Cette approche translationnelle connectera plus directement les résultats des recherches fondamentales en neurosciences et le soin des patients (diagnostic, traitement) (7), (12), (9) en facilitant le transfert des résultats de la recherche fondamentale vers des domaines aussi variés que :

- l'identification de facteurs de risque permettant la détection de personnes à risque de développer la maladie et le travail de prévention (17),
- le diagnostic clinique, qui serait plus valide avec une meilleure adéquation entre les résultats de la recherche et la prise de décision clinique,
- le développement de nouveaux traitements grâce à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et la détection de sous-groupes permettant de personnaliser les traitements (6),(9).

Malheureusement, une classification basée sur l'approche dimensionnelle, est, pour l'instant, hors d'atteinte (6). En effet, les connaissances actuelles concernant les liens entre le

fonctionnement cérébral et la présentation clinique sont sommaires (6).

La découverte de marqueurs biologiques et d'indicateurs comportementaux des troubles mentaux, soutenue par le projet RDoC, par le plan de stratégie du NIMH, contribueraient à rendre réelles toutes ces améliorations espérées. En accord avec RDoC, une approche multimodale utilisant plusieurs niveaux de recherche (génétique, neurobiologique, comportementale) est de plus en plus utilisée dans la recherche de biomarqueurs en psychiatrie (18), (19), (7), (9).

3. Biomarqueurs

(a) Définition

Le groupe de travail de la NIH (National Institutes of Health) a défini le terme marqueur biologique ou biomarqueur comme «*une caractéristique qui est mesurable de manière objective et évaluée en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathologiques ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.*» (traduction). Il peut être de nature variée, d'origine biologique (psychologique, cognitif, neuropsychologique, biochimique, endocrinologique, neuroanatomique) ou non (environnemental) (18).

(b) Rôles

Un biomarqueur peut servir de différentes manières, les marqueurs d'antécédents évaluent le risque pour un individu de présenter un trouble, les marqueurs de screening servent à la détection précoce d'une maladie, les marqueurs diagnostics permettent d'identifier une maladie, les marqueurs signatures renseignent sur l'état de maladie et les marqueurs pronostics servent à prédire l'évolution de la maladie (18), (20).

(c) *Dépression*

La recherche des marqueurs neurobiologiques pour la dépression s'est intensifiée ces dernières années avec l'espoir d'identifier les marqueurs éclairant la physiopathologie de ce trouble, de repérer de nouvelles cibles thérapeutiques pour son traitement (21), (22) et d'aider à la détection des personnes à risque (17). Il existe de nombreux biomarqueurs potentiels de la dépression à l'heure actuelle et de nombreuses études sont menées pour identifier ou tester ces biomarqueurs (20), (23), (19), (17). La nature des biomarqueurs est très variable, génétiques, épigénétiques, biochimiques ou protéiques, par exemple les facteurs neurotrophiques comme le BDNF, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec les anomalies de la réponse au test à la dexaméthasone, les marqueurs de l'inflammation avec la CRP ou les cytokines, ceux issus de la recherche en neuroimagerie (fonctionnelles ou structurelles), en électroencéphalographie (21), ou même issus de l'évaluation des performances cognitives (11).

IV. Arguments pour l'étude

Réussir à joindre des caractéristiques psychiques ou comportementales dimensionnelles spécifiques (la tristesse de l'humeur ou l'anhédonie par exemple) ou non (l'anxiété par exemple) de la dépression avec des anomalies biologiques ou du fonctionnement cérébral grâce à des techniques variées d'études à différents niveaux de fonctionnement est le souhait actuel. Les résultats des études qui s'intéressent spécifiquement à certains symptômes de la dépression et à certaines dimensions qu'elle comprend et qui évaluent ces dimensions à l'aide d'outils variés, pourraient permettre une compréhension de la physiopathologie de la dépression ou plutôt de la physiopathologie de ces dimensions altérées dans la dépression. A terme, le but est d'identifier des biomarqueurs permettant de détecter plus précocement le trouble voire de détecter une vulnérabilité au trouble, de proposer des interventions préventives et

personnalisées, notamment en ciblant plus précisément un dysfonctionnement et d'améliorer l'efficacité des traitements proposés.

Les travaux concernant une mesure électroencéphalographique (l'outil d'analyse technique) psychophysiologique (le niveau d'analyse concernant le fonctionnement électrique cérébral en lien avec des dimensions psychologiques comportementales et émotionnelles pouvant être retrouvées dans la dépression) et ses liens avec l'état dépressif seront abordés.

A. Electroencéphalogramme (EEG)

L'électroencéphalographie mesure l'activité électrique cérébrale grâce à des électrodes placées sur le scalp du sujet (11), (13), (24).

Le signal électroencéphalographique possède un spectre à partir duquel des fréquences particulières, car associées à des fonctions cérébrales particulières, ont été repérées (11) : l'onde delta (<4 Hz) du sommeil lent, l'onde thêta (4 et 8 Hz) des états de somnolence, l'onde alpha (8 et 12 Hz) dans les états de relaxation et l'onde bêta (12 et 30 Hz) pour le cerveau engagé ou actif.

Même si l'EEG classique a peu d'utilité dans la dépression, l'électroencéphalographie quantifiée (QEEG), en revanche, a montré des résultats prometteurs avec des études répliquées (25). Le terme QEEG regroupe l'ensemble des mesures appliquées à l'EEG (26). En effet, la conversion du signal électrique cérébral en données digitales discrètes, permet d'effectuer des calculs révélant des informations invisibles à l'inspection directe du tracé.

De plus, l'électroencéphalographie est un outil très intéressant dans le cadre de la recherche des biomarqueurs. En effet, pour qu'un biomarqueur soit utile, il doit présenter certaines caractéristiques (18) dont celle de pouvoir être mesurée de manière non-invasive et facilement (au lit du malade ou en ambulatoire), d'être coût-efficace et de pouvoir être reproductible d'un laboratoire à un autre. L'EEG est non invasif, facile à effectuer, bien toléré,

disponible facilement et massivement et très peu cher (25).

B. Approche dimensionnelle

Comme nous l'avons déjà vu, la dépression est une maladie hétérogène dont l'étiologie est multiple et mal comprise. En effet, alors que deux patients sont susceptibles de partager certains symptômes observés par le prisme de la phénoménologie clinique, les circuits neuronaux impliqués peuvent être différents et ne sont pas connus à ce jour (16). Leur identification est pourtant un des buts principaux du projet RDoC et certains des circuits neuronaux susceptibles d'être impliqués dans certains des comportements que la dépression engendre ont été identifiés, comme par exemple le cortex préfrontal ou l'amygdale (16). L'idée serait donc d'approcher des marqueurs, non pas de la maladie elle-même, ce qui n'a abouti ni à mieux comprendre la physiopathologie, ni à découvrir de nouveaux biomarqueurs, mais de plus petites composantes de celle-ci, de dimensions, pertinentes du point de vue clinique et validées (18).

La dépression implique certaines dimensions appartenant au Domaine du système de valence positive et au Domaine du système de valence négative de RDoC. Le Domaine du système de valence positive promeut l'étude des systèmes de réponse à des situations motivationnelles dites positives, l'étude de la recherche de récompense et de la motivation d'approche. Celui du système de valence négative regroupe l'étude des systèmes responsables des réponses aux situations dites aversives ou aux contextes de peur, d'anxiété ou de perte. La littérature scientifique nous apprend en effet que certains constructs de ces Domaines pourraient se trouver altérés dans la dépression. Pour comprendre cela, il faut d'abord se pencher un peu plus sur une partie de la théorie se rapportant à ces sujets.

1. Le système d'inhibition comportementale (*Behavioral Inhibition System*) et le Système d'activation comportementale (*Behavioral Activation System*)

Gray a conceptualisé dans les années 80 une théorie dont le domaine est celui de l'étude de la personnalité, et qui se penche sur les émotions et les comportements. Cette théorie est connue sous le nom de *Reinforcement Sensitivity Theory* (RST). Elle se base sur l'idée que les traits de personnalité expliqueraient en partie les différences de réactions émotionnelles et comportementales existant entre les individus dans une situation environnementale identique, et que ces différences de réactions seraient stables dans le temps (caractéristiques « trait »). Le but des théories de la personnalité est d'identifier des variables biologiques individuelles (des systèmes neuronaux par exemple), que les chercheurs dans ce domaine pensent comme étant donc relativement stables, qui détermineraient les réactions émotionnelles et comportementales visibles (caractéristiques « état »). L'environnement, qui influence le système biologique, est aussi intégré à la réflexion théorique et aux expériences scientifiques.

Lors de ses expériences, principalement animales, Gray a repéré 3 mécanismes de réponse distincts, variant en fonction du type de signal traité, pour lesquels il a supposé l'implication de 3 systèmes distincts. Les signaux étudiés impliquaient une récompense ou une punition et pouvaient être ou non conditionnés.

Le premier système décrit répondrait aux signaux impliquant une récompense (ou une absence de punition, ce qui reviendrait au même et engendrerait donc un soulagement), primaire ou secondaire (c'est-à-dire conditionnés ou non conditionnés), ou aux signaux requérant une mise en sécurité. Le système active des comportements d'approche active (vers la source du signal) ou d'évitement actif (fuite ou retrait conditionné, donc appris, loin de la source du signal dans le cas de signaux de recherche de sécurité). Les stimuli qui activent ce système sont dits appétitifs. Ce système est appelé système d'activation comportementale, *Behavioral Activation System*. Il est associé à l'optimisme, à l'impulsivité et à l'orientation vers la récompense. Les

émotions d'espoir, d'anticipation du plaisir et de soulagement découleraient de son activation. Il conduirait donc à des émotions dites positives. Ses bases neuroanatomiques supposées sont le cortex préfrontal, l'amygdale et les ganglions de la base.

Le second type de réponses retrouvé serait généré par le système d'inhibition comportementale, *Behavioral Inhibition System*. Il a d'abord été conceptualisé comme un système ne répondant uniquement qu'à des signaux conditionnés impliquant une punition (ou l'absence de récompense c'est-à-dire une frustration) et donc dits aversifs, par un comportement d'inhibition ou d'évitement passif. Mais cette théorie a évolué et le rôle du système d'inhibition comportementale s'est ensuite modifié. Il serait en fait responsable de la résolution de signaux censés amener à des buts conflictuels ou distincts et concurrents et donc incompatibles (conflit entre deux stimuli susceptibles de conduire à des comportements opposés par exemple), générant alors de l'anxiété. Son activation aurait donc une action de régulation du système d'activation comportementale et du système freeze, fight or flight. En premier lieu, il inhiberait les comportements (d'approche, de fuite, d'attaque ...) que ces 2 systèmes apportent, permettant par-là la résolution temporaire du conflit généré par les stimuli. Il permettrait ensuite une augmentation de l'éveil pour se préparer à adopter le comportement adéquat pour répondre au stimuli, soit un comportement d'approche, d'attaque ou de retrait, passif ou actif, de la source du conflit. Enfin, l'attention envers les stimuli augmenterait avec une analyse externe des environs et une analyse interne de soi-même (mémoire) ainsi qu'une évaluation des possibles comportements à risque (27). Ce système d'inhibition comportementale amènerait donc à la fois à des comportements d'approche et à des comportements de retrait et serait capable d'inhiber les réponses apportées par le système d'activation comportementale. Les émotions en lien avec le système d'inhibition comportementale sont l'anxiété et l'appréhension. Ses bases neuroanatomiques supposées sont le cortex orbito-frontal, le système septo-hippocampique (SHS) et le circuit de Papez connecté au système septo-hippocampique.

Le troisième système, le système fight/flight/freeze, pensé d'abord comme répondant uniquement aux stimuli aversifs non conditionnés, répondrait en fait à tous les types de stimuli aversifs, conditionnés ou non, et serait responsable des comportements actifs de fuite, d'attaque ou d'évitement, associés à l'émotion de peur ou de panique générée par ces stimuli (et non à l'anxiété).

Les systèmes d'activation et d'inhibition comportementale mettent donc en lien les émotions ou affects (le soulagement, l'impulsivité, la frustration, l'anxiété, la peur ...) et les comportements (l'approche, le retrait, l'évitement actif ou passif, la fuite ...) avec les réseaux neurophysiologiques (cortex préfrontal, amygdale...) qui les sous-tendent. Ils constitueraient la base anatomo-fonctionnelle de traits de personnalité, donc de caractéristiques fixes (par exemple si le système d'activation comportementale a une activité basale élevée, les comportements en lien avec ce système seront exacerbés). Ces 2 systèmes, distincts, ne reflètent pas les extrémités d'un continuum bipolaire, c'est-à-dire qu'il est possible de présenter une activité élevée du système d'activation comportementale et du système d'inhibition comportementale de manière concomitante (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34).

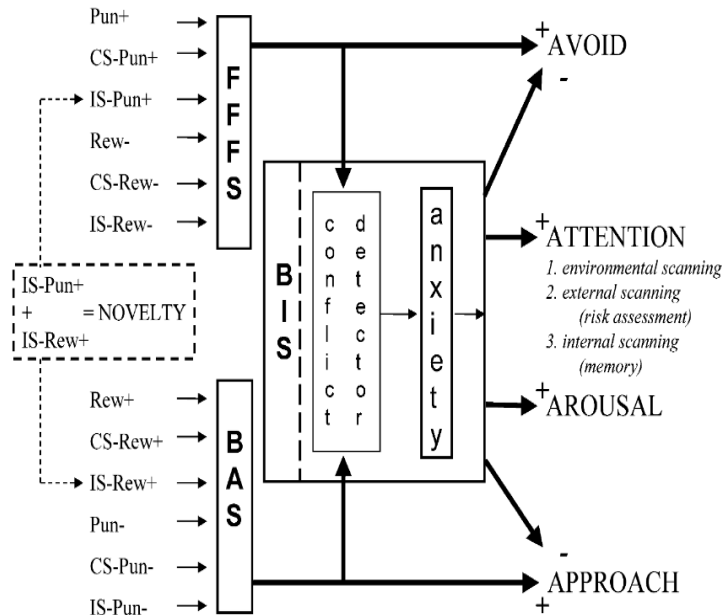


Figure 1 : Relation entre les stimuli et les systèmes d'activation comportementale, d'inhibition comportementale et fight/flight/freeze

BAS : Behavioral Activation System (système d'activation comportementale), BIS : Behavioral Inhibition System (système d'inhibition comportementale), FFFS : Fight, Flight or Freeze system

Le stimulus est de type récompense (Rew) ou punition (Pun). Les stimuli peuvent aussi être innés (IS pour Innate Stimulus, stimulus inné) ou conditionnés (CS pour Condition Stimulus, stimulus conditionné). Un stimulus peut être présenté (Rew +, IS-Rew +, Pun + ou CS-Pun+), présenté et attendu (CS-Rew + ou CS-Pun +) ou non présenté (Rew - ou Pun -) mais attendu (CS-Rew - et CS-Pun -). Le stimulus CS-Pun - est soit un stimulus conditionné qui prédit l'absence de punition, soit l'absence d'un stimulus conditionné qui prédit une punition (35).

2. Les motivations d'approche et d'évitement et les émotions

Le modèle précédent met l'accent sur les émotions mais surtout les comportements déclenchés par des stimuli divers. Le but des comportements initiés vers (ou à l'opposé de) ces stimuli est la promotion de la survie de l'espèce et la reproduction. Ces stimuli sont aussi appelés « appétitifs » ou « aversifs ». Deux niveaux de processus qui peuvent être imbriqués sont à l'origine de ces comportements observés face aux stimuli, la motivation et les émotions. L'émotion, c'est, entre autre, l'évaluation et l'attribution d'une valence émotionnelle (positive ou négative) au stimulus. La motivation, c'est l'énergie nécessaire pour impulser une action ou l'action en elle-même, ce sont les besoins et les désirs.

Les stimuli déclenchent donc bien une motivation à l'origine du comportement observé face à leur présentation (ou à leur omission). La motivation d'approche se caractérise par

l'existence de comportements permettant de se diriger vers les stimuli positifs alors que la motivation d'évitement est, elle, définie par l'existence de comportements permettant de s'éloigner du stimulus. Les termes « récompense » et « punition », employés pour définir les stimuli, sont ambigus car ils intègrent à la fois la valence émotionnelle et la motivation. Le système de récompense implique des comportements d'approche et des émotions positives. Il est aussi appelé le système de plaisir et comprend le système incitatif et le système dit hédonique (donc de plaisir). Le système incitatif est équivalent au système d'activation comportementale, avec une approche vers la récompense. Le système hédonique caractérise l'émotion de contentement expérimentée après avoir atteint la récompense. Il entretient néanmoins un rapport avec le comportement d'approche dans le sens où il peut augmenter la motivation d'approche vers la récompense ultérieure. Le système de punition conduit à des comportements d'évitement et des émotions négatives (35), (36). La distinction approche-retrait qu'utilise Davidson et dont nous allons parler plus bas, se réfère spécifiquement aux comportements observés d'approche ou de retrait face à un stimulus et donc à la valence émotionnelle et à la motivation qui sont à l'origine des comportements observés (36), (31).

Deux théories principales de l'émotion existent. L'une se base sur un paradigme discret, catégoriel, identifiant un nombre restreint d'émotions fondamentales. L'autre, dimensionnel, répartit les émotions dans un espace bidimensionnel comprenant l'évaluation de la valence émotionnelle (et allant d'une émotion la plus déplaisante ou négative possible à l'émotion la plus plaisante ou positive possible) et de l'évaluation de l'activité, de l'éveil (l'intensité de l'émotion). Trois systèmes de réponse affective peuvent être mesurés. Tout d'abord, il est possible d'évaluer le vocabulaire émotionnel, le langage employé pour caractériser l'émotion. En second lieu, les mesures physiologiques (système nerveux autonome par exemple) renseignent sur l'état émotionnel. Et enfin, les comportements liés à l'émotion peuvent être étudiés. Les émotions sont donc fondamentalement organisées, entre autres, par leurs déterminants motivationnels (37). La motivation d'approche parle donc du système d'activation

comportementale et, dans une grande part, elle se recoupe avec les affects positifs alors que la motivation de retrait est plutôt liée au système d'inhibition comportementale et aux affects négatifs. Ces cadres théoriques peuvent servir de base pour étudier les troubles psychiatriques grâce à une approche de type dimensionnelle (36).

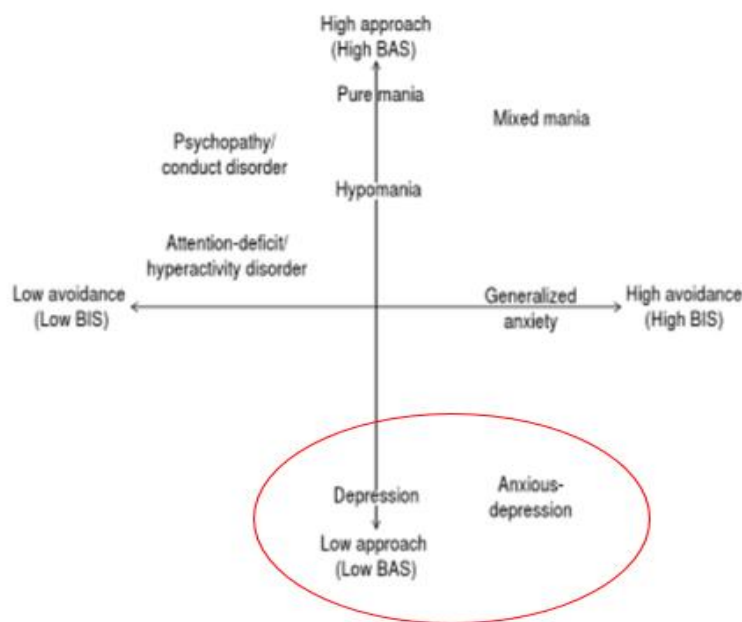


Figure 2 : Relation des troubles cliniques avec la motivation d’approche et d’évitement
(issu de *Handbook of approach and avoidance motivation* Andrew J. Elliot (36))

3. Liens avec la dépression

En ce qui concerne la dépression spécifiquement, certains des symptômes qu’elle recouvre peuvent être compris et étudiés par le prisme des 2 systèmes proposés initialement par J. Gray, le système d’inhibition comportementale et le système d’activation comportementale. Fowles s’attelle à cette tâche en sélectionnant différents symptômes pour illustrer ce propos. L’humeur dysphorique est une notion qui, n’étant pas clairement définie, peut impliquer à la

fois une augmentation du système d'inhibition comportementale et une diminution du système d'activation comportementale (perte d'espoir). En revanche, l'anhédonie, l'anorexie, la perte d'énergie et le ralentissement psychomoteur pourraient tous être attribués à une activation minimale du système d'activation comportementale, qui aurait pour conséquence une perte ou une diminution des comportements d'activation, notamment ceux liés à l'approche en direction d'un signal appétitif (liés à une récompense). L'anhédonie, par exemple, se traduit par la perte de plaisir ressenti et donc par la limitation des comportements d'approche en direction des sources de plaisir. La plupart des théories de la dépression rapportent une baisse du système d'activation comportementale. Les patients déprimés pensent qu'attendre une récompense ne débouchera pas sur une expérience plaisante (leur capacité à éprouver une sensation de plaisir est diminuée) ou que la récompense ne viendra pas (désespoir). Ils présentent des comportements de réponse à la récompense altérés.

La dépression peut donc être associée à une activité augmentée du système d'inhibition comportementale et/ou à une diminution du système d'activation comportementale (38)⁴.

Kash et ses collaborateurs ont d'ailleurs évalué l'activité de ces systèmes chez des patients déprimés. Ils ont comparé les scores obtenus aux 2 sous-échelles de l'échelle *Behavioral Inhibition System/Behavioral Activation System* ou échelle BIS/BAS⁵. Le fonctionnement du système d'activation comportementale est retrouvé diminué chez les patients déprimés avec un faible score à la sous échelle BAS. Ce score conduit d'ailleurs à une évolution délétère du trouble dépressif. Une faible activité de ce système pourrait donc être un facteur de risque de persistance de la dépression. La sensibilité du système d'activation

⁴ Il est évident qu'un autre cadre théorique pourrait fournir une autre compréhension de tous ces symptômes (par exemple le modèle helplessness de la dépression qui utilise des modèles de souris soumises à des signaux stressants incontrôlables et qui crée des souris inhibées)

⁵ Cette échelle, créée par Carver et White en 1994, évalue les composantes du système d'activation comportementale (items qui réfèrent des événements punitifs potentiels et questionnent la réponse individuelle à ce type d'événements) et du système d'inhibition comportementale (items évoquant la poursuite de buts appétitifs, la réponse à la récompense, la tendance à rechercher de nouvelles expériences de récompenses et la tendance à agir vite dans le cadre de la poursuite des buts désirés). L'évaluation du système d'activation comportemental se fait donc grâce à 3 parties : la réponse à la récompense, la conduite, et la recherche d'amusement. Cette échelle a une très haute corrélation test-retest (39).

comportementale⁶ est d'ailleurs capable de prédire le devenir d'un état dépressif à 6 mois (intensité, nombre de symptômes, délai de rémission), même après le contrôle de facteurs de mauvais pronostics (nombre de symptômes, chronicité, anxiété comorbide) (41).

La dépression serait associée à une faible activité du système d'activation comportementale. Il pourrait donc être utile comme cadre pour conceptualiser certains mécanismes comportementaux de la dépression et aboutir à une meilleure compréhension étiologique et physiopathologique du trouble dépressif (42).

Par ailleurs, cette étude montre que les systèmes d'inhibition et d'activation comportementale sont des dispositions individuelles stables dans le temps et qui ne varient pas en fonction de l'état clinique, argumentant en faveur d'une caractéristique « trait » de ces systèmes (40). Meelh distingue, dans un article de 1975, un sous-type de dépression principalement caractérisé par une faible capacité hédonique (anhédonie). L'anhédonie est un des 2 symptômes principaux du diagnostic d'EDM du DSM-IV. La capacité hédonique, selon lui, est une disposition individuelle intrinsèque qui se comporte comme un continuum, une dimension, entre des individus qui seraient facilement capables de ressentir des affects positifs d'un côté et ceux qui en seraient incapables (ou en tout cas beaucoup moins capables) de l'autre (anhédonie) (43). Cette description possède des points communs avec la description du système d'activation comportementale comme disposition dimensionnelle individuelle intrinsèque stable conduisant à l'expérimentation d'émotions positives et à une motivation d'approche.

Le système d'activation comportementale et la capacité hédonique pourraient posséder des aspects qui se recouvrent (sensibilité au plaisir et caractéristique « trait »).

La perte de la sensation de plaisir est classiquement étudiée grâce aux tâches de sensibilité à la récompense (une des sous-parties de l'échelle BAS). Les stimuli impliquant une récompense sont ceux vers lesquels l'individu va aller (comportements d'approche vers les

⁶ Évaluée par le questionnaire BIS/BAS de Carver and White (39), chez 67 patients présentant un EDM.

stimuli appétitifs). Les patients déprimés ont une réponse à la récompense diminuée, évaluée via le « biais de récompense »⁷(44). Plus précisément, c'est la possibilité pour les individus déprimés de moduler leur comportement en fonction des informations qui vont vers un renforcement du comportement effectué, qui est altéré. Les individus déprimés n'adopteraient donc pas les comportements dits d'approche qui vont les amener vers un engagement accru dans des activités de plaisir. Leur motivation pour les récompenses futures serait diminuée. Les symptômes dépressifs, notamment l'anhédonie ou le repli sur soi, pourraient persister du fait de cette diminution de sensibilité à la récompense médiée par un défaut d'adaptation comportementale.

La dépression est donc caractérisée par une diminution de l'activité du système d'approche comportementale (ou de la capacité hédonique) et par la diminution de la sensibilité à la récompense. Le système d'activation comportementale et la sensibilité à la récompense recourent des notions communes (de plaisir, de comportements d'approche). L'existence d'une vulnérabilité à la dépression peut se traduire justement par une altération de fonctionnement du système d'activation comportementale ou de la capacité hédonique, dans une idée de continuum variant entre un fonctionnement « normal », un fonctionnement sub-normal (une vulnérabilité) et un fonctionnement « anormal » (un trouble).

C. La mesure de l'asymétrie de l'activité corticale cérébrale grâce à l'EEG et l'approche dimensionnelle (Emotion, Valence, Motivation, Activation, Inhibition)

La dépression, les mesures de l'activité des systèmes d'activation et d'inhibition comportementale, des tendances motivationnelles (à l'approche et au retrait), des affects (ressentis subjectifs) ou des émotions (l'expérience ou l'expression) ont été étudiés à de

⁷ c'est-à-dire la capacité qu'a un individu à aller vers un stimuli pouvant générer une récompense, en fonction des connaissances qu'il a préalablement obtenues au fur et à mesure du déroulement de la tâche

nombreuses reprises, notamment en lien avec des mesures électroencéphalographiques de l'activité corticale.

Le fonctionnement cérébral a intéressé l'équipe de Davidson, qui explique, dans un article de 1989, que les études lésionnelles ont permis de mettre à jour différents types de présentations cliniques en fonction de la localisation de la lésion. Les lésions des régions antérieures gauches en particulier, sont plus susceptibles de créer une symptomatologie dépressive par rapport aux lésions hémisphériques droites. Le cerveau fonctionnerait donc de manière asymétrique avec un rôle pour chaque hémisphère ou pour chaque région cérébrale (frontale, temporale, pariétale ...) (45). Davidson a lui-même conduit de nombreuses expériences faisant le lien entre l'asymétrie hémisphérique, notamment antérieure, les émotions et la motivation, et les comportements que ces 2 dimensions engendrent (l'approche et le retrait), les systèmes d'activation et d'inhibition comportementale et la dépression, ce qui lui a permis de développer une théorie liant ces différentes notions à laquelle nous allons nous intéresser.

La comparaison de l'activité électroencéphalographique droite et gauche permet de rendre compte de l'existence d'une asymétrie d'activité hémisphérique. Spécifiquement, la mesure de l'asymétrie de l'activité de la bande alpha au niveau frontal est considérée comme une mesure psychophysologique de dimensions altérées dans la dépression. Plusieurs études attestent de l'existence d'une corrélation négative entre l'activité corticale et l'activité de la bande alpha. En d'autres termes, plus l'activité cérébrale corticale est élevée (évaluation grâce à l'IRM fonctionnelle), moins l'activité de la bande alpha sera importante (46).

Le calcul de cette asymétrie frontale alpha peut se faire de différentes manières dont 2 sont le plus régulièrement utilisées :

- soit l'utilisation d'une formule de différence en retirant du logarithme népérien de l'activité⁸ alpha cortico-frontale droite, celui de gauche

⁸ Evaluée par la puissance spectrale de densité cf Annexe 1

- soit l'utilisation du ratio de la différence d'activité alpha cortico-frontale droite et gauche sur le total de l'activité alpha cortico-frontale.

Elle fournit une échelle de scores unidimensionnelle.



Figure 3 : Echelle de scores d'asymétrie frontale alpha

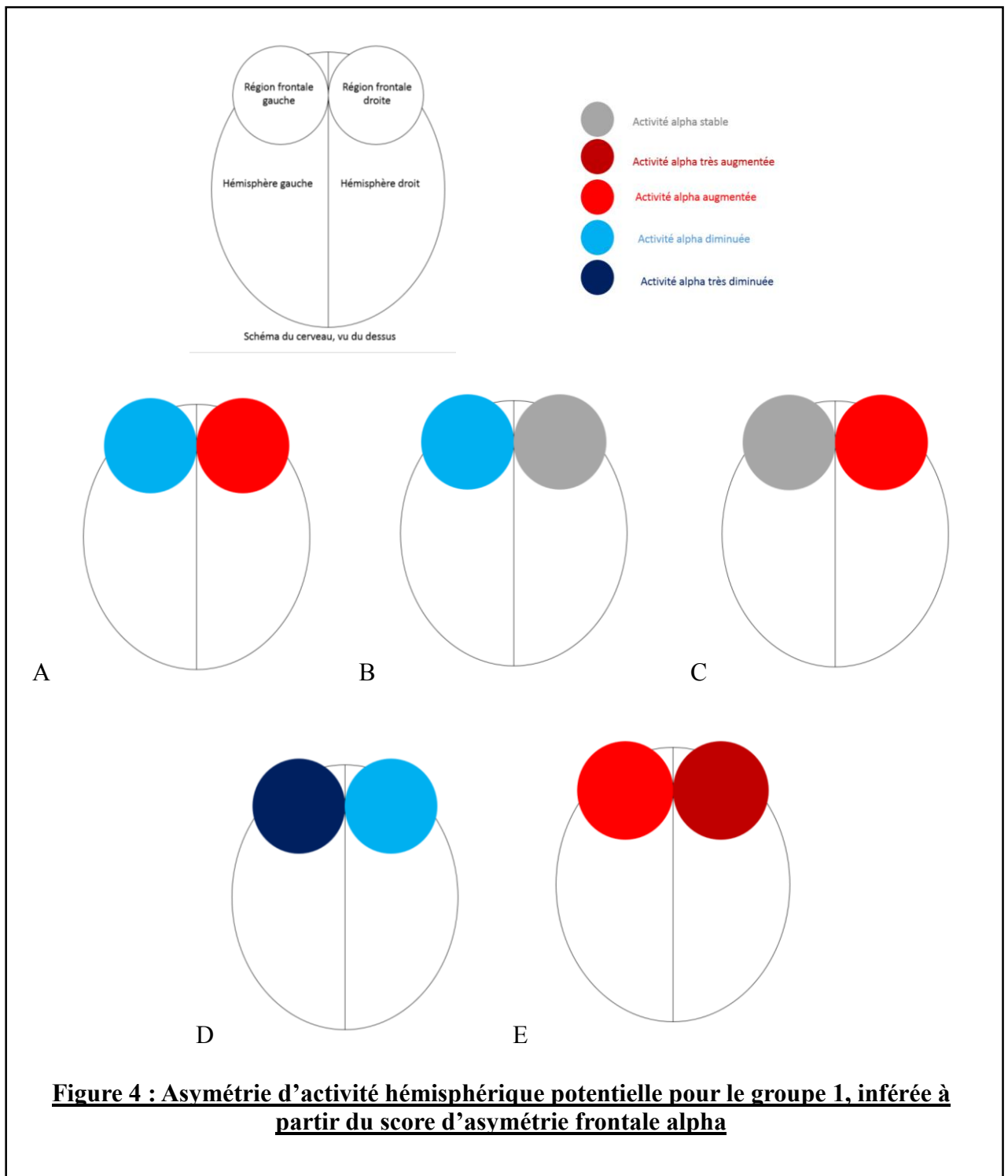
Elle révèle donc l'existence d'une activité asymétrique allant plutôt dans un sens que dans l'autre, sans préjuger de l'origine hémisphérique de cette asymétrie. La comparaison des scores d'asymétrie frontale alpha entre deux groupes permet d'apprécier la direction de l'asymétrie d'activité frontale d'un groupe par rapport à l'autre. Prenons comme exemple un groupe 1 comparé à un groupe 2 avec un score d'asymétrie frontale alpha dans le groupe 1 inférieur au score d'asymétrie frontale alpha dans le groupe 2, on parle alors d'une hypoactivité frontale gauche relative ou d'une hyperactivité droite frontale relative dans le groupe 1 comparé au groupe 2 (il faut garder en tête l'existence d'une relation négative entre l'asymétrie frontale alpha et l'activité corticale frontale) (12), (47).

Cela peut donc signifier, pour le groupe 1 comparé au groupe 2 (Figure 4)

1. Une augmentation de l'activité alpha du lobe frontal droit et une diminution de l'activité alpha dans le lobe frontal gauche (Figure 4, A).
2. Une activité alpha dans le lobe frontal droit stable et une diminution de l'activité alpha du lobe frontal gauche (Figure 4, B).
3. Une augmentation de l'activité alpha du lobe frontal droit et une activité alpha dans le lobe frontal gauche stable (Figure 4, C).

4. Une diminution de l'activité alpha du lobe frontal droit accompagnée d'une diminution plus importante de l'activité alpha dans le lobe frontal gauche (Figure 4, D).

5. Les puissances alpha gauche et droite augmentent mais l'augmentation du côté droit est plus importante que celle du côté gauche (Figure 4, E).



1. La valence émotionnelle et l'asymétrie de l'activité cérébrale corticale à l'EEG

Dans une étude datant de 1985, Davidson étudie la présentation hémisphérique de stimuli affectifs ou neutres (image de visage, exprimant des émotions positives, neutres ou négatives) dans le champ visuel gauche (donc à l'hémisphère droit) ou droit (donc à l'hémisphère gauche) ou central des participants (sains ou déprimés). Il montre que les affects⁹ (positifs ou négatifs) des sujets sains varient en fonction de la latéralité de la présentation, les sujets rapportant en effet plus de joie lors de la présentation des stimuli à l'hémisphère gauche (48). De plus, la mesure de l'asymétrie frontale corticale de la bande alpha, ou asymétrie frontale alpha¹⁰, montre, de manière spécifique, qu'une activité frontale gauche relative plus élevée¹¹ est associée à des niveaux de joie élevés (mesures auto-rapportées) et que le score d'asymétrie frontale alpha compte pour plus de 50 % de la variance de cette émotion positive. En 1992, Tomarken et Davidson utilisent l'échelle PANAS¹² (pour *Positive And Negative Affect Schedule, Watson et Tellegen, 1988*, (49)) pour mesurer les affects positifs et les affects négatifs entre 2 groupes présentant des scores d'asymétrie frontale alpha de repos¹³ extrêmes, soit très haut soit très bas¹⁴ (50). L'hyperactivité frontale corticale gauche relative de repos (score d'asymétrie frontale alpha très bas) était liée aux scores à la sous-échelle des affects positifs et donc aux affects positifs. En revanche, l'asymétrie frontale alpha de repos échouait à prédire les émotions positives associées aux films générant des émotions de ce type dans des groupes

⁹ Le mot « affect » employé dans l'évocation d'une étude se réfère à la cotation subjective de l'émotion ressentie, évaluée par des scores à des échelles d'évaluation.

¹⁰ calculée dans cette étude grâce à la formule suivante : (Puissance de la bande alpha à droite (R pour Right) – Puissance de la bande alpha à gauche (L pour Left))/(Puissance de la bande alpha droite (R) + Puissance de la bande alpha gauche(L)) pour 2 électrodes homologues (F3-F4 par exemple).

¹¹ relative sera employé quand l'activité corticale frontale est supposée par une mesure de l'asymétrie permettant d'obtenir un score d'asymétrie reflétant le fonctionnement des 2 hémisphères cérébraux à la fois, un score donné d'asymétrie, élevé, par exemple, peut signifier qu'il existe soit une hyperactivité frontale corticale gauche, soit une hypoactivité frontale corticale droite soit un mélange des 2

¹² L'échelle PANAS, créée en 1988 par Watson et Clark comprend 2 sous-échelles de 10 items chacune, qui évaluent l'intensité de l'expérience des affects positifs et des affects négatifs. Ces 2 facteurs représentent des états affectifs dimensionnels. Cette échelle a une bonne consistance interne et elle est stable sur une période de 2 mois.

¹³ Asymétrie frontale alpha de repos signifie que les enregistrements électroencéphalographiques ont été effectués sans stimulation, au repos. On pourra aussi employer les termes « basal » ou « de base » à l'identique.

¹⁴ calculée par la différence entre le logarithme népérien de la densité de puissance alpha de l'hémisphère droit (R pour Right) et le logarithme népérien de la densité de puissance alpha de l'hémisphère gauche (L pour Left) entre 2 sites homologues: $\ln R - \ln L$ de la puissance alpha.

présentant des patterns d'activité asymétrique cortico-frontaux extrêmes¹⁵ (51). L'activité frontale corticale droite élevée relative (scores d'asymétrie frontale alpha très haut) de repos n'était en revanche pas associée aux mesures d'affects (50). Cependant, elle était associée aux affects négatifs générés par un stimulus correspondant (visionnage de films générant des émotions négatives (dégoût)) (51). Wheeler et coll, en 1993, réitèrent quasiment la même expérience que Tomarken (utilisation de films censés générer des émotions positives ou des émotions négatives et mesure des affects) et montrent que l'activité frontale corticale gauche relative basale plus élevée conduit à plus d'affects positifs en réponse à des films générant des émotions positives (ce que ne retrouve pas Tomarken) alors que l'activité frontale corticale droite relative basale plus élevée est associée à plus d'émotions négatives aux films générant des émotions de ce type¹⁶ (52). La présence de plus d'affects positifs en réponse aux films générant des affects positifs est due à l'activation frontale de l'hémisphère gauche augmentée et à l'activation frontale de l'hémisphère droit diminuée. En revanche, l'augmentation d'affects négatifs lors du stimulus (films générant des affects négatifs) n'est due qu'à l'activation frontale de l'hémisphère droit seule¹⁷.

L'asymétrie frontale corticale de repos semble donc liée à la valence émotionnelle avec l'activité corticale frontale gauche associée à la valence émotionnelle positive (48), (50), (52) et l'activité corticale frontale droite basale associée à la valence émotionnelle négative (51), (52).

Une autre étude, menée par Fox et Davidson sur 2 groupes d'enfants âgés de 10 mois, montre une activité frontale corticale gauche relative plus importante en réponse à des stimuli élicitant des émotions positives (les stimuli sont des films présentant une actrice qui rit ou qui pleure). Les émotions positives générées sont bien retrouvées liées à l'hyperactivité

¹⁵ Les scores obtenus sont comparés avec les scores d'asymétrie frontale alpha calculés par la $\ln R - \ln L$

¹⁶ *Idem*

¹⁷ Ils analysent ici l'implication de l'activité corticale de chaque hémisphère frontale en réponse à un stimulus, l'utilisation d'un score d'asymétrie ne permet pas d'analyser la contribution de chaque hémisphère au pattern d'activité retrouvé

frontale corticale gauche ¹⁸ (53). Ce pattern d'activité frontale corticale électroencéphalographique gauche relative plus élevée est aussi retrouvé lors de l'expression d'émotions positives d'émotion de joie chez l'adulte (54) et l'enfant (55). Chez l'enfant, les auteurs évaluent l'asymétrie de l'activité cortico-frontale lors de l'expression du « sourire de Duchenne » ¹⁹. L'autre type de sourire, était associé à une activité corticale frontale électroencéphalographique droite plus élevée ²⁰ (57). L'analyse d'autres expressions émotionnelles faciales à valence négative cette fois, toujours chez des enfants de 10 mois, montrent que la colère et la tristesse accompagnées de pleurs sont associées à une activité frontale corticale droite plus élevée (57). Les expressions à valence négative exprimées par des adultes telles que la tristesse ou la peur s'associent aussi à une activité frontale corticale droite plus élevée (58).

L'évaluation émotionnelle passe cette fois par l'étude des expressions faciales émotionnelles et non plus par l'évaluation subjective du ressenti émotionnel. L'enregistrement EEG dans ce contexte n'est donc pas dit " de base " ou " de repos " car il est effectué pendant l'expérience d'un état émotionnel (impliquant l'expression faciale d'émotion) et non au repos, sans stimulation. Cette notion du contexte de l'enregistrement EEG a un rôle dans la conceptualisation de la mesure de l'asymétrie frontale alpha. En effet, si la mesure de l'activité frontale alpha enregistrée au repos, en dehors d'une stimulation, est capable de prédire un vécu affectif en réponse à un stimulus, elle est donc susceptible de refléter une caractéristique « trait » de la personnalité d'un individu. Alors que les mesures de l'activité frontale alpha enregistrée lors de la présentation d'un stimulus représentent plutôt des caractéristiques « état » de la personnalité d'un individu.

¹⁸ Les analyses statistiques utilisent les scores d'asymétrie (même ratio que précédemment) issus des EEG enregistrés pendant le visionnage des films, comparés entre les 2 conditions, pour les régions frontales ((F4-F3)/(F4+F3)) et pariétales et la comparaison de l'activité corticale des hémisphères droit et gauche au sein d'une même émotion (53).

¹⁹ Les auteurs évaluent en particulier 2 types de sourire pour rendre compte de l'émotion « joie ». Le sourire de Duchenne est un sourire qui met en jeu 2 groupes musculaires, les muscles zygomatiques et le muscle orbiculaire de l'œil. Il est considéré comme un « vrai » sourire dans le sens où il est corrélé à l'expérience de plus d'émotions positives. En comparaison, le « faux » sourire, qui ne contracte que les muscles zygomatiques, est lui corrélé à l'expérience de moins d'affects positifs (56).

²⁰ Les analyses statistiques comparent le fonctionnement hémisphérique (droit/gauche) régional (frontal/pariétal) en fonction de conditions émotionnelles différentes (joie/tristesse/colère ...).

L'asymétrie frontale corticale (c'est-à-dire lors de l'expression ou l'expérience d'émotions) est donc aussi retrouvée liée à l'expression/expérience émotionnelle, avec l'activité frontale corticale gauche associée à une expérience ou une expression émotionnelle positive (53), (55), (58) et l'activité frontale corticale droite associée à une expression/expérience émotionnelle négative (55), (58) et ce, dès le plus jeune âge.

Ces premiers résultats soulignent le rôle important qu'occupe l'asymétrie d'activité frontale cérébrale alpha dans l'émotion (les expériences/expressions émotionnelles, et les affects). L'asymétrie frontale alpha semble donc liée à la valence émotionnelle. Notamment, l'activité frontale corticale gauche serait liée aux affects et aux émotions, dits positifs (48), (53), (57), (50), (52) alors que l'activité frontale corticale droite serait, elle, plutôt liée aux affects et aux émotions dits négatifs (55), (51), (52).

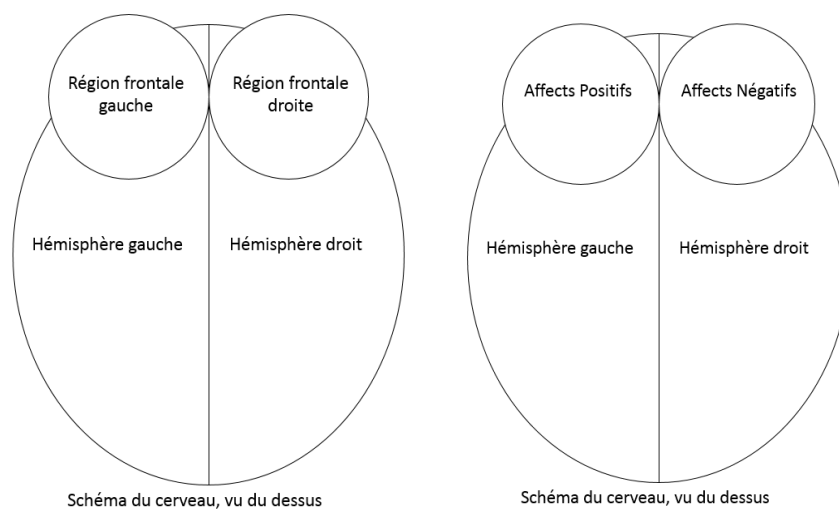


Figure 5 : Schéma de l'implication hémisphérique frontale supposée dans la valence émotionnelle

Score d'asymétrie frontale alpha dans le groupe 1 < Score d'asymétrie frontale alpha dans le groupe 2
Moins d'affects positifs, plus d'affects négatifs Plus d'affects positifs, moins d'affects négatifs

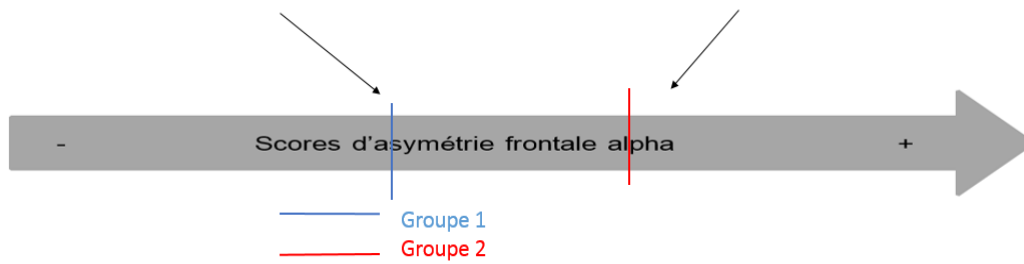


Figure 6 : Schéma explicatif du lien entre l'asymétrie frontale alpha et la valence émotionnelle

2. Les tendances motivationnelles liées aux émotions et l'asymétrie d'activité frontale corticale à l'EEG

Si l'on reprend l'étude de Fox et Davidson en 1988 effectuée chez des enfants âgés de 10 mois, l'expression faciale d'émotions à valence négative, comme la tristesse ou la colère, sans pleurs ou avec pleurs, apporte des patterns d'activité frontale corticale opposés. En effet, la tristesse ou la colère, non accompagnées de pleurs, sont associées à une hyperactivité frontale corticale gauche alors que les expressions faciales de tristesse et de colère accompagnées de pleurs montraient, eux, une hyperactivité cortico-frontale droite. Le même pattern d'activité frontale corticale relative du côté gauche est retrouvé lors de l'expression faciale de colère dans un groupe d'adultes (58). Les émotions à valence négative (la colère, la tristesse) apportent donc une certaine ambiguïté concernant le rôle de " reflet de la valence émotionnelle " que l'on pourrait attribuer à cette asymétrie d'activité cortico-frontale. Comprendre le rapport que ces émotions entretiennent avec l'asymétrie d'activité corticale frontale uniquement par leur valence semble donc complexe. Quelle dimension fondamentale de l'émotion reflète donc l'asymétrie frontale alpha ? Il semble qu'elle ne reflète pas seulement la valence émotionnelle au vu de ces résultats.

En effet, ces patterns d'activité hémisphérique cortico-frontale en présence d'émotions à valence négative peuvent être compris par le prisme des tendances motivationnelles d'approche ou de retrait des émotions (45), (55), (59). Et ces 2 émotions (la tristesse et la colère) pourraient chacune recouvrir les 2 tendances motivationnelles (60). Les patterns d'activation asymétrique lors de l'expérience sus-citée ont d'ailleurs été retrouvés lors d'un paradigme qui évaluait les tendances motivationnelles d'approche (approche de la mère vers l'enfant, séparation de la mère et de l'enfant) et de retrait (approche d'un étranger vers l'enfant, séparation de la mère et de l'enfant), aussi bien que l'expression émotionnelle faciale. Dans ce cadre théorique, apporté par Davidson et son équipe, l'approche d'une personne non familière (l'étranger) créerait des émotions liées à des tendances motivationnelles de retrait (colère et tristesse avec pleurs ou « faux » sourire) qui s'accompagneraient d'une activité frontale droite plus importante. Les émotions positives liées à l'approche de la mère (comme la joie) se reflèteraient par une asymétrie d'activité antérieure gauche plus grande car elles motivent une tendance d'approche chez l'enfant (55).

L'activation frontale corticale gauche lors des émotions de tristesse et de colère sans pleurs (même pattern que celui associée aux affects positifs liés à l'approche de la mère) pourrait refléter la tendance motivationnelle d'approche de ces émotions pourtant à valence négative, provoquées dans un contexte spécifique²¹. L'exploration de la motivation d'approche d'une émotion négative permet de cibler l'association entre l'asymétrie frontale alpha et les tendances motivationnelles (d'approche ou de retrait) en s'affranchissant de la valence émotionnelle. L'asymétrie frontale alpha basale a d'ailleurs été corrélée positivement à la colère (61), (60), (62), c'est-à-dire que des sentiments de colère étaient associés à une hyperactivation frontale corticale gauche et à une hypoactivation frontale corticale droite (dans la région médiane particulièrement) (60), (62). Ces associations sont valables aussi bien pour la mesure

²¹ Ces patterns concernant la colère étaient retrouvés pour des EEG enregistrés pendant l'expérience/expression émotionnelle et non au repos, donc étaient des mesures susceptibles de représenter un « état » émotionnel.

de l'asymétrie frontale alpha de repos (reflétant des traits de disposition à la colère) (61), (60) que pour l'expérience émotionnelle de la colère, provoquée expérimentalement (reflétant un état émotionnel) (62), (55). La capacité de contrôle de la colère est, elle, corrélée à une activité frontale corticale droite relative supérieure (61).

La colère est donc bien une émotion à valence négative, mais liée à l'approche, dans le modèle de l'asymétrie frontale alpha indexant les tendances motivationnelles d'approche et de retrait.

Ce modèle de l'asymétrie frontale corticale alpha reflétant la motivation d'approche ou de retrait s'applique aussi aux différents patterns d'activité corticale frontale asymétrique retrouvés. Quand on se penche sur les patterns d'activité corticale frontale asymétrique associés aux émotions positives, on repère plusieurs preuves en faveur d'une association entre l'hyperactivité frontale corticale gauche relative ou non et les affects ou l'expérience/expression positifs liées à l'approche (48), (53), (55), (50), (52). Comme déjà expliqué, les émotions positives sont susceptibles de conduire à une tendance motivationnelle capable de générer un comportement dont le but sera de réduire la distance entre les organismes et la source de stimulation positive, appétitive, comme typiquement les stimuli impliquant une récompense. Les émotions positives possèdent donc une dimension d'approche (50), (63). Cependant, certaines preuves ne retrouvent pas ce pattern d'activation corticale frontale gauche associé aux émotions positives (51), (60), (61), (64). En effet, il semble que générer une tendance motivationnelle d'approche liée à des émotions positives soit difficile car la tendance motivationnelle d'approche n'est pas toujours présente lors de l'expérience de ce type d'émotion. Dans l'étude de Tomarken en 1990 par exemple, l'asymétrie frontale alpha échoue à prédire les affects positifs générés probablement car leur composante motivationnelle d'approche est trop faible (63), alors que les émotions négatives suscitées par les stimuli proposés (films, approche d'un étranger) et qui impliquent une activation frontale corticale droite possèderaient, elles, une tendance de retrait (63). En effet, les émotions négatives peuvent

motiver des tendances comportementales augmentant la distance entre le sujet et la source du stimulus aversif, et donc un retrait. Le dégoût et la peur sont des émotions négatives typiques qui conduisent au retrait (55), (51), (52).

L'asymétrie frontale alpha, en faveur d'une activité gauche ou droite relative plus élevée, est susceptible de refléter les tendances motivationnelles d'approche et de retrait plus que la valence émotionnelle. L'asymétrie frontale alpha n'est d'ailleurs pas toujours retrouvée corrélée aux affects positifs ou négatifs (scores aux sous-échelles d'affects positifs ou négatifs à l'échelle PANAS) (64), (60), (61). Tous ces arguments indiquent que l'asymétrie frontale alpha est un index des tendances motivationnelles des émotions²² (61). Ces tendances motivationnelles (d'approche ou de retrait) délimiteraient donc le type d'émotion, positif ou négatif, qui serait associé à l'activité asymétrique cortico-frontale alpha. Il faut bien sûr garder en tête que toutes les formes d'affects positifs n'incluent pas une composante d'approche (51) et que toutes les formes d'affects négatifs n'incluent pas non plus une composante de retrait, comme nous l'avons vu avec la colère et la tristesse (55), (60), (61). Seule une forme particulière des affects positifs possède une dimension d'approche (51), (59).

L'asymétrie frontale alpha serait donc le reflet de la " force " (ou de l'intensité) de la motivation des émotions.

Cette association entre l'asymétrie de l'activité hémisphérique frontale et les émotions liées à des tendances motivationnelles est déjà présente chez des nouveau-nés, âgés de 2-3 jours. Lors d'une expérience où ils sont amenés à goûter 3 solutions aux goûts différents (sucré, acide, neutre), ils ont des expressions faciales de dégoût, qui est une émotion liée au retrait, plus longues pour les solutions acide et neutre que pour la solution sucrée (65). Comme attendu selon le paradigme de l'asymétrie frontale alpha qui reflète la tendance motivationnelle de l'émotion, la solution sucrée est associée une hyperactivité frontale relative (et pariétale) de

²² Dans un but de clarté, les termes employés pour évoquer cette dimension émotionnelle (la motivation) seront « émotion liée à l'approche » et « émotion liée au retrait ».

l'hémisphère gauche (approche) alors que la solution neutre est associée à une hyperactivité frontale relative de l'hémisphère droit (retrait). Il en est de même lors de l'étude de l'asymétrie frontale alpha dans une population non clinique pendant l'expression faciale d'émotions liées à l'approche (joie et colère), où l'activité frontale corticale gauche est retrouvée augmentée et l'activité corticale frontale droite est retrouvée diminuée. La même étude pendant l'expression d'émotions liées au retrait (peur, dégoût et tristesse) a montré un pattern d'activité inverse, soit une activité frontale corticale gauche diminuée et une activité corticale frontale droite augmentée. L'activité corticale frontale gauche relative était d'ailleurs plus basse pendant l'expression d'émotions liée au retrait comparée à l'expression d'émotion d'approche, notamment aux sites frontaux médian et latéral (66).

L'asymétrie hémisphérique d'activité frontale reflète les tendances motivationnelles d'approche et de retrait de manière très précoce, avec l'activité hémisphérique frontale gauche liée à la motivation d'approche et l'activité hémisphérique frontale droite liée au retrait (65).

Ces patterns d'activité asymétrique frontale corticale reflétant les tendances motivationnelles des émotions, se retrouvent soit du côté droit en réponse à des stimuli élicitant des émotions négatives liées au retrait (comme le dégoût ou la peur) (51), (52), (65), (55), soit du côté gauche en réponse à des stimuli générant des émotions liées à l'approche, à valence positive (53), (55), (52), (50) ou négative (55), (61), (60), (62). Plusieurs résultats sont en accord avec la théorie de l'asymétrie frontale alpha du côté gauche comme index d'une dimension comportementale fondamentale de la motivation d'approche (64), (67) et de l'émotion (67).

Score d'asymétrie frontale alpha dans le groupe 1 < Score d'asymétrie frontale alpha dans le groupe 2	
Motivation d'approche diminuée	Motivation d'approche augmentée
Motivation de retrait augmentée	Motivation de retrait diminuée
Emotions liées à la motivation de retrait (dégoût ...)	Emotions liées à la motivation d'approche (joie, colère)

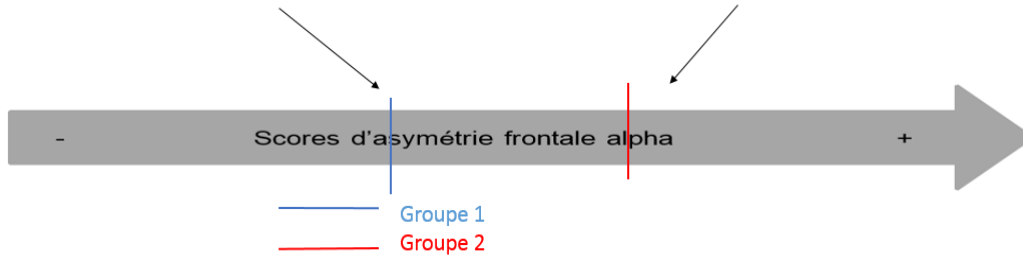


Figure 7 : Schéma explicatif du lien entre l'asymétrie frontale alpha et les tendances motivationnelles liées aux émotions

Davidson propose alors que 2 systèmes (liés à 2 circuits neuronaux différents) permettraient la médiation des émotions et de la motivation qui leur est liée. Le système d'approche faciliterait les tendances comportementales et le mouvement vers un but désiré. Il générerait des affects positifs liés à l'approche (enthousiasme, fierté ...). Le second système, celui du retrait, faciliterait le retrait de l'organisme du stimulus aversif. Il générerait des affects négatifs liés au retrait. La peur et le dégoût, par exemple, vont augmenter la distance entre l'organisme et la source. Ce sont des émotions liées au retrait (68).

3. Le système d'inhibition comportementale, le système d'activation comportementale et l'asymétrie d'activité frontale corticale à l'EEG

L'intérêt d'observer le lien entre l'asymétrie d'activité corticale frontale hémisphérique et les systèmes d'activation et d'inhibition comportementale vient des similitudes entre les théories de J. Gray et la théorie motivationnelle proposée par Davidson.

L'asymétrie frontale alpha caractérisée par une activation corticale gauche relative de repos plus élevée notamment au niveau du site frontal médian F3-F4 est associée à des scores plus hauts à la sous-échelle BAS du questionnaire BIS/BAS (64), (67), (69), (41). L'étude de

la contribution hémisphérique à ces patterns d'activation frontale corticale de repos montre que l'activité frontale corticale gauche relative plus élevée liée au système d'activation comportementale est due à une diminution de l'activité corticale frontale de l'hémisphère droit et non à une augmentation de l'activité corticale frontale de l'hémisphère gauche (69). L'asymétrie frontale alpha au site frontal médian (F3-F4) prédit spécifiquement l'activité du système d'activation comportementale et compte pour 19,6 % de sa variance (27).

En ce qui concerne l'association entre l'asymétrie frontale corticale de repos et les scores à la sous-échelle BIS de l'échelle BIS/BAS, les résultats sont plus nuancés. Selon Sutton, une activation corticale droite relative de repos plus élevée est associée à des scores à la sous-échelle BIS plus hauts, sur le site médian F3-F4 (64), (70), mais aucune association n'est retrouvée entre le système d'inhibition comportementale et l'asymétrie frontale alpha de repos chez Harmon-Jones (67), (70).

L'asymétrie frontale alpha de repos pourrait donc refléter l'intensité d'activité des système d'activation et d'inhibition comportementale de J. Gray (évaluée par les scores à l'échelle BIS/BAS) et spécifiquement l'intensité d'activité du système d'activation comportementale pour l'activité frontale corticale gauche relative de repos plus élevée et, de manière plus controversée, l'intensité d'activité du système d'inhibition comportementale pour l'activité corticale frontale droite relative de repos plus élevée. De plus, les systèmes d'activation et d'inhibition comportementale sont associés à la valence émotionnelle dans le sens d'une corrélation entre le système d'activation comportementale et les affects positifs (67) et entre le système d'inhibition comportementale et les affects négatifs (67).

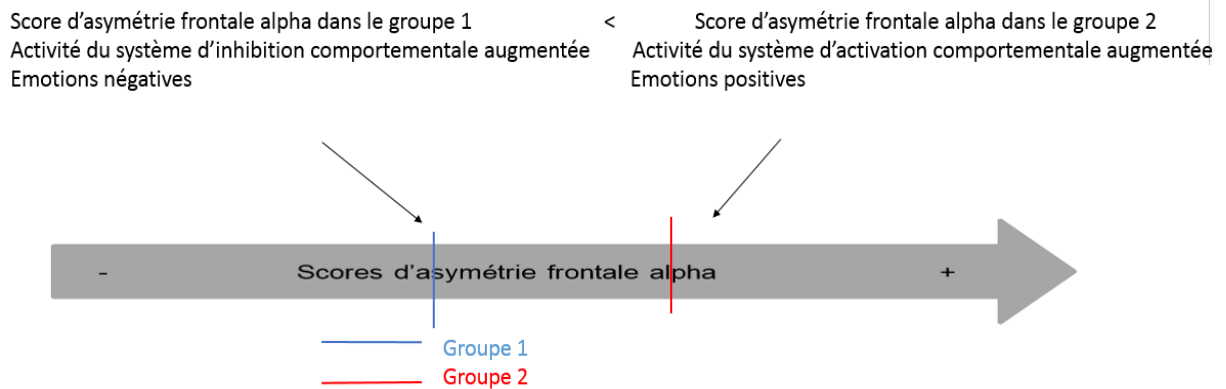


Figure 8 : Schéma explicatif du lien entre l'asymétrie frontale alpha et les systèmes d'activation et d'inhibition comportementale

D'autres résultats retrouvent qu'un score à la sous-échelle BAS élevé est corrélé non pas à une activité frontale alpha supérieure du côté gauche et donc à la motivation d'approche (64), (67) mais à une élévation de l'activité corticale antérieure bilatérale (61), (71).

4. Synthèse : activité corticale frontale asymétrique à l'EEG, valence émotionnelle, motivation, système d'activation comportementale et système d'inhibition comportementale

L'activité hémisphérique antérieure gauche relative est liée à l'activité du système d'activation comportementale (64), (67) et donc à la motivation d'approche (53), (55), (52), (50), et aux émotions, positives (53), (55), (52), (50), (67), (72) ou négatives (55), (61), (71) liées à cette motivation. L'activité hémisphérique antérieure droite relative est liée (64) ou non (61) à l'activité du système d'inhibition comportementale, à la motivation de retrait (51), (52), (65), (55), (61) et aux affects négatifs (51), (52), (57), (55), (67), (61) liés à cette motivation (72). Cependant, certains résultats ne rapportent pas de lien entre l'asymétrie frontale alpha et les affects (64), (60), (62)²³.

²³ concernant les scores à la PANAS

Les résultats sont donc en accord avec le modèle motivationnel d'approche et de retrait de l'asymétrie d'activité frontale corticale antérieure avec une relation positive entre une activité corticale frontale gauche relative plus grande et la motivation d'approche, et une relation positive entre l'activation frontale corticale droite relative et le retrait. Ils corroborent le fait que la direction motivationnelle est davantage liée à cette asymétrie antérieure qu'à la valence émotionnelle (61). Les émotions positives et négatives sont d'ailleurs beaucoup moins capables de prédire l'asymétrie frontale alpha de repos que ne le font les systèmes d'activation et d'inhibition comportementale (64). Cependant, d'autres résultats montrent que c'est l'activité antérieure bilatérale totale qui est liée à l'activité du système d'activation comportementale (61), (71). La clarification de la relation de l'activité frontale alpha avec la valence affective, la motivation et les systèmes d'activation et d'inhibition comportementale a été discutée dans différents articles (60), (59), (61), (71). Les théories de Davidson (motivation d'approche et de retrait) et de Gray (systèmes d'activation et d'inhibition comportementale) possèdent certaines similarités évidentes (classer les comportements d'un organisme en fonction de la nature (émotionnelle/motivationnelle) du stimulus) (50), (45) mais leurs différences permettent de résoudre les paradoxes des résultats.

Le système d'activation comportementale, théorisé par Gray, et le système d'approche de Davidson sont tous les 2 conceptualisés comme générant des comportements d'approche, et l'on comprend bien, alors, qu'ils soient associés au même type de pattern d'activation corticale frontale relative élevé du côté gauche (64), (67), (69). Ces 2 systèmes se recouvrent, à la fois dans leur mise en jeu fonctionnelle et dans leur pattern d'asymétrie frontale alpha (69), (67), (64), (28), (29). Ils permettent de lier l'asymétrie frontale alpha, les émotions et le comportement. Ils pourraient aussi apporter des informations sur la physiopathologie de ces dimensions (69).

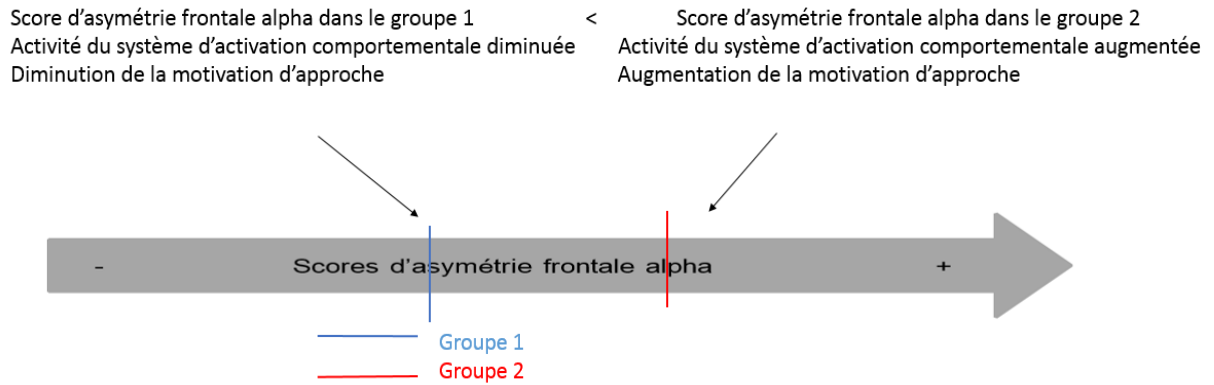


Figure 9 : Schéma explicatif liant l'asymétrie frontale alpha, le système d'activation comportementale de J.Gray et le système d'approche de Davidson

En revanche, les patterns d'activité frontale corticale diffèrent en ce qui concerne l'association du système d'activation corticale avec l'activité antérieure corticale totale de repos (donc gauche et droite) (61), (71) ou avec l'activité frontale corticale gauche spécifiquement (64), (67). Le système d'activation comportementale recouvrirait donc soit à la fois le système d'approche et le système de retrait conceptualisé par Davidson (59) soit uniquement le système d'approche (64), (67). La théorie de Gray ne contredit pas l'association entre l'activité du système d'activation comportementale et l'activité corticale frontale droite (61), (71) et donc le lien entre le système d'activité comportementale et la motivation de retrait. En effet, le système d'activation comportementale médie aussi des comportements de retrait dits actifs qui impliquent la recherche d'un lieu sûr en réponse à un stimulus punitif. Le lieu sûr est alors assimilé à une récompense ou à l'absence de punition attendue (d'où l'implication du système d'activation comportementale), et des sentiments de soulagement sont alors générés (61).

Le système d'activation comportementale est donc lié à la motivation, sans préjuger de la direction de celle-ci (71). L'asymétrie frontale alpha et le système d'activation comportementale recouvrent donc une dimension commune en lien avec la motivation et l'émotion (60), (62).

Le lien entre l'asymétrie frontale alpha et le système d'inhibition comportementale est

aussi controversé avec des études aux résultats contradictoires, l'asymétrie frontale alpha de repos est tantôt liée au système d'inhibition comportementale (64), tantôt non (69), (61), (71), (67). Pourquoi ces différents patterns sont-ils retrouvés ? Le système d'inhibition comportementale de Gray et le système de retrait de Davidson (59) diffèrent dans leur conception. Le système de retrait de Davidson médie des comportements de retrait actif, comme nous l'avons vu, alors que le système d'inhibition comportementale de Gray conduit à une inhibition des comportements avec une augmentation de l'attention et de l'éveil, qui engendre ou non des conduites de retrait (69), (28), (29). Le résultat d'un lien entre le système d'inhibition comportementale et l'activité corticale frontale droite relative plus élevée (64) pourrait s'expliquer par l'existence d'une association de l'asymétrie frontale alpha à certaines fonctions de système d'inhibition comportementale, activées dans certaines situations seulement (69).

Le système d'approche et de retrait de motivation de Davidson ne recouvre donc pas complètement les systèmes d'activation et d'inhibition comportementale de Gray (67). Il faut garder en tête que les comportements de retrait impliquent tous les systèmes pensés par Gray, le système d'inhibition comportementale (stimuli contradictoires), le système d'activation comportementale (absence de punition) et le système fight/flight/freeze (peur), en fonction de la nature du stimulus et du comportement, lié à l'émotion et à la motivation, qu'il crée (67).

Au total, le trait asymétrie frontale alpha peut être conceptualisé comme un index des tendances motivationnelles d'approche et de retrait liées aux émotions gouvernées par l'activité du système d'activation comportementale (61), (69).

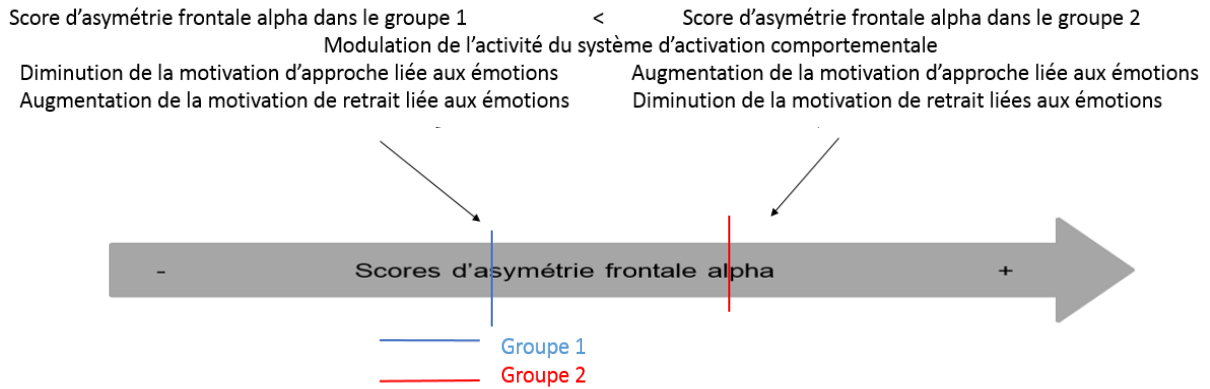


Figure 10 : Schéma explicatif des liens entre l'asymétrie frontale alpha, le système d'activation comportementale de J.Gray et les systèmes motivationnels d'approche et de retrait liés aux émotions de Davidson

D. L'asymétrie d'activité corticale frontale de la bande alpha comme marqueur de vulnérabilité

Comme nous l'avons vu, l'asymétrie frontale alpha est associée dans plusieurs études aux émotions et à la motivation. Peut-elle être un marqueur de ces paramètres ? L'asymétrie frontale alpha de repos peut-elle renseigner sur les émotions et les tendances motivationnelles qu'un individu présente ou est susceptible de présenter ? Si c'est le cas, l'asymétrie frontale alpha marque-t-elle une disposition, des traits de personnalité liés aux émotions ou reflète-t-elle l'état émotionnel en cours ?

1. Asymétrie frontale alpha de repos, marqueur du « style affectif » dispositionnel, « comme un trait » (59), (68)

(a) L'asymétrie frontale alpha de repos

Deux études abordent cette question, l'étude de Tomarken en 1990 (51) et celle de Wheeler en 1993 (52), qui cherchent à évaluer si l'asymétrie frontale alpha²⁴ de repos chez des participants sains est capable de prédire la survenue d'émotions liées à la motivation dans des

²⁴ log R-log L de la densité de puissance alpha entre 2 électrodes homologues

situations générant des émotions positives ou négatives²⁵. Les 2 études répondent positivement à cette interrogation et montrent de manière statistiquement significative que le score d'asymétrie frontale alpha de repos au site frontal médian F3-F4 prédit effectivement la réponse émotionnelle. Plus précisément, il prédit l'intensité des affects négatifs générés, le score du biais affectif ²⁶ (51), (52) ainsi que l'intensité des affects positifs générés (52). L'activité frontale de l'hémisphère gauche augmentée et la diminution de l'activité frontale de l'hémisphère droit prédisent toutes deux la présence de plus d'affects positifs en réponse aux films générant des affects positifs (52). L'activation frontale de l'hémisphère droit seule prédit l'augmentation d'affects négatifs lors du stimulus (films générant des affects négatifs)²⁷ (52). Ces résultats restent significatifs même après que la variance basale individuelle de l'humeur²⁸ ait été retirée de l'analyse statistique (52), (51).

Ces premiers résultats permettent donc de penser que l'asymétrie frontale alpha de repos est indépendante de l'état émotionnel en cours (67), (52), (51) et qu'elle est capable de prédire les états émotionnels.

De plus, la réactivité émotionnelle générale ²⁹ n'est pas reflétée par l'asymétrie frontale alpha de repos. En revanche, le biais affectif est prédit de manière significative par la diminution de l'activité frontale corticale droite et par l'augmentation de l'activité frontale corticale gauche (52). Cette association est en accord avec le fait que l'asymétrie frontale alpha basale reflète la différence d'activation relative entre 2 régions cérébrales, prédites comme étant impliquées dans les émotions positives liées à l'approche et négatives liées au retrait.

²⁵ Les films visionnés ont été créés dans le but de permettre l'expérience d'émotions positives liée à l'approche ou négatives liée au retrait (peur, dégoût) et montrés à 2 cohortes de participants sains.

²⁶ Biais affectif = Réactivité émotionnelle liée à la valence = Différence entre les affects positifs et négatifs

²⁷ La densité de puissance alpha frontale gauche n'était en effet pas associée aux affects négatifs.

²⁸ celle, subjective, ressentie par les participants au moment de l'enregistrement électroencéphalographique, mesurée grâce à des auto-questionnaires

²⁹ La réactivité émotionnelle est la somme des scores retrouvés pour les affects positifs et négatifs

Elle pourrait être le marqueur de la “balance affective individuelle”, le marqueur des tendances individuelles à avoir des émotions positives ou négatives en réponse à des stimuli correspondant (59).

Les sujets sains montrent des différences individuelles importantes de magnitude et de « direction » des scores d’asymétrie frontale alpha au repos³⁰. Certains sujets montrent des scores d’asymétrie frontale alpha de repos très positifs et donc une activation électroencéphalographique frontale corticale gauche et d’autres sujets ont des scores d’asymétrie de repos très négatifs avec une activation électroencéphalographique frontale corticale droite. Ces différences de direction basale restent stables, même pendant les expériences induisant une modification des états émotionnels. Elles peuvent être considérées comme des activités dites toniques, reflétant le “tonus basal” de l’asymétrie frontale alpha. Les modifications de patterns d’activité corticale frontale électroencéphalographique qui surviennent lors d’états émotionnels générés par des stimuli correspondant se superposent avec les différences individuelles basales d’asymétrie frontale alpha toniques. Ces modifications des patterns de base peuvent être dits phasiques (72), (68), (52), (73).

(b) Stabilité de la mesure de l’activité frontale alpha de repos

Plusieurs études apportent des preuves de la stabilité de l’asymétrie frontale alpha basale au cours du temps, dans des groupes d’âges différents (enfants et adultes) (47).

En 1992, Tomarken enregistre à 2 reprises l’activité électrique cérébrale de 85 sujets sains avec un intervalle de 3 semaines entre les 2 mesures. La mesure électrophysiologique de l’asymétrie frontale alpha de repos montre une excellente consistance interne (valeurs du coefficient alpha toutes supérieures à 0.85). La fiabilité test-retest allait de 0.65 à 0.75 en fonction des sites du scalp. L’asymétrie frontale alpha basale est donc une mesure présentant

³⁰ Log R – Log L de la puissance alpha aux sites homologues

une fiabilité acceptable sur un intervalle de 3 semaines chez des adultes sains (50). En 2006, Vuga confirme ce résultat avec des intervalles de mesures des EEG allant de 1 à 3 ans, montrant une stabilité modérée à élevée sur le long terme, dans une population non clinique³¹ (74). De même, cette mesure électrophysiologique est aussi retrouvée stable dans une population d'enfants. L'asymétrie frontale alpha est stable dans le temps chez des enfants âgés de 14 à 83 mois, avec des EEG effectués sur une période de 69 mois³² (75).

L'asymétrie frontale alpha de repos est donc susceptible d'être considérée comme un index « trait » et est le reflet de différences individuelles stables capables de prédire les variations d' « état » émotionnel. Les différences individuelles du niveau d'activation tonique du système d'approche, par exemple, peuvent altérer la propension individuelle à expérimenter des affects positifs liées à l'approche (59).

(c) *Le modèle stress-diathèse*

Davidson utilise le modèle stress-diathèse³³ pour rendre compte de tous ces résultats. La diathèse, c'est le pattern d'asymétrie frontale alpha de repos de l'individu. Le stress renvoie à n'importe quel facteur émotionnel rencontré. Selon ce modèle, l'asymétrie frontale alpha de repos serait une mesure biologique de ce que Davidson appelle le « style affectif » individuel, un index de prédisposition individuelle de réponse affective à différents types de stimuli (50). Le « style affectif » renvoie à la variabilité entre les individus d'intensité et de qualité de l'humeur dispositionnelle et des réactions émotionnelles face à un même événement (72). Les individus possèdent donc une prédisposition à répondre aux émotions (« style affectif ») par l'approche ou par le retrait, dans de nombreux contextes, et cette prédisposition est « accessible » par la mesure de l'asymétrie frontale alpha (72), (59). Selon les résultats des

³¹ La fiabilité test-retest allait de 0,49 à 0,58.

³² Corrélations entre les mesures effectuées à 14 et 83 mois : 0,638, $p < 0,0004$

³³ Du grec « diathesis », prédisposition d'une personne à une affection déterminée (Signification éditée en 1986 par l'Académie Française)

études que nous avons évoquées, les sujets avec une activation frontale gauche tonique forte devraient montrer des émotions positives intenses liées à l'approche et des émotions négatives moins intenses liées au retrait, en réponse à des stimuli émotionnels correspondant. Les sujets avec une activation frontale droite tonique forte auraient des réponses émotionnelles opposées. Ces différences individuelles stables d'activation asymétrique antérieure basale pourraient être des marqueurs « trait » de vulnérabilité individuelle à des facteurs environnementaux plus ou moins stressants, ou seraient le reflet de la propension d'un individu à expérimenter des réponses émotionnelles plus ou moins intenses, positives ou négatives³⁴ (59), (45), (70). Mais il faut noter qu'un pattern d'asymétrie d'activité frontale corticale spécifique n'est ni nécessaire, ni suffisant pour créer une émotion particulière comme les résultats scientifiques l'indiquent.

Le mécanisme sous-tendant cette vulnérabilité est inconnu. Plusieurs hypothèses ont été proposées et nous allons les citer brièvement. Tout d'abord, les différences individuelles d'asymétrie frontale alpha de repos pourraient signifier des différences individuelles de seuil de déclenchement de la réaction émotionnelle. Dans ce cas, un individu qui présenterait une activité frontale corticale droite relative très élevée peut ne pas expérimenter au quotidien des émotions négatives intenses liées au retrait, mais, selon ce modèle diathèse-stress, il expérimentera des affects négatifs plus intenses en réponse à un stimulus spécifique ou alors, il expérimentera des affects négatifs en réponse à un stimulus d'intensité plus faible. Les individus qui ont une activité frontale corticale gauche relative plus importante auraient, eux, un seuil relativement plus élevé de déclenchement d'expérience d'affects négatifs liés au retrait. En revanche un seuil plus bas serait nécessaire pour déclencher une réponse émotionnelle d'approche (45), (52), (63).

Une autre hypothèse propose que l'asymétrie frontale alpha basale puisse aussi indexer la fonction de récupération d'une réaction affective. Les différences individuelles dans l'intensité

³⁴ Un marqueur trait est le signe des propriétés des processus biologiques, comportementaux, neuropsychologiques qui jouent un rôle dans la physiopathologie des troubles neuropsychiatriques quel que soit le statut clinique de la personne.

de la réponse affective dépendraient en fait de la rapidité avec laquelle cette réponse émotionnelle se termine. Les sujets présentant un pattern d'activation tonique du côté droit, par exemple, auraient des difficultés à interrompre la réponse affective négative liée au retrait (52).

2. Le modèle de capacité de l'asymétrie frontale alpha, la mesure « état »

Coan, Allen et McKnight proposent un changement de cadre théorique pour mieux apprécier le rôle de l'asymétrie frontale alpha, constatant l'inconsistance des résultats de la littérature à propos de cette mesure. Ce changement de cadre repose sur les fondements théoriques sous-tendus par l'utilisation de la mesure de l'asymétrie frontale alpha effectuée au repos, et qui pourrait participer aux inconsistances des résultats de la littérature (76). La mesure de l'asymétrie frontale alpha sur des EEG enregistrés au repos se base sur l'idée qu'il existe des caractéristiques dispositionnelles individuelles, un « style affectif » dont nous avons déjà parlé. Concrètement, cette théorie sous-entend que les individus présentent des traits de personnalité, variant le long d'un continuum approche-retrait, une tendance générale à réagir aux événements d'une certaine manière identifiable, présente donc tout le temps. Leurs réactions seraient en fait teintées par leur disposition d'approche ou de retrait, indexée par l'asymétrie frontale alpha de repos. Les auteurs opposent à ce modèle celui de la capacité individuelle à répondre aux événements en fonction de ces événements principalement. Les différences individuelles d'asymétrie frontale alpha seraient le fruit de l'interaction entre les émotions suscitées par une situation spécifique et les capacités individuelles de régulation émotionnelle dans ce type précis de situation. Ce modèle ne présage donc pas d'un « style affectif » individuel mais de l'existence de réactions émotionnelles et des comportements qui leurs sont liés, individuels, variés et spécifiques d'une situation donnée. Le concept de personnalité est alors plus dynamique et plus flexible. Ce modèle s'appelle le modèle de capacité. Selon ce modèle, la mesure de l'asymétrie frontale alpha doit se faire dans une situation donnée (tâche

expérimentale émotionnelle) et l'interprétation du score d'asymétrie frontale alpha ne peut se faire que dans le cadre de cette situation donnée.

Pour tester leur théorie, ils comparent les scores d'asymétrie frontale alpha issus d'EEG de repos et d'EEG obtenus lors de l'expression faciale d'émotions liées à l'approche et au retrait (joie, colère, peur, tristesse, dégoût) et les mesures des scores d'affects positifs et négatifs (questionnaire de PANAS). Ils retrouvent que le seul prédicteur significatif des affects positifs est l'asymétrie frontale alpha issue des EEG enregistrés pendant l'expression faciale "joie", même si l'asymétrie frontale alpha de repos est quasiment significative du point de vue statistique et que l'étude des corrélations montre que les scores d'asymétrie frontale alpha de repos et pendant la tâche d'expression faciale sont tous les deux corrélés aux affects positifs. En revanche, seule l'asymétrie frontale alpha issue des EEG enregistrés pendant l'expression faciale "peur" prédit les affects négatifs.

La stabilité de la mesure de l'asymétrie frontale alpha pendant une tâche émotionnelle est relativement haute. La variance de l'asymétrie frontale alpha est due à 50 % à l'interaction de l'individu avec l'environnement.

Le modèle de capacité est soutenu par ces résultats car les différences individuelles d'asymétrie frontale alpha sont plus prononcées pendant une tâche émotionnelle qu'au repos et elles ont des relations plus stables avec les critères de mesures (affects positifs et négatifs). De plus, l'asymétrie frontale alpha n'est pas systématiquement différente entre les groupes de patients déprimés (ou avec des antécédents de dépression) et les groupes de sujets contrôles. Le pattern d'asymétrie frontale alpha au repos peut être similaire entre 2 groupes alors qu'il sera statistiquement différent lors d'une tâche expérimentale (77). Plusieurs études ont d'ailleurs utilisé ce paradigme pour mettre en avant des différences d'asymétrie frontale alpha (58), (54).

Ces 2 types de mesures (asymétrie frontale alpha basale et pendant une tâche expérimentale) partageraient en fait une relation multi-dimensionnelle, l'asymétrie frontale alpha de repos est en effet corrélée positivement à l'asymétrie frontale alpha pendant une tâche

émotionnelle lorsque celle-ci est de grande intensité (78) alors qu'elle n'est pas corrélée à l'asymétrie frontale alpha lors de tâches émotionnelles moins intenses. L'asymétrie frontale alpha recueillie pendant les tâches rend d'ailleurs compte d'une variabilité que l'asymétrie frontale alpha basale ne prédit pas.

Il semble donc utile de considérer ces deux types de mesure de l'asymétrie frontale alpha pour tenter de rendre compte du fonctionnement (émotionnel, motivationnel) d'un individu (47), (78).

E. L'asymétrie frontale alpha de repos et la dépression

1. Résultats dans la littérature

Un certain nombre d'études électroencéphalographiques ont trouvé un lien entre l'asymétrie hémisphérique dans les régions cortico-frontales et les symptômes dépressifs. L'étude de Schaffer en 1983 étudie l'asymétrie frontale alpha de repos³⁵ dans une population étudiante séparée en 2 groupes selon leur score à la Beck Depression Inventory (BDI)³⁶. Les participants avec un haut score à la BDI avaient une activité corticale frontale gauche relative plus basse. Le pattern inverse, soit une activité corticale frontale relative droite plus basse, était retrouvé chez les individus dont le score à la BDI était bas (80). De même, les scores à la BDI dans un groupe de patients souffrant d'épisode dépressifs majeurs récurrents³⁷, en rémission au moment de l'étude, étaient négativement corrélés aux scores d'asymétrie frontale alpha, indiquant qu'une activité frontale corticale relative droite plus élevée était associée à la dépression (81). Les scores à l'échelle de dépression GBI³⁸ sont aussi négativement corrélés à l'activité corticale frontale, au site frontal médian gauche surtout (F4). Ici aussi, plus les scores

³⁵Score calculé par la formule suivante : $\ln R - \ln L$ de la puissance alpha

³⁶ La BDI est un auto-questionnaire de la dépression (79).

³⁷au moins 3 antécédents d'EDM

³⁸General Behavior Inventory (82)

de dépression augmentent et plus l'activité électrique frontale gauche diminue, au sein d'un groupe de participants sains (62), tout comme les scores élevés à l'échelle CSQ-N³⁹, indiquant une vulnérabilité cognitive à la dépression plus grande, sont corrélés avec une activité frontale corticale gauche de base relative plus basse (84). Le pattern d'hypoactivité frontale corticale gauche relative est d'ailleurs capable de prédire l'apparition d'un premier EDM sur une période de 3 ans.⁴⁰

Ce même pattern d'hypoactivité frontale corticale gauche relative⁴¹, notamment au site frontal médian (F3-F4), est retrouvé chez des patients cliniquement déprimés comparés à des sujets contrôles (85), (86), (73), qui eux, présentent le pattern d'activité frontale corticale relative inverse⁴². Dans un groupe de patients déprimés en rémission, une activité frontale corticale droite relative plus élevée est aussi retrouvée, comparée à un groupe de sujets contrôles non déprimés (87). Stewart en 2011 (58) retrouve aussi ce pattern d'activité frontale gauche relative diminuée au repos entre des patients déprimés ou présentant des antécédents de dépression et des sujets contrôles sains. Ce même pattern d'hypoactivité frontale gauche relative existe aussi chez des patients souffrant d'un EDM ou présentant un antécédent d'EDM, lors d'une tâche expérimentale émotionnelle (expressions faciales d'émotion) (58), (54). En 2006, Thibodeau publie une méta-analyse de 31 articles publiés entre 1965 et 2006, concernant l'asymétrie frontale alpha et la dépression. Les populations étudiées concernent des adultes (déprimés ou non) et des enfants (de mère déprimée ou non). Il conclue qu'il existe un effet modérément large qui lie de manière significative l'asymétrie frontale alpha de repos avec une activité corticale relative droite plus élevée (ou gauche diminuée) dans la dépression. Cet effet est relativement similaire pour les adultes et les enfants (88). Les études

³⁹ Le « Cognitive Style Questionnaire » (CSQ), questionnaire de style cognitif, consiste en une évaluation de 12 événements hypothétiques négatifs et 12 positifs. Le CSQ-N concerne les événements négatifs (83).

⁴⁰ 40 individus sains évalués avec un suivi prospectif de 3 ans et 13 qui ont développé un EDM pendant la période de suivi.

⁴¹ Calculé par la formule suivante : $\ln R - \ln L$ de la puissance alpha

⁴² L'analyse de l'activité hémisphérique révèle que les sujets déprimés et les sujets contrôles diffèrent en regard de l'activité hémisphérique frontale gauche avec une puissance alpha plus importante du côté gauche chez les sujets déprimés que chez les sujets contrôles dans la région frontale médiane (F3-F4). Le niveau d'activité de l'hémisphère droit, en revanche, est comparable entre les 2 groupes.

électroencéphalographiques chez les nouveau-nés montrent que les enfants de mère déprimées ont une activité frontale gauche relative réduite de manière significative, comparativement au pattern retrouvé chez des enfants de mère non déprimées (47).

Les individus souffrant soit d'un EDM en cours, soit en rémission, ou présentant des antécédents de dépressions, ou encore présentant des scores élevés à des auto-questionnaires de dépression, présentent un pattern d'activité corticale frontale asymétrique (réduction frontale gauche et/ou augmentation frontale droite de l'activité corticale électrique basale) qui diffère de celui présenté chez des sujets contrôles, non déprimés.

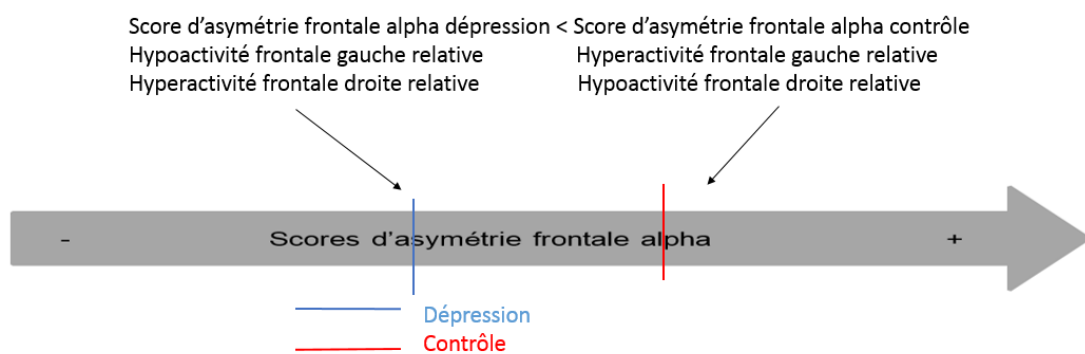


Figure 11 : Schéma récapitulatif des liens entre l'asymétrie frontale alpha et la dépression

Il existe cependant dans la littérature scientifique des résultats n'allant pas dans ce sens. L'étude de Reid (89), notamment, qui, souhaitant répliquer les résultats des études de Schaffer (80) et de Henriques (73), ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre un groupe de patients déprimés et un groupe d'individus contrôles sains, aux sites frontaux médian (F3-F4) et latéral (F7-F8), tout comme Begic (90). De même, aucune différence significative concernant l'asymétrie frontale alpha n'est décelée entre 3 groupes de sujets âgés, soit présentant un EDM, soit en rémission d'un EDM, soit appartenant à un groupe contrôle. L'asymétrie frontale alpha n'est d'ailleurs pas corrélée aux scores à la BDI dans cette étude

(91). L'asymétrie frontale alpha n'est pas non plus différente chez des sujets âgés déprimés ou en rémission comparés à des sujets contrôles sains âgés aussi. Dans cette tranche d'âge, l'asymétrie frontale alpha n'est pas non plus corrélée aux scores à la BDI (91).

Certains auteurs rapportent même des patterns d'activation frontale corticale opposée retrouvés chez des patients déprimés, c'est-à-dire relativement plus élevés du côté gauche (92). Une étude comparant des patients déprimés mélancoliques et non mélancoliques à un groupe de sujets sains contrôles retrouve des scores d'asymétrie frontale alpha⁴³ supérieures dans le groupe de patients déprimés non mélancoliques, comparés aux 2 autres groupes, qui ne diffèrent pas concernant cette mesure. Ce pattern est significatif d'une hyperactivité frontale droite relative chez les patients déprimés non mélancoliques (92).

2. Stabilité de l'asymétrie frontale alpha de repos dans la dépression

La stabilité de l'asymétrie frontale alpha a aussi été étudiée dans des populations cliniques de patients déprimés. Dans l'étude d'Allen, 29 femmes présentant un EDM ont bénéficié de mesures électroencéphalographiques séparées de 8 à 16 semaines. La consistance interne était retrouvée bonne et la stabilité modeste. Les résultats étaient donc comparables à ce qui était observé dans les populations non cliniques, sur un intervalle de quelques mois. Au site frontal médian (F3-F4), environ 60 % de la variance de l'asymétrie frontale alpha était stable (93). L'analyse d'enregistrement EEG dans une population mixte de 79 patients présentant un EDM conclue aussi à une fiabilité test-retest et à une consistance interne suffisante pour la mesure de l'asymétrie frontale alpha⁴⁴. L'asymétrie frontale alpha était modérément stable, dans toutes les régions d'intérêt frontales médianes et latérales⁴⁵ dans une population de 49 patients présentant

⁴³ $\ln R - \ln L$

⁴⁴ Mesure effectuée grâce à la formule suivante : $(R - L) / (R + L)$ (94)

⁴⁵ entre 0.58 et 0.64

des antécédents de dépression⁴⁶ sur une période allant de 1 à 3 ans (74). La stabilité était aussi satisfaisante pour l'asymétrie frontale alpha basale et au cours d'une tâche expérimentale émotionnelle dans une population de patients déprimés de manière récurrente (considérés donc comme à haut risque de rechute dépressive) (81).

De plus, les modifications de pattern d'activité corticale frontale retrouvés lors de différents enregistrements n'étaient pas liés à l'âge, au genre, à la latéralité, aux changements d'état clinique (amélioration ou aggravation de la symptomatologie dépressive), à l'intensité des symptômes (scores à la BDI), à l'histoire de la maladie dépressive, à la réponse à un traitement psychothérapeutique, à la présence ou non d'un traitement médicamenteux, aux facteurs post-prandiaux, à la qualité du sommeil de la nuit précédant l'enregistrement électroencéphalographique, ou à l'ouverture ou la fermeture des yeux pendant l'enregistrement électroencéphalographique (70), (84), (95), (73), (93), (74).

Ces résultats soutiennent l'idée que l'asymétrie frontale alpha de repos mesure bien des différences individuelles stables et robustes, notamment aux variations de statut clinique (intensité, antécédents). L'évaluation de l'asymétrie frontale alpha dans des populations cliniques de patients déprimés peut donc se faire de manière fiable. La mesure de l'asymétrie frontale alpha possède certaines caractéristiques d'un biomarqueur de risque pour la dépression, elle peut alors être appliquée à une population de patients déprimés, hospitalisés dans un service spécialisé de dépression résistante, quels que soient les traitements pharmacologiques ou psychothérapeutiques reçus par ces patients (96).

⁴⁶ âge de début à 14 ans

F. Objectifs

L'étude actuelle a pour but de comparer l'asymétrie de l'activité électrique frontale corticale (grâce à la mesure de la puissance de la bande alpha) au site frontal médian F3-F4 entre 2 groupes, un groupe de patients déprimés et un groupe de sujets contrôles sains.

Le résultat attendu est celui retrouvé principalement dans la littérature scientifique, c'est-à-dire une différence significative entre ces 2 groupes concernant cette mesure électroencéphalographique, avec une hypoactivité corticale frontale gauche relative dans le groupe de patients déprimés, comparé au groupe de sujets contrôles sains.

L'existence d'une corrélation entre les scores à la BDI et les scores d'asymétrie frontale alpha est aussi attendue, dans le sens d'une corrélation négative, au vu de la littérature.

En ce qui concerne la manière de déterminer le statut dépressif d'un participant, les études choisissent soit un classement dichotomique en séparant les participants en 2 groupes (l'un déprimé, l'autre non) en fonction des scores obtenus lors de la passation d'auto-questionnaires ou en fonction d'un diagnostic clinique posé, soit d'analyser des données continues (c'est-à-dire les scores obtenus aux échelles ou selon une évaluation clinique formelle). L'effet retrouvé est plus marginal pour les études qui utilisent un classement dichotomique issu des scores aux auto-questionnaires (47), (88). Nous avons choisi pour notre étude un classement dichotomique en fonction du diagnostic clinique posé par un psychiatre, soit un groupe de patients déprimés et un groupe de sujets contrôles.

La bande de fréquence appelée alpha⁴⁷ (entre 8 et 12 Hz) a été utilisée de manière préférentielle pour obtenir des informations sur l'activité cérébrale. Elle est inversement corrélée à celle-ci (46), c'est-à-dire qu'une activité alpha plus importante (une puissance alpha élevée) est négativement corrélée à l'activité cérébrale évaluée par des mesures d'IRM fonctionnelle

⁴⁷ Elle doit son nom au fait qu'elle a été la première découverte par le Dr Berger en 1908. Elle est présente de l'âge de 13 ans jusqu'à la fin de la vie et apparaît lors des états de relaxation.

cérébrale, dans les régions frontales droite et gauche en particulier. De plus l'activité de cette bande de fréquence a été le plus fréquemment liée à l'expérience émotionnelle (mesure « état ») (97), aux différences individuelles dispositionnelles (51), (52), à la dépression (87),(73) en comparaison avec les autres bandes de fréquence étudiées (45).

La mesure de l'asymétrie hémisphérique s'est focalisée sur la région antérieure, frontale en particulier, car les résultats (principalement ceux de l'équipe de Davidson) concluaient, dans de nombreuses études, à un rôle spécifique de cette région. C'est la mesure de l'asymétrie alpha au niveau frontal qui a surtout été mise en lien de manière statistiquement significative avec l'expérience (ou l'expression) émotionnelle, les affects, la motivation et la dépression (64), (51), (52), (55), (67), (60), (62), (48), (53), (50), (80).

Nous avons choisi de nous intéresser au site frontal médian (F3-F4) du fait des nombreux résultats allant dans le sens d'un effet significatif moyen plus large au niveau de ce site, comparé aux effets retrouvés pour d'autres sites (le site latéral frontal par exemple F7-F8) (88). Ce site est le meilleur reflet du lien entre l'asymétrie frontale alpha et les émotions (valence et motivation) (45), (86).

MATERIEL ET METHODES

I. Population

Les 2 groupes ont été recrutés dans le cadre d'une étude menée par le laboratoire "Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies" du CHRU de Lille.

Les EEG étaient initialement enregistrés pour une étude des potentiels évoqués dans 3 groupes de participants, deux populations cliniques comprenant un groupe de patients déprimés et un groupe de patients anxieux, et une population non clinique de contrôles sains.

Notre population est donc composée de 2 groupes : 1 groupe de patients déprimés recruté dans le service d'Hospitalisation Programmée à Durée Déterminée (HPDD) de l'hôpital Fontan du CHRU de Lille et un groupe de participants sains recrutés au sein de la population générale de l'agglomération lilloise.

Pour chaque participant, nous avons récupéré les données socio-démographiques suivantes : l'âge, le sexe, la latéralité et le niveau d'étude. Tous les EEG récupérés provenaient de patients droitiers. Chaque participant avait complété un auto-questionnaire d'évaluation de la dépression, la Beck Depression Inventory (BDI) (79). Tous les patients déprimés dont nous avons récupéré les EEG suivaient un traitement médicamenteux psychotrope, pouvant comprendre des antidépresseurs, des anxiolytiques (benzodiazépines), des hypnotiques, des antipsychotiques et des régulateurs de l'humeur.

Au total, nous avons récupéré 37 EEG, 20 EEG appartenant à des sujets contrôles et 17 EEG appartenant à des sujets déprimés. Certaines données socio-démographiques et cliniques manquaient, notamment l'âge pour 1 sujet contrôle, le niveau d'études pour 4 sujets contrôles et 2 patients et les scores à la BDI pour 2 sujets contrôles. Les 2 populations sont appariées concernant le sexe, l'âge et le niveau d'étude. Les scores à la BDI sont significativement

différents entre les 2 groupes. La longueur des signaux étudiés n'est pas significativement différente entre les 2 groupes.

	Contrôles (n=20)	Patients (n=17)	p
Age	43,4±12,3	47,5±12,1	0,31
Sexe (M/F)	9/11	7/10	0,82
NE	15,6±3,5	13,4±3,6	0,09
BDI	3,3±3,5	37,8±10,3	< 0,001
LS	30250,7	38102,7	0,78

Tableau 1 : Données socio-démographiques, cliniques, et techniques

M : Masculin, F : Féminin, NE : Niveau d'études, BDI : Score obtenu à l'échelle de la Beck Depression Inventory, LS : Longueur du signal électroencéphalographique étudié.

II. Procédure

A. Enregistrement des EEG

Chaque participant a bénéficié d'un enregistrement de l'activité électrique cérébrale dans le cadre de l'étude initiale, grâce à un casque comprenant 128 électrodes, réparties sur le scalp selon le système international 10-20 (Jaspers)^{48, 49}.

⁴⁸ Qui permet la standardisation des mesures électroencéphalographiques

⁴⁹ La position de chaque électrode est représentée par une lettre désignant la région (F pour frontal par exemple) et par un nombre pair si l'électrode se trouve du côté droit et impair si l'électrode se trouve du côté gauche. L'électrode F3 par exemple, est située dans la région frontale médiane du côté gauche.

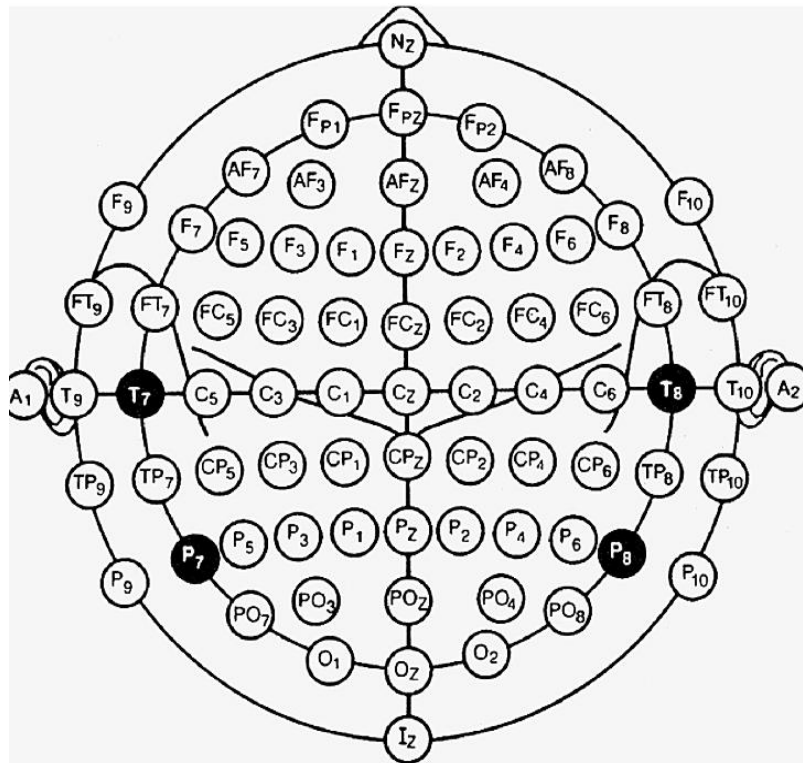


Figure 12 : Positionnement des électrodes dans le système 10-20. Les électrodes supplémentaires sont positionnées à mi-chemin entre les électrodes du système 10-20. (Image issue de « *Recommandations françaises sur l'électroencéphalogramme* » N. André-Obadia et al.(98))

La mesure de l'asymétrie frontale alpha n'est pas modifiée par l'ouverture ou la fermeture des yeux pendant l'enregistrement électroencéphalographique (73). L'aggrégation de l'activité électroencéphalographique basale « yeux ouverts » ou « yeux fermés » est d'ailleurs devenue commune dans les recherches psychophysiologiques (50).

Nous avons récupéré les 5 premières minutes d'enregistrement du signal électrique cérébral de chaque participant, effectué quand le patient était au repos, confortablement installé dans une pièce obscure.

B. Traitement du signal des EEG

1. Pré-traitement

Nous avons tout d'abord effectué le pré-traitement des 37 signaux EEG pour obtenir un signal plus facile à traiter, car reflétant de manière plus fiable l'activité électrique cérébrale.

Ce pré-traitement a été effectué avec le logiciel EEGLAB® qui est une toolbox du logiciel MATLAB®.

Nous avons redéfini la fréquence d'échantillonnage du signal à 256 points digitaux par seconde. Les EEG que nous avons à disposition⁵⁰ étaient échantillonnés à 1028 points digitaux par seconde mais nous n'avons pas besoin d'une telle précision pour effectuer les calculs qui nous intéressaient.

Nous souhaitons étudier la fréquence de la bande alpha, comprise classiquement entre 8 et 12 hertz. La fréquence d'échantillonnage⁵¹ de 256 Hz permet l'analyse de cette bande de fréquence. Le double de la valeur maximale de la bande de fréquence que l'on souhaite étudier est de 24 Hz, valeur qui dépasse largement celle de la fréquence de Nyquist (128 Hz).

Nous avons ensuite appliqué au signal une bande passante⁵² qui permet de définir une bande de fréquence comprise entre 1Hz⁵³ et 30 Hz⁵⁴.

Nous avons choisi « offline » (après l'acquisition du signal de l'EEG) une référence moyennée⁵⁵.

Nous avons ensuite sélectionné les électrodes qui nous intéressaient, soit les électrodes

⁵⁰ Les signaux EEG numérisés sont des données discrètes issues d'un signal électrique biologique, donc continu dans le temps (c'est en effet un signal biomédical, il est donc évidemment défini pour chaque instant du temps), du fait du transfert initial des informations vers le numérique.

⁵¹ La fréquence d'échantillonnage doit être choisie en fonction de la fréquence de Nyquist. La fréquence de Nyquist doit correspondre au minimum au double de la valeur maximale de la fréquence que l'on souhaite étudier. Le but de tenir compte de la fréquence de Nyquist est de s'assurer de ne pas « confondre » des fréquences trop basses (les ondes lentes) avec des fréquences plus hautes (ondes rapides) lors de l'enregistrement de données digitalisée et donc de ne pas perdre d'informations. (Théorème de Shannon) (24).

⁵² L'application d'une bande passante a pour but d'éliminer les fréquences trop élevées et donc probablement artéfactuelles (musculaires par exemple) qui pourraient influencer sur l'analyse spectrale ultérieure.

⁵³ Filtre pass-haut qui laisse passer les fréquences au-dessus de la fréquence filtre

⁵⁴ Filtre pass-bas qui laisse passer les fréquences au-dessous de la fréquence cible

⁵⁵ Le signal moyenné est obtenu en calculant la moyenne des potentiels de toutes les électrodes. Cette moyenne est ensuite utilisée comme la référence commune pour évaluer le potentiel de chaque électrode. La référence choisie dans ce travail est valable car le nombre d'électrodes est suffisamment important (il faut au moins 20 électrodes et que la distribution des électrodes sur le scalp soit paire), ce qui est le cas ici (99).

frontales, 8 pour chacun des EEG : 4 électrodes gauches (F1, F3, F5, F7) et 4 électrodes droites (F2, F4, F6, F8).

Les artéfacts⁵⁶ (oculaires ou autres) ont été retirés par inspection visuelle en déroulant les EEG. Dès qu'un artéfact était repéré sur le tracé électroencéphalographique d'une électrode, la même portion de signal était retirée des tracés de toutes les autres électrodes inspectées en regard. Les électrodes utilisées ont toutes une impédance maintenue sous 5 k Ω pour éviter l'apparition d'artéfacts d'origine technique. Par ailleurs, certains tracés trop artéfactés ont été retirés.

2. Analyse spectrale (cf Annexe 1)

Pour obtenir les valeurs de la densité spectrale de puissance alpha pour chaque électrode pour chaque EEG de chaque participant, nous avons effectué l'analyse spectrale grâce au logiciel MATLAB®. Nous avons choisi d'utiliser la fonction pwelch implémentée dans MATLAB®.

La taille des signaux électroencéphalographiques traités moyenne est de 33858,4 points digitaux pour les 2 groupes, soit 2,20 minutes. La moyenne de la taille des signaux pour le groupe de patients déprimés est de 38102,7 points digitaux, soit une durée de 2,48 minutes. La moyenne de la taille des signaux pour le groupe de sujets contrôles est de 30250,7 points digitaux, soit 1,97 minutes pour des signaux électroencéphalographiques bruts d'une durée de 5 minutes (cf Tableau 1 et Annexe 2).

Pour cette analyse, le signal électroencéphalographique de chaque participant a été divisé en segments d'une longueur de 512 points digitaux (soit une durée de 2 secondes, le principe de stationnarité est respecté) qui se recouvrent à 50 %. Une fenêtre de Hamming était appliquée

⁵⁶ Un artéfact est une fluctuation de potentiel d'origine extracérébrale. Il existe 2 catégories d'artéfacts, les artéfacts biologiques (oculaires, musculaires, cardiaques ...) et les artéfacts techniques (artéfacts de la ligne de puissance qui possède un pic autour de 50/60 Hz et qui est retiré par l'utilisation d'un filtre notch, artéfacts dus au mauvais placement des électrodes, dus à une haute impédance ...) (100).

sur chaque segment puis le périodogramme était calculé en appliquant la transformée de Fourier rapide sur le segment fenêtré (soit une longueur de fenêtre égale à 512 points digitaux aussi) (13).

Cette analyse était effectuée spécifiquement pour la bande de fréquence alpha, entre 8 et 12 Hz, indépendamment pour chaque électrode frontale F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8. Les valeurs de densité spectrale de puissance étaient donc obtenues pour chaque électrode pour chaque participant.

3. La mesure de l'asymétrie frontale alpha

Nous avons calculé le score à l'index d'asymétrie de 2 manières différentes, pour chaque électrode et pour chaque hémisphère frontal :

- La différence des logarithmes népériens de la puissance alpha entre l'électrode droite et l'électrode gauche homologues : \ln électrode droite – \ln de l'électrode gauche, aux sites frontaux F1-F2, F3-F4, F5-F6, F7-F8. L'utilisation du logarithme permet de normaliser les valeurs de la densité spectrale de puissance alpha obtenues
- Le ratio de la différence de la puissance alpha de l'électrode droite moins celle de l'électrode gauche sur la somme de la puissance alpha des 2 électrodes homologues : $(D-G)/(D+G)$ pour les sites F1-F2, F3-F4, F5-F6, F7-F8⁵⁷.

C. L'analyse statistique

Toutes les analyses ont été effectuées grâce au logiciel STATISTICA®. Pour comparer les données socio-démographiques de nos 2 populations, nous avons effectué des tests statistiques paramétriques, de type test de Student. Une différence entre les 2 groupes était

⁵⁷ Dans l'étude d'Allen en 2004, ces 2 mesures étaient corrélées à plus de 0,99. Une fonction linéaire les réunit donc sur une étendue de scores assez large incluant les valeurs des scores retrouvés dans la recherche sur l'asymétrie frontale électroencéphalographique (93).

considérée comme significative si le $p < 0,05$. Les statistiques ont été faites en incluant et en excluant les données manquantes spécifiées plus haut. Le même test statistique était utilisé pour comparer les scores à la BDI et la longueur des signaux traités (en points digitaux) entre chaque groupe.

Concernant les données de l'asymétrie frontale alpha (les scores obtenus), un test de normalité (Test de Levene) était appliqué aux valeurs obtenues afin de permettre de choisir le test statistique à utiliser. Pour les scores d'asymétrie frontale alpha au site frontal médian F3-F4, calculés de 2 manières différentes, et devant une distribution normale des valeurs des scores d'asymétrie frontale alpha, un test paramétrique de student était appliqué. Dans le cas contraire, un test non paramétrique U de Mann-Withney était choisi. Ces 2 tests nous ont donc permis d'évaluer la probabilité d'avoir des scores d'asymétrie frontale alpha différents en fonction du groupe auquel le sujet appartient.

Nous avons aussi effectué des analyses de corrélations inter-groupes entre les scores à la BDI (impact de l'intensité de la dépression) et les différents scores d'asymétrie frontale alpha.

RESULTATS

I. La mesure de l'asymétrie frontale alpha

A. La répartition des scores d'asymétrie frontale alpha en fonction des groupes

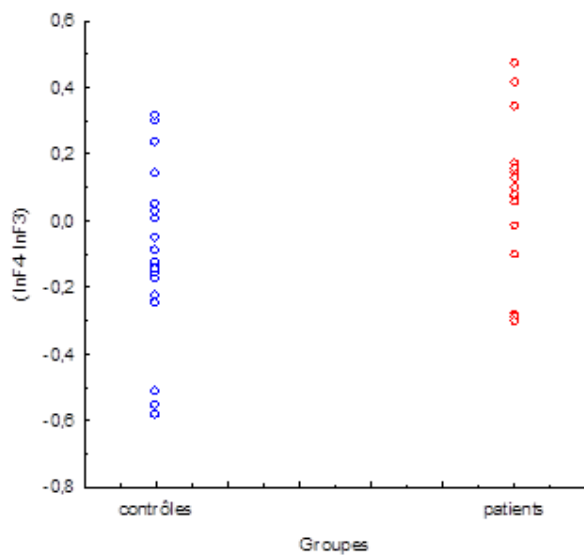


Figure 13 : Répartition des scores d'asymétrie frontale alpha ($\ln R - \ln L$) au site frontal médian F3-F4 en fonction des groupes

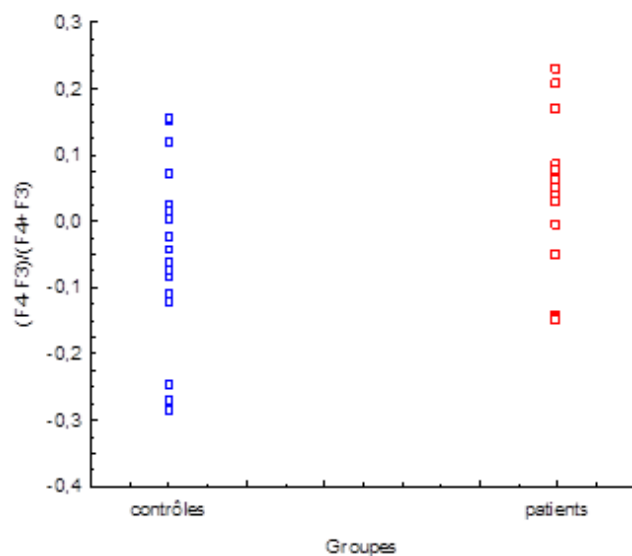


Figure 14 : Répartition des scores d'asymétrie frontale alpha $((R-D)/(R+D))$ au site frontal médian F3-F4 en fonction des groupes

B. Les scores d'asymétrie frontale alpha en fonction des groupes

La distribution des scores d'asymétrie frontale alpha suit une loi normale. La comparaison entre les 2 groupes concernant les scores d'asymétrie frontale alpha au site médian frontal F3-F4 a donc été effectuée par un test de Student.

Une différence significative existe entre les scores d'asymétrie frontale alpha au site frontal médian F3-F4 entre les 2 groupes, et ce, pour les 2 scores calculés : pour le score de différence ($t(35) = -2,18 ; p=0,036$) (cf figure 15) pour le score du ratio ($t(35) = -2,18 ; p=0,036$) (cf figure 16). Le score d'asymétrie frontale alpha est plus élevé dans le groupe de patients comparé au groupe contrôle pour la différence ($0,076 \pm 0,23$ vs $-0,098 \pm 0,25$) et pour le ratio ($0,037 \pm 0,11$ versus $-0,048 \pm 0,12$).

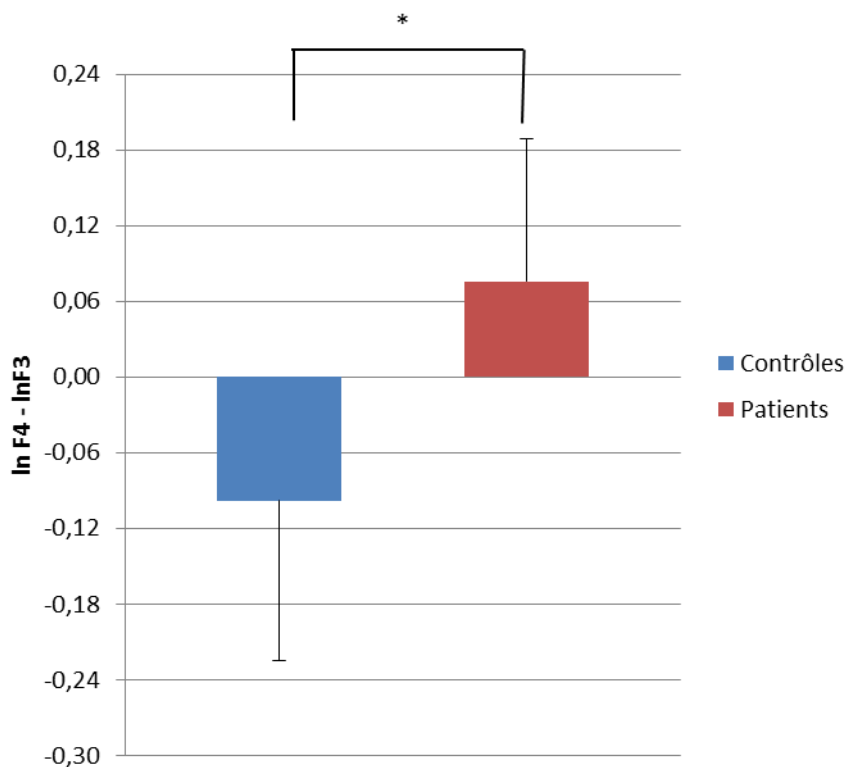


Figure 15 : Scores d'asymétrie frontale alpha au site frontal médian F3-F4 entre (calculés par la formule utilisant la différence)

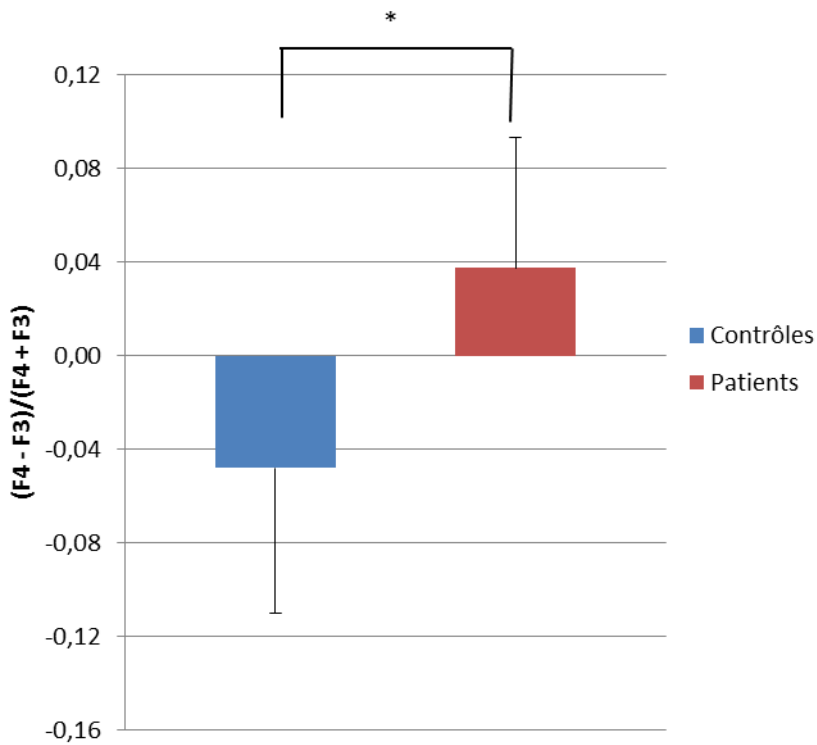


Figure 16 : Scores d'asymétrie frontale alpha au site frontal médian F3-F4 entre le groupe de patients et le groupe contrôle (calculés par la formule utilisant le ratio)

Le score d'asymétrie frontale alpha calculé pour le site homologue F5-F6 montrait aussi une différence significative entre les 2 groupes, pour la formule utilisant la différence ($t(32) = -2,53$; $p=0,017$) et pour le ratio ($t(32) = -2,54$; $p=0,016$). Les scores d'asymétrie alpha calculés pour les sites homologues F1-F2 et F7-F8 ne montraient pas de différences statistiquement significatives entre les 2 groupes.

II. Les corrélations

Il existe une corrélation positive entre les scores à la BDI et les scores d'asymétrie frontale alpha obtenus grâce aux 2 méthodes de calcul, pour les sites F1-F2 ($\rho = 0,36$; $p < 0,05$) et F3-F4 ($\rho = 0,36$; $p < 0,05$). Plus les scores à la BDI sont élevés et plus les scores d'asymétrie frontale alpha (différence) sont élevés, allant dans le sens d'une hyperactivité frontale corticale gauche relative corrélée à la dépression.

DISCUSSION

L'existence d'une différence significative d'asymétrie frontale alpha entre les 2 groupes est en accord avec les données de la littérature scientifique (70), (92), (80), (87), (73), (88). En effet, nous retrouvons une différence significative entre le score d'asymétrie frontale alpha de repos au site frontal médian F3-F4 entre un groupe de patients déprimés et groupe de sujet contrôles.

En revanche, et contrairement à notre hypothèse principale, les scores d'asymétrie frontale alpha de repos sont significativement plus hauts dans le groupe de patients déprimés, donc en faveur d'une hyperactivité frontale corticale gauche relative. Les corrélations positives entre les scores à la BDI et les scores d'asymétrie frontale alpha vont aussi dans ce sens. Le résultat retrouvé est opposé aux résultats de la littérature qui retrouvent un pattern d'activité frontale corticale relative diminuée du côté gauche dans la dépression.

I. Le résultat d'une différence significative entre les 2 groupes : le modèle de stress-diathèse, la vulnérabilité à la dépression

Ces résultats sont en accord avec le modèle de stress-diathèse proposé par Davidson pour expliquer les résultats des études sur l'asymétrie frontale alpha basale, les émotions et la motivation (63).

La notion de « style affectif », en tant que disposition émotionnelle dont l'asymétrie frontale alpha de repos serait le reflet, est capitale pour appréhender la continuité du fonctionnement d'un individu entre des états considérés comme normaux et des états considérés comme pathologiques. Tel ou tel « style affectif » (donc telle ou telle asymétrie frontale alpha basale) permettrait de rendre compte de l'existence d'une vulnérabilité individuelle au

développement d'une psychopathologie (aux troubles dépressifs par exemple), en réponse à des facteurs susceptibles de générer un stress émotionnel (45), (72), (68), (59).

Au total, les résultats retrouvés ici et dans la littérature (pattern spécifique d'activité corticale frontale basale en lien avec la dépression) en plus des résultats en faveur d'une stabilité de la mesure d'asymétrie frontale alpha de repos dans une population clinique, permettent de penser que l'asymétrie frontale alpha basale (mais plutôt celle allant dans le sens d'une hypoactivité corticale frontale gauche relative selon la littérature scientifique) pourrait représenter une vulnérabilité individuelle à la dépression (72).

Le type de relation entre la diathèse asymétrie frontale alpha de repos et le risque de dépression n'est pas connu. Les hypothèses empiriques déjà proposées évoquent la possibilité d'une relation linéaire entre les 2 ou l'existence d'un seuil à dépasser (89).

II. Le résultat du sens du pattern d'activité frontale corticale asymétrique, plus élevé du côté gauche relativement

Plusieurs variables modératrices étudiées expliquent en partie la variabilité observée des résultats qui concerne l'asymétrie frontale alpha de repos, notamment des facteurs cliniques (existence de sous-types diagnostics de dépression, sévérité, chronicité, âge de début) et des facteurs procéduraux (schémas de référence, sites du scalp, longueur de l'enregistrement EEG) (88).

Le pattern d'hyperactivité corticale relative du côté gauche retrouvé chez nos patients a aussi été retrouvé dans un groupe de patients souffrant d'un EDM de type non-mélancolique (comparé à un groupe de patients mélancoliques et à un groupe de sujets contrôles)⁵⁸. L'auteur évoque alors la possibilité d'une présentation clinique spécifique chez ces patients, déprimés mais pas mélancoliques, présentant des émotions à valence négative, certes, mais plutôt

⁵⁸ 117 patients présentant un EDM recrutés dont 60 souffrant d'un EDM non-mélancolique et 57 d'un EDM mélancolique.

d'approche (comme l'irritabilité, la colère ou la recherche de réassurance), si l'on se base sur les hypothèses qui attribuent à l'asymétrie frontale alpha la qualité d'index des motivations d'approche et de retrait (92).

Une autre possibilité pouvant expliquer ce pattern d'hyperactivité frontale corticale basale gauche vient de la littérature étudiant les patients souffrant de troubles affectifs de type trouble bipolaire. En effet, il est retrouvé dans l'étude de Nusslock en 2012 au site frontal médian (F3-F4) chez des patients dont le diagnostic posé est celui d'une cyclothymie ou d'un trouble bipolaire de type II (selon les critères DSM IV). Dans cette étude, les états cliniques des patients recrutés au moment de l'enregistrement de l'EEG étaient variés : épisode dépressif majeur ou mineur (selon les Research Diagnostic Criteria), épisode d'hypomanie ou euthymie. Tous les patients étaient en revanche en rémission. Les patients déprimés au moment de l'enregistrement ne montraient pas de diminution de l'activité frontale corticale relative gauche par rapport aux contrôles sains. Ils possédaient donc le même type de pattern d'activité corticale frontale que celui de notre étude. Les résultats montrent que ce pattern d'hyperactivité frontale corticale relative gauche de repos, pour les sites frontaux médian (F3-F4) prédisait de manière prospective (suivi de 4,7 ans) une transition vers un trouble bipolaire de type I. Il était aussi associé à un âge de début de la maladie plus précoce. Cette asymétrie frontale alpha médiane de repos en faveur d'une activité gauche relative permet d'ailleurs de classer correctement 76 % des patients souffrant d'un trouble cyclothymique ou d'un trouble bipolaire de type II, en ce qui concerne leur risque de transition vers un trouble bipolaire de type I (84).

Notre échantillon de patient, souffrant d'un épisode dépressif majeur compliqué (résistant et nécessitant un avis spécialisé dans une unité spécialisée d'un CHU) pouvait compter des patients souffrant d'un trouble bipolaire, donc présentant des EDM plus difficile à traiter et répondant de manière moins efficace au traitement antidépresseur de première ou de deuxième intention. Le diagnostic de trouble bipolaire subit un retard d'une dizaine d'années (12) car, entre autres, il nécessite de prendre en compte l'évolution de la maladie pour le poser et présente

de nombreuses comorbidités. La dépression unipolaire et la vulnérabilité à la survenue d'un épisode hypo-ou maniaque seraient donc liés à des patterns d'activité cérébrale frontale asymétrique différents. Les auteurs proposent d'ailleurs que ce pattern d'activité corticale frontale reflète un marqueur neurophysiologique du risque de trouble bipolaire de type I. En effet, alors que la dépression unipolaire est associée à une diminution de la motivation d'approche et donc à une hypoactivité frontale gauche relative., le trouble bipolaire est, lui, associé à une augmentation de la motivation d'approche et donc à une hyperactivité frontale gauche relative (12), (88), (101).

Par ailleurs, l'association de la dépression avec l'hypoactivité frontale gauche cible particulièrement le symptôme anhédonie. En effet, la dépression est liée à une diminution de la sensibilité à la récompense et à une diminution de l'activité du système d'activation comportementale. L'activité frontale alpha est, elle, associée aux tendances motivationnelles qui animent l'individu et au système d'activation comportementale. Ainsi, dans ce paradigme, l'hypoactivité frontale gauche relative est liée à une diminution de la motivation d'approche, une diminution de l'activité du système d'activation comportementale et à la dépression. L'hypoactivité frontale gauche relative semble donc être le signe d'une anhédonie. Le pattern retrouvé ici, d'hyperactivité frontale gauche relative révèle probablement l'existence de tableaux cliniques différents au sein du groupe de patients déprimés étudiés, notamment des symptômes de type anxieux. En effet, plusieurs études retrouvent l'existence d'un pattern similaire au nôtre (hyperactivité frontale gauche relative) chez des patients présentant une anxiété appelée anxiété d'appréhension (anticipation ou inquiétude). Cette anxiété est caractérisée par des ruminations anxieuses concernant le futur avec une projection négative dans l'avenir, de la peur, une absence de repos, des tensions musculaires et de la fatigue. Les patients présentant une co-morbidité entre un EDM et des symptômes anxieux de ce type ne présentent pas d'hypoactivité frontale gauche relative. Ce type d'anxiété peut en fait signifier une augmentation de la motivation d'approche, que le pattern d'asymétrie frontale alpha

signerait (12). Ce pattern est aussi retrouvé chez des patients présentant des antécédents de dépression débutant à l'âge adulte⁵⁹ lors d'une tâche testant la motivation d'approche par une expérience mettant en jeu l'anticipation de la récompense (77).

L'hyperactivité frontale gauche relative (ou l'hypoactivité droite relative) peut donc exister chez des patients souffrant de dépression, au repos ou en réponse à un stimulus, signant une altération dimensionnelle différente (anxiété anticipatrice, sensibilité à la récompense maintenue) de celle retrouvée chez des individus déprimés dont l'asymétrie frontale alpha gauche relative est diminuée (anhédonie et donc perte de la sensibilité à la récompense). L'asymétrie frontale alpha gauche relative de repos a d'ailleurs été corrélée à une sensibilité du système d'inhibition comportementale plus importante chez des patients déprimés. Ce type de résultat est aussi en faveur d'un possible pattern symptomatologique spécifique de type anxieux chez certains patients déprimés (41).

Ce pattern peut donc signer une augmentation de la motivation d'approche liée aux émotions (colère, irritabilité) et du système d'activation comportementale, mais il peut aussi refléter une activité du système d'inhibition comportementale élevée et donc une anxiété comme symptôme principal.

⁵⁹ > 17 ans

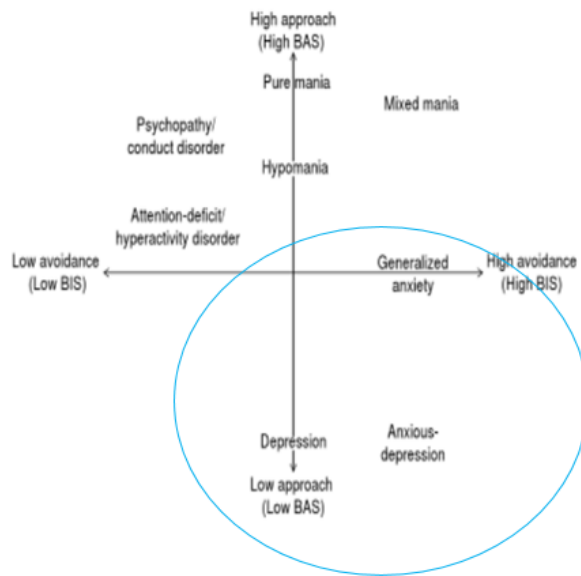


Figure 17 : Relation des troubles cliniques avec la motivation d’approche et d’évitement (issu de Handbook of approach and avoidance motivation Andrew J. Eliot (36))

Ces résultats inconsistants soulèvent la question de l’hétérogénéité clinique de la dépression et de la nécessité de réussir à identifier des sous-groupes de patients présentant un trouble plus homogène. Dans ce but, l’utilisation d’échelles d’évaluation ciblant des dimensions précises altérées dans la dépression permettrait de classer les sujets recrutés sur une base plus homogène.

III. Le résultat du sens du pattern d’activité frontale corticale asymétrique, diminué du côté gauche relativement

L’hypoactivité frontale corticale gauche relative basale n’est ni suffisante, ni nécessaire pour déclencher une dépression (68). En effet, tous les patients déprimés ne possèdent pas cette diathèse d’asymétrie frontale alpha électroencéphalographique de base (73) et tous les individus présentant ce pattern ne sont pas forcément déprimés, et ne développeront peut être même

jamais de dépression. Dans l'étude de Tomarken en 1992 (50), les individus étaient sélectionnées selon leur pattern d'activité frontale corticale de repos, ceux qui présentaient une activité diminuée du côté gauche ne rapportaient pas être significativement plus déprimés que les participants qui présentaient le pattern d'activité asymétrique opposé. Cependant, au moins une partie des personnes qui sont déjà déprimées possède la diathèse d'asymétrie frontale alpha basale et montrent une hypoactivité frontale corticale gauche en comparaison avec des sujets contrôles.

Les résultats obtenus concernant l'asymétrie frontale alpha et ses liens avec les émotions et la motivation dans des populations non cliniques peuvent servir de base pour comprendre les troubles cliniques affectifs, et plus précisément pour comprendre la nature des anomalies de traitement des émotions liées à la motivation dans ces troubles affectifs. Nous avons déjà vu que la dépression et ses symptômes sont potentiellement associés à une activité du système d'activation comportementale diminuée et à une activité du système d'inhibition comportementale augmentée, à la réponse à la récompense et à la motivation. Nous avons aussi vu que l'asymétrie frontale alpha basale indexait la motivation d'approche et de retrait, la prédisposition à présenter certains types d'affects, ainsi que l'activité du système d'activation comportementale chez des participants sains, en réponse à des stimuli appropriés. De plus, les résultats de la littérature permettent d'associer l'asymétrie frontale alpha basale et la dépression. Ces informations aident donc à éclairer le lien entre dépression et asymétrie frontale alpha.

Si l'on reprend le modèle de motivation et d'émotions de l'asymétrie frontale alpha discuté plus haut, une hyperactivité frontale corticale relative du côté droit est associée à des affects liés au retrait donc plutôt de type négatif et conduira préférentiellement à des comportements de repli (éloignement d'un stimulus aversif). On retrouve bien cette réponse émotionnelle en faveur d'affects négatifs, prédite par le pattern d'activité asymétrique cortico-frontale trouvé lié à la dépression en réponse à des événements stressants (63), (89). Si l'on considère plutôt que le pattern reflète une hypoactivité corticale frontale gauche, et toujours

selon le modèle de la motivation de l'asymétrie frontale alpha, le sujet expérimentera une baisse de l'expérience d'affects positifs (et une augmentation de l'expérience d'affects négatifs). Ces associations sont déjà observées chez des participants sains. Le sujet expérimentera surtout une baisse de la motivation d'approche liée à ces émotions. Ces émotions et ces comportements se rapprochent de plusieurs des symptômes cliniques de la dépression comme l'anhédonie, la tristesse de l'humeur, la perte de l'élan vital, le ralentissement psycho-moteur, le repli social ...

Plusieurs études attestent de l'hypothèse d'une altération de la motivation d'approche dans la dépression, que les différents patterns d'asymétrie frontale alpha permettraient d'apprécier. Nous allons donc nous y intéresser particulièrement pour tenter de comprendre la signification de l'asymétrie frontale alpha dans la dépression. La motivation d'approche, diminuée dans la dépression, traduit le fait que le sujet a du mal à se diriger vers des sources de plaisir (récompense). Les tâches expérimentales de sensibilité à la récompense testent ce type de motivation. Plusieurs études se penchent sur ces associations (motivation d'approche via la sensibilité à la récompense-dépression-asymétrie frontale alpha), avec des EEG effectués pendant une tâche expérimentale, donc en accord avec le modèle de capacité de Coan et coll. (2006) (76) qui préconise ce type de mesure. L'asymétrie d'activité corticale frontale alpha caractérisée par une diminution de l'activité relative gauche ne se retrouve pas chez tous les patients souffrant de dépression mais seulement chez les individus déprimés qui ont un style affectif d'approche bas. Ce type de profil de style affectif est plus fréquemment retrouvé chez les individus souffrant de dépression à début précoce ou de dépression chronique (comparé à ceux qui ont des dépressions à début tardif ou non chroniques). Ceci est cohérent avec l'idée d'un tempérament basé sur le style affectif. Le groupe de sujet contrôle et le groupe de patients souffrant de dépression à début tardif montre un pattern d'activité corticale frontale relative augmenté à gauche lors de l'attente de la possibilité d'une récompense. Ces patterns d'activité diffèrent de celui retrouvé dans le groupe de patients souffrant de dépression à début précoce. L'âge de début de la dépression est donc un prédicteur de l'asymétrie frontale alpha par-delà la

chronicité du trouble dépressif. Shankman en 2007 montre que la diminution de la sensibilité à la récompense dans la dépression semble indexée par le pattern d'asymétrie d'activité corticale frontale alpha. Les patients souffrant d'EDM à début précoce devraient donc présenter un pattern d'asymétrie frontale alpha spécifique lors d'expériences sur la sensibilité à la récompense, testant la motivation d'approche (en comparaison de celle retrouvée chez des sujets contrôles et chez des sujets qui présente un EDM à début tardif). Effectivement, les individus présentant des antécédents dépressifs dans l'enfance et l'adolescence⁶⁰ ont des patterns d'asymétrie frontale alpha différents de ceux retrouvés chez des individus présentant un antécédent dépressif à début tardif ou chez des individus contrôles sains, lors d'une expérience testant la motivation d'approche (anticipation d'une récompense) (77). Plus précisément, l'étude de l'asymétrie frontale alpha, mesurée sur des EEG enregistrés pendant une tâche expérimentale évaluant les 2 phases de la récompense⁶¹ montre des patterns d'activité frontale corticale asymétrique qui diffèrent entre ces 2 phases (102). Les participants, séparés en 2 groupes (1 groupe de patients déprimés et 1 groupe de sujets contrôles) ont une activité frontale corticale gauche relative plus élevée pendant la phase anticipatoire de la récompense (et donc une augmentation de la motivation d'approche, si l'on se base sur le modèle proposé). Au niveau hémisphérique, l'activité corticale frontale de l'hémisphère gauche augmente, mais le changement d'activité totale est dû à des changements d'activité corticale des 2 hémisphères frontaux à la fois. Les individus déprimés présentent une hypoactivité frontale corticale gauche relative pendant la phase anticipatoire de la récompense spécifiquement (signant donc bien la faculté d'indexage de la motivation d'approche de la mesure de l'asymétrie frontale alpha), en comparaison avec l'activité retrouvée dans le groupe contrôle. Les différences d'asymétrie frontale alpha sont retrouvées entre les groupes pendant certaines phases de la tâche

⁶⁰ EDM survenant avant l'âge de 17 ans

⁶¹ Il existe 2 phases classiques dans la récompense, la phase dite anticipatoire, qui précède la récompense et la phase dite de consommation qui suit la récompense. Le traitement de la récompense est en 2 phases, la phase précédant la récompense (anticipation) et la phase la suivant (consommation).

expérimentale. Les patients déprimés, qui ont une réponse à l'anticipation de la récompense qui élicite une activité frontale gauche relative diminuée, ont une difficulté à mettre en route leur motivation d'approche. Ces résultats soutiennent le modèle de capacité de l'asymétrie frontale alpha dans la dépression proposé par Coan (76) et l'auteur spécifie d'ailleurs que la meilleure manière de mettre en avant des différences individuelles dans les mesures d'asymétrie frontale alpha serait d'effectuer ces mesures pendant des états de variation émotionnelle (102).

L'hypoactivité frontale corticale gauche relative pendant une tâche centrée sur l'anticipation de la récompense est aussi retrouvée associée à un risque plus grand d'avoir des antécédents familiaux de dépression. La présence d'un EDM est aussi responsable, en partie, d'un pattern d'hypoactivité frontale corticale gauche relative au moment d'une anticipation de récompense. L'asymétrie frontale alpha est donc aussi un des biomarqueurs de diminution de sensibilité à la récompense chez les individus déprimés (103).

Ces résultats vont dans le sens de l'asymétrie frontale alpha comme index des motivations d'approche et de retrait dans la dépression. Dans ce cas, la sensibilité réduite à la récompense (motivation d'approche), marquée par un pattern d'asymétrie frontale alpha spécifique, serait un index de vulnérabilité à la dépression. Le pattern d'asymétrie frontale alpha retrouvé dans la dépression pourrait être le reflet de cette altération de la motivation d'approche et plus spécifiquement d'une diminution de sensibilité à la phase anticipatoire de la récompense qui existerait dans un ou plusieurs sous-groupes de patients déprimés (68). L'asymétrie frontale alpha serait donc le marqueur du fonctionnement émotionnel et motivationnel de réponse à la récompense altéré dans la dépression. L'asymétrie frontale alpha reflète d'ailleurs largement l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral qui est impliqué dans l'anticipation et dans les actions dirigées vers un but (motivation d'approche) (104). Le domaine RDoC concernant la motivation d'approche (Domaine de valence positive) se retrouve donc associé à un risque psychopathologique de dépression via la mesure psychophysiologique de l'activité asymétrique cortico-frontale (12).

IV. Utilité de la mesure de l'asymétrie frontale alpha

A. Biomarqueur de vulnérabilité

L'utilité d'une telle mesure serait alors prédictive ou pronostique grâce à l'identification de ces sujets à risque de développer une dépression dans des contextes stressants (67), (63).

L'asymétrie frontale alpha a déjà été identifiée comme mesure de la vulnérabilité dépressive (et comme mesure du style cognitif dépressogène, de réponse aux événements négatifs) dans une étude concernant 40 individus sains ne présentant aucun antécédent de troubles affectifs. Les scores d'asymétrie frontale alpha signant une hypoactivité corticale frontale gauche relative prédisaient la survenue d'un EDM durant la période de suivi prospectif de 3 ans (84).

L'asymétrie frontale alpha pourrait servir de marqueur de type trait permettant de repérer un groupe à risque de présenter une psychopathologie liée aux émotions et à la motivation dans des contextes stressants (défiance de la motivation d'approche dans la dépression par exemple) (68), (63), (89).

L'examen de la sensibilité et de la spécificité des mesures d'asymétrie frontale alpha de repos ou lors de tâches rendrait compte de la faculté de prédiction de cette mesure psychophysiologique (risque de déclencher un trouble, réponse au traitement ...) (103).

B. Biomarqueur diagnostique d'un sous-type de dépression

L'asymétrie frontale alpha pourrait aussi servir à distinguer des patients déprimés de sujets contrôles non déprimés, de sujets atteints d'autres pathologies ou au moins un sous-groupe de patients déprimés (ceux qui ont une réponse à la récompense altérée, un déficit des comportements d'approche, une anhédonie, un trouble bipolaire ...) au sein de groupes hétérogènes de patients souffrant d'un EDM (68), (59), (63), (89). Il faut cependant noter que

l'utilité diagnostique (diagnostic catégoriel) de l'asymétrie frontale alpha reste limitée car elle compte seulement pour 4 % de la variance du risque de psychopathologie (103).

L'asymétrie frontale alpha a d'ailleurs été étudiée dans des groupes cliniques souffrant d'autres pathologies psychiatriques. Nous allons voir quelques résultats qui comparent l'asymétrie frontale alpha entre diverses populations cliniques (comprenant au moins une population de patients déprimés). Le modèle d'asymétrie frontale alpha reflétant des émotions liées à la motivation d'approche et de retrait, il est tout à fait possible d'étudier cette dimension au sein d'autres pathologies. Cela rejoint la conception dimensionnelle transdiagnostique soutenue par RDoC et le NIMH. D'ailleurs, les individus présentant une activité du système d'activation comportementale élevée (censé être moins vulnérable à la dépression) présentent une hyperactivité cortico-frontale relative gauche (donc l'opposé de ce que l'on retrouve dans la dépression) (71). L'asymétrie frontale alpha et le système d'activation comportementale pourrait donc recouvrir une dimension commune capable de prédire le développement de troubles de l'humeur de manière plus générale. Permettre de différencier dès le premier épisode dépressif des patients unipolaires de patients bipolaires pourrait améliorer grandement la prise en charge, notamment médicamenteuse, des patients. Malheureusement, l'asymétrie frontale alpha de repos, étudiée comme biomarqueurs dans ce contexte, n'a pas permis de différencier les 2 types de population (105). Elle a en revanche permis de distinguer des patients déprimés non-mélancoliques des patients déprimés mélancoliques, même si le pattern d'activité frontale corticale retrouvé dans le groupe de patients déprimés non mélancoliques n'était pas en accord avec les résultats de la littérature scientifique générale (92). Elle a aussi permis de différencier un groupe de patients déprimés d'un groupe de patients souffrant d'un trouble de la personnalité borderline, comparés avec un groupe contrôle, à la fois au repos et lors d'une tâche expérimentale (rejet). Les patients souffrant d'un trouble de la personnalité borderline présentent des comportements d'approche augmentés (hostilité, colère) par rapport aux patients déprimés (qui présentent une motivation d'approche diminuée comme nous l'avons déjà vu).

Les patterns d'activité frontale corticale retrouvés étaient en accord avec la littérature scientifique, c'est-à-dire que les patients déprimés avaient une activation frontale corticale droite plus élevée au repos et lors de la tâche de rejet (signifiant une augmentation de la motivation de retrait, ou une diminution de la motivation d'approche). Les patients souffrant d'un trouble de la personnalité borderline, eux, avaient une activité corticale frontale de repos comparable à celle du groupe témoins mais qui différait lors de la tâche de rejet avec une augmentation de l'activité du côté gauche, signifiant l'augmentation de la motivation d'approche (colère, hostilité) générée par ce stimulus. Les groupes divergent donc dans leur capacité d'approche et de retrait, en réponse à une expérience de rejet (106). Ces différents patterns d'activation s'accordent très bien avec le modèle de capabilité de Coan (76). L'activité frontale corticale droite plus élevée a été corrélée à la rumination dans un groupe de patients déprimés de manière récurrente, au repos et pendant une tâche expérimentale (81). Ni la souffrance psychologique spécifiquement⁶² ni aucune autre mesure rapportée à l'aide d'auto-questionnaires proposés à un groupe de sujets aux antécédents de dépression n'est retrouvée corrélée aux scores d'asymétrie frontale alpha, malgré une tendance en ce qui concerne le désespoir (107).

C. Les traitements

Plusieurs interventions thérapeutiques utilisent l'asymétrie frontale alpha pour tenter de réduire la symptomatologie dépressive (pharmacothérapie, psychothérapies, musicothérapie, rTMS...). La mise en avant de l'efficacité de telles techniques serait un argument supplémentaire pour la validité de cette mesure électrophysiologique dans la dépression (47). L'asymétrie frontale alpha de repos est un marqueur de réponse au traitement antidépresseur (12 semaines de traitement) par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec

⁶² Contrôle statistique des covariants idées suicidaires, perte d'espoir et dépression

les patients répondeurs qui présentent une hyperactivité frontale corticale gauche relative comparés aux non-répondeurs. Les auteurs soulignent en revanche qu'une plus grande activité corticale du côté droit est retrouvée chez les patients qui ne répondent pas au traitement antidépresseur. L'hypothèse physiopathologique proposée est celle de l'altération asymétrique du système de neurotransmetteurs 5-HT (sérotoninergique) dans un sous-groupe de patients déprimés, qui répondrait alors au traitement antidépresseur ciblant justement les déficits synaptiques en sérotonine, comme les ISRS (108), (109).

L'asymétrie frontale alpha a aussi été utilisée dans plusieurs études qui évaluent l'efficacité des thérapies utilisant le neurofeedback (NF) dans la dépression, étant donné les preuves d'une association significative entre l'asymétrie frontale alpha et la dépression (110), (111). Le NF aide les individus à réguler leur activité électroencéphalographique. Dans ce type de traitement, l'asymétrie frontale alpha est calculée régulièrement pendant l'exercice thérapeutique (au site frontal médian F3-F4 notamment, 16) et comparée à l'asymétrie frontale alpha basale obtenue sur des EEG enregistrés en dehors de sessions de NF. Les informations sont retranscrites au patient, sous la forme de signaux accoustiques ou visuels. Le patient doit alors ajuster son état de conscience en fonction du *feedback*. L'idée de ce type de psychothérapie est de parvenir à modifier progressivement le pattern d'activité frontale corticale des individus déprimés et d'améliorer les symptômes présentés. L'activité électrique asymétrique frontale⁶³ peut effectivement être spécifiquement modifiée grâce à cette technique, que ce soit vers le côté droit ou vers le côté gauche. Mais ces modifications de pattern électroencéphalographique ne s'accompagnent pas toujours de changements d'humeur (110). L'application à visée thérapeutique de cette méthode de NF sur 9 patients présentant un épisode dépressif majeur a montré une réponse chez 1 patient et une rémission chez 4 patients⁶⁴. En revanche, l'asymétrie frontale alpha basale diminuait de manière significative et quadratique

⁶³ 40 sujets féminins, sains

⁶⁴ Scores obtenus à la QIDS-SR16 (The 16-items quick inventory of depressive symptomatology- self-report) (112)

au fur et à mesure des sessions. Les scores à l'échelle clinique étaient d'ailleurs corrélés à l'asymétrie frontale alpha basale de manière statistiquement significative. La diminution de ces scores était corrélée à la diminution de l'asymétrie frontale alpha. Dans ces conditions de modifications possibles de l'asymétrie frontale alpha basale, le caractère « trait » de cette mesure peut être questionné mais elles s'accordent en revanche très bien avec le modèle de capacité de Coan (76), beaucoup plus flexible (111). L'asymétrie frontale alpha a aussi été étudiée comme marqueur potentiel de l'effet de thérapies méditatives, la thérapie de réduction du stress basée sur la pleine conscience (Mindfulness-Based Stress Reduction : MBSR) ou des thérapies cognitives basées sur la pleine conscience (Mindfulness-based cognitive therapy : MBCT), avec l'idée d'augmenter l'activité corticale frontale du côté gauche (augmentation des comportements d'approche vers des stimuli appétitifs et des affects positifs) comme hypothèse psychophysiologique. La technique de MBSR conduisait à maintenir une stabilité de pattern d'asymétrie frontale alpha dans un groupe de personnes âgées de plus de 65 ans (en comparaison avec un groupe apparié ne bénéficiant pas de ce type de thérapie) plutôt qu'à une augmentation de l'activité frontale relative gauche (95). L'effet protecteur de la MBCT n'était en revanche pas visible au niveau neurophysiologique dans un groupe de patients souffrant d'EDM récurrents, en rémission lors de l'étude. Les scores d'asymétrie frontale alpha avaient aussi la faculté de prédire les affects négatifs retrouvés après le traitement psychothérapeutique (70).

V. Limites

Les sources de variabilité de l'asymétrie frontale alpha sont nombreuses et n'ont pas été examinées dans cette étude.

Il aurait été intéressant de pouvoir examiner des populations de patients plus homogènes (âge de début, sévérité, chronicité) et de pouvoir effectuer des corrélations avec des

caractéristiques symptomatologiques plus précises pour pouvoir peut-être nous permettre d'identifier des « sous-types » de dépression possédant des dimensions transdiagnostiques altérées, dont la dimension d'anticipation de la récompense, reflétée par la mesure de l'asymétrie frontale alpha (88).

Les patients recevaient tous un traitement psychotrope pendant la réalisation de l'EEG. Malgré l'existence de preuves de l'absence d'influence des traitements sur la mesure de l'asymétrie frontale alpha (95), (84), (73) les traitements psychotropes sont connus pour affecter les tracés électroencéphalographiques. Le traitement par benzodiazépines notamment, suivi par presque tous les patients recrutés, altère le signal électrique cérébral. Les tracés EEG obtenus étaient d'ailleurs très artéfactés, avec des signes d'imprégnation aux benzodiazépines.

Plusieurs études s'intéressent aux mesures électroencéphalographiques effectuées pendant un état émotionnel, le plus souvent provoqué expérimentalement. Cette question est soulevée par le modèle de capacité de l'asymétrie frontale alpha de Coan en 2006 et met l'accent sur l'intérêt de mesure de l'asymétrie frontale alpha pendant une tâche induisant un état émotionnel. Nous avons déjà repris les résultats de plusieurs études de ce type (48), (53), (65), (55), (101), (77), (102). L'argument utilisé pour appuyer ce modèle expérimental est que les différences individuelles d'asymétrie frontale alpha, reflétant une vulnérabilité « émotionnelle » ou une prédisposition à une psychopathologie, se dévoileraient de manière beaucoup plus robuste justement pendant une expérience émotionnelle plutôt qu'au repos. L'enregistrement des EEG pendant des tâches impliquant l'expérience ou l'expression d'émotions (expression d'émotions faciales par exemple) seraient justement susceptibles de mettre à jour ce type de différences (47). Les manipulations d'état impliquant les expressions faciales apportent d'ailleurs parmi les plus robustes changements d'asymétrie à l'EEG chez des participants sains.

Les comparaisons d'EEG de participants avec ou sans antécédent de dépression, enregistrés au repos ou lors d'expressions faciales d'émotions a permis de montrer que les

différences individuelles d'asymétrie frontale alpha étaient plus robustes lors de l'expérience émotionnelle liée au retrait comme le suppose le modèle de capacité de Coan. L'étude des patterns d'asymétrie d'activité frontale corticale lors d'une tâche expérimentale émotionnelle (expression faciale d'émotions diverses, d'approche et de retrait) montre aussi un effet de la dépression (que ce soit d'un antécédent d'EDM ou d'un EDM en cours). Précisément, les expressions émotionnelles faciales (positives ou négatives, d'approche ou de retrait) conduisent à une activité électrique corticale frontale gauche relative diminuée pour la dépression, comparé à une groupe « sain ».

L'activité électroencéphalographique déroulée pendant les expressions émotionnelles est comparable entre le groupe de patients souffrant d'un EDM et le groupe de patients euthymiques avec antécédents d'EDM, comme ce qui est retrouvé pour les enregistrements de repos. L'asymétrie frontale alpha, même pendant une expérience émotionnelle, est donc un marqueur de risque de dépression robuste, sans lien avec le statut dépressif (58), (54), (55), (66), (97), (55).

Le choix du schéma de référence est aussi un point d'accroche soulevé par de nombreux chercheurs concernant l'EEG. Plusieurs auteurs ont fait le choix d'analyser l'asymétrie frontale alpha sous plusieurs schémas de référence. Nous n'en avons choisi qu'un seul.

Dans une étude utilisant, entre autre, le même schéma de référence que nous, l'asymétrie frontale alpha de repos entre 2 groupes de participants, un groupe de sujets sains et un groupe de sujets souffrant d'EDM ou présentant un antécédent d'EDM, différait significativement avec un pattern d'hypoactivité frontale corticale gauche relative dans le groupe de sujets déprimés (54).

Le résultat significatif obtenu pourrait être différent sous un autre schéma de référence et pourrait en fait refléter le schéma de référence plus qu'une mesure psychophysiological (76), (113). Les mesures d'asymétrie frontale alpha de repos sont corrélées en ce qui concerne le schéma de référence moyenné et le schéma référencé sur les mastoïdes alors que le schéma de

référence Cz (très utilisé dans la littérature sur l'asymétrie frontale alpha) n'est corrélé à aucune autre mesure d'asymétrie frontale alpha de repos calculée sous un autre schéma de référence. En revanche, lors de la mesure de l'asymétrie frontale alpha pendant une tâche expérimentale émotionnelle, les mesures sont corrélées entre ces 3 schémas de référence, ajoutant un argument supplémentaire à la nécessité d'introduire une mesure de l'asymétrie frontale alpha pendant une tâche expérimentale émotionnelle pour rendre les résultats plus valides.

CONCLUSION

La recherche de biomarqueurs de la dépression suscite un intérêt important, notamment car une telle découverte apporterait à la fois un éclairage physiopathologique sur ce trouble hétérogène et une opportunité de prévention et donc de diminution de la morbi-mortalité d'une telle affection.

La mesure électroencéphalographique de l'activité asymétrique frontale corticale de la bande alpha est une promesse en ce qui concerne ces deux objectifs. L'apport des études animales et en population non clinique permet une compréhension transdiagnostique et translationnelle des différentes dimensions que peut recouvrir cette mesure.

La mise en avant de son lien avec la dépression nourrit des réflexions variées pluridisciplinaires sur les fondements de cette mesure dans la dépression et ses possibles utilisations (thérapeutiques, diagnostiques, pronostiques).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet Lond Engl.* 8 sept 2007;370(9590):851-8.
2. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), Beck F, Guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005: attitudes et comportements de santé. Saint-Denis: Éd. INPES; 2007.
3. Lépine J-P, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7(Suppl 1):3-7.
4. Marcus M, Yasamy T, van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. DEPRESSION A Global Public Health Concern. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse;
5. Sussman N. Translating Science Into Service: Lessons Learned From the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(5):331-7.
6. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry.* juill 2010;167(7):748-51.
7. Casey BJ, Craddock N, Cuthbert BN, Hyman SE, Lee FS, Ressler KJ. DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research? *Nat Rev Neurosci.* nov 2013;14(11):810-4.
8. Auxéméry Y. Vers une possible évolution fiable et valide de la nosographie psychiatrique moderne ? Analyse critique des origines du DSM-III aux hypothèses actuelles. *L'Évolution Psychiatr.* janv 2014;79(1):79-94.
9. Kupfer, D. J., First, M. B., & Regier, D. A. (Eds.). (2008). A research agenda for DSM V. American Psychiatric Pub.
10. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci.* mars 1998;21(3):102-5.
11. Enaw JOE, Smith AK. Biomarker Development for Brain-Based Disorders: Recent Progress in Psychiatry. *J Neurol Psychol.* 1 nov 2013;1(2):7.
12. Nusslock R, Walden K, Harmon-Jones E. Asymmetrical frontal cortical activity associated with differential risk for mood and anxiety disorder symptoms: An RDoC perspective. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* 20 juin 2015;
13. Bachmann M, Lass J, Suhhova A, Hinrikus H. Spectral Asymmetry and Higuchi's Fractal Dimension Measures of Depression Electroencephalogram. *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:1-8.
14. Zimmerman M, Ellison W, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder? *Compr Psychiatry.* janv 2015;56:29-34.

15. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. avr 2003;160(4):636-45.
16. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:545-74.
17. Oquendo MA, Parsey RV. What have we learned about the neurobiology of major depression? *Am J Psychiatry*. avr 2007;164(4):540-2.
18. Ritsner MS, éditeur. *The handbook of neuropsychiatric biomarkers, endophenotypes, and genes*. Dordrecht? Springer; 2009. 4 p.
19. Kalia M, Costa E Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. *Metabolism*. mars 2015;64(3 Suppl 1):S11-5.
20. Scarr E, Millan MJ, Bahn S, Bertolino A, Turck CW, Kapur S, et al. Biomarkers for Psychiatry: The Journey from Fantasy to Fact, a Report of the 2013 CINP Think Tank. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 21 avr 2015;
21. Knott VJ, Telner JI, Lapierre YD, Browne M, Horn ER. Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. *J Affect Disord*. 1996;39(3):175-84.
22. Papakostas GI. Surrogate markers of treatment outcome in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. juill 2012;15(6):841-54.
23. Schneider B, Prvulovic D, Oertel-Knöchel V, Knöchel C, Reinke B, Grexa M, et al. Biomarkers for major depression and its delineation from neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*. déc 2011;95(4):703-17.
24. Vion-Dury J. *Pratique de l'EEG: bases neuropsychologiques, principes d'interprétation et de prescription*. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2008.
25. Baskaran A, Milev R, McIntyre RS. The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology*. sept 2012;63(4):507-13.
26. Drohocki Z. II. Revue critique des essais d'électroencéphalographie quantitative. *Année Psychol*. 1946;47(1):230-43.
27. De Pascalis V, Cozzuto G, Caprara GV, Alessandri G. Relations among EEG-alpha asymmetry, BIS/BAS, and dispositional optimism. *Biol Psychol*. sept 2013;94(1):198-209.
28. Gray JA. *The psychology of fear and stress*. 2nd ed. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 1987. 422 p.
29. Gray JA, MacNaughton N. *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2003. 424 p.

30. Hope DA, Izard CE, Nebraska Symposium on Motivation, éditeurs. Perspectives on anxiety, panic, and fear: volume 43 of the Nebraska Symposium on Motivation, [1995]. Lincoln: Univ. of Nebraska Press; 1996. 351 p.
31. Corr PJ, McNaughton N. Neuroscience and approach/avoidance personality traits: a two stage (valuation-motivation) approach. *Neurosci Biobehav Rev.* nov 2012;36(10):2339-54.
32. Corr PJ. Approach and Avoidance Behaviour: Multiple Systems and their Interactions. *Emot Rev.* 1 juill 2013;5(3):285-90.
33. McNaughton N, Corr PJ. Approach, avoidance, and their conflict: the problem of anchoring. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 3 juill 2014 [cité 21 sept 2015];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2014.00124/abstract>
34. Boyle GJ, Matthews G, Saklofske DH, éditeurs. *The SAGE handbook of personality theory and assessment*. 1st ed. Los Angeles, CA: SAGE Publications; 2008. p239-256 p.
35. Corr PJ, DeYoung CG, McNaughton N. Motivation and Personality: A Neuropsychological Perspective: Motivation and Personality. *Soc Personal Psychol Compass.* mars 2013;7(3):158-75.
36. Elliot AJ, éditeur. *Handbook of approach and avoidance motivation*. New York: Psychology Press; 2008. 664 p.
37. Christophe V. *Les émotions: tour d'horizon des principales théories*. Villeneuve d'Ascq: Presses universitaires du Septentrion; 1998. 107 p.
38. Fowles DC. Biological Variables in Psychopathology. In: Adams HE, Sutker PB, éditeurs. *Comprehensive Handbook of Psychopathology* [Internet]. Springer US; 1984 [cité 22 sept 2015]. p. 77-110. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-6681-6_4
39. Carver CS, White TL. Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *J Pers Soc Psychol.* 1994;67(2):319.
40. Kasch KL, Rottenberg J, Arnow BA, Gotlib IH. Behavioral activation and inhibition systems and the severity and course of depression. *J Abnorm Psychol.* nov 2002;111(4):589-97.
41. McFarland BR, Shankman SA, Tenke CE, Bruder GE, Klein DN. Behavioral activation system deficits predict the six-month course of depression. *J Affect Disord.* avr 2006;91(2-3):229-34.
42. Ingram RE, éditeur. *The international encyclopedia of depression*. New York: Springer; 2009. 613 p.
43. Meehl PE. Hedonic capacity: some conjectures. *Bull Menninger Clin.* juill 1975;39(4):295-307.

44. Henriques JB, Davidson RJ. Decreased responsiveness to reward in depression. *Cogn Emot.* sept 2000;14(5):711-24.
45. RJ Davidson, Tomarken A. *Laterality and emotion : An electrophysiological approach.* 1989;
46. Laufs H, Kleinschmidt A, Beyerle A, Eger E, Salek-Haddadi A, Preibisch C, et al. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage.* août 2003;19(4):1463-76.
47. Jesulola E, Sharpley CF, Bitsika V, Agnew LL, Wilson P. Frontal alpha asymmetry as a pathway to behavioural withdrawal in depression: Research findings and issues. *Behav Brain Res.* 1 oct 2015;292:56-67.
48. Davidson RJ, Schaffer CE, Saron C. Effects of lateralized presentations of faces on self-reports of emotion and EEG asymmetry in depressed and non-depressed subjects. *Psychophysiology.* mai 1985;22(3):353-64.
49. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol.* 1988;54(6):1063.
50. Tomarken AJ, Davidson RJ, Wheeler RE, Doss RC. Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion. *J Pers Soc Psychol.* avr 1992;62(4):676-87.
51. Tomarken AJ, Davidson RJ, Henriques JB. Resting frontal brain asymmetry predicts affective responses to films. *J Pers Soc Psychol.* oct 1990;59(4):791-801.
52. Wheeler RE, Davidson RJ, Tomarken AJ. Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: a biological substrate of affective style. *Psychophysiology.* janv 1993;30(1):82-9.
53. Davidson RJ, Fox NA. Asymmetrical brain activity discriminates between positive and negative affective stimuli in human infants. *Science.* 17 déc 1982;218(4578):1235-7.
54. Stewart JL, Coan JA, Towers DN, Allen JJB. Resting and task-elicited prefrontal EEG alpha asymmetry in depression: support for the capability model. *Psychophysiology.* mai 2014;51(5):446-55.
55. Fox N, Davidson RJ. Patterns of brain electrical activity during facial signs of emotion in 10-month-old infants. 1988;
56. Ekman P, Davidson RJ, Friesen WV. The Duchenne smile: emotional expression and brain physiology. II. *J Pers Soc Psychol.* févr 1990;58(2):342-53.
57. Fox N, Davidson RJ. Smiles to the Stranger, Joy to the Mother-EEG Asymmetry Discriminates Between Felt and Unfelt Smiles in Human Infants. 1986;
58. Stewart JL, Coan JA, Towers DN, Allen JJB. Frontal EEG asymmetry during emotional challenge differentiates individuals with and without lifetime major depressive disorder. *J Affect Disord.* mars 2011;129(1-3):167-74.
59. Davidson RJ. *Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience.* 1998;

60. Harmon-Jones E, Allen JJ. Anger and frontal brain activity: EEG asymmetry consistent with approach motivation despite negative affective valence. *J Pers Soc Psychol.* mai 1998;74(5):1310-6.
61. Hewig J, Hagemann D, Seifert J, Naumann E, Bartussek D. On the selective relation of frontal cortical asymmetry and anger-out versus anger-control. *J Pers Soc Psychol.* déc 2004;87(6):926-39.
62. Harmon-Jones E, Sigelman J. State anger and prefrontal brain activity: evidence that insult-related relative left-prefrontal activation is associated with experienced anger and aggression. *J Pers Soc Psychol.* mai 2001;80(5):797-803.
63. Davidson RJ. Cerebral asymmetry and emotion: Conceptual and methodological conundrums. 1993;
64. Sutton S, Davidson RJ. Prefrontal brain asymmetry: A biological substrate of the behavioral approach and inhibition systems. 1997;
65. Fox NA, Davidson RJ. Taste-elicited changes in facial signs of emotion and the asymmetry of brain electrical activity in human newborns. *Neuropsychologia.* 1986;24(3):417-22.
66. Coan JA, Allen JJ, Harmon-Jones E. Voluntary facial expression and hemispheric asymmetry over the frontal cortex. *Psychophysiology.* nov 2001;38(6):912-25.
67. Harmon-Jones E, Allen JJ. Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: covariation of putative indicators related to risk for mood disorders. *J Abnorm Psychol.* févr 1997;106(1):159-63.
68. Davidson RJ. Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: Conceptual and methodological conundrums. 1998;
69. Coan JA, Allen JJB. Frontal EEG asymmetry and the behavioral activation and inhibition systems. *Psychophysiology.* janv 2003;40(1):106-14.
70. Gollan JK, Hoxha D, Chihade D, Pflieger ME, Rosebrock L, Cacioppo J. Frontal alpha EEG asymmetry before and after behavioral activation treatment for depression. *Biol Psychol.* mai 2014;99:198-208.
71. Hewig J, Hagemann D, Seifert J, Naumann E, Bartussek D. The relation of cortical activity and BIS/BAS on the trait level. *Biol Psychol.* janv 2006;71(1):42-53.
72. Davidson RJ. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain Cogn.* sept 1992;20(1):125-51.
73. Henriques JB, Davidson RJ. Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol.* nov 1991;100(4):535-45.
74. Vuga M, Fox NA, Cohn JF, George CJ, Levenstein RM, Kovacs M. Long-term stability of frontal electroencephalographic asymmetry in adults with a history of depression and controls. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* févr 2006;59(2):107-15.

75. Müller BCN, Kühn-Popp N, Meinhardt J, Sodian B, Paulus M. Long-term stability in children's frontal EEG alpha asymmetry between 14-months and 83-months. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci.* avr 2015;41:110-4.
76. Coan JA, Allen JJB, McKnight PE. A capability model of individual differences in frontal EEG asymmetry. *Biol Psychol.* mai 2006;72(2):198-207.
77. Shankman SA, Klein DN, Tenke CE, Bruder GE. Reward sensitivity in depression: a biobehavioral study. *J Abnorm Psychol.* févr 2007;116(1):95-104.
78. Goodman RN, Rietschel JC, Lo L-C, Costanzo ME, Hatfield BD. Stress, emotion regulation and cognitive performance: the predictive contributions of trait and state relative frontal EEG alpha asymmetry. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* févr 2013;87(2):115-23.
79. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 1988;8(1):77-100.
80. Schaffer CE, Davidson RJ, Saron C. Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biol Psychiatry.* juill 1983;18(7):753-62.
81. Keune PM, Bostanov V, Hautzinger M, Kotchoubey B. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), cognitive style, and the temporal dynamics of frontal EEG alpha asymmetry in recurrently depressed patients. *Biol Psychol.* déc 2011;88(2-3):243-52.
82. Depue RA, Slater JF, Wolfstetter-Kausch H, Klein D, Goplerud E, Farr D. A behavioral paradigm for identifying persons at risk for bipolar depressive disorder: a conceptual framework and five validation studies. *J Abnorm Psychol.* 1981;90(5):381.
83. Haeffel GJ, Gibb BE, Metalsky GI, Alloy LB, Abramson LY, Hankin BL, et al. Measuring cognitive vulnerability to depression: development and validation of the cognitive style questionnaire. *Clin Psychol Rev.* juin 2008;28(5):824-36.
84. Nusslock R, Harmon-Jones E, Alloy LB, Urosevic S, Goldstein K, Abramson LY. Elevated left mid-frontal cortical activity prospectively predicts conversion to bipolar I disorder. *J Abnorm Psychol.* août 2012;121(3):592-601.
85. Kemp AH, Griffiths K, Felmingham KL, Shankman SA, Drinkenburg W, Arns M, et al. Disorder specificity despite comorbidity: resting EEG alpha asymmetry in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol.* oct 2010;85(2):350-4.
86. Jaworska N, Blier P, Fusee W, Knott V. Alpha power, alpha asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females. *J Psychiatr Res.* nov 2012;46(11):1483-91.
87. Henriques JB, Davidson RJ. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol.* févr 1990;99(1):22-31.
88. Thibodeau R, Jorgensen RS, Kim S. Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *J Abnorm Psychol.* nov 2006;115(4):715-29.

89. Reid SA, Duke LM, Allen JJ. Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology*. juill 1998;35(4):389-404.
90. Begić D, Popović-Knapić V, Grubišin J, Kosanović-Rajačić B, Filipčić I, Telarović I, et al. Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression. *Psychiatr Danub*. déc 2011;23(4):355-62.
91. Carvalho A, Moraes H, Silveira H, Ribeiro P, Piedade RAM, Deslandes AC, et al. EEG frontal asymmetry in the depressed and remitted elderly: is it related to the trait or to the state of depression? *J Affect Disord*. mars 2011;129(1-3):143-8.
92. Quinn CR, Rennie CJ, Harris AWF, Kemp AH. The impact of melancholia versus non-melancholia on resting-state, EEG alpha asymmetry: Electrophysiological evidence for depression heterogeneity. *Psychiatry Res*. mars 2014;215(3):614-7.
93. Allen JJB, Urry HL, Hitt SK, Coan JA. The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology*. mars 2004;41(2):269-80.
94. Izard CE, Davidson RJ, éditeurs. *Emotions, cognition, and behavior*. Reprinted. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1990. 320-365 p.
95. Moynihan JA, Chapman BP, Klorman R, Krasner MS, Duberstein PR, Brown KW, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction for Older Adults: Effects on Executive Function, Frontal Alpha Asymmetry and Immune Function. *Neuropsychobiology*. 2013;68(1):34-43.
96. Gold C, Fachner J, Erkkilä J. Validity and reliability of electroencephalographic frontal alpha asymmetry and frontal midline theta as biomarkers for depression: *EEG Biomarkers for depression*. *Scand J Psychol*. avr 2013;54(2):118-26.
97. Davidson RJ, Ekman P, Saron CD, Senulis JA, Friesen WV. Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: emotional expression and brain physiology. I. *J Pers Soc Psychol*. févr 1990;58(2):330-41.
98. André-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heraut F, Convers P, Debs R, Eisermann M, et al. Recommandations françaises sur l'électroencéphalogramme. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. déc 2014;44(6):515-612.
99. Hot P, Delplanque S. *Électrophysiologie de la cognition*. Dunod; 2013.
100. Vespignani H. *L'EEG: de la technique à la clinique*. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2003.
101. Harmon-Jones E, Abramson LY, Sigelman J, Bohlig A, Hogan ME, Harmon-Jones C. Proneness to hypomania/mania symptoms or depression symptoms and asymmetrical frontal cortical responses to an anger-evoking event. *J Pers Soc Psychol*. avr 2002;82(4):610-8.
102. Shankman SA, Sarapas C, Klein DN. The effect of pre- vs. post-reward attainment on EEG asymmetry in melancholic depression. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. févr 2011;79(2):287-95.

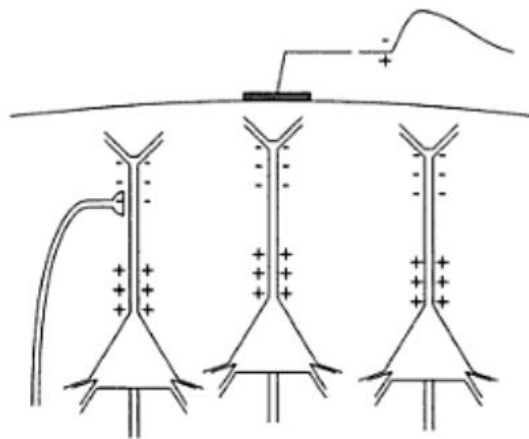
103. Nelson BD, McGowan SK, Sarapas C, Robison-Andrew EJ, Altman SE, Campbell ML, et al. Biomarkers of threat and reward sensitivity demonstrate unique associations with risk for psychopathology. *J Abnorm Psychol.* août 2013;122(3):662-71.
104. Davidson RJ. What does the prefrontal cortex « do » in affect: perspectives on frontal EEG asymmetry research. *Biol Psychol.* oct 2004;67(1-2):219-33.
105. Tas C, Cebi M, Tan O, Hızlı-Sayar G, Tarhan N, Brown EC. EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord.* févr 2015;172:184-90.
106. Beeney JE, Levy KN, Gatzke-Kopp LM, Hallquist MN. EEG asymmetry in borderline personality disorder and depression following rejection. *Personal Disord Theory Res Treat.* 2014;5(2):178-85.
107. Meerwijk EL, Ford JM, Weiss SJ. Resting-state EEG delta power is associated with psychological pain in adults with a history of depression. *Biol Psychol.* févr 2015;105:106-14.
108. Bruder GE, Stewart JW, Tenke CE, McGrath PJ, Leite P, Bhattacharya N, et al. Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biol Psychiatry.* 2001;49(5):416-25.
109. Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Tenke CE. Electroencephalographic Alpha Measures Predict Therapeutic Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant: Pre- and Post-Treatment Findings. *Biol Psychiatry.* juin 2008;63(12):1171-7.
110. Peeters F, Ronner J, Bodar L, van Os J, Lousberg R. Validation of a neurofeedback paradigm: Manipulating frontal EEG alpha-activity and its impact on mood. *Int J Psychophysiol.* juill 2014;93(1):116-20.
111. Peeters F, Oehlen M, Ronner J, van Os J, Lousberg R. Neurofeedback As a Treatment for Major Depressive Disorder – A Pilot Study. *Stam CJ, éditeur. PLoS ONE.* 18 mars 2014;9(3):e91837.
112. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry.* 1 sept 2003;54(5):573-83.
113. Hagemann D. Individual differences in anterior EEG asymmetry: methodological problems and solutions. *Biol Psychol.* oct 2004;67(1-2):157-82.
114. Lechevalier B, Eustache F, Viader F. *Traité de neuropsychologie clinique.* Paris: [diffusion] Cairn.info; 2010.
115. Lehot J-J, Cannesson M. *Les monitorages des paramètres physiologiques en situation critique.* Arnette; 2012. 468 p.
116. Spataru A. *Fondements de la théorie de la transmission de l'information.* PPUR presses polytechniques; 1987. 648 p.

117. Gasser T, Molinari L. The analysis of the EEG. *Stat Methods Med Res.* 1 mars 1996;5(1):67-99.
118. Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans Audio Electroacoustics.* juin 1967;15(2):70-3.

Annexe 1 : La densité de puissance spectrale

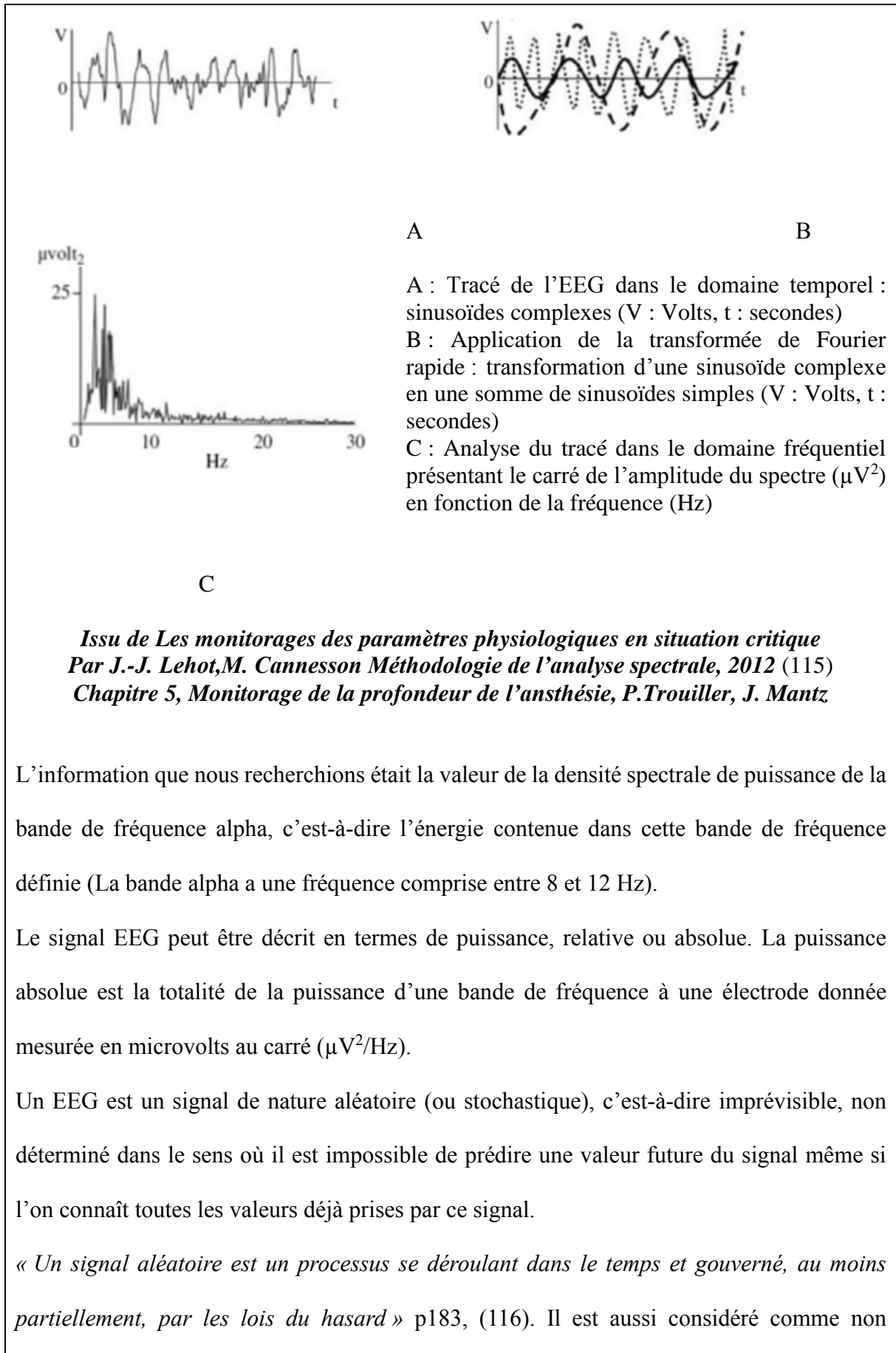
Nous souhaitons obtenir une information précise contenue dans ces signaux récupérés, la densité spectrale de puissance. La densité spectrale de puissance représente la distribution de la puissance du signal parmi les différentes fréquences ou bandes de fréquences.

Le signal électroencéphalographique est une mesure de l'activité électrique cérébrale spontanée, plus précisément de l'activité électrique de certains neurones (les cellules pyramidales) de l'aire corticale cérébrale recueillie par l'électrode posée sur le scalp. Les activations simultanées de nombreuses cellules pyramidales constituent le tracé électroencéphalographique.



Issu de Traité de neuropsychologie clinique Bertrand chevalier, Francis Eustache, Fausto Viader, 2008 (114)

Le tracé est constitué d'oscillations dont l'amplitude peut varier entre 10 et 100 μ V (microvolts) en fonction du temps. Ces oscillations contiennent plusieurs ondes sinusoïdales, et ces ondes sinusoïdales peuvent être caractérisées par leur période en fonction du temps, elles sont donc définies par leur fréquence. Certaines bandes de fréquence (allant de 0,4 à 40 Hz) sont classiquement analysées (alpha, beta, theta, delta et gamma).



stationnaire car ses caractéristiques statistiques changent au cours du temps. Pour appliquer à ces signaux des méthodes d'analyses dites linéaires (Transformée de Fourier par exemple), il faut considérer que ce signal est stationnaire et donc travailler sur une longueur de signal (durée) courte pour espérer que les caractéristiques restent stables pendant le temps choisi (1-2 secondes selon Gasser et Molinari 1996 (117) et même le double pour Cacioppo 2007 (115)),

Le signal doit aussi être considéré comme ergodique car dans la pratique, on ne dispose souvent que d'une seule réalisation du signal aléatoire et obtenir des informations d'une seule expérience du signal n'apporte d'information que sur cette expérience. L'hypothèse d'ergodicité du signal consiste à admettre que l'évolution d'un signal aléatoire au cours du temps apporte la même information qu'un ensemble des réalisations de ce signal. On peut alors utiliser une seule réalisation du processus aléatoire d'une durée suffisamment longue pour avoir une bonne estimation des caractéristiques statistiques du signal.

Quand ces conditions sont réunies (signal ergodique et stationnaire), il est possible d'utiliser une méthode de calcul linéaire « classique », dite non paramétrique, pour obtenir l'information requise, la densité spectrale de puissance de la bande alpha.

La méthode de calcul choisie utilise le principe de la transformée de Fourier qui permet de représenter le signal de l'EEG dans le domaine fréquentiel, par son spectre de fréquence. C'est l'information contenue (l'énergie) dans le spectre de la fréquence alpha qui nous intéresse. Pour obtenir cette information, nous avons choisi la méthode de Welch (1967) qui permet d'estimer la densité spectrale de puissance (118). Elle s'inspire de la méthode du périodogramme introduite par Schuster en 1898. Le périodogramme est aussi une méthode d'estimation de la densité spectrale de puissance d'un signal échantillonné d'une durée finie. Le périodogramme est obtenu en faisant une moyenne du module au carré de la transformée de Fourier du signal sur plusieurs réalisations du signal. Le fait d'effectuer cette moyenne sur

plusieurs réalisations permet de contourner le problème de la longueur finie du signal enregistré (c'est l'ergodicité) et permet de mieux approcher la limite théorique de la densité spectrale de puissance. La méthode de Welch (ou périodogramme moyenné de Welch) apporte des modifications au périodogramme. Les réalisations du signal ont la possibilité de se recouvrir et une fenêtre est appliquée sur chacune des réalisations. L'application d'une fenêtre permet d'analyser un signal fini sans que les limites (les valeurs aux extrémités) de ce signal ne contaminent le résultat de la transformée de Fourier rapide appliquée à la réalisation. Le fait de permettre aux réalisations de se recouper empêche de perdre des données électroencéphalographiques, notamment celles perdues après l'application de la fenêtre. Le périodogramme est ensuite mesuré pour chaque réalisation du signal et les résultats obtenus pour chaque périodogramme sont moyennés pour obtenir la valeur de la densité spectrale de puissance.

Annexe 2 : La longueur du signal électroencéphalographique

La longueur du signal électroencéphalographique étudié pour obtenir les scores d'asymétrie frontale alpha varie beaucoup dans la littérature. La longueur requise en générale est de 8 minutes pour que la consistance interne soit suffisamment bonne (50) mais une durée de 5 minutes montre aussi une consistance interne satisfaisante dans la même étude. De plus, plus l'enregistrement électroencéphalographique de repos est court et plus l'effet statistique associé augmente (89), (88). C'est d'ailleurs le cas dans l'étude de Reid (89) qui retrouve une hypoactivité frontale corticale relative chez des déprimés uniquement lors des 2 premières minutes de l'enregistrement dans un seul échantillon. La question de la signification de ce résultat se posait. Les périodes d'enregistrement plus courtes contiendraient peut être plus d'affects négatifs « état » dus à la situation expérimentale vécue comme déplaisante (confrontation à la nouveauté, pose des électrodes, interaction avec les expérimentateurs). Particulièrement pour les sujets déprimés, un état émotionnel négatif transitoire pourrait être induit et pourrait biaiser l'estimation des scores d'asymétrie frontale alpha. Ces index d'asymétrie frontale alpha pourraient se normaliser dans la durée, le temps que le sujet s'adapte aux circonstances, et ne plus générer de scores impliquant une différence significative entre 2 groupes. Cependant, le pourcentage de variance attribué à la longueur de l'enregistrement électroencéphalographique est estimé à 1%. Son impact est donc négligeable (93).

AUTEUR : Nom : Pedron

Prénom : Lya

Date de Soutenance : 7/10/2015

Titre de la Thèse : Asymétrie frontale alpha et dépression

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Psychiatrie

DES de Psychiatrie

Mots-clés : Asymétrie frontale alpha, dépression, motivation, EEG

RESUME :

Contexte : La dépression est une maladie hétérogène, du point de vue clinique et physiopathologique. La recherche de biomarqueurs des troubles affectifs dépressifs apporterait une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents (des circuits cérébraux notamment). La découverte de biomarqueurs peut améliorer la prise en charge, préventive et thérapeutique, du trouble. L'asymétrie de l'activité frontale de la bande de fréquence alpha basale est une mesure psychophysiological issue de l'analyse spectrale de la bande de fréquence alpha à partir d'électroencéphalogrammes. Elle serait une mesure stable de la motivation (d'approche avec une hyperactivité frontale gauche relative et de retrait avec une hyperactivité droite frontale relative) et des émotions. Elle témoignerait aussi de dispositions individuelles émotionnelles et comportementales, et d'une vulnérabilité psychopathologique à la dépression. Une hyperactivité frontale droite (ou une hypoactivité gauche) relative basale serait associée à la dépression, particulièrement au site frontal médian F3/F4 (2), malgré une certaine inconsistance de la littérature.

Méthode : Nous avons mesuré l'asymétrie frontale alpha (calcul de la différence de la densité de puissance spectrale alpha entre 2 électrodes homologues) au site frontal médian F3-F4, dans un groupe de patients déprimés et un groupe contrôle. Nous attendions une différence significative entre ces 2 groupes, dans le sens d'une hypoactivité frontale gauche relative dans le groupe de patients (analyse statistique paramétrique de Student) effectuée entre les scores d'asymétrie frontale alpha calculés pour chaque sujet).

Résultats : Nous avons retrouvé une différence significative d'asymétrie frontale alpha entre les 2 groupes, au site F3-F4 ($p < 0,05$) mais avec un pattern d'asymétrie opposé à celui attendu (hyperactivité corticale frontale gauche relative dans le groupe de patients).

Conclusion : Le pattern d'asymétrie retrouvé est en faveur d'une augmentation de la motivation d'approche ou en faveur d'une co-morbidité anxieuse. Il est similaire au pattern d'asymétrie de patients souffrant de troubles bipolaires. Le pattern qui était attendu dans le groupe de patients déprimés signait une diminution de la motivation d'approche, et donc une baisse de la sensibilité à la récompense dans la dépression.

Composition du Jury :

Président : Pr Pierre Thomas

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Olivier Cottencin

Monsieur le Professeur Renaud Jardri

Monsieur le Docteur Maxime Bubrovsky