

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ  
INSERM U1329 – Neurosciences et Psychiatrie Translationnelles de Strasbourg

THÈSE présentée par :

Irving REMY

soutenue le : 18 septembre 2024

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline / Spécialité : Neurosciences

**Les fonctions visuelles rétiniennes et corticales  
dans les troubles du spectre de la schizophrénie  
et les situations à risque de psychose**

THÈSE dirigée par :

**M. LAPRÉVOTE Vincent**

Professeur, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, CPN, Université de Strasbourg

**M. SCHWITZER Thomas**

Professeur, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, CPN, Université de Lorraine

RAPPORTEURS :

**M. CLAUDEPIERRE Thomas**

Professeur, Faculté des Sciences et Technologies de Nancy, Université de Lorraine

**M. DONDÉ Clément**

Professeur, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte, CHU Grenoble Alpes, Université de Grenoble Alpes

AUTRES MEMBRES DU JURY :

**M. SCHWAN Raymund**

Professeur, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, CPN, Université de Lorraine

**Mme BONNEFOND Anne**

Professeure, Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg, Université de Strasbourg

**Mme ANGIOI-DUPREZ Karine**

Professeure, Département d'Ophtalmologie, CHRU de Nancy



Université

de Strasbourg

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

École doctorale

Sciences de la vie

et de la santé | ED 414

Université de Strasbourg

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ  
INSERM U1329 – Neurosciences et Psychiatrie Translationnelles de Strasbourg

THÈSE présentée par :

Irving REMY

soutenue le : 18 septembre 2024

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline / Spécialité : Neurosciences

**Les fonctions visuelles rétiniennes et corticales  
dans les troubles du spectre de la schizophrénie  
et les situations à risque de psychose**

THÈSE dirigée par :

**M. LAPRÉVOTE Vincent**

Professeur, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, CPN, Université de Strasbourg

**M. SCHWITZER Thomas**

Professeur, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, CPN, Université de Lorraine

RAPPORTEURS :

**M. CLAUDEPIERRE Thomas**

Professeur, Faculté des Sciences et Technologies de Nancy, Université de Lorraine

**M. DONDÉ Clément**

Professeur, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte, CHU Grenoble Alpes, Université de Grenoble Alpes

AUTRES MEMBRES DU JURY :

**M. SCHWAN Raymund**

Professeur, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, CPN, Université de Lorraine

**Mme BONNEFOND Anne**

Professeure, Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg, Université de Strasbourg

**Mme ANGIOI-DUPREZ Karine**

Professeure, Département d'Ophtalmologie, CHRU de Nancy





*À Darou*

*« Whatever you do, never stop dreaming. »*

*Darren L. Johnson*



## Remerciements

Je tiens à préciser qu'il me sera particulièrement difficile de remercier tout un chacun car c'est grâce au soutien et à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener ce travail de thèse jusqu'à son terme.

Mes remerciements à mon jury,

Je vous exprime toute ma gratitude et mon plus grand respect pour avoir pris part à l'examen de ce travail. Vos évaluations et vos commentaires ne me seront que bénéfiques afin d'améliorer mon raisonnement scientifique.

Mes remerciements à mes encadrants du laboratoire,

Mon directeur de thèse et mon mentor, Monsieur le Professeur Vincent LAPRÉVOTE, pour m'avoir accompagné et pris sous ton aile jusqu'au bout de cette belle aventure. Grâce à ton expérience et tes conseils avisés, tu as contribué à améliorer considérablement ma réflexion et ma rigueur scientifique de sorte à ce je puisse progresser chaque jour. Je voulais également te remercier pour ta disponibilité, ta patience ainsi que les nombreuses discussions que nous avons eues et qui y sont pour beaucoup dans le résultat final de ce travail.

Mon codirecteur de thèse, Monsieur le Professeur Thomas SCHWITZER, pour tes connaissances en matière d'électrophysiologie visuelle, ta bienveillance et tes suggestions d'améliorations au regard de mes présentations. Je garderai de bons souvenirs de ces réunions recherche, animées entre autres par les *brainstormings*, les discussions enrichissantes concernant l'écriture de nos articles et les moments de partage avec toute l'équipe de recherche.

Notre directrice d'unité, Madame la Docteure Anne GIER SCH, pour son rôle de rapporteur à mes CST, pour l'organisation des réunions INSERM, votre bienveillance et vos conseils qui m'ont permis de m'améliorer sur le plan scientifique et expérimental.

Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN, pour son rôle de rapporteur à mes CST. Je vous suis reconnaissant de m'avoir accordé votre confiance sur des projets qui m'ont permis de corédiger des articles avec vous.

Mes remerciements à mes encadrants en entreprise,

À Umar, Hélène et Julie pour avoir animé les réunions recherche, votre soutien et pour m'avoir donné l'occasion de prendre part au développement du Retinaute®.

Aux ingénieur(e)s William, Charles, Corentin, Paul et Gwendoline pour le travail collaboratif qui a été réalisé au cours de ces quatre dernières années.

Au pôle Innovation, pour le prêt de matériels et pour m'avoir permis de développer des compétences en matière de R&D industrielle.

Mes remerciements aux participants des études REVIPSY et CAUSAMAP,

Je remercie chacun d'entre vous car rien de tout cela n'aurait été possible sans votre participation. Ce fût un plaisir pour moi que d'éveiller votre curiosité scientifique.

Mes remerciements aux équipes du CRAN,

Madame la Professeure Valérie LOUIS-DORR, pour vos conseils en matière de traitement du signal et la bienveillance lors de nos réunions recherche.

Notre ingénieure Xiaoxi REN, pour nous avoir grandement aidé quant au traitement des potentiels évoqués visuels corticaux dans REVIPSY.

Mes remerciements aux collègues du CPN et du laboratoire,

Katelyne, pour avoir été l'une des meilleures collègues qui soit (pour ne pas dire la meilleure). Ta présence au quotidien a été un atout indéniable. Et que dire de cette entraide mutuelle qui nous a motivée dans nos projets respectifs ? C'était un plaisir pour moi d'échanger nos points de vue, de s'encourager tout en restant toujours à l'écoute l'un de l'autre (et aussi pour rigoler un peu sur Teams #GIF+++). Je tiens sincèrement à te remercier pour ton aide et les bilans que tu as effectué dans mon étude. Le proverbe « Seul on va plus vite, ensemble on va plus loin. » n'a jamais été aussi vrai que depuis que je te connais.

Florent, pour tes bilans neuropsychs, ton expertise dans ce domaine et ta disponibilité. Je te remercie d'avoir pris le temps d'entreposer les quelques centaines de flyers de l'étude dans ton bureau (il en manquait sur ta terrasse...je n'arrive pas à croire que je viens de dire ça).

Notre médecin épidémiologiste, Madame la Docteure Daniela DOBRE pour ta motivation et ta sympathie ainsi que les médecins avec lesquels j'ai pu collaborer, en particulier Claire, Eve, Marie, Vincent, Jean-Daniel et Jean-Marc.

Notre orthophoniste Anaëlle, qui m'a notamment appris des mots aussi amusants que très difficiles à prononcer. Je te souhaite le meilleur pour ta thèse.

Les ARC, Tatiana alias numéro 5, Naoual et Maha, pour votre dévouement dans la gestion des études afin que celles-ci puissent se dérouler sans encombre.

Alana, pour m'avoir donné l'opportunité de me former et d'expérimenter tes passations EEG dans les moindres détails.

Ilona et Margaux, pour votre aide sur le traitement de mes données et votre sympathie. J'espère vous avoir fait naître cette passion pour le monde de la recherche.

Le DIM, pour le bureau et les fournitures nécessaires à mon travail.

Mes remerciements aux collègues du CLIP,

À Sarah, Anne-Claire et Adrien, pour votre dévouement inconditionnel à l'égard de l'étude qui a permis de rendre possible les inclusions dans ma thèse.

À Mélissa, pour avoir réalisé des passations neuropsychologiques dans mon étude et travaillé sur les tableaux de conversions des traitements médicamenteux.

À l'ensemble du personnel, pour l'accueil dans vos superbes locaux.

Mes remerciements aux collègues du CETB,

À Grégory, pour ta bienveillance et ta sympathie. Je garderai de très bons souvenirs de nos discussions et de ces moments passés en congrès.

À Émilie, Tiphaine et Élea, pour l'accueil dans vos locaux. En espérant qu'on puisse se refaire un barbecue (ou une plancha) un jour tous ensemble.

Mes remerciements à ma famille et mes proches,

À mes parents qui m'ont toujours soutenu et ce, quels que soient les obstacles. À toi ma petite maman, pour m'avoir apporté ce soutien inconditionnel dont j'avais besoin, me permettant de ne jamais avoir à douter sur pourquoi je m'étais lancé dans ce travail. À toi papa, pour avoir toujours été là pour moi également, de m'avoir inculqué tes valeurs et cette *hard work motivation* depuis mon plus jeune âge. Tous les deux, vous m'avez toujours encouragé à ne jamais abandonner. Ma réussite est la vôtre.

À mes petites sœurs, *ma Lolita*, où crois-moi le fait que tu sois à l'autre bout du monde ne m'empêche pas de penser chaque instant à toi. Je ne doute nullement de ta réussite. À *ma petite Gali*, qui me surprendra toujours autant du fait de son habilité à

apprendre les langues étrangères comme personne et son envie de réussir. Je souhaite à n'importe quel grand frère d'avoir des sœurs comme vous.

À mes amis, notamment *B&K*, pour tous ces moments partagés qui m'ont permis de me ressourcer et de me faire penser à autre chose que le travail.

À mes amis du monde horloger, pour m'avoir permis de me former à l'assemblage des montres conjointement à mon travail de thèse.

À mes amis sportifs, pour le dépassement de soi chaque matin avant de débiter ma journée.

À mes amis de longue date de Licence IBM. Nos vies ont pris des cheminements différents mais je ne vous oublie pas pour autant.

À ma belle famille, pour votre soutien depuis le début de cette aventure. Je vous témoigne ma plus grande reconnaissance.

Enfin, mes remerciements ne peuvent prendre fin sans une pensée pour toi, ma chérie, pour ton soutien et ta présence indéfectible au quotidien, en particulier au cours de ces six derniers mois. Notre couple a grandi conjointement avec ce projet scientifique et je dirais même que le premier a servi de base solide au plein épanouissement du second. Tes encouragements, ta présence et l'amour que tu me portes sont pour moi les fondements de ce que je fais et de ce que je suis.





## Table des matières

Liste des sigles et abréviations .....	1
Liste des publications et actes de congrès .....	5
Avant-propos .....	9

### **SECTION I. CONTEXTE THÉORIQUE : LES TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHÉNIE, LES SITUATIONS À RISQUE DE PSYCHOSE ET LE TRAITEMENT D'ENTRÉE DU SIGNAL VISUEL EN ÉLECTROPHYSIOLOGIE..... 11**

#### **Chapitre 1. Introduction aux troubles du spectre de la schizophrénie ..... 13**

1.1. Les troubles du spectre de la schizophrénie .....	13
1.1.1. Définition .....	13
1.1.2. Notions historiques et scientifiques.....	15
1.1.3. Descriptif clinique .....	16
1.1.3.1. La dimension positive.....	16
1.1.3.2. La dimension négative .....	17
1.1.3.3. La dimension de désorganisation.....	18
1.1.3.4. Autres troubles associés .....	19
1.2. Les modèles de compréhension des troubles .....	21
1.2.1. Modèle Stress-Vulnérabilité et interaction [Gènes x Environnement] .....	21
1.2.1.1. Influence des facteurs environnementaux .....	22
1.2.1.2. Anomalies neurodéveloppementales.....	23
1.2.1.3. Anomalies dans la neurotransmission .....	25
1.2.1.4. Influence de la composante génétique .....	27
1.2.2. Le cas particulier du cannabis : facteur de risque psychotique .....	29

#### **Chapitre 2. Les premiers stades des troubles psychotiques : de la détection à l'intervention précoce des psychoses ..... 33**

2.1. Évolution et mode d'entrée des troubles psychotiques : du prodrome au premier épisode psychotique (PEP).....	33
2.1.1. La phase prémorbide.....	34

2.1.2. La phase prodromique.....	35
2.1.2.1. L'approche rétrospective .....	36
2.1.2.2. L'approche prospective probabiliste : ECHR-P et <i>staging</i> .....	38
a) Phase précoce de l'ECHR-P : les Symptômes de Base (SB).....	39
b) Phase tardive de l'ECHR-P : les critères Ultra Haut Risque (UHR) .....	42
c) Complémentarité des deux approches et naissance du staging .....	45
d) Les échelles cliniques pour l'évaluation des critères SB et UHR .....	49
2.1.3. Le PEP et évolution à long terme .....	55
2.1.4. Du PEP au traitement et importance de la DPNT .....	56
2.2. Enjeux de la détection et de l'intervention précoce des psychoses .....	59
2.2.1. Enjeux sociétaux et médico-économiques.....	60
2.2.2. Amélioration de l'alliance thérapeutique .....	61
2.2.3. Rôle des centres de détection et d'intervention précoce des psychoses : l'exemple du CLIP à Nancy .....	63
2.3. Indicateurs cliniques et paracliniques du risque de la transition psychotique.....	65
2.3.1. Aspects méthodologiques du risque de transition .....	65
2.3.2. Échelles d'évaluations cliniques et taux de prédiction.....	66
2.3.3. Marqueurs cognitifs .....	69
2.3.4. Marqueurs biologiques et biochimiques.....	72
2.3.5. Marqueurs neurologiques .....	74
2.3.6. Existe-t-il des marqueurs visuels pour le risque de transition ?.....	76

**Chapitre 3. Interêt de l'étude de la fonction visuelle dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les situations à risque de psychose..... 81**

3.1. Propriétés anatomo-fonctionnelles du traitement d'entrée du signal visuel .....	81
3.1.1. Les relais visuels : de la rétine jusqu'aux aires visuelles corticales .....	81
3.1.1.1. Fonctionnalités et voies neurosensorielles de la rétine.....	81
3.1.1.2. Ségrégation de l'information visuelle dans le NGL .....	85
3.1.1.3. Traitement de l'information visuelle dans le CVP .....	89
3.1.1.4. Aires visuelles extra-striées et voie ventrale et dorsale .....	91
3.1.1.5. Vision spatiale et théorie <i>Coarse-to-Fine</i> .....	94
3.1.2. L'imagerie et l'électrophysiologie pour l'étude de la fonction visuelle .....	99
3.1.2.1. Imagerie rétinienne et corticale .....	100

a) Tomographie par Cohérence Optique (TCO).....	100
b) Imagerie par Résonance Magnétique (Fonctionnelle)(IRM/IRMf) .....	101
3.1.2.2. Électrophysiologie visuelle rétinienne et corticale.....	103
a) Mesure de la fonction rétinienne en ÉlectroRétinoGraphie (ERG).....	103
b) Mesure de la fonction corticale en ÉlectroEncéphaloGraphie (EEG).....	110
3.2. Anomalies du traitement d'entrée du signal visuel dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les situations à risque de psychose.....	119
3.2.1. Anomalies structurales rétiniennes et corticales .....	119
3.2.1.1. Anomalies rétiniennes en TCO.....	119
3.2.1.2. Anomalies du CVP en IRM/IRMf .....	121
3.2.2. Anomalies fonctionnelles rétiniennes et corticales .....	123
3.2.2.1. Anomalies ERG.....	123
a) Troubles psychotiques et troubles du spectre schizophrénique .....	123
b) Risques de vulnérabilité génétique et prodrome.....	128
c) Situations à risque de psychose : l'usage régulier de cannabis .....	131
3.2.2.2. Anomalies du Cortex Visuel Primaire (CVP).....	133
a) Troubles psychotiques et troubles du spectre schizophrénique .....	133
b) Risques de vulnérabilité génétique et prodrome.....	139
3.2.3. Étiologie des anomalies visuelles .....	142

## **SECTION II. ÉTUDES SCIENTIFIQUES ..... 145**

### **Chapitre 4. Rôle des indicateurs ERG-EEG dans les troubles neuropsychiatriques..... 147**

4.1. Introduction .....	147
4.1.1. Intérêt des ondes N95/P100 pour l'étude des CGR/CVP .....	148
4.1.2. Intérêt des mesures ERG-EEG couplées/découplées.....	150
4.2. Matériels & Méthodes .....	150
4.3. Résultats.....	150
4.4. Discussion .....	154
4.4.1. Influence des facteurs sur les mesures ERG-EEG .....	155
4.4.1.1. Effet de la Neurodégénérescence .....	155
4.4.1.2. Effet des traitements médicamenteux .....	156

4.4.1.3. Effets des facteurs socio-démographiques.....	157
4.4.2. Indicateurs ERG-EEG : vers une médecine de précision en psychiatrie ?	158
4.4.3. Forces et limites .....	161
4.5. Conclusion et perspectives .....	162

## **Chapitre 5. Fonctionnement du cortex visuel primaire dans les situations à risque de psychose : l'impact d'un usage régulier de cannabis en EEG ..... 165**

5.1. Introduction.....	165
5.2. Matériels & Méthodes .....	169
5.2.1. Évaluations cliniques et déclarations éthiques.....	169
5.2.2. Stimulations visuelles et procédure expérimentale .....	170
5.2.3. Enregistrement et traitement des données EEG .....	172
5.2.4. Analyses statistiques.....	173
5.2.5. Déclaration de la disponibilité des données.....	174
5.3. Résultats.....	175
5.3.1. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques .....	175
5.3.2. Données comportementales.....	176
5.3.3. Résultats électrophysiologiques .....	178
5.3.3.1. Amplitude de l'onde P100.....	179
5.3.3.2. Aire Sous la Courbe (ASC) de l'onde P100 .....	182
5.3.3.3. Latence de l'onde P100 .....	183
5.3.3.4. Corrélations sur l'onde P100 .....	184
5.3.3.5. Amplitude de l'onde N170 .....	184
5.3.3.6. ASC de l'onde N170.....	185
5.3.3.7. Latence de l'onde N170 .....	185
5.4. Discussion .....	186
5.4.1. Dysfonctionnement du CVP chez les usagers de cannabis .....	186
5.4.2. Hypothèse d'un déficit magnocellulaire chez les usagers de cannabis .....	187
5.4.3. Hypothèse d'un déficit dans la neurotransmission glutamatergique chez les usagers de cannabis .....	188
5.4.4. Similitudes entre l'usage régulier de cannabis et la schizophrénie.....	190
5.4.5. Forces et limites .....	191
5.4.6. Conclusion et perspectives.....	192

**Chapitre 6. Association entre les dysfonctions rétiniennes et corticales dans la schizophrénie..... 195**

6.1. Avant-propos sur le trouble de la schizophrénie .....	195
6.1.1. Épidémiologie .....	195
6.1.2. Les méthodes de prévention secondaire et de prise en charge multimodale pour la schizophrénie .....	196
6.1.3. Schizophrénie et vision : intérêt du test VOSP.....	198
6.2. Introduction .....	201
6.3. Matériels & Méthodes .....	205
6.3.1. Évaluations cliniques et déclarations éthiques .....	205
6.3.2. Recueil et traitement des données EEG .....	206
6.3.3. Recueil et traitement des données ERG .....	209
6.3.4. Analyses Statistiques .....	209
6.4. Résultats.....	210
6.4.1. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques .....	210
6.4.2. Données comportementales.....	212
6.4.3. Données EEG : Amplitude de l'onde P100 .....	212
6.4.4. Données EEG : Latence de l'onde P100 .....	213
6.4.5. Données EEG : Corrélations sur l'onde P100 .....	214
6.4.6. Données PERG concernant l'onde N95.....	215
6.4.7. Corrélation entre les mesures ERG et EEG.....	215
6.5. Discussion .....	215
6.5.1. Altération du CVP et dysfonctionnement magnocellulaire dans la schizophrénie.....	215
6.5.2. Lien entre les mesures ERG et EEG chez les patients .....	217
6.5.3. Forces et limites de l'étude .....	218
6.5.4. Conclusion et perspectives.....	221

**Chapitre 7. Lien entre dysfonctions visuelles et symptômes psychotiques : l'exemple des hallucinations visuelles (HV) ..... 223**

7.1. Avant-propos sur les HV dans la schizophrénie .....	223
7.2. Matériels méthodes.....	226
7.3. Analyses Statistiques .....	227
7.4. Résultats.....	227
7.5. Discussion .....	229

<b>Chapitre 8. Étude des fonctions visuelles rétiniennes et corticales dans les phases précoces de psychose .....</b>	<b>231</b>
8.1. Introduction .....	231
8.1.1. Contexte théorique .....	231
8.1.2. Développement industriel du Retinaute® de BioSerenity .....	233
8.1.2.1. Description générale .....	233
8.1.2.2. Recueil des paramètres ERG et EEG .....	235
8.1.2.3. Vérifications des critères de conformité .....	238
8.1.2.4. Maintenance du dispositif et tests de luminance .....	241
8.1.3. Hypothèses sur les mesures ERG et EEG .....	243
8.2. Matériels méthodes .....	245
8.2.1. Description de la population .....	245
8.2.2. Déroulement de l'étude .....	246
8.2.3. Recueil et traitement des données ERG-EEG du Retinaute® .....	248
8.2.4. Analyses statistiques .....	251
8.3. Résultats .....	252
8.3.1. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques .....	252
8.3.2. Données électrophysiologiques .....	253
8.3.2.1. Données PERG .....	253
8.3.2.2. Données PEEG .....	254
8.3.2.3. Données fERG .....	254
a) Examen DA0.01 fERG (onde-b) .....	254
b) Examen DA3.0 fERG (onde-a) .....	255
c) Examen DA3.0 fERG (onde-b) .....	256
d) Examen LA3.0 fERG (onde-a) .....	257
e) Examen LA3.0 fERG (onde-b) .....	257
f) Examen LA Flicker .....	258
8.3.2.4. Données fEEG .....	259
a) Examen DA0.01 fEEG (ondes N2/P2) .....	259
b) Examen DA3.0 fEEG (ondes N2/P2) .....	260
c) Examen LA3.0 fEEG (ondes N2/P2) .....	260
8.3.3. Corrélations .....	261
8.3.3.1. Variables électrophysiologiques et cliniques .....	261
8.3.3.2. Variables ERG et EEG .....	261

8.4. Discussion .....	262
8.4.1. Altérations de la photosensibilité rétinienne dans les phases précoces de psychose.....	262
8.4.2. CVP et phases précoces de psychose : vers l'hypothèse d'une hypersensibilité corticale ? .....	264
8.4.3. Lien entre les différents paramètres de l'étude .....	267
8.4.4. Forces et limites de l'étude .....	268
8.4.5. Conclusion de l'étude .....	271

**Chapitre 9. Discussion générale autour de l'altération des fonctions visuelles rétinienne et corticales dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les situations à risque de psychose .....** **273**

9.1. Synthèse des résultats.....	273
9.2. Un dysfonctionnement rétinien.....	276
9.3. Pour en finir avec le traitement magnocellulaire dans la schizophrénie ? .....	277
9.4. Une dissociation rétine-cortex dans les phases précoces de psychose .....	279
9.5. La fonction visuelle en électrophysiologie : vers une médecine de précision en psychiatrie ?.....	281
9.6. Conclusion générale.....	286

Bibliographie.....	285
--------------------	-----

Annexe 1 : Article publié dans <i>Frontiers in Psychiatry</i> .....	411
---------------------------------------------------------------------	-----

Annexe 2 : Article publié dans <i>Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry</i> .....	423
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Annexe 3 : Article publié dans <i>Journal of Psychiatry &amp; Neuroscience</i> .....	433
--------------------------------------------------------------------------------------	-----

Annexe 4 : Article publié dans <i>Schizophrenia Bulletin</i> .....	443
--------------------------------------------------------------------	-----





## Table des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Principaux indicateurs cliniques de l'ECHR-P précoce et tardif.....	46
<b>Tableau 2.</b> Stades cliniques associés à l'évolution des maladies mentales. ....	48
<b>Tableau 3.</b> Synthèse des propriétés associées aux voies visuelles magnocellulaires et parvocellulaires.....	87
<b>Tableau 4.</b> Synthèse des résultats PERG et fERG répertoriés dans les troubles du spectre de la schizophrénie. ....	127
<b>Tableau 5.</b> Synthèse des résultats fERG chez les populations à risque génétique de psychose et dans le prodrome. ....	131
<b>Tableau 6.</b> Synthèse des résultats fEEG répertoriés dans les troubles du spectre de la schizophrénie.....	139
<b>Tableau 7.</b> Principaux résultats répertoriés avec des mesures ERG-EEG couplées et découplées dans les pathologies neurologiques et psychiatriques.....	154
<b>Tableau 8.</b> Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des participants...	176
<b>Tableau 9.</b> Temps de réaction (ms) des participants selon les conditions de FS ....	177
<b>Tableau 10.</b> Moyenne des amplitudes ( $\mu\text{V}$ ), latences (ms) et ASC ( $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) des ondes P100 et N170 des participants au cours des conditions expérimentales. ....	178
<b>Tableau 11.</b> Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des participants.	211
<b>Tableau 12.</b> Comparaison des valeurs de luminance obtenues pour le Retinaute® de BioSerenity en comparaison aux standards ERG de l'ISCEV. ....	242
<b>Tableau 13.</b> Synthèse des filtrages appliqués aux données électrophysiologiques.	249
<b>Tableau 14.</b> Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des participants.	252



## Table des figures

<b>Figure 1.</b> Représentation schématique illustrant le modèle de stress-vulnérabilité ...	21
<b>Figure 2.</b> Représentation schématique du continuum des troubles psychotiques .....	34
<b>Figure 3.</b> Représentation schématique illustrant le modèle de l'évolution clinique d'un patient présentant un haut risque de transition vers la psychose. ....	47
<b>Figure 4.</b> Représentation schématique reprenant les modalités d'utilisation du questionnaire d'auto-évaluation de Bâle pour l'évaluation de l'ECHR-P.....	54
<b>Figure 5.</b> Représentation schématique du devenir d'un patient avec un ECHR-P ....	56
<b>Figure 6.</b> Schéma de la rétine et de ses couches de fibres nerveuses .....	84
<b>Figure 7.</b> Représentation schématique illustrant une coupe axiale du Noyau Géniculé Latéral (NGL) dans le thalamus visuel du singe macaque.....	85
<b>Figure 8.</b> Représentation schématique de la voie rétino-géniculo-corticale .....	88
<b>Figure 9.</b> Coupes coronales du télencéphale de singe rhésus obtenues au microscope optique après dissection au laser.....	90
<b>Figure 10.</b> Schéma du CVP et des colonnes de dominance oculaire .....	91
<b>Figure 11.</b> Représentation de la voie occipito-temporale et occipito-pariétale .....	93
<b>Figure 12.</b> Représentation de réseaux visuels filtrés selon différentes FS.....	95
<b>Figure 13.</b> Photographies de visages présentés à BFS, FS de base et HFS .....	96
<b>Figure 14.</b> Représentation schématique du traitement de l'information visuelle.....	98
<b>Figure 15.</b> Photographie des couches rétinienne obtenues en TCO.....	100
<b>Figure 16.</b> IRM cérébral d'un patient ayant perdu la vue à la suite d'un AVC .....	101
<b>Figure 17.</b> IRMf illustrant l'activité moyennée du réseau visuel médial .....	102
<b>Figure 18.</b> Photographies illustrant la pose de deux types d'électrodes rétinienne	103
<b>Figure 19.</b> Exemple de stimulation visuelle projetée lors du PERG. ....	104
<b>Figure 20.</b> Représentation d'un tracé PERG .....	106
<b>Figure 21.</b> Représentation de tracés LA3.0 fERG et DA3.0 fERG .....	108

<b>Figure 22.</b>	Représentation d'un tracé ERG de PO lors d'un examen DA3.0 fERG..	109
<b>Figure 23.</b>	Représentation schématique du placement des électrodes EEG .....	111
<b>Figure 24.</b>	Activité cérébrale au cours d'une tâche visuelle attentionnelle. ....	112
<b>Figure 25.</b>	Acquisition et synchronisation d'un PEV avec la stimulation en EEG ....	113
<b>Figure 26.</b>	Représentation d'un tracé PEEG.....	115
<b>Figure 27.</b>	Représentation d'un tracé fEEG.....	117
<b>Figure 28.</b>	Représentation schématique du traitement d'entrée du signal visuel. ...	149
<b>Figure 29.</b>	Intérêt de la création de biosignatures en santé mentale.....	161
<b>Figure 30.</b>	Procédure expérimentale avec la présentation de patchs de Gabor .....	171
<b>Figure 31.</b>	Tracés EEG au travers des différentes conditions expérimentales .....	178
<b>Figure 32.</b>	Interaction FS*Groupe sur l'amplitude de l'onde P100 .....	180
<b>Figure 33.</b>	Interaction FT*Groupe sur l'amplitude de l'onde P100.....	181
<b>Figure 34.</b>	Activité cérébrale de l'amplitude de l'onde P100 selon différentes FS ...	181
<b>Figure 35.</b>	Figures provenant des tests VOSP-OBJECT et VOSP-SPACE.....	200
<b>Figure 36.</b>	Procédure expérimentale avec la présentation de patchs de Gabor .....	207
<b>Figure 37.</b>	Effet principal du facteur groupe sur l'amplitude de l'onde P100.....	212
<b>Figure 38.</b>	Effet principal du facteur groupe sur la latence de l'onde P100 .....	214
<b>Figure 39.</b>	Médiation entre les mesures ERG, EEG et VOSP-OBJECT.....	228
<b>Figure 40.</b>	Photographies du Retinaute® (Version 1.0) de BioSerenity .....	234
<b>Figure 41.</b>	Photographie de la stimulation flash du Retinaute® (Version 1.0). ....	234
<b>Figure 42.</b>	Photographies du téléphone associé au Retinaute® (Version 1.0).....	235
<b>Figure 43.</b>	Schéma du placement des électrodes ERG du Retinaute® .....	236
<b>Figure 44.</b>	Schéma du placement des électrodes EEG du Retinaute®.....	237
<b>Figure 45.</b>	Photographies du MonPackOne® de Metrovision .....	238
<b>Figure 46.</b>	Métriques de mesures fERG du Retinaute® et du MonPackOne®.....	239
<b>Figure 47.</b>	Graphiques des amplitudes fERG du Retinaute® et du MonPackOne®	240

<b>Figure 48.</b> Graphiques des latences fERG du Retinaute® et du MonPackOne®....	241
<b>Figure 49.</b> Concept général du Retinaute® de BioSerenity.....	248
<b>Figure 50.</b> Signal fERG obtenu lors d'un examen DA3.0 fERG du Retinaute®.....	250
<b>Figure 51.</b> Signal fEEG obtenu lors d'un examen DA3.0 fEEG du Retinaute® .....	250
<b>Figure 52.</b> Effet principal du facteur groupe sur l'amplitude de l'onde-b de l'examen DA0.01 fERG.....	255
<b>Figure 53.</b> Effet principal du facteur groupe sur l'amplitude de l'onde-a de l'examen DA3.0 fERG .....	256
<b>Figure 54.</b> Effet principal du facteur groupe sur l'amplitude de l'onde-b de l'examen DA3.0 fERG.....	257
<b>Figure 55.</b> Effet principal du facteur groupe sur l'amplitude de l'onde-b de l'examen LA3.0 fERG .....	258
<b>Figure 56.</b> Effet principal du facteur groupe sur la latence de l'onde N2 de l'examen DA0.01 fEEG .....	259
<b>Figure 57.</b> Schéma des étages rétiniens et des indicateurs associés en ERG .....	262
<b>Figure 58.</b> Synthèse des principaux résultats de la section scientifique .....	273



## Liste des sigles et abréviations

Δ9THC	Δ-9-TetraHydroCannabinol
ASC	Aire Sous la Courbe
AUDIT	Alcohol Use Disorders Test
BFS	Basses Fréquences Spatiales
BLIPS	Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms
BSABS	Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms
CAARMS	Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State
CAST	Cannabis Abuse Screening Test
CAUSAMAP	CAnnabis USe And MAgnocellular Processing
CBR	Cellules Bipolaires Rétiniennes
CGR	Cellules Ganglionnaires Rétiniennes
CLIP	Centre de Liaison et d'Intervention Précoce
CPD	Cycles Par Degré
CPN	Centre Psychothérapique de Nancy
CUDIT	Cannabis Use Disorder Test
CVP	Cortex Visuel Primaire
DA	Dark-Adapted
DAST	Drug Abuse Screening Test

DMNT	Durée de Maladie Non Traitée
DPNT	Durée de Psychose Non Traitée
DSM	Diagnostic and Statistical Manual
ECHR-P	État Clinique à Haut Risque de Psychose
ERG	ÉlectroRétinoGraphie
fEEG	flash ÉlectroEncéphaloGraphie
fERG	Flash ÉlectroRétinoGraphie
f-NART	National Adult Reading Test
FS / FT	Fréquence Spatiale / Fréquence Temporelle
GABA	acide $\gamma$ -aminobutyrique
GRD	Genetic Risk and Deterioration syndrome
HFS	Hautes Fréquences Spatiales
HV	Hallucinations Visuelles
IRM(f)	Imagerie par Résonance Magnétique (fonctionnelle)
ISCEV	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
LA	Light-Adapted
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
NGL	Noyau Géniculé Latéral
NMDA	N-methyl-D-aspartic



PEEG	Pattern ÉlectroEncéphaloGraphie
PERG	Pattern ÉlectroRétinoGraphie
PEV	Potentiels Évoqués Visuels
PhNR	Photopic Negative Response
PO	Potentiels Oscillatoires
REVIPSY	REtinal and VIsual cortical responses in early PSYchosis
(p)RNFL	(peripheral) Retinal Nerve Fiber Layers
SIPS	Structured Interview for Prodromal Syndromes
SNC	Système Nerveux Central
SOPS	Scale of Psychosis-Risk Symptoms
SPA	Symptômes Psychotiques Atténués
SPI-A	Schizophrenia Prediction Instrument – Adult version
TAP	Test for Attentional Performance
TCC	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TCO	Tomographie par Cohérence Optique
UHR (-C / -NC)	Ultra High Risk (Convertisseurs / Non-Convertisseurs)
UNIC	UNité d'Investigation et de recherche Clinique
VOSP	Visual Object and Space Perception



## Liste des publications et actes de congrès

### ➤ Articles publiés dans des revues à comités de lectures :

- « *Impaired P100 among regular cannabis users in response to magnocellular biased visual stimuli* ». **Remy I**, Schwitzer T, Albuissou É, Schwan R, Krieg J, Bernardin F, Ligier F, Lalanne L, Maillard L and Laprévotte V. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* (Volume, 8 mars 2022, pages 110437 ; Epub 11 septembre 2021). DOI : 10.1016/j.pnpbp.2021.110437 ; PMID : 34520807.
- « *Association between retinal and cortical visual electrophysiological impairments in schizophrenia* ». **Remy I**, Bernardin F, Ligier F, Krieg J, Maillard L, Schwan R, Schwitzer T and Laprévotte V. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* (Volume 48, 19 mai 2023, pages E171-E178). DOI : 10.1503/jpn.220224 ; PMID : 37208126 ; PMCID : PMC10205822.
- « *Subsequent and simultaneous electrophysiological investigation of the retina and the visual cortex in neurodegenerative and psychiatric diseases : what are the forecasts for the medicine of tomorrow ?* ». **Remy I & Tursini K**, Le Cam S, Louis-Dorr V, Malka-Mahieu H, Schwan R, Gross G, Laprévotte V and Schwitzer T. *Frontiers in Psychiatry, section Neuro-imagerie* (Volume 14, 2 juin 2023, pages 1167654). DOI : 10.3389/fpsy.2023.1167654 ; PMID : 37333926 ; PMCID : PMC10272854.

- « *Commentary : Visual Hallucinations in Psychosis : The Curious Absence of the Primary Visual Cortex* ». Bernardin F, **Remy I**, Giersch A, Schwan R, Schwitzer T and Laprévotte V. Schizophrenia Bulletin (pages sbad121). DOI : 10.1093/schbul/sbad121.
- « *Visual electrophysiology and neuropsychology in bipolar disorders: A review on current state and perspectives* ». Tursini K, Le Cam S, Schwan R, Gross G, Angioi-Duprez K, Conart J-B, **Remy I**, Bernardin F, Laprévotte V, Knobloch E, Ricaud T, Rahnema A, Louis-Dorr V and Schwitzer T. Neuroscience & Biobehavioral Reviews (Volume 140, 1 janvier 2022, pages 104764). DOI : 10.1016/j.neubiorev.2022.104764.

➤ **Communications orales :**

- « *Impaired P100 amplitude among regular cannabis users in response to magnocellular biased visual stimuli* ». **Remy I**, Schwitzer T, Albuissou É, Schwan R, Krieg J, Bernardin F, Ligier F, Lalanne L, Maillard L and Laprévotte V. Communications Orales (C03-03). Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry (Volume 113, 8 mars 2022, pages 110437). Journées Neurosciences Psychiatrie Neurologie (JNPN 2021, France, Paris), 1-2 juillet 2021.
- « *Lien entre les anomalies électrophysiologiques rétiniennes et corticales dans la schizophrénie avec hallucinations visuelles* ». **Remy I**, Bernardin F, Ligier F, Krieg J, Maillard L, Schwan R, Schwitzer T and Laprévotte V. Communications Libres (CL13). Journal of Psychiatry and Neuroscience (Volume 48, 19 mai 2023, pages E171-E178). Journées Neurosciences Psychiatrie Neurologie (JNPN 2022, Paris, France), 30 juin au 1<sup>er</sup> juillet 2022.

➤ **Communications par affiches :**

- « *P100 impairment in patients with schizophrenia and visual hallucinations : an association with previous retinal measurements* ». **Remy I**, Bernardin F, Ligier F, Krieg J, Maillard L, Schwan R, Schwitzer T and Laprèvote V. Poster. Journal of Psychiatry and Neuroscience (Volume 48, 19 mai 2023, pages E171-E178).
  - 1) European College of Neuropsychopharmacology (ECNP 2023, Barcelone, Espagne), 7-10 octobre 2023.
  - 2) International Early Psychosis Association (IEPA 2023, Lausanne, Suisse), 10-13 juillet 2023.
  - 3) Schizophrenia International Research Society Conference (SIRS 2022, Florence, Italie), 6-10 avril 2022.
  
- « *Étude CAUSAMAP = un usage régulier du cannabis impacte le système visuel magnocellulaire en EEG* ». **Remy I**, Schwitzer T, Albuissou É, Schwan R, Bernardin F and Laprèvote V. Poster. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry (Volume 113, 8 mars 2022, pages 110437). L'Encéphale 2022 (Paris, France), 19-21 janvier 2022.



## Avant-propos

« Pourquoi s'intéresser à la vision dans les troubles psychotiques ? » Cette question a fait l'objet de nombreux débats depuis ces dernières années. Bien que nous ayons l'impression de percevoir le monde extérieur de manière directe et immédiate, ce que nous interprétons de la vision diffère fortement avec nos croyances et notre ressenti face à notre environnement. Pourtant, la vision fournit plus d'informations sur le monde que tout autre sens où plus de 30 % des aires sensorielles et motrices chez l'Homme seraient impliquées dans le traitement visuel (Glezer, 1995). De plus, lorsque les patients reportent des anomalies visuelles, nous pensons généralement que ces expériences sont superposées à une perception du monde qui est en principe similaire à la nôtre, ce qui n'est pourtant pas le cas. Bien que les déficits visuels ne viennent pas entièrement expliquer les expériences psychotiques chez les patients, ces anomalies constituent un intéressant paradigme de recherche étayé par leurs récits et la façon dont ils perçoivent le monde. L'intérêt associé à ces mesures réside également dans les preuves de la littérature montrant que les déficits visuels ont un rôle majeur à jouer dans la survenue des psychoses (Butler et al., 2008). En l'occurrence, de récentes études ont mis en évidence un lien entre les expériences perceptives anormales et la survenue des symptômes positifs et négatifs dans les psychoses (Diamond et al., 2022). Ces constats remettent ainsi en question l'étiologie des troubles psychotiques.

C'est pourquoi, nous proposons dans ce travail de thèse de nous intéresser à l'étude de la fonction visuelle dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les situations à risque de psychose. Plus spécifiquement, nous nous intéresserons aux anomalies électrophysiologiques du traitement d'entrée du signal visuel s'étendant de la rétine jusqu'aux premières aires visuelles corticales dans ces populations. Nous aborderons dans une première section théorique les grandes notions associées à ces troubles et les principaux résultats répertoriés en électrophysiologie visuelle rétinienne et corticale dans la littérature. Puis, nous aborderons dans une deuxième partie les études scientifiques menées chez ces populations dans le cadre de ce travail de thèse.

Les travaux de recherche de la seconde section ont été menés au Centre Psychothérapeutique de Nancy (CPN), au sein de l'Unité d'Investigation Clinique (UNIC) du Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy. Cette thèse s'est déroulée dans le cadre d'un partenariat CIFRE associant l'entreprise BioSerenity localisée à Paris, le laboratoire INSERM U1329 et l'École Doctorale n°414 des Sciences de la Vie et de la Santé de l'Université de Strasbourg. L'un des objectifs de ce partenariat industriel fût notamment de contribuer au développement du dispositif innovant Retinaute® utilisé dans l'investigation de ces recherches et que nous détaillerons par la suite. Enfin, nous discuterons de l'importance d'ajouter ces mesures électrophysiologiques visuelles du point de vue scientifique et clinique à des fins d'améliorations diagnostiques chez les patients.



**SECTION I. CONTEXTE THÉORIQUE : LES  
TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHÉNIE,  
LES SITUATIONS À RISQUE DE PSYCHOSE ET LE  
TRAITEMENT D'ENTRÉE DU SIGNAL VISUEL EN  
ÉLECTROPHYSIOLOGIE**



# Chapitre 1. Introduction aux troubles du spectre de la schizophrénie

## 1.1. Les troubles du spectre de la schizophrénie

### 1.1.1. Définition

Les troubles du spectre de la schizophrénie définissent plusieurs états psychopathologiques chez un patient. Ces derniers s'étendent du trouble de la personnalité schizotypique à la schizophrénie chronique, en passant par la notion du modèle de vulnérabilité génétique lorsque certaines caractéristiques similaires sont observées au sein d'un groupe familial (Heckers et al., 2013). Dès lors, le Diagnostic and Statistical Manual-5 (DSM-5) fait état du chapitre « Spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques » qui regroupe les principaux troubles psychotiques selon un gradient de psychopathologie plus ou moins sévère. Parmi les principaux troubles mentionnés, nous retrouvons :

- Le trouble de la personnalité schizotypique, incluant le concept génétique du spectre schizophrénique
- Le trouble délirant
- Le trouble psychotique bref
- Le trouble schizophréniforme
- Le trouble schizo-affectif
- Le trouble psychotique induit par des substances ou des médicaments
- Le trouble catatonique : associé à une condition psychiatrique, à une autre condition médicale, ou non spécifié
- Les autres troubles du spectre schizophrénique/troubles psychotiques comprenant la psychose atténuée et les hallucinations auditives persistantes

- Les troubles non spécifiés du spectre schizophrénique
- Et enfin le trouble psychotique le plus connu et qui à lui seul représente la 3<sup>ème</sup> cause de handicap chez l'adulte : la schizophrénie (Schrimpf et al., 2018).

Les troubles du spectre de la schizophrénie sont des pathologies fréquentes et invalidantes qui touchent environ 21 millions de personnes dans le monde (OMS, 2016). Ces troubles sont caractérisés par des perturbations cliniques qui impactent l'individu du point de vue de la cognition, de la régulation des émotions, de la pensée, des affects ou du comportement avec un cours de la maladie chronique et évolutif. Les patients sont marqués par des dysfonctionnements dans la psychologie, la biologie et le développement des processus liés au fonctionnement du mental.

Du point de vue clinique, les troubles du spectre schizophrénique impactent les processus neurocognitifs et la perception de la réalité, ce qui engendre un handicap considérable au niveau individuel et sociétal avec la souffrance et la rupture qu'entraîne la maladie dans la trajectoire de vie des patients. La symptomatologie de ces troubles est très hétérogène avec une forte variabilité inter-individuelle. Du point de vue évolutif, un individu peut passer d'une forme de pathologie à une autre et la frontière associée à ces troubles reste mince. Pour exemple, la symptomatologie des troubles de l'humeur comme des troubles catatoniques ou socio-affectifs peut se chevaucher avec les formes atténuées de psychose.

Au gré de l'histoire, différentes visions cliniques et scientifiques ont permis d'apprécier et de mieux comprendre le caractère évolutif des troubles du spectre schizophrénique, notamment grâce à la mise en évidence des symptômes de la psychose.

### 1.1.2. Notions historiques et scientifiques

Les symptômes évocateurs des troubles du spectre de la schizophrénie ont été énoncés dès le début de la psychiatrie par Wilhelm Griesinger en 1845 puis par Emil Kraepelin en 1893. En s'inspirant du psychiatre français Bénédict Morel en 1857 qui évoqua la notion de « terrain fragile », Kraepelin écrivit en 1896 le célèbre ouvrage nommé « *Dementia Praecox* ». Il fût d'ailleurs l'un des premiers auteurs à évoquer l'existence de personnalités distinctes chez les apparentés de patients atteints de schizophrénie (Kraepelin, 1919). Avec Bleuler, les psychiatres ont instauré à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle des critères évolutifs qui inspirent toujours les cliniciens à l'heure actuelle.

Pour ce faire, les auteurs décrivaient des changements de comportement chez les patients en lien avec l'apparition de symptômes révélateurs de la psychose tels que de l'anxiété chronique, des hallucinations ou des phases accrues de délire (Bleuler et al., 1993). En dehors de ces aspects, Kraepelin définit la démence précoce comme une évolution vers un affaiblissement du mental avec un abêtissement, ou « *verblödung* », se déclenchant à un âge précoce lors de l'adolescence ou chez le jeune adulte. Les récits de Kraepelin s'accordaient à définir une étiologie unique de la maladie avec une évolution défavorable. À contrario, les récits de Bleuler définissaient des syndromes marqués par une dislocation de diverses fonctions psychiques associée à des troubles associatifs ou affectifs donnant lieu à la notion de scission, ou « *spaltung* ». Ces théories s'opposèrent aux idées de Falret qui décrivit une évolution de la démence par épisodes (Falret, 1854). Durant cette période, nous noterons l'importance des travaux sur les symptômes débutants associés à la psychose par Sullivan en 1927 (H. S. Sullivan, 1927), par Mayer Gross en 1932 (Mayer-Gross, 1932), puis par Cameron en 1938 (Cameron, 1938) qui chercheront à identifier à l'aide de programmes spécifiques la survenue des symptômes annonciateurs chez les populations les plus vulnérables.

L'avancée de ces travaux a permis dans les années 1960 d'introduire le terme de « vulnérabilité à la psychose » grâce à Meehl (Meehl, 1962) et de populariser la notion de détection précoce des troubles psychotiques grâce aux travaux de pionniers dans le domaine, dont notamment ceux des équipes allemandes de Gerd Huber et Gisela Gross à la fin des années 1980 (Gross & Huber, 1985; Huber & Gross, 1989) ainsi qu'aux travaux de Häfner au début des années 1990 (Häfner et al., 1992). Ces travaux ont ainsi permis d'améliorer considérablement le descriptif clinique des symptômes associés aux troubles du spectre de la schizophrénie.

### **1.1.3. Descriptif clinique**

Les troubles du spectre schizophrénique sont caractérisés par des symptômes pouvant s'exprimer très variablement selon les individus. Ils sont regroupés en trois dimensions principales que sont les symptômes positifs également appelés productifs, les symptômes négatifs ou déficitaires ainsi que les symptômes de désorganisation (American Psychiatric Association, 2013).

#### **1.1.3.1. La dimension positive**

La dimension positive, également nommée dimension paranoïde, met l'accent sur l'hyperproduction mentale avec la survenue de symptômes délirants et hallucinatoires provoquant une distorsion de la réalité. Les idées délirantes restent néanmoins floues et hétérogènes, dans le sens où ces dernières sont fréquemment centrées sur des thèmes de persécution, de contrôle de l'environnement, de pensées magiques ou mystiques, d'influence, d'hypochondrie ou de grandeur. Ces idées sont générées selon une interprétation erronée des patients face à leur réalité et dépendent considérablement de leurs croyances, leurs intuitions, leurs imaginations ou des phénomènes hallucinatoires.

En conséquence, les phénomènes hallucinatoires peuvent impacter une multitude de modalités psychosensorielles : auditives, visuelles, olfactives, gustatives, tactiles, kinesthésiques ou cénesthésiques. Les hallucinations engendrent une confusion entre l'imaginaire et ce qui est réellement perçu, contraignant le patient à réagir dans la détresse et à présenter de nombreux risques psychosociaux (Brébion et al., 2008).

Aucun de ces symptômes associés à la dimension positive ne permet de caractériser à lui seul les troubles du spectre schizophrénique. Toutefois, leurs incongruences ainsi que leurs contenus de bizarrerie peuvent étayer quant au diagnostic d'une psychose déjà établie (Tandon et al., 2008).

### **1.1.3.2. La dimension négative**

La dimension négative est sous-tendue par un appauvrissement de la vie psychique et regroupe des dysfonctionnements cognitifs multiples. Les symptômes impactent le fonctionnement global, les fonctions exécutives et la cognition sociale (Fusar-Poli, Deste, et al., 2012).

Parmi les symptômes négatifs les plus répertoriés chez les patients, nous retrouvons un apragmatisme, un émoussement affectif, une diminution de la capacité à exprimer ses émotions, une apathie, une alogie, une anhédonie ainsi qu'une avolition qui sont à l'origine du déclin du fonctionnement psychosocial et du retrait social (Crow, 1980). Le retrait social engendre une rupture dans le fonctionnement de l'individu avec son environnement, tant sur le plan personnel que professionnel (Daléry, 2012), ce qui impacterait la qualité du pronostic fonctionnel (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013; Riecher-Rössler et al., 2006).

Ces symptômes sont d'autant plus durables que difficiles à traiter (Chambon et al., 2006), car la combinaison entre l'altération des processus sensoriels et attentionnels semble accentuer les phénomènes hallucinatoires d'une part et la perte de contact avec la réalité d'autre part (Collerton et al., 2005). De plus, ces symptômes doivent être identifiés selon leurs caractères intrinsèquement liés à la maladie ou selon leurs particularités causées par des facteurs extrinsèques tels qu'un traitement neuroleptique ou une dépression (Carpenter et al., 1988).

### 1.1.3.3. La dimension de désorganisation

La dimension de désorganisation se rapporte à une rupture de l'unité psychique entre la cognition (désorganisation cognitive), les émotions (désorganisation affective) et le comportement (désorganisation comportementale), provoquant une perte de la singularité du patient avec son environnement (CNUP, l'AESP et le CUNEA, 2016). Cette dimension est issue du concept de « *spaltung* » de Emil Bleuler précédemment énoncé (Bleuler et al., 1993) et elle est également associée à d'autres symptômes thymiques tels que des symptômes maniaques ou dépressifs.

La désorganisation cognitive est marquée par une altération du cours de la pensée, caractérisée par des propos divagants voire incohérents, des brusques interruptions du discours (barrages) ou un ralentissement du discours avec une diminution du volume sonore également appelée « *fading* ». Des éléments de pensée illogiques peuvent être présents comme une ambivalence ou un rationalisme morbide ainsi que des altérations du langage telles que des variations de débit, un vocabulaire exagéré et décalé, des néologismes ou des paralogismes.



La désorganisation affective est caractérisée par une discordance idéo-affective qui s'exprime par la présence concomitante de sentiments et d'émotions contradictoires. Ce phénomène d'ambivalence affective s'accompagne également d'affects inadaptés face à différentes situations telles que des rires immotivés, montrant une absence de cohérence entre les émotions exprimées et le discours ressenti.

La désorganisation comportementale témoigne d'une absence de communication entre le corps, les pensées et le comportement. On retrouve notamment une mauvaise coordination des mouvements ainsi que des parakinésies telles que des décharges motrices imprévisibles ou des paramimies.

#### **1.1.3.4. Autres troubles associés**

Les troubles associés comprennent les troubles cognitifs, qui ne représentent pas des symptômes fondamentaux de la maladie mais font partie intégrante du diagnostic. Ces derniers engendrent des anomalies dans la genèse et l'évaluation des croyances (Fletcher & Frith, 2009; Langdon et al., 2010). Ces aspects tendent à élever certains biais de raisonnement comme le biais de sauts aux conclusions et le biais contre les preuves infirmantes (Dudley et al., 2016; McLean et al., 2017) qui sont eux-mêmes impliqués dans la genèse et le maintien des idées délirantes. Ces biais vont de pair avec le biais d'attribution (Cash & Stack, 1973), qui représente un facteur de risque d'apparition de symptômes psychotiques (Kinderman & Bentall, 1997).

D'autres manifestations cognitives peuvent survenir chez les patients comme un déficit de la cognition sociale (Silverstein et al., 2013) où les troubles fonctionnels et cognitifs pourraient être partiellement induits par ces deux domaines en interaction (Bora et al.,

2006; Lysaker et al., 2011). Ce paradigme a par ailleurs entraîné bon nombre de croyances étayant que les troubles métacognitifs et cognitifs participeraient au développement ainsi qu'au maintien des troubles mentaux (Cotter et al., 2017). Les auteurs s'accordent toutefois à définir trois grandes catégories de déficits cognitifs selon l'avancée de la maladie :

- Les troubles cognitifs traits, qui se manifestent juste avant l'instauration de la pathologie et qui sont relativement préservés au cours de celle-ci.
- Les troubles cognitifs acquis qui surviennent tardivement lors de la survenue du premier épisode psychotique (PEP) et qui perdurent dans le temps.
- Les troubles cognitifs d'état qui surviennent au début de la maladie.

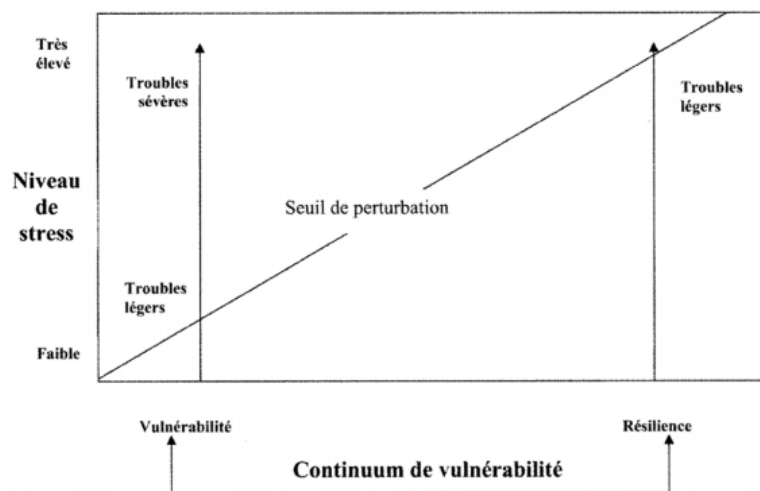
Bien que ces symptômes rendent l'expression des troubles du spectre schizophrénique polymorphes et souvent difficiles à diagnostiquer lorsque l'entrée dans la maladie est insidieuse, ces derniers illustrent un enjeu thérapeutique majeur car ils peuvent être annonciateurs et précurseurs d'un trouble mental chronique observé ultérieurement à l'âge adulte (M.-O. Krebs, 2018).

Ces troubles cognitifs peuvent persister et évoluer malgré l'instauration d'un traitement médicamenteux car ils sont le plus souvent d'origine plurifactorielle et n'ont pas d'étiologie unique. Ils peuvent s'accompagner d'autres comorbidités telles que des troubles addictifs, des troubles anxieux, des troubles du sommeil ou des troubles dépressifs ou de l'humeur. Ces comorbidités peuvent également être causées par le maintien et la synergie de l'ensemble des symptômes cognitifs précédemment énoncés.

## 1.2. Les modèles de compréhension des troubles

### 1.2.1. Modèle Stress-Vulnérabilité et interaction [Gènes x Environnement]

Les troubles du spectre de la schizophrénie n'ont pas d'étiologie unique car ils combinent une multitude de facteurs de vulnérabilité qui semblent déterminants dans la survenue des psychoses. Ces facteurs de risques jouent un rôle crucial au cours du développement précoce, menant à l'expression d'un phénotype dit de « stress-vulnérabilité » dans l'émergence des troubles psychotiques (Zubin & Spring, 1977)(Figure 1). Ce modèle résulterait du produit de l'interaction entre l'implication de facteurs environnementaux, de déficits neurodéveloppementaux, des anomalies de neurotransmission ainsi qu'une prédisposition génétique défavorable chez les individus les plus vulnérables (Azoulay et al., 2005; P. McGorry et al., 2014).



**Figure 1. Représentation schématique illustrant le modèle de stress-vulnérabilité selon (Zubin & Spring, 1977) et adapté selon (A. Bosma, 2006).** Ce modèle illustre le lien entre l'implication de facteurs internes ou externes et la survenue des troubles psychopathologiques associée au niveau de stress. Sur un terrain défavorable marqué par une vulnérabilité génétique, moins le niveau de stress est élevé et moins les troubles sont sévères. Inversement, plus le niveau de stress augmente, plus la sévérité des troubles augmente. Ce continuum définit un seuil de résilience selon lequel le niveau de stress n'impacte plus la sévérité des troubles.

Nous proposons d'aborder plus en détail les aspects liés à ce modèle stress-vulnérabilité en énonçant les facteurs déterminants les plus répertoriés dans l'interaction [Gène x Environnement] et la survenue des troubles psychotiques.

#### **1.2.1.1. Influence des facteurs environnementaux**

Les infections virales prénatales telles que la grippe, la rubéole ou l'herpès (Brown & Derkits, 2010) et l'exposition virale durant l'enfance (Tanskanen et al., 2021) peuvent contribuer à augmenter le risque d'apparition des troubles schizophréniques. Cette exposition au virus peut être accrue lors de complications autour de la vie utérine, notamment avec les anomalies obstétriques (Cannon et al., 2002).

Similairement, le fait d'appartenir à une minorité sociale, de naître ou de vivre dans un milieu urbain (Pedersen & Mortensen, 2001) ou d'avoir un statut migratoire (Szöke et al., 2014) semble augmenter le risque de survenue des psychoses. Ces causes seraient expliquées par les contraintes adaptatives liées au nouvel environnement, au stress psychosocial et à l'exposition à de nouveaux agents infectieux (Dealberto, 2007). Ces phénomènes seraient accentués durant l'adolescence et en présence d'antécédents familiaux de troubles du spectre schizophrénique (van Os et al., 2004).

Enfin, d'autres facteurs environnementaux peuvent accentuer le risque de psychose chez des populations vulnérables comme des traumatismes sexuels ou physiques durant l'enfance ainsi qu'un environnement social défavorable (Duhig et al., 2015). Malgré la faible valeur prédictive de ces facteurs, en raison de leurs hétérogénéités et des contraintes géographiques, ces derniers ont une place prépondérante dans la survenue des troubles psychotiques car ils sont susceptibles d'interagir entre eux.

### 1.2.1.2. Anomalies neurodéveloppementales

Durant les premiers stades du développement, la maturation des aires cérébrales est particulièrement sensible à l'exposition des facteurs environnementaux précédemment énoncés. Ces derniers peuvent accentuer les anomalies structurales, biochimiques et fonctionnelles du cerveau et ainsi précipiter la survenue des troubles psychotiques (Meyer-Lindenberg, 2010; Paus et al., 2008; Renard et al., 2016). En outre, le développement neurologique durant l'adolescence est caractérisé par une croissance initiale et excessive des connexions synaptiques, suivie d'un élagage synaptique, ou « *pruning* », permettant l'élimination des synapses inutiles (Marin & Kipnis, 2013). Cet élagage synaptique s'accélère au cours du développement cérébral chez l'adolescent (Huttenlocher & Dabholkar, 1997), ce qui permet d'affiner les faisceaux neuronaux et d'éliminer les structures devenues obsolètes ou déficientes.

Or, de récentes hypothèses postulent qu'un élagage synaptique excessif permettrait d'expliquer l'apparition des troubles psychotiques à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte (Jacob et al., 2021). Similairement, les patients seraient marqués par une réduction dans la capacité à créer de nouvelles connexions synaptiques, des défauts de migration ainsi que des altérations dans le processus de myélinisation des axones neuronaux. Ces anomalies du développement cérébral seraient présentes dès les premiers stades neurodéveloppementaux et coïncideraient avec celles répertoriées dans les études anatomopathologiques réalisées en port-mortem chez les patients atteints de psychose chronique (Fatemi & Folsom, 2009). De même, des anomalies de gyrification des aires cérébrales seraient également observées dès les stades précoces de psychose (Gay et al., 2013). Ce processus entraînerait respectivement des pertes de substance grise et de substance blanche et causerait la dysplasie de divers circuits neuronaux (Keshavan & Diwadkar, 2012; Weinberger, 1987).

Ces anomalies cyto-architecturales seraient compatibles avec les atteintes développementales précoces ainsi que les anomalies cognitives et motrices répertoriées chez les patients (Fatemi & Folsom, 2009). C'est également l'une des raisons pour lesquelles de tels déficits dans le développement cérébral sous-tendraient les retards du développement moteur et langagier (P. Jones et al., 1994), les anomalies neurologiques motrices (Walker et al., 1994) ainsi que les performances inférieures dans tous les domaines cognitifs chez les patients (Avram et al., 2021).

Un autre versant concernant les mécanismes neurodéveloppementaux impliqués dans l'émergence des troubles psychotiques réside dans la dysconnectivité des systèmes cérébraux, et plus particulièrement des systèmes striatocorticaux.

En effet, plusieurs études ont émis l'hypothèse qu'une disconnexion au niveau de certains circuits corticaux sous-tendrait la survenue des anomalies neurodéveloppementales observées dans les psychoses. Pour exemple chez le modèle animal, l'étude de (K. Y. Tseng et al., 2008) a montré que des lésions néonatales de l'hippocampe dès le début de l'âge adulte induiraient des déficits comportementaux comparables à des symptômes psychotiques. Cette étude a permis de révéler bon nombre de déficits neurobiologiques survenant dans le cortex préfrontal, suggérant une déconnexion préfrontotemporale dans la physiopathologie associée à ces troubles (Gruber et al., 2010; K. Y. Tseng et al., 2008). Chez l'Homme, des études post-mortem menées en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) chez des patients atteints de schizophrénie soutiennent l'hypothèse d'une dysconnectivité structurelle et fonctionnelle dans le cortex préfrontal et temporal gauche, notamment grâce à la mise en évidence d'une diminution des membranes de myéline et de l'anisotropie de la matière blanche dans ces régions cérébrales (Ellison-Wright & Bullmore, 2009).

Cette potentielle dysconnectivité entre les différentes zones du cerveau a également été étudiée avec des techniques d'investigations neurophysiologiques telles que la stimulation magnétique transcrânienne ou « *Transcranial Magnetic Stimulation* » (TMS) (Oxley et al., 2004). Cette technique a notamment permis de mettre en évidence une perturbation de la connectivité intra-hémisphérique, une latéralisation cérébrale anormale ainsi qu'une asymétrie cérébrale chez les patients atteints de psychose (Daskalakis et al., 2005; Koch et al., 2008; Ribolsi et al., 2011). De même, des études ont montré qu'une réduction du rythme cérébral en EEG pouvait représenter un marqueur de la dysconnectivité corticale chez les patients (Uhlhaas & Singer, 2010).

En somme, ces observations permettraient d'expliquer le rôle des perturbations dans la connectivité neuronale et le lien avec les difficultés d'intégration du traitement visuel dans les psychoses (Uhlhaas & Singer, 2010). Il convient également de noter que des perturbations dans la connectivité neuronale ont été récemment observées durant les stades précoces des psychoses, ce qui motiverait davantage à investiguer ces potentiels biomarqueurs pour la vulnérabilité psychotique (Mikanmaa et al., 2019).

### **1.2.1.3. Anomalies dans la neurotransmission**

La description des premiers modèles associés aux troubles du spectre schizophrénique a relaté une hyperactivité dopaminergique sous-corticale allant du mésencéphale vers le système limbique et le noyau accumbens (Guillin et al., 2007), ce qui permettrait de rendre compte de la survenue des symptômes positifs (Carlsson & Lindqvist, 1963; Hietala et al., 1999). L'hypothèse dopaminergique actuelle demeure plus hétérogène et comprend également une hypoactivité dopaminergique corticale allant du mésencéphale jusqu'au cortex préfrontal et frontal (Knable et al., 1997), ce qui sous-tendrait la survenue des symptômes négatifs (Davis et al., 1991).

Similairement, des dysfonctionnements sérotoninergiques, majoritairement portés sur les récepteurs 5-HydroxyTryptamine (ou 5-HT) concourraient à la rupture de l'équilibre avec le fonctionnement d'autres systèmes dont le système lié à l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et le système glutamatergique (GLU)(Kantrowitz & Javitt, 2012). Le glutamate étant plus largement répandu dans le système nerveux central (SNC) que les autres neurotransmetteurs (Sánchez-Blázquez et al., 2014), l'hypothèse glutamatergique permettrait de mettre l'accent sur les déficits associés à des troubles davantage précoces qui impacteraient les systèmes sensoriels et d'autres régions corticales et sous-corticales (Moghaddam & Javitt, 2012). Par ailleurs, certaines études ont montré des corrélations entre une augmentation des taux de glutamate et l'intensité des symptômes positifs chez des patients atteints de schizophrénie, dans le prodrome de schizophrénie et chez des patients ayant transité vers un PEP (Ćurčić-Blake et al., 2017; de la Fuente-Sandoval et al., 2011; Hugdahl et al., 2015). De même, des taux plus faibles de glutamate prédiraient des performances diminuées chez les patients (Falkenberg et al., 2014).

En lien avec le modèle neurodéveloppemental précédemment énoncé, il est intéressant de noter que l'équipe de (Stephan et al., 2009) a montré dans la schizophrénie que des anomalies dans la transmission GABAergiques semblent être étroitement associées avec un dysfonctionnement des récepteurs N-méthyl-D-aspartic (NMDA), qui à son tour provoquerait des anomalies dans la plasticité neuronale chez les patients atteints de psychose (Stephan et al., 2009). Ces mêmes auteurs ont ainsi énoncé une théorie selon laquelle la physiopathologie sous-jacente des troubles psychotiques serait causée par un dysfonctionnement des récepteurs NMDA, entraînant une plasticité synaptique et cellulaire anormale ainsi qu'une dysconnectivité des réseaux neuronaux. Ce processus affecterait les connexions longue-distance dans le cerveau en développement, conduisant à des anomalies dans d'autres systèmes de



la neurotransmission tels que la dopamine, la sérotonine, l'acétylcholine ou encore le GABA ainsi que des dysfonctionnements consécutifs dans le traitement de l'information perceptif (Hasan et al., 2011).

#### **1.2.1.4. Influence de la composante génétique**

Des modifications portées sur des gènes d'intérêts donneraient lieu à la genèse d'anomalies neurodéveloppementales responsables de l'augmentation du risque de psychose. En outre, des anomalies portées sur les voies de signalisation permettant la migration axonale, la myélinisation, la gestion du stress oxydatif ou de l'élagage synaptique auraient un impact sur la genèse et la maturation des aires cérébrales chez les patients (M.-O. Krebs & CPNLF, 2015).

Concernant les facteurs génétiques, l'un des premiers éléments est le fait de partager des liens de parenté communs. En effet, les enfants issus de parents atteints de troubles psychotiques représentent une catégorie d'individus vulnérables et sont caractérisés comme étant à risque génétique. Ce risque de récurrence est également lié au nombre de patients atteints dans la famille ainsi qu'à la sévérité du tableau clinique. Bien que ce potentiel d'héritabilité soit couramment admis, ce dernier n'est pas universel car des mutations ponctuelles seraient également présentes chez certains patients mais ne seraient pas transmises par les parents, ce qui limiterait le risque de récurrence chez les frères et sœurs (Bassett et al., 2010). Similairement, des apparentés à risque génétique peuvent présenter certains marqueurs de vulnérabilité tels que des anomalies cognitives ou des traits de la personnalité schizotypique, mais qui n'évolueront pas constamment vers un trouble psychotique et dépendront de l'influence des facteurs environnementaux (Kebir et al., 2017).

Reste que, certaines études ont mis en évidence l'existence de variants qui augmenteraient le risque de développer un trouble du spectre schizophrénique avec une héritabilité estimée à près de 80% (M.-O. Krebs & CPNLF, 2015). Ces recherches témoignent que la maladie est loin d'être issue d'un modèle monogénique et l'hypothèse génétique suggère que les psychoses schizophréniques résulteraient d'une variation d'un nombre conséquent de gènes qui contribueraient en interaction à l'apparition de la psychose. Pour exemple, nous retrouvons le gène DISC1 pour « *Disrupted in Schizophrenia 1* » ou le gène de la Neuréguline « *NRG1* » qui sont reconnus pour l'augmentation du risque de psychose et notamment de la schizophrénie (Bousman et al., 2018; He et al., 2016). Similairement, quelques milliers de gènes seraient candidats à la vulnérabilité psychotique dont les plus connus concernent les variations portées sur la portion du chromosome 22q11 ou encore le gène DTNBP1 codant pour la protéine « *DysTrobrevin-Binding Protein 1* » ou dysbindine (Bogaert et al., 2003; Larsen et al., 2019). D'autres gènes codant pour la régulation de neurotransmetteurs largement répandus dans le cerveau auraient une importance majeure dans la survenue de ces troubles, comme ceux associés à la dopamine avec le gène DRD1-4 (Y. Pan et al., 2014), ceux associés au glutamate avec les gènes GRM3/5, GAD1, PPEF2 pour les récepteurs glutamates métabotropiques (Giusti-Rodríguez & Sullivan, 2013; Saini et al., 2017) et ceux associés aux récepteurs NMDA avec les gènes GRIN2A et GRIN2B (Kantrowitz & Javitt, 2012; Pogarell et al., 2012). Des dysfonctionnements sur ces gènes permettraient d'arborer les deux hypothèses majeures impliquées dans la physiopathologie des processus psychotiques que sont les hypothèses dopaminergiques et glutamatergiques (Keshavan & Diwadkar, 2012).

L'hypothèse génétique reste néanmoins insuffisante afin d'expliquer totalement la survenue des troubles du spectre schizophrénique. De plus, la fonction des gènes candidats à la vulnérabilité psychotique est modulée par des facteurs

environnementaux, qui eux-mêmes sont susceptibles de contribuer à l'apparition de ces troubles (Bayer et al., 1999; van Os et al., 2004). Parmi eux, l'usage de cannabis est considéré comme l'un des facteurs les plus impliqués dans l'aggravation du risque de psychose.

### **1.2.2. Le cas particulier du cannabis : facteur de risque psychotique**

L'abus de substances psychoactives fait partie des modèles de vulnérabilité les plus déterminants pour l'augmentation du risque des psychoses (Arseneault et al., 2004; Marconi et al., 2016). Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'acide lysergique diéthylamide, plus connu sous le nom de LSD, a conduit au premier modèle de psychose induite par une substance en 1957 (Osmond, 1957). Ces recherches ont par la suite été étayées de nombreuses études menées sur le rôle de la sérotonine dans la survenue des troubles psychotiques (Geyer & Vollenweider, 2008). Parmi les autres substances phares, nous retrouvons le cannabis, dont les effets psycho-mimétiques induisant une altération de la perception sensorielle sont quasi similaires aux symptômes de la psychose (McHugh et al., 2017; Murray et al., 2016) au même titre que les anomalies neurologiques mineures (Dervaux et al., 2013).

Plus précisément, un usage de cannabis peut être à l'origine de réactions psychotiques aiguës qui peuvent s'étendre de quelques heures à plusieurs jours après l'ingestion de la substance. Les symptômes les plus couramment répertoriés relèvent d'une excitation ainsi qu'une dissociation de la pensée, des idées fixes, des convictions délirantes, des erreurs d'appréciation de l'espace et du temps, des perceptions sensorielles accrues associées à des phénomènes illusoires et hallucinatoires (Moreau de Tours, 1845). De plus, une consommation régulière de cannabis est associée à

d'autres troubles cognitifs, dépressifs ou anxieux (Lundqvist, 2005; Moore et al., 2007) qui seraient proportionnels à la dose, à la fréquence et à l'âge de début de la consommation (Fontes et al., 2011). En somme, la substance multiplierait le risque de psychose par deux voire par sept selon l'intensité et la régularité des consommations (Bossong & Niesink, 2010; Moore et al., 2007). Il subsiste également un gradient dose-effet pour le risque de conversion (Dervaux & Laqueille, 2012; D'Souza et al., 2004) avec un risque majoré si l'âge de début de consommation est inférieur à 15 ans (Arseneault et al., 2004). De nombreux auteurs ont également montré qu'une consommation régulière de cannabis engendrerait un âge de début des troubles psychotiques davantage précoce chez les patients atteints de psychose et consommant du cannabis comparés aux patients non-consommateurs (Dervaux et al., 2011). De même, l'équipe de (Myran et al., 2023) a récemment démontré que le fait de vivre un épisode psychotique induit par une consommation de cannabis augmenterait considérablement le risque de schizophrénie dans les années qui suivent l'épisode (Myran et al., 2023). Ce point est d'autant plus important depuis que des études ont montré que le cannabis induirait une résistance au traitement dans le cas où la psychose serait déjà bien établie (Bozzatello et al., 2019; van der Meer et al., 2012).

Concernant les aspects génétiques, plusieurs gènes tels que CNR1, COMT ou AKT représenteraient des marqueurs de vulnérabilité chez les consommateurs (M. O. Krebs et al., 2014). Sur le versant physiologique, il semblerait que le cannabis impacte la morphologie des aires cérébrales riches en récepteurs endocannabinoïdes. La substance agirait comme un neuromodulateur sur les voies glutamatergiques et dopaminergiques dans le cerveau (Bossong & Niesink, 2010). Ce phénomène impacterait la maturation des circuits neuronaux durant l'adolescence, notamment dans les régions préfrontales (Albaugh et al., 2021; Stringfield & Torregrossa, 2021) avec la diminution du volume du cortex orbitofrontal, du gyrus parahippocampique, de l'insula

et du cortex cérébral médian (Battistella et al., 2014), occasionnant ainsi un ralentissement des fonctions exécutives et cognitives (Broyd et al., 2016). Ce point rejoint l'effet précipitant du cannabis où sa neurotoxicité concourrait à augmenter le risque de développer un trouble psychotique chez les populations vulnérables (Marconi et al., 2016).

Pour conclure, il existerait une relation entre un usage régulier de cannabis et l'apparition précoce de symptômes psychotiques (Large et al., 2011), étayée par des facteurs de risques tels qu'une exposition de la substance à un âge précoce, un abus ou mésusage du produit (McLaren et al., 2008) ainsi que des interactions [Gènes x Environnement] défavorables (Dervaux et al., 2011). L'usage de la substance serait ainsi considéré comme un catalyseur du développement psychotique en accélérant le cours de la maladie et en déclenchant celle-ci d'une manière précoce chez un patient avec un terrain génétique vulnérable.

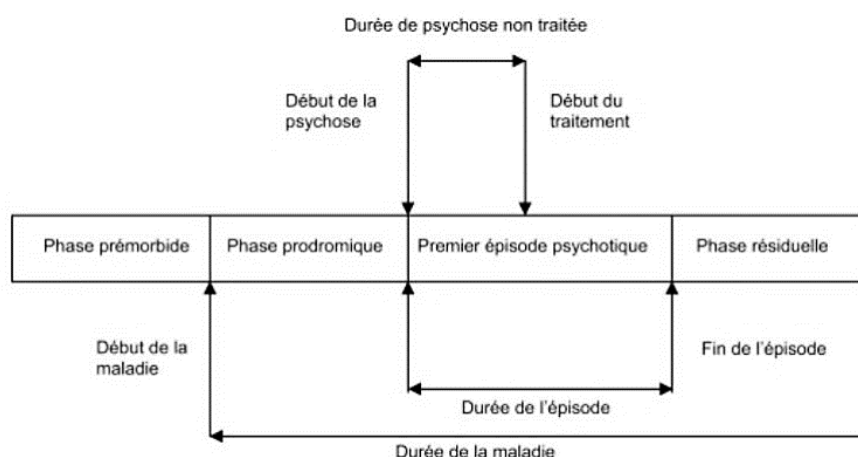
Nous proposons de nous intéresser de plus près à cette notion de vulnérabilité psychotique, notamment en décrivant les premiers stades associés au continuum des troubles psychotiques et le tableau symptomatologique le plus couramment répertorié chez les patients. Nous aborderons les grandes notions prenant part à la détection et l'intervention précoce des psychoses et nous répertorierons les principaux marqueurs cliniques, physiopathologiques et diagnostiques de la littérature dans ces populations.



## **Chapitre 2. Les premiers stades des troubles psychotiques : de la détection à l'intervention précoce des psychoses**

### **2.1. Évolution et mode d'entrée des troubles psychotiques : du prodrome au premier épisode psychotique (PEP)**

Dès les premiers récits de Kraepelin et de Bleuler, les auteurs ont constaté que les troubles psychotiques pouvaient débuter de façon aiguë et progressive où la forme insidieuse de la maladie serait la plus fréquente (Häfner et al., 1992). Selon Kraepelin, la psychose se caractérisait par une dégénérescence précoce aboutissant à une détérioration plus ou moins irréversible des aptitudes physiques et mentales. Ces différentes phases seraient par ailleurs accentuées par la présence d'anomalies fonctionnelles qui progresseraient avec l'avancement de la maladie et qui seraient similaires aux anomalies retrouvées dans les psychoses chroniques (Kraepelin, 1919; M.-O. Krebs, 2018). Bien que Bleuler fût quant à lui opposé à la notion des symptômes annonciateurs, il décrivit les symptômes initiaux de la psychose comme des manifestations difficiles à observer tant ces dernières étaient souvent d'allure pseudo-névrotiques. Ces récits évoquaient néanmoins des traits de la psychose précoce présents chez la majorité des enfants qui développeront plus tard une schizophrénie (Moskowitz & Heim, 2011). En conséquence, les deux auteurs ont décrit un mode d'entrée dans la psychose qui n'était pas abrupt mais s'établissait de manière progressive avec une phase prémorbide, un prodrome débutant à l'adolescence et aboutissant jusqu'au PEP à un âge plus avancé (Lemey, 2018; P. D. McGorry et al., 2010)(Figure 2).



**Figure 2. Représentation schématique du continuum des troubles psychotiques, tirée de (Riecher-Rössler & Studerus, 2017).** Le continuum des troubles psychotiques est marqué par de multiples phases précédant et succédant l'apparition du premier épisode psychotique (PEP). La phase pré-morbide s'étend de la naissance jusque l'apparition des premiers signes précurseurs de la maladie. La phase prodromique correspond à la survenue de symptômes psychotiques francs et fugaces qui viennent précéder la psychose. Une phase résiduelle avec ou sans rémission peut perdurer après l'expérimentation du PEP.

### 2.1.1. La phase pré-morbide

La phase pré-morbide s'étend de la naissance jusque la manifestation des premiers signes psychotiques. Cette phase traduit une vulnérabilité au trouble, notamment au travers des dysfonctionnements psychomoteurs et des traits de personnalité spécifiques constitutifs du spectre schizophrénique (Foerster et al., 1991). Cette phase est caractérisée par des signes de vulnérabilité avec la présence de symptômes psychiatriques, d'anomalies comportementales, de déficits portés sur la cognition et le langage ainsi qu'un impact concernant le développement moteur et neurologique.

Plus précisément, les patients se situant dans la phase pré-morbide présenteraient d'autres troubles tels qu'une hyperactivité, une dépression, un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ou un trouble oppositionnel (Keshavan et



al., 2005; Lång et al., 2022; Léger, 2013; Romm et al., 2012). D'autres anomalies cognitives ainsi que des traits subcliniques seraient répertoriés tels que des symptômes positifs, des symptômes de désorganisation et un déclin des performances cognitives au premier plan (Stefanatou et al., 2018). Par ailleurs, les traits schizotypiques comme des pensées magiques ou des anomalies perceptuelles sont fréquemment listés chez des patients qui transiteront vers une psychose à l'âge adulte (L. J. Chapman et al., 1978; Erlenmeyer-Kimling et al., 1995).

Concernant la dimension cognitive et langagière, le raisonnement verbal, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives semblent être impactés durant cette phase prémorbide chez les patients (Addington et al., 2015; Mollon & Reichenberg, 2018). Des troubles attentionnels sont plus fréquemment retrouvés et apparaissent par ailleurs stables dans le temps (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000). Les patients présenteraient également des anomalies cognitives motrices, coordinatrices, mnésiques et attentionnelles qui seraient en lien avec un trouble du développement neurologique (Niemi et al., 2003; van Os et al., 1997). La présence de ces signes neurologiques mineurs impacterait les fonctions sensorielles intégratives, la coordination motrice, les réflexes développementaux ainsi que la motricité fine et globale (M.-O. Krebs & Mouchet, 2007; Niemi et al., 2003).

### **2.1.2. La phase prodromique**

La phase prodromique succède à la phase prémorbide et prend sa racine étymologique du terme « *prodromus* » signifiant « avant-coureurs » en grec (Elkhazen et al., 2003). Cette phase est plus fréquente que la phase prémorbide et elle est caractérisée par l'apparition d'expériences psychotiques franches et fugaces dont les

symptômes peuvent apparaître en moyenne 3 à 4 ans avant l'apparition d'une psychose franche (Häfner et al., 1992; Riecher-Rössler et al., 2006).

Par ailleurs, le DSM-III fût l'un des premiers ouvrages à proposer une définition de la phase prodromique où les critères diagnostiques se superposaient à ceux d'une schizophrénie résiduelle. Les symptômes mentionnés étaient principalement comportementaux et évoquaient entre autres un repli social, une bizarrerie du comportement ou de pensées, un manque d'hygiène important, un affect émoussé ou inapproprié, une pauvreté du discours, des expériences perceptives inhabituelles, un manque d'intérêt ou d'énergie, le tout sans attribution à un trouble de l'humeur ou une consommation de toxiques (DSM-III). Il est intéressant de noter que dans son étude nommée « *Early Schizophrenia* » menée en 1938, Cameron démontra que 87% des patients qu'il investiguait présentaient ce type de symptômes (Cameron, 1938).

L'intérêt porté à la phase prodromique des troubles psychotiques a connu un essor depuis ces dernières décennies, permettant en l'occurrence d'apprécier deux visions distinctes de cette phase au travers des différentes études : une approche dite rétrospective et une autre dite prospective probabiliste.

### **2.1.2.1. L'approche rétrospective**

Les premières études, et ce jusque la fin des années 1990, s'accordent à décrire cette phase prodromique d'une manière rétrospective. Autrement dit, le prodrome était décrit une fois que l'épisode psychotique était identifié et que les patients avaient reçu les premiers soins. Les études rétrospectives avaient pour intention de rechercher des symptômes psychiatriques durant l'enfance chez des patients qui avaient déjà transité vers la psychose.

L'étude rétrospective la plus célèbre fût celle de la cohorte allemande « *Age, Beginning and Course of schizophrenia (ABC)* » menée par l'équipe de Häfner entre 1987 et 1989 sur 232 patients (Häfner, Maurer, et al., 1998). Cette étude a permis de caractériser plus précisément cette phase prodromique à l'aide de deux objectifs :

- (1) Analyser et comprendre les différences liées au sexe dans l'âge de la première admission pour une schizophrénie
- (2) Analyser les caractéristiques de la phase prodromique allant du premier symptôme au premier contact avec un psychiatre

Les principaux résultats de l'étude ont montré qu'environ 73% des patients transités présentaient une phase avec des symptômes prodromiques dont la durée était estimée à près de 5 ans et qui étaient apparus environ 2 ans avant la première admission (Häfner et al., 1993). Ces symptômes impactaient la sphère cognitive et motrice avec la présence de symptômes névrotiques, anxieux, et thymiques ainsi que des traits révélateurs de la psychose. Les auteurs ont mentionné que l'âge de début de la maladie dans leur échantillon était plus précoce de 5 ans chez les hommes (20 ans) que chez les femmes (25 ans), avec davantage de symptômes négatifs chez les hommes et plus d'antécédents familiaux chez les femmes. Une autre évaluation systématique standardisée chez des patients avec un PEP a également permis de souligner que les hommes présentaient un début insidieux de la maladie en comparaison aux femmes (50% vs. 39%) et que les femmes développeraient la maladie environ 3 ans et demi après les hommes (Häfner, an der Heiden, et al., 1998).

Bien que ces études aient permis d'améliorer la compréhension concernant la nature, l'intensité et la fréquence des signes précoces de la psychose, le mode d'entrée n'est pas unique et fait part de différents scénarios alternatifs possibles (Varsamis & Adamson, 1971). C'est pourquoi, de nouveaux travaux menés par les équipes de Huber

et Gross ont vu le jour à la fin des années 1980 avec une nouvelle approche pour la détection précoce des psychoses : l'approche prospective probabiliste.

### **2.1.2.2. L'approche prospective probabiliste : ECHR-P et *staging***

Parmi les patients présentant des symptômes psychotiques, seulement une partie d'entre eux transiteront vers une psychose franche (Fusar-Poli, Bonoldi, et al., 2012). Dès lors, l'approche prospective énonce un nouveau paradigme de recherche : la notion d'état clinique à haut risque de psychose (ECHR-P) qui se base sur la fréquence et la durée des symptômes annonciateurs afin d'évaluer la probabilité du risque de transition psychotique.

Le concept d'ECHR-P a permis de faire naître de nouvelles notions associées à l'ère préventive de la psychiatrie, notamment en permettant d'améliorer la conception des soins avec une fenêtre dite « d'opportunité » et d'introduire une notion probabiliste de l'état psychotique qui peut être prédit grâce à la survenue des symptômes annonciateurs en amont (P. D. McGorry, 2002; Yung & McGorry, 1996a). Ces nouvelles notions ont également permis de montrer que les hommes seraient plus à même de présenter un ECHR-P comparativement aux femmes (Fusar-Poli et al., 2016; Häfner et al., 1992).

Dès lors, l'ECHR-P est caractérisé par deux phases : une phase dite précoce, reflétée par l'apparition de symptômes peu spécifiques de la psychose nommés symptômes de base (SB) ainsi qu'une phase dite tardive, marquée par l'apparition de critères à ultra haut risque de psychose (UHR) témoignant de la transition imminente vers le PEP (M.-O. Krebs & CPNLF, 2015; P. D. McGorry et al., 2010).

### a) Phase précoce de l'ECHR-P : les Symptômes de Base (SB)

Les symptômes de base (SB) ont été historiquement cités dans les travaux de Conrad en 1958 (Mishara, 2010), puis par ceux de Koehler et Sauer en 1984 (Koehler & Sauer, 1984), ainsi que ceux de Huber et Gross en 1985 (Gross & Huber, 1985). En s'inspirant des travaux de Mayer-Gross dans les années 1960 (Mayer-Gross et al., 1960), les auteurs ont décrit les SB comme des symptômes subjectifs, perçus uniquement par le patient lui-même et non-observables par l'entourage. Étant donné les plaintes subjectives, d'allures discrètes et identifiées de manière exhaustive car infracliniques, l'approche des SB consiste à repérer l'altération des processus cognitifs et perceptifs à l'origine des symptômes psychotiques. En effet, la présence de symptômes cognitifs et affectifs accentuerait l'isolement et l'abus de substances, ce qui participerait à la détérioration du fonctionnement global et à l'apparition des troubles cognitifs chez les patients (M.-O. Krebs, 2011).

En 1985, (Gross & Huber, 1985) proposa une synthèse des différents SB comme suit :

- Baisse des fonctions cognitives : concentration, attention, mémoire (visuo-spatiale, visuelle et verbale).
- Diminution des capacités à ressentir les émotions : excitabilité, irritabilité, intolérance au stress.
- Baisse d'énergie : hypersensibilité, épuisement soudain, fatigue.
- Altération des fonctions : motrices/autonomes et des sensations corporelles/sensorielles.

Quelques années plus tard, les équipes de (Schultze-Lutter, 2009; Schultze-Lutter et al., 2015) ont conçu un Outil d'Évaluation du Risque Schizophrénique pour Adultes (OERS-A) et ont redéfini les SB comme suit :

- Troubles affectivo-dynamiques et sociaux : diminution de la tolérance au stress, troubles du comportement et de l'humeur tels qu'une agoraphobie, une irritabilité, une excitabilité, une anhédonie ou un isolement social.
  
- Déficits cognitivo-attentionnels : diminution de la fluence verbale, bradyphrénie, difficultés d'attention, de concentration et de mémorisation.
  
- Troubles du soi associés à l'environnement : anomalies dans la perception et la reconnaissance des visages, difficultés à percevoir ou exprimer les émotions (chez soi ou autrui) et pensées paranoïaques.
  
- Troubles perceptuels : sensations d'engourdissement de manière localisée et indépendante d'une physiopathologie ou d'un stimulus externe, rupture avec le milieu environnant, photophobie, hallucinations visuelles et/ou acoustico-verbales, hyperacousie.
  
- Troubles moins spécifiques : pensées neutres ou insignifiantes répétées de manière récurrente, incapacité à identifier un souvenir d'un événement réellement vécu ou de différencier le réel de l'imaginaire, étrangeté vis-à-vis du milieu environnant.

Plus précisément concernant cette phase prodromique précoce, il existerait un continuum concernant la survenue des SB où ces derniers augmenteraient en intensité et en fréquence avec le temps. La première étape amènerait le patient vers une déréalisation, lui donnant l'impression que ces phénomènes contaminent l'ensemble de son environnement. Cette déréalisation aboutirait à une impression de fausse perception, l'amenant progressivement vers un sentiment d'irréalité. Cette déréalisation marquerait une impression de perte de contrôle de sa pensée ainsi qu'une sensation d'étrangeté. Au fur et à mesure de l'avancement des symptômes, la perte de contrôle

des processus cognitifs s'intensifierait pour ne laisser place qu'à une série de blocages de la pensée au point où le patient ne serait plus en mesure de dire s'il pense encore normalement ou s'il s'écoute lui-même parler dans sa propre tête. Ces symptômes amèneraient au sentiment que ces voix ne lui appartiendraient plus et lui apparaîtraient comme étrangères, laissant place à un dialogue incessant dans sa tête. Cette dimension reprend celle de Kraepelin qui décrit dans son ouvrage une perte de contrôle de la pensée lorsque ces dialogues deviennent excessifs, envahissants et incessants (Kraepelin, 1919).

Il convient de noter que les travaux menés sur les SB ont reporté une symptomatologie clinique proche de ce récit chez des patients qui ont transité vers une psychose. Plus précisément, environ 12% d'entre eux ont présenté une hypersensibilité à la lumière ou aux stimulations visuelles, 9% d'entre eux ont montré une photopsie, 7% de l'échantillon ont indiqué des changements de perception des visages et/ou de formes et 11% d'entre eux ont eu une hypervigilance sensorielle (Klosterkötter et al., 2001).

Enfin, il est important de noter que les SB ne seraient pas obligatoirement de caractéristiques psychotiques mais peuvent néanmoins être prédictors de symptômes psychotiques observés ultérieurement. De surcroît, ces symptômes ne témoignent pas d'une perte franche de contact avec la réalité (Schultze-Lutter, 2009) autant que peuvent l'être les critères UHR qui représentent la phase tardive de l'ECHR-P et qui sont davantage explorés lors de l'évaluation clinique.

## b) Phase tardive de l'ECHR-P : les critères Ultra Haut Risque (UHR)

Les critères UHR ont été définis par les équipes de Yung et McGorry, avec une stratégie dite de « *close-in* » consistant à investiguer autant que possible les patients dont les symptômes annonciateurs témoignent d'une transition psychotique proche (McGorry et al., 2003). En se basant sur l'échelle *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (Overall & Gorham, 1988), l'échelle *Comprehensive Assessment of Symptoms and History* (CASH)(Andreasen et al., 1992), et le DSM, les équipes de McGorry en Australie et de McGlashan aux États-Unis ont permis d'adopter des critères reconnus sur le plan international. Dès lors, des appellations telles que « *ARMS* » pour « *At-Risk Mental State* », « *UHR* » pour « *Ultra High Risk (of Psychosis)* » ou encore « *CHRP* » pour « *Clinical High Risk (of Psychosis)* » permettent ainsi de décrire des patients présentant un ECHR-P tardif.

Dans la littérature, les critères UHR sont plus couramment utilisés que les critères SB et interviennent en aval de ceux-ci. Selon les équipes anglo-saxonnes, les critères UHR sont caractérisés par la présence de symptômes psychotiques positifs et spécifiques tels que des hallucinations, des idées délirantes cristallisées ou de la désorganisation, bien que d'autres signes négatifs puissent intervenir dans une moindre mesure. Ces symptômes doivent être associés à une altération récente du fonctionnement global durant l'année précédant l'entretien (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013).

D'une manière intéressante, les auteurs emploient la métaphore de l'angor au regard de l'infarctus du myocarde pour définir l'état UHR au regard de la psychose : l'angine de poitrine peut devenir « *crescendo* » avec une gravité et une sévérité croissante de l'angor qui traduirait un risque d'arrêt cardiaque imminent (Yung & McGorry, 1996a).



Sur la base des premières études menées chez des sujets présentant des critères UHR, âgés entre 16 et 30 ans et qui n'ont pas expérimenté de PEP, (Yung & McGorry, 1996b) définissent 3 groupes de patients comme suit :

- (1) Des patients avec des symptômes psychotiques atténués (SPA)
- (2) Des patients avec des symptômes psychotiques limités, intermittents et brefs (« *Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms* » - BLIPS)
- (3) Des patients présentant une vulnérabilité liée à un déclin du fonctionnement psychosocial (« *Genetic Risk Disorder* » - GRD)

Par la suite, les auteurs ont ajouté à ces critères des notions concernant la fréquence ainsi que la durée des symptômes tout en spécifiant la présence de l'altération du fonctionnement chez les patients au cours de la dernière année, les conduisant ainsi à élaborer un entretien semi-structuré nommé *Comprehensive Assessment of At Risk Mental State* (CAARMS) afin d'établir le diagnostic de l'état UHR (Yung et al., 2005).

#### ➤ **Les symptômes psychotiques atténués (SPA)**

Les SPA sont d'authentiques symptômes psychotiques durables, à bas bruits, précurseurs de délires ou d'hallucinations (Yung et al., 2005). Les patients présentant ces symptômes souffrent d'un syndrome psychotique limite. Autrement dit l'intensité et la fréquence des symptômes n'atteignent pas un niveau suffisant afin de qualifier un épisode psychotique selon les critères du DSM-V (M.-O. Krebs et al., 2014).

Ces symptômes doivent néanmoins être présents chez le patient au cours de la dernière année et exister depuis moins de 5 ans. Selon la littérature, (M.-O. Krebs et al., 2014; Yung et al., 2005) définissent les SPA comme suit :

- Des troubles du contenu de la pensée : précurseurs des idées délirantes, sans lien avec les croyances acquises, avec un ressenti d'étrangeté face au milieu

environnant ou de leurs corps. Les patients se sentent comme dans un film avec l'impression d'être observés, suivis ou menacés.

- Des idées non-bizarres : avec des pensées en rupture avec le fonctionnement habituel de l'individu. Elles sont associées à des pensées magiques ou mystiques et peuvent engendrer des idées méfiantes ou paranoïaques.

- Des anomalies perceptuelles : dont une distorsion des sens avec des phénomènes hallucinatoires, impactant tant la sphère auditive que visuelle.

- Une désorganisation du discours : qui amène à une incohérence dans les propos du patient, le rendant parfois incompréhensible aux yeux d'autrui. Ces symptômes vont de pair avec la bizarrerie de pensée et du langage.

#### ➤ **Les symptômes psychotiques limités, intermittents et brefs (BLIPS)**

L'apparition de la symptomatologie BLIPS est plus tardive que les SPA et définit chez les patients une histoire récente de symptômes psychotiques francs et fugaces dont l'intensité et la fréquence sont aussi élevés que lors d'un épisode psychotique. Chaque épisode dure généralement moins d'une semaine avec une rémission spontanée sans l'aide d'une médication antipsychotique (Yung et al., 2008). Similairement aux SPA, les symptômes doivent être présents chez le patient au cours de la dernière année et exister depuis moins de 5 ans.

Ces symptômes annoncent l'entrée imminente vers la psychose et se caractérisent par des idées délirantes, des hallucinations et des pensées désorganisées brutales associées à une détérioration du fonctionnement global (Schultze-Lutter et al., 2010). Selon une récente méta-analyse de (Fusar-Poli et al., 2020), le risque de conversion psychotique serait plus élevé dans le groupe BLIPS en comparaison avec le groupe SPA à 24 mois, 36 mois, 48 mois de suivi ou plus (Fusar-Poli et al., 2020).

➤ **Groupe présentant une vulnérabilité liée à un déclin du fonctionnement psychosocial (GRD)**

Les patients présentant des critères GRD sont caractérisés par un risque génétique de vulnérabilité à la psychose. Cet état définit des patients qui n'ont pas de symptômes à proprement décrits mais détiennent des facteurs de risque nommés "traits". Ces traits peuvent comprendre un antécédent familial de psychose chez un individu apparenté au premier degré ou un trouble de la personnalité de type schizotypique.

Les patients appartenant au groupe GRD reportent également une détérioration significative du fonctionnement au cours des 12 derniers mois et ayant duré au minimum un mois. Ce déficit concerne une diminution de leur niveau global de fonctionnement avec une réduction de 30% du score à la *Global Assessment Functioning* (GAF) (Guelfi et al., 2003). Les patients peuvent présenter des symptômes aspécifiques tels que des variations thymiques ou des phénomènes anxieux. Le risque de conversion psychotique serait moins élevé dans le groupe GRD en comparaison au groupe SPA selon des périodes de suivi s'étendant à 24 mois, 36 mois ou 48 mois (Fusar-Poli et al., 2016).

c) **Complémentarité des deux approches et naissance du staging**

Le terme d'ECHR-P n'oppose pas les critères SB et UHR, mais bien au contraire les rend complémentaires (P. D. McGorry et al., 2010). En effet, les SB surviennent en amont des critères UHR et leurs spécificités permettraient de mieux cibler les individus en population générale qui transiteront vers une psychose (Meng et al., 2009). Quant aux critères UHR, ils se manifestent à la suite des critères SB et témoignent de symptômes psychotiques bien établis dont le degré de prédiction de la

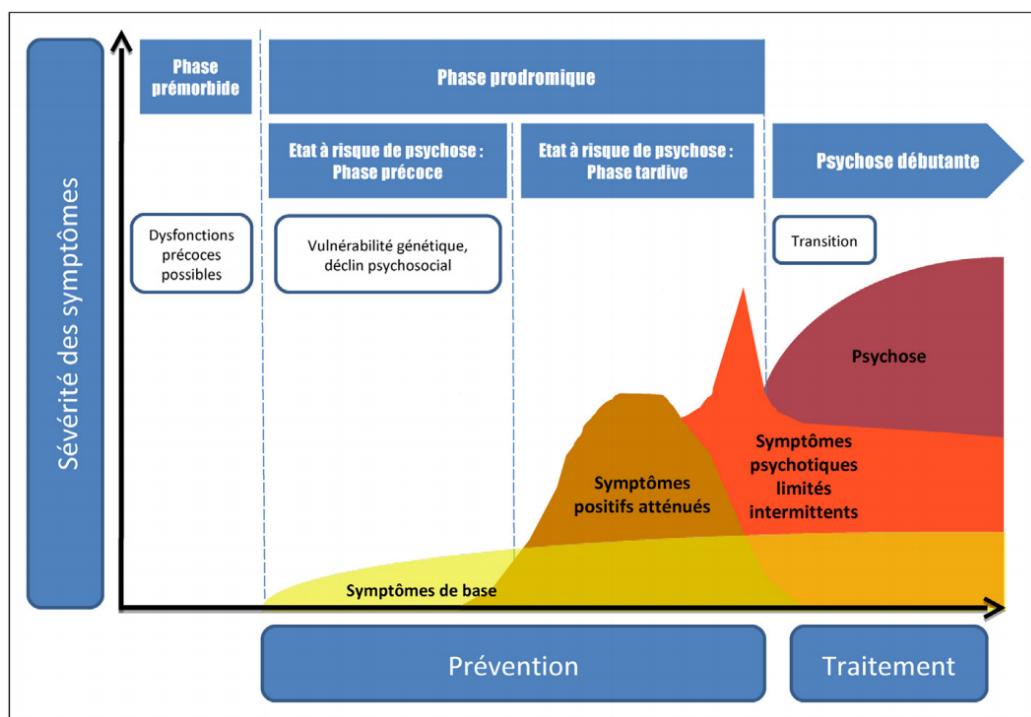
psychose est bien plus efficient que les critères SB, notamment du fait de l'intensité et de la fréquence des signes psychotiques (Woods et al., 2009; Yung & McGorry, 1996a).

Cette complémentarité avait déjà été énoncée par les équipes de (Yung & McGorry, 1996b) dans une revue de littérature portant sur le prodrome de schizophrénie. Les auteurs ont énoncé un modèle indiquant que le patient expérimenterait dans un premier temps des symptômes avant-coureurs non spécifiques de la psychose (SB) avant d'être marqués par des expériences psychotiques franches et fugaces (SPA/BLIPS) dont la transition vers le PEP était imminente (Yung & McGorry, 1996b). Cette complémentarité a permis de mieux cibler les patients en situation de prodrome ainsi que d'adapter le traitement médicamenteux selon l'avancée de la maladie (P. McGorry et al., 2014). Les équipes de (M.-O. Krebs, 2011) ont proposé un classement des indicateurs cliniques les plus représentatifs de ces deux phases (Tableau 1).

**Tableau 1. Principaux indicateurs cliniques de l'ECHR-P précoce et tardif, tiré de (M.-O. Krebs, 2011) adapté.** Bien que les symptômes entre les stades puissent se chevaucher, ils seraient considérés comme spécifiques à chaque phase de la maladie.

Indicateurs cliniques de l'ECHR-P précoce (SB)	Indicateurs cliniques de l'ECHR-P tardif (UHR : SPA / BLIPS)
Retrait social	Comportement étrange
Détérioration du fonctionnement	Diminution de l'hygiène
Humeur dépressive	Affect inapproprié
Absence/diminution de la concentration	Discours vague ou trop élaboré
Absence/diminution de la motivation	Discours circonstanciel
Troubles du sommeil	Croyances étranges ou pensées magiques
Anxiété/Méfiance	Expériences perceptives inhabituelles

Cette dichotomie dans la survenue des symptômes donnera lieu à l'instauration d'un continuum dans le développement des troubles psychotiques par l'équipe de (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013) qui a proposé un modèle d'évolution clinique d'un patient présentant un haut risque de transition psychotique selon l'intensité et la fréquence des symptômes annonciateurs (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013)(Figure 3 ).



**Figure 3. Représentation schématique illustrant le modèle de l'évolution clinique d'un patient présentant un haut risque de transition vers la psychose, tirée de (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013) & adapté selon (M.-O. Krebs & CPNLF, 2015).** Le modèle énonce un continuum des troubles qui serait caractérisé par l'intensité et la fréquence des symptômes annonciateurs présents avant la psychose. Des dysfonctionnements précoces existeraient dès la phase pré-morbide et s'étendraient de la naissance jusque l'apparition des signes précurseurs de la maladie. La phase pré-morbide laisserait place au prodrome divisé en deux phases : l'ECHR-P précoce marqué par la présence de symptômes aspécifiques et subjectifs nommés SB, puis d'un ECHR-P tardif marqué par la présence de critères UHR que sont les symptômes psychotiques atténués (SPA) et les symptômes psychotiques limités, intermittents et brefs (BLIPS). L'ECHR-P tardif précéderait le PEP et l'entrée imminente du patient vers la psychose.

La base de ce modèle donnera lieu à la création du « *staging* » par l'équipe de Yung et McGorry avec pour objectif de décrire une notion progressive et graduelle du développement psychotique à l'aide de plusieurs stades associés à l'évolution clinique de la maladie (P. D. McGorry et al., 2010). L'idée de cette approche dite « pas-à-pas »

réside sur le niveau d'intervention qui doit évoluer selon le degré de la symptomatologie. L'un des objectifs fût d'améliorer l'observance thérapeutique et de prendre des précautions quant à la prescription d'un traitement médicamenteux efficace chez les patients. Les auteurs mettent davantage l'accent sur le fait que le traitement antipsychotique n'est pas systématique et ne doit être valable que dans un certain nombre de situations : là où le patient présente des atteintes marquées sur le plan cognitif et fonctionnel (Laprevote et al., 2016; Yung et al., 2004). D'autres molécules comme des antidépresseurs, des anxiolytiques ou des thymorégulateurs peuvent être prescrits conjointement afin de traiter les troubles associés.

**Tableau 2. Stades cliniques associés à l'évolution des maladies mentales, tiré de (P. McGorry et al., 2014), adapté.** Le tableau clinique peut évoluer du stade 0, le plus asymptomatique, jusqu'au stade 4, le plus symptomatique. Une rémission est possible à chaque stade, bien que diminuant en probabilité avec l'avancement de la maladie. ECHR-P : État Clinique à Haut Risque de Psychose ; PEP : Premier Episode Psychotique.

Stade	État associé / Symptômes
0	Asymptomatique ou symptômes indifférenciés ( <i>anxiété, dépression...</i> )
1a	Détresse + aggravation/apparition de symptômes ( <i>déclin fonctionnel modeste</i> )
1b [ECHR-P]	Détresse + symptômes infraliminaires ( <i>déclin fonctionnel ou comportemental</i> )
2 [PEP]	1 <sup>er</sup> épisode au seuil symptomatique justifiant un traitement
3	Récurrence ou symptômes persistants ( <i>rechutes fréquentes</i> )
4	État de résistance au traitement ( <i>sévérité sans rémission</i> )

Le tableau clinique associé à ces différents stades a permis d'améliorer la compréhension du passage vers la psychose au même titre que la prise en charge des patients avec pour objectif d'optimiser les aspects thérapeutiques de prévention (Millan et al., 2016). Ces notions ont également été rendues possibles grâce à l'utilisation d'échelles cliniques pour la mise en évidence des symptômes chez les patients.

#### d) Les échelles cliniques pour l'évaluation des critères SB et UHR

Le diagnostic d'un trouble psychotique repose principalement sur l'utilisation d'échelles d'évaluations cliniques, notamment pour renforcer la valeur prédictive des troubles et pour limiter le risque de faux diagnostic (Gschwandtner et al., 2003). En effet, les symptômes avant-coureurs retrouvés chez les patients peuvent provenir de phénomènes dépressifs, anxieux ou de l'abus de substances, et ce indépendamment du développement d'une éventuelle psychose (Fusar-Poli et al., 2014). Ces comorbidités psychiatriques fréquemment observées durant les phases précoces de psychose seraient également prises en charge afin d'améliorer le fonctionnement ainsi que la qualité des vies des patients (Hui et al., 2013).

Dès lors, l'utilisation d'échelles standardisées et reconnues sur le plan international permettent de dresser un tableau clinique et environnemental complet du patient tout en classant les troubles selon leurs intensités et leurs fréquences afin d'optimiser le degré de pronostic et d'adapter au mieux la prise en charge selon l'avancée de la maladie (Daneault et al., 2013; Fusar-Poli & Van Os, 2013; M.-O. Krebs et al., 2014).

Pour exemple, l'échelle la plus utilisée dans la littérature pour le diagnostic d'un ECHR-P précoce et notamment pour la détection des SB est la *Schizophrenia Prediction Instrument – Adult version* (SPI-A) qui a été traduite en français et dérivée de la *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms* (BSABS) (Gross et al., 1987). Similairement, l'échelle CAARMS et la *Structured Interview for Prodromal Syndromes* (SIPS) permettent quant à elles l'évaluation des critères UHR (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013; T. J. Miller et al., 2003).

### ➤ **Évaluation des critères SB avec les échelles BSABS/SPI-A**

Étant donné le caractère subjectif des SB, les phénoménologues allemands Huber et Gross ont créé la BSABS qui a l'avantage de couvrir les altérations de l'expérience du soi (Gross & Huber, 1985; Vollmer-Larsen et al., 2007). La valeur prédictive de l'échelle BSABS a par ailleurs été étudiée par les équipes de (Klosterkötter et al., 2001). Ces derniers ont montré que cette échelle a permis de prédire la schizophrénie avec une probabilité de 70 %, une spécificité à 0.59 et un taux de prédiction de faux-positifs de 20% (Klosterkötter et al., 2001).

Plus tard, l'échelle BSABS s'est vue dériver en un entretien semi-structuré nommé SPI-A (Schultze-Lutter, 2007), qui est dès lors plus couramment utilisé afin de mettre en évidence la spécificité des SB. L'échelle SPI-A se base sur la présence de deux critères que sont les critères COPER et COGDIS (Schultze-Lutter et al., 2011).

Les critères COPER (*Cognitive-Perceptive Basic Symptoms*) comprennent 10 SB :

- Interférence de la pensée
- Persévérance de la pensée (O1)
- Pression de la pensée (D3)
- Blocage de la pensée
- Trouble de la compréhension du langage (C4)
- Diminution de la capacité à faire la distinction d'une part idées et perceptions, et d'autre part imagination et souvenirs réels (O2)
- Idées de références fugaces (D4)
- Déréalisation (O8)
- Trouble de la perception visuelle (D5, F2, F3. O4)
- Trouble de la perception auditive (F5, O5)



Le patient doit présenter au minimum 1 des 10 symptômes avec un score à l'échelle [SPI-A  $\geq$  3] au cours des trois derniers mois ainsi qu'une première apparition du signe survenue au moins un an précédant l'entretien. Selon la littérature, 28% des patients qui ont présenté ces critères COPER ont développé des symptômes schizophrénique dans les 36 mois suivant leurs évaluations initiales (Schultze-Lutter, 2007).

Les critères COGDIS (*High-Risk criterion COGNitive DISturbances*) sont plus restrictifs mais plus robustes pour la prédiction du risque de psychose :

- Incapacité à gérer son attention (B1)
- Interférence de la pensée (C2)
- Pression de la pensée (D3)
- Blocage de la pensée (C3)
- Trouble de la compréhension du langage (C4)
- Trouble de l'expression langagière (C5)
- Idées de références fugaces (D4)
- Trouble de la pensée abstraite (O3)
- Attention captivée par des détails du champ visuel (O7)

Le patient doit présenter au minimum 2 SB parmi les 9 énoncés avec un score à l'échelle [OERS-A  $\geq$  2] au cours des trois derniers mois. Les critères COGDIS ont permis d'établir un taux de transition à 37% dans les 36 mois suivant l'évaluation initiale (Schultze-Lutter, 2007).

## ➤ **Évaluation des critères UHR avec l'échelle CAARMS**

À la suite de leurs stratégies de *close-in*, les équipes de McGorry ont créé la CAARMS en 1994, qui est dès lors l'instrument de repérage des signes prodromiques le plus largement répandu d'un point de vue international. L'échelle a été traduite en français par l'équipe de (M.-O. Krebs et al., 2014) et permet d'évaluer la symptomatologie UHR selon 28 items cotés dans 7 domaines de la psychopathologie subdivisés comme suit (M.-O. Krebs et al., 2014; Yung et al., 2005) :

### **(1) Les symptômes positifs**

- 1.1. Troubles du contenu de la pensée
- 1.2. Idées non bizarres
- 1.3. Anomalies perceptuelles
- 1.4. Discours désorganisé

### **(2) Les changements cognitifs de l'attention et/ou de la concentration**

- 2.1. Expérience subjective
- 2.2. Changements cognitifs observés

### **(3) Les perturbations émotionnelles**

- 3.1. Perturbation émotionnelle subjective
- 3.2. Émoussement de l'affect observé
- 3.3. Affect inapproprié observé

### **(4) Les symptômes négatifs**

- 4.1. Alogie
- 4.2. Avolition/Apathie
- 4.3. Anhédonie

### **(5) Les modifications du comportement**

- 5.1. Isolement social
- 5.2. Altération du fonctionnement
- 5.3. Comportement désorganisé / Bizarre / Stigmatisant
- 5.4. Comportement agressif / dangereux

### **(6) Les changements physiques et/ou moteurs**

- 6.1. Plaintes subjectives d'altération du fonctionnement moteur
- 6.2. Changements dans le fonctionnement moteur observés ou rapportés par le tiers
- 6.3. Plaintes subjectives d'altération des fonctions végétatives/autonomes
- 6.4. Plaintes subjectives d'altération des sensations corporelles

### **(7) La psychopathologie générale**

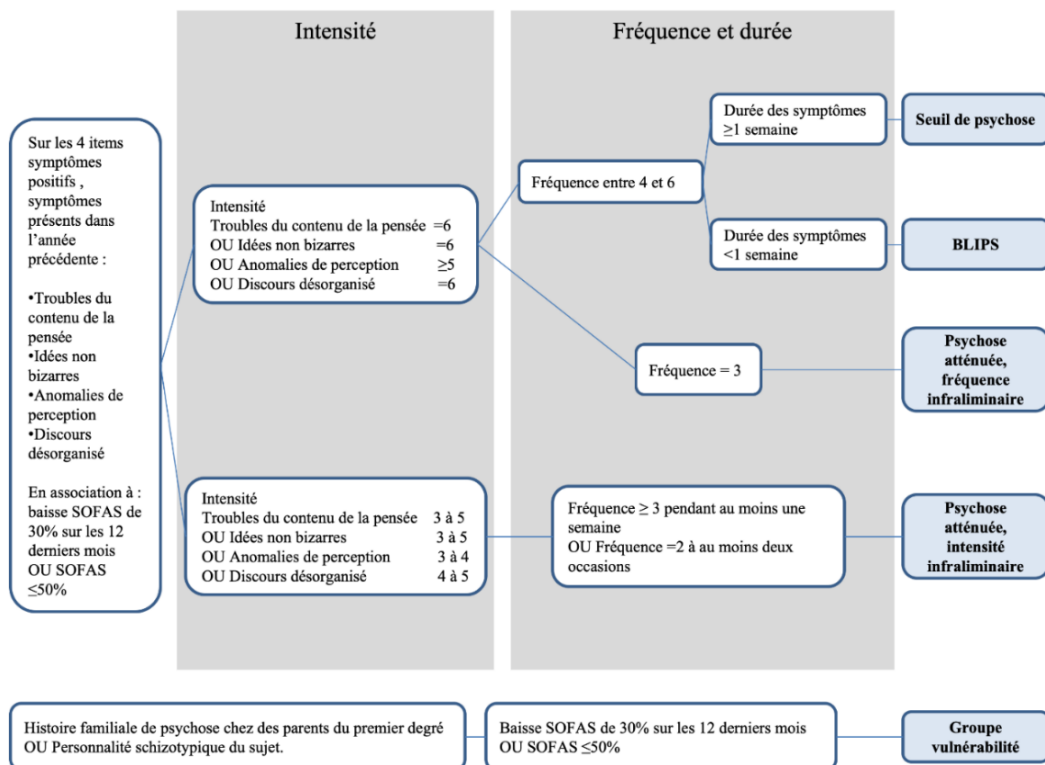
- 7.1. Manie
- 7.2. Dépression
- 7.3. Intentions suicidaires et automutilations
- 7.4. Changements d'humeur/labilité
- 7.5. Anxiété
- 7.6. Symptômes obsessionnels et compulsifs TOC
- 7.7. Symptômes dissociatifs
- 7.8. Diminution de la tolérance au stress inhabituelle

Il convient de noter que l'échelle CAARMS permet d'apprécier l'évaluation des SPA et de la symptomatologie BLIPS en se basant principalement sur l'apparition des symptômes positifs (1). En effet, ces symptômes semblent être de meilleurs prédicteurs comparés aux symptômes négatifs ou aux déficiences fonctionnelles (Fusar-Poli & Van Os, 2013; M.-O. Krebs et al., 2014). De même, bien que l'échelle CAARMS possède certains items associés aux SB, ceux-ci n'interviennent que très peu dans l'évaluation du score global (M.-O. Krebs, 2018). L'instauration de ces critères aura permis de définir l'ECHR-P tardif par la survenue d'au minimum un symptôme psychotique franc, plusieurs fois par semaine et ce pendant plus d'une semaine (M.-O. Krebs et al., 2014).

La CAARMS est conjointement associée à un entretien semi-structuré afin de définir :

- L'intensité du trouble avec un score de sévérité allant de 0 à 6
- La fréquence du trouble avec un score de fréquence allant de 0 à 6
- Les différentes périodes de survenue des symptômes psychotiques
- Les répercussions comportementales
- La gêne provoquée par ces troubles
- Le lien avec l'utilisation de substances avec un score allant de 0 à 2

La cotation en intensité, en fréquence et en durée selon les 4 items positifs permet ainsi de déterminer à quelle phase appartient le patient présentant un ECHR-P (Figure 4).



**Figure 4. Représentation schématique reprenant les modalités d'utilisation du questionnaire d'auto-évaluation de Bâle pour l'évaluation de l'ECHR-P, tirée de (Kammermann et al., 2009).** La catégorisation des patients est réalisée selon le score général à l'échelle CAARMS qui permet de renseigner sur l'intensité, la fréquence et la durée des symptômes. Ce procédé a permis d'établir une prise en charge adaptée pour chaque patient.

Il est intéressant de noter que la CAARMS peut être conjointement associée à d'autres instruments de la littérature tels que la SIPS ou la *Scale of Psychosis-Risk Symptoms* (SOPS) afin d'évaluer l'échelle de sévérité des symptômes. Bien que d'autres échelles soient utilisées pour l'évaluation des critères UHR à visée locale, l'échelle d'évaluation CAARMS reste le principal entretien semi-structuré utilisé en recherche pour l'évaluation des principaux symptômes liés à l'ECHR-P du point de vue international.

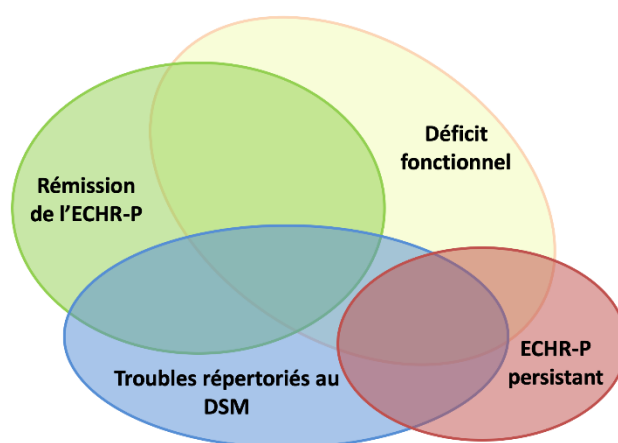
### 2.1.3. Le PEP et évolution à long terme

Le premier épisode psychotique (PEP) marque l'entrée dans le processus psychotique. Selon la CAARMS, le PEP est défini par une persistance de symptômes psychotiques positifs durant plus d'une semaine et dont le tableau clinique a recours à l'instauration d'un traitement médicamenteux antipsychotique (Yung et al., 2005).

La littérature fait état de données variables concernant le taux de transition vers un PEP chez les patients présentant un ECHR-P. Pour exemple, les études les plus anciennes mentionnent des taux relativement constants, compris entre 18% à 6 mois de suivi et 36% après 3 ans de suivi (Yung et al., 1998). Des études plus récentes montrent qu'environ deux tiers des patients feront une transition vers une psychose franche et complète au cours de leur période de suivi s'étendant de 2 ans à 7 ans et demi (Beck et al., 2019). Les études les plus marquantes évoquent des taux de transition avoisinant 18% à 6 mois de suivi, 22% à 1 an de suivi, 29% à 2 ans de suivi et 36% à 3 ans de suivi pour les patients présentant un ECHR-P (Fusar-Poli, Bonoldi, et al., 2012; Kempton et al., 2015). Au cours de ces périodes, environ un tiers des patients se remettent de leur état et environ 10% à 20% des patients ont une récupération durable et complète de leurs capacités (Simon et al., 2013).

Il existe également une forte variabilité inter-individuelle concernant l'évolution de la pathologie après le PEP (Simon et al., 2013). En l'occurrence, les patients présentant un ECHR-P et qui évolueront vers une psychose chronique ne représentent que 40% de l'échantillon. Certains patients peuvent ainsi transiter vers d'autres troubles répertoriés au DSM-V comme un trouble bipolaire, un trouble schizoaffectif ou présenter des altérations fonctionnelles sur le long terme qu'il faudra traiter également (Carrión, Demmin, et al., 2016; M.-O. Krebs & CPNLF, 2015; Rutigliano et al., 2016).

Dans d'autres cas, le patient peut rester sur un PEP isolé ou évoluer dans des phases de rechutes. Le patient peut également transiter vers une phase résiduelle marquée par des symptômes psychotiques infraliminaires persistants qui influenceront sa qualité de vie et son bien-être mental (Beck et al., 2019). Enfin, lorsqu'il n'y a pas de possibilité de rémission et que la psychose perdure malgré l'instauration d'un traitement médicamenteux, la psychose pharmaco-résistante s'installe. Les différents cas de figure concernant le devenir pour un patient avec un ECHR-P sont représentés dans la Figure 5.



**Figure 5. Représentation schématique du devenir d'un patient présentant un ECHR-P, tirée de (Beck et al., 2019).** Les différents cas de figure peuvent comprendre une rémission de l'ECHR-P, un passage vers un trouble répertorié au DSM ou un ECHR-P persistant.

#### 2.1.4. Du PEP au traitement et importance de la DPNT

La notion de Durée de Psychose Non Traitée (DPNT) a été introduite par les équipes de McGorry en 1996 et marque le délai entre le début de l'apparition du PEP et l'instauration d'un traitement médicamenteux efficace (McGorry et al., 1996; Register-Brown & Hong, 2014). Cette DPNT est à distinguer de la Durée de la Maladie Non Traitée (DMNT), plus longue, avec une durée moyenne estimée entre 2 et 5 ans. La

DMNT marque quant à elle le délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'instauration d'un traitement médicamenteux efficace (R. M. Norman & Malla, 2001). La DPNT est variable selon les individus et peut s'étendre de quelques semaines à plusieurs années avec une durée estimée en moyenne entre 1 et 3 ans. Ce délai peut être expliqué par le retrait social, la mauvaise prise de conscience du trouble ou un défaut d'*insight*, engendrant ainsi un retard pour les demandeurs de soins (Goldberg et al., 2009; Häfner et al., 1992; Riecher-Rössler et al., 2006). En outre, la stigmatisation et notamment l'auto-stigmatisation associée aux psychoses apparaît bien avant les premières consultations. De même, un mauvais fonctionnement prémorbide retarde l'accès aux soins et la prise en charge des patients à un stade précoce (McGlashan, 1999; Penttilä et al., 2014).

Sur le versant recherche, de nombreuses études ont montré que plus la DPNT était longue, plus les effets des troubles étaient néfastes (Perkins et al., 2005). Similairement, plus la DPNT serait grande et plus le pronostic de la maladie serait mauvais, cela étant valable à moyen et long terme (Crumlish et al., 2009; Penttilä et al., 2014). En outre, il existerait une association entre une DPNT plus longue et (1) une résistance au traitement antipsychotique (Wyatt et al., 1998), (2) une augmentation de l'altération du fonctionnement social et des troubles du comportement (Johnstone et al., 1986), (3) un risque accru d'abus aux substances (Ruhmann et al., 2003), (4) une accentuation des symptômes négatifs (Perkins et al., 2005), (5) des phases de rechutes plus nombreuses alliées à un taux plus élevé de réhospitalisations (Crow et al., 1986; Porcelli et al., 2016) et (6) des réémissions plus lentes ou incomplètes (Loebel et al., 1992). Dans les cas les plus graves, un retard considérable à traiter la psychose peut avoir lieu (Loebel et al., 1992; White et al., 2009).

Inversement, bien que le lien entre la DPNT et le pronostic de la maladie n'ait à ce jour pas été entièrement démontré, une DPNT plus courte permettrait de protéger les aspects neurobiologiques déficitaires dont l'aggravation des symptômes négatifs lors du suivi à court et long terme (Melle et al., 2004; Perkins et al., 2005), donnant ainsi lieu à un meilleur pronostic (Hill et al., 2012). Similairement, une DPNT plus courte conduirait à une amélioration de la sévérité et de la fréquence des symptômes positifs et négatifs, du fonctionnement global, du taux de rémission et du risque de rechutes (Boonstra et al., 2012; Marshall et al., 2005; Perkins et al., 2005). Ces constats seraient également valables pour la DMNT, notamment lorsque la détérioration générale du patient est forte au cours des trois premières années de suivi ou en cas de longue hospitalisation (Birchwood et al., 1998; Schultze-Lutter, 2009). Enfin, la DPNT peut être diminuée grâce à des programmes visant à améliorer l'alliance thérapeutique des patients dans les services de soins (Melle et al., 2004).

En somme, la DPNT marque un retard dans le diagnostic et l'accès aux soins, impactant l'état de santé et le devenir des patients présentant des signes psychotiques (Browne et al., 2000). Une intervention précoce dès le début des troubles permettrait ainsi de limiter le risque de transition tout contribuant à la rémission du patient.

Nous proposons désormais de nous intéresser aux enjeux prenant part à la détection et l'intervention précoce des psychoses et pourquoi il serait crucial de les appliquer en pratique en clinique.



## **2.2. Enjeux de la détection et de l'intervention précoce des psychoses**

D'après les modèles thérapeutiques actuels, le déficit fonctionnel associé à un trouble psychotique s'accroît au fur et à mesure de l'avancement de la maladie, notamment dans le cas où une prise en charge rapide n'est pas réalisée dès le prodrome (Mam-Lam-Fook et al., 2017). Il serait ainsi possible d'atténuer l'intensité et l'aggravation des symptômes si une intervention précoce est réalisée dès le début d'apparition des troubles (D. H. Nieman & McGorry, 2015). En outre, plus la prise en charge est réalisée tôt, meilleure est l'amélioration et la rémission fonctionnelle des patients présentant un ECHR-P (P. D. McGorry, 2015). Il existerait des preuves indiquant qu'une intervention précoce améliorerait la réponse au traitement, l'évolution et l'issue de la maladie (P. D. McGorry, 2002), permettant ainsi de retarder, voire d'empêcher le risque de transition vers la psychose (Singh, 2010; Wyatt et al., 1998).

À titre d'exemple, de récentes études indiquent que les patients présentant des symptômes prodromiques non traités ont une durée de prodrome plus long et un taux de conversion plus élevé que ceux présentant une phase prodromique traitée (T. H. Zhang et al., 2017). Enfin, le taux de transition serait abaissé de 30% à 40% sans intervention précoce contre 10% à 15% avec intervention précoce (P. D. McGorry et al., 2010). De tels résultats énoncent que les enjeux liés à la détection et l'intervention précoce sont nombreux et valables tant sur le point de vue sociétal que médico-économique (Correll et al., 2018; M.-O. Krebs, 2018; Schmidt et al., 2015).

### 2.2.1. Enjeux sociétaux et médico-économiques

Les troubles du spectre schizophrénique sont des pathologies fréquentes et invalidantes où les coûts totaux directs et indirects en santé mentale s'élèveraient à environ 109 milliards d'euros par an en France (« URC-ECO », 2021). À l'échelle individuelle, les soins occasionnés pour une pathologie psychotique représenteraient près de 24 000€ par an en France (Raymond et al., 2009). D'autres coûts peuvent s'ajouter comme ceux liés aux complications des troubles avec les abus de substances ou les tentatives de suicide, les coûts associés à la complexité des traitements ou aux complications endocriniennes et cardiovasculaires, ainsi que les coûts liés aux conséquences d'une mauvaise prise en charge des autres maladies somatiques comme un retard de diagnostic ou un refus de traitement (M.-O. Krebs & CPNLF, 2015). Bien qu'une intervention précoce engendrerait des coûts supplémentaires ; notamment du fait des consultations, des programmes de psychothérapie et des traitements médicamenteux ; des études ont prouvé qu'une intervention précoce portée sur les coûts directs et indirects était rentable, puisqu'un euro investi permettrait d'en économiser quinze (McDaid et al., 2016). De plus, une prise en charge dès les stades précoces permettrait de réduire les coûts liés aux comorbidités comme l'usage de toxiques ou la dépression et ceci indépendamment de l'évolution de la maladie (Fusar-Poli et al., 2014). D'autre part, des thérapies adaptées durant les phases précoces de psychose permettraient une économie d'environ 5 000€ par patient et par an (Schmidt et al., 2015). Cette réduction des coûts peut être expliquée par une réduction du risque d'hospitalisations, ce qui minimiserait les dépenses globales de soins de santé (Nicholl et al., 2010). Enfin, la prescription d'un traitement antipsychotique, nécessaire lorsque le patient a atteint le seuil de psychose, est associée à une meilleure réponse pour de faibles doses, ce qui minimiserait les coûts directs à long terme (Guloksuz et al., 2015).

### 2.2.2. Amélioration de l'alliance thérapeutique

Un autre argument qui réside dans la détection et l'intervention précoce des troubles psychotiques réside dans l'amélioration de l'alliance thérapeutique. En effet, l'accès aux soins et le délai concernant la prise en charge d'un patient dépendent de nombreux facteurs. D'une part, nous retrouvons les facteurs individuels qui représentent la connaissance que le patient a de la santé mentale, les difficultés associées à son vécu, ses symptômes et la stigmatisation qu'il ressent face au processus de soins. D'autre part, nous notons l'importance des facteurs structurels, illustrés par la disponibilité des offres de soins, les systèmes de paiement, les trajectoires associées aux soins ainsi que les liens entre les médecins et cliniciens.

En dehors de ces contraintes, le risque de transition psychotique en population générale, chez les apparentés du premier degré ou chez les sujets schizotypiques, est faible et serait en moyenne estimé entre 1% et 10% (M.-O. Krebs & CPNLF, 2015). De plus, l'adolescence est une période caractérisée par une autonomie et une certaine indépendance. Ce constat incite les jeunes patients présentant des symptômes psychotiques à ne pas venir consulter et à devoir gérer leurs problèmes sans aide extérieure, comme le souligne une large étude américaine menée par (Gould et al., 2004). En outre, le diagnostic des troubles mentaux s'accompagne souvent d'une détresse psychologique et d'une forte stigmatisation chez les patients (Schmidt et al., 2015), ce qui aggrave leur souffrance psychique et limite leurs entrées dans les processus de soins (D. H. Nieman & McGorry, 2015).

Il est également pertinent de se questionner quant à la condition de l'accès aux soins pour les patients. En effet, un patient présentant des symptômes psychotiques sévères est contraint à accéder aux soins dans de mauvaises conditions : à un moment où la

capacité d'adhésion aux soins est limitée par la perte de contact avec la réalité (Laprevote et al., 2016). De plus, l'irruption violente de la symptomatologie rend le patient anosognosique, nécessitant bien souvent une hospitalisation sous contrainte qui complique les soins et son rétablissement. Un patient avec un ECHR-P présente également dans la plupart des cas d'autres troubles nécessitant une prise en charge comme de la dépression, de l'anxiété ou un abus de substances qui influent sur la qualité de l'accès aux soins (Fusar-Poli, Bonoldi, et al., 2012; Gee & Cannon, 2011).

Dès lors, il est primordial d'établir des campagnes de prévention au regard des différentes modalités d'accès aux soins pour la prise en charge d'un trouble mental (Fusar-Poli et al., 2020). Proposer un suivi dès les stades précoces permettrait une amélioration clinique et fonctionnelle des patients (R. M. G. Norman, 2014), notamment du point de vue de la sévérité générale tout en diminuant la DPNT (Schimmelmann et al., 2008). La détection des symptômes annonciateurs permettrait d'anticiper plus facilement leurs complications dans le temps, offrant ainsi une meilleure probabilité de rémission (Beck et al., 2019; Schimmelmann et al., 2008). De plus, l'accès aux soins serait réalisé hors conditions de crise tout en prenant en considération le consentement du patient afin qu'il comprenne pleinement l'information qui lui est délivrée (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013; M.-O. Krebs, 2018). L'amélioration de l'alliance thérapeutique va également en synergie avec l'amélioration de la qualité de vie du patient lorsque les thérapies sont proposées dès le plus jeune âge (Schmidt et al., 2015).

À cette fin, des centres spécialisés ont vu le jour afin d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de troubles psychotiques : les centres de détection et d'intervention précoce.

### 2.2.3. Rôle des centres de détection et d'intervention précoce des psychoses : l'exemple du CLIP à Nancy

Dans une démarche de prévention, des centres spécialisés ont été créés afin de repérer au plus tôt les symptômes annonciateurs, d'éviter leurs complications, d'améliorer le pronostic fonctionnel des patients et de prédire voire de prévenir la transition psychotique (Killackey & Yung, 2007). Développés aux USA au début des années 1990, puis en Australie avec les équipes de McGorry (P. D. McGorry et al., 2010) et en Europe avec les équipes de Riecher-Rössler (Riecher-Rössler & Studerus, 2017), ces centres sont hautement recommandés par les sociétés psychiatriques nationales et internationales telles que l'Institut National Britannique pour la Santé et l'Excellence des Soins (*Psychosis and schizophrenia overview – NICE pathways*) ou l'Association européenne de Psychiatrie (*EPA Guidance*)(Schmidt et al., 2015).

L'un des messages forts qui repose derrière l'existence de ces centres réside dans le fait que la psychose est accessible à la prévention. Cette notion est contraire à l'idée que les troubles psychotiques sont définis comme des pathologies chroniques et sans retour. Ce point est d'autant plus valable lors des campagnes de communication et de sensibilisation du grand public où les professionnels de santé instaurent une prise en charge prudente et progressive pour un meilleur adressage des patients vers ces centres (Laprevote et al., 2016; Le Galudec et al., 2011; Wiltink et al., 2015). De plus, les jeunes individus ne fréquentent pas le milieu psychiatrique. C'est l'une des raisons pour laquelle ces centres ont l'objectif de faciliter l'accès aux soins ainsi que l'engagement des patients avec une approche *youth-friendly*, non stigmatisante et qui se doit d'être spécifique de la classe d'âge visée (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013; P. D. McGorry, 2015; NICE Guidance, 2014).

Il existe peu de centres de détection et d'intervention précoce en France en comparaison à d'autres pays tels que le Royaume-Uni, l'Australie ou la Suisse. Bien que plus lent, l'essor de ces centres a été initié en France par les équipes de Marie-Odile Krebs en 1999 à Paris avec le programme intitulé Centre d'Evaluation pour les Jeunes Adultes et Adolescents (C'JAAD). Bien qu'il existe plusieurs centres en France, nous proposons de prêter notre attention sur le Centre de Liaison et d'Intervention Précoce (CLIP) à Nancy car ce dernier est rattaché au Centre Psychothérapique de Nancy (CPN) et a été à l'origine de l'inclusion des patients dans ce travail de thèse.

Créé en 2017, le CLIP est une structure basée sur un partenariat avec la Maison des Adolescents et situé dans un lieu accessible au centre-ville de Nancy. La structure s'intéresse à cibler des patients âgés en moyenne de 16 à 25 ans et qui témoignent de signes annonciateurs d'une psychose débutante. Ces symptômes font partie intégrante de l'ECHR-P et comprennent des troubles de la concentration, de l'attention ou du raisonnement, des difficultés à différencier le réel de l'imaginaire, une modification des perceptions sensorielles, une impression d'étrangeté ainsi que des attitudes anxieuses. Les patients peuvent également présenter un épisode psychotique constitué, non médicalisé antérieurement et compatible avec des soins ambulatoires. Le CLIP propose des périodes de suivi s'étendant de 2 à 5 ans avec des soins personnalisés dont des entretiens anamnestiques et des évaluations neuropsychologiques afin de prendre en compte les antécédents de traumatismes, les troubles anxieux et les symptômes dépressifs (Schmidt et al., 2015). Ces centres pour la détection et l'intervention précoce des psychoses ont permis d'identifier et de prendre en charge bon nombre de patients alertant sur un risque de psychose. Cette démarche médicale s'est vue conjointement liée à d'importants efforts de recherche permettant de mettre en évidence des indicateurs prédictifs cliniques et paracliniques pertinents pour le risque de transition vers la psychose.

## **2.3. Indicateurs cliniques et paracliniques du risque de la transition psychotique**

### **2.3.1. Aspects méthodologiques du risque de transition**

La littérature répertorie différentes méthodes afin d'évaluer le risque de transition psychotique. Bien que les études de suivi chez les patients soient souvent chronophages et demandent une organisation particulière, du fait de la programmation des visites et de la perte de vue des participants, les méta-analyses les plus pertinentes confirment que les instruments psychométriques sont d'une excellente utilité afin d'identifier les patients les plus à risque de transiter vers un trouble psychotique.

Plus spécifiquement, les patients présentant un état UHR avec une symptomatologie de type BLIPS ou SPA méritent une attention particulière dans les processus de soins car leur état semble prédire avec pertinence le risque imminent de transition psychotique (Riecher-Rössler & Studerus, 2017). D'autres comorbidités ont été fréquemment répertoriées chez les patients qui transiteront vers la psychose, notamment avec la sévérité de certains symptômes psychotiques tels que l'anhédonie ou la méfiance, un faible niveau de fonctionnement global et social ainsi que des mauvaises performances neurocognitives ou un abus de substance.

Bien que la prédiction des psychoses soit rendue possible avec les échelles d'évaluations cliniques, ces outils demeurent imparfaits et montrent qu'à l'heure actuelle, aucun biomarqueur n'a atteint un niveau de spécificité assez élevé afin d'évaluer et de prédire avec précision le risque de transition psychotique (Diamond et al., 2022; Riecher-Rössler & Studerus, 2017). D'une part, la frontière entre les différentes catégories de patients du point de vue de la symptomatologie est mince.

D'autre part, il existe une multitude de facteurs qui engendrent des variabilités. En effet, certains symptômes peuvent être transitoires au début de l'adolescence, tandis que d'autres représentent des marqueurs plus stables lorsqu'ils sont observés chez les jeunes adultes (Gee & Cannon, 2011). Ces notions vont à l'encontre d'une procédure de screening systématique de la population générale (P. D. McGorry et al., 2008).

C'est pourquoi, il subsiste aujourd'hui un important effort de recherche afin d'identifier de nouveaux marqueurs complémentaires aux évaluations cliniques à des fins d'amélioration diagnostique chez les patients. De récentes études ont suggéré qu'un renfort en matière de valeur prédictive, de probabilité statistique et de précision diagnostique puissent être réalisés en utilisant des approches pluridisciplinaires comme l'ajout de données socio-démographiques (Fusar-Poli, Rutigliano, et al., 2017), de biomarqueurs sanguins et chimiques (Riecher-Rössler & Studerus, 2017), de données de neuroimagerie (Gifford et al., 2017; McGuire et al., 2015), neurocognitives (Studerus et al., 2016) ou électrophysiologiques (Lepock et al., 2018). L'approche la plus prometteuse réside ainsi dans une évaluation multi-domaines et étape par étape avec une intégration des données tout au long du suivi du patient pour une prédiction individualisée (Fusar-Poli et al., 2020; Riecher-Rössler & Studerus, 2017). Nous proposons de nous intéresser aux principaux indicateurs cliniques et paracliniques répertoriés dans la littérature concernant le risque de transition psychotique.

### **2.3.2. Échelles d'évaluations cliniques et taux de prédiction**

Malgré le caractère objectif des échelles d'évaluations cliniques, l'hétérogénéité des symptômes psychotiques dans leurs fréquences et leurs intensités chez les patients présentant un ECHR-P donnent lieu à des taux de transition variables au travers des différentes études (Yung et al., 2010). Pour exemple, l'équipe de (Yung et



al., 2003) a reporté un taux de transition de 40.8% (20/49 patients) selon les critères UHR évalués à la CAARMS à 1 an de suivi (Yung et al., 2003). La littérature mentionne également des taux plus hauts comme l'a montré l'étude de (T. J. Miller et al., 2003) avec un taux de transition de 50% (7/14 patients) chez des patients présentant des SB selon des évaluations SIPS à 12 mois de suivi (T. J. Miller et al., 2003). Inversement, des taux plus faibles ont été répertoriés comme avec l'équipe de (Yung et al., 2008) qui a montré un taux de conversion aux alentours de 16% selon les critères évalués à la CAARMS à 24 mois (Yung et al., 2008). Les études les mieux étayées ont ainsi permis d'observer des taux de conversion de l'ordre de 30% à 40 % sur une période de suivi de 2 à 3 ans (Gee & Cannon, 2011; Ruhrmann et al., 2010; Simon et al., 2011).

Outre ces disparités, la création de consortiums a permis d'homogénéiser ces taux de conversion. Pour exemple, le consortium européen *European Prediction of Psychosis Study* (EPOS) mené par l'équipe de (Ruhrmann et al., 2010) a inclus 245 patients présentant un ECHR-P de 2002 à 2006. Les patients étaient évalués selon les critères SIPS pour la symptomatologie UHR et selon les critères COGDIS/BSABS pour la symptomatologie SB. La particularité de cette étude réside dans des évaluations de suivis réalisées à 9 mois et 18 mois ainsi qu'à la mise en commun de données de patients de 6 différents centres de dépistages précoces en Allemagne, au Royaume-Uni, en Finlande et au Pays-Bas. Malgré la perte de vue de 62 participants, le taux de transition était estimé à 19% à 18 mois de suivi (Ruhrmann et al., 2010).

Un autre consortium a été mené dans l'étude nord-américaine *North American Prodrome Longitudinal Study 2* (NAPLS 2) publiée par (Addington et al., 2015). L'étude a inclus 764 patients présentant un ECHR-P entre 2008 et 2013 qui ont été définis selon les critères SIPS-SOPS. Sur ces 764 sujets, le taux de conversion était estimé à 12.2% à 288 jours de suivi. L'une des limites majeures de cette étude réside dans l'arrêt

de suivi à 2 ans de près de la moitié des participants, amenant les auteurs à réévaluer le taux de transition à 16% dans cette population (Addington et al., 2015).

D'autres études se sont également interrogées quant à une plus longue période de suivi. Pour exemple, l'équipe (B. Nelson et al., 2013) a réalisé une synthèse des études menées entre 1993 et 2006 portant sur 408 sujets dont la période de suivi s'étendait en moyenne entre 2 ans et 15 ans. Malgré le refus de suivi de 49 personnes et la perte de vue de 47 personnes, le taux de transition était estimé à 40% sur une durée moyenne de suivi de 7,5 ans (B. Nelson et al., 2013). La même année dans sa clinique londonienne *Outreach and support in South London (OASIS)*, l'équipe de (Fusar-Poli, Byrne, et al., 2013) instaura le bilan de 10 ans de suivi de 1102 patients inclus de 2001 à 2011. Les auteurs ont ainsi relevé un taux de transition estimé à environ 15.2% à 2 ans de suivi (Fusar-Poli, Byrne, et al., 2013).

Enfin, des méta-analyses ont permis de mieux synthétiser ces résultats. L'étude de (Fusar-Poli, Bonoldi, et al., 2012) montra un taux de transition de 29.2% avec un suivi moyen de 2 ans et 7 mois. Le taux de conversion était de 48.5% pour les critères SB, de 28% pour les critères UHR et de 22.5% pour les deux approches (Fusar-Poli, Bonoldi, et al., 2012). Puis, la méta-analyse de l'équipe de Schultze-Lutter et Schmidt a montré un taux de transition de 37% pour les critères UHR à plus de 48 mois sur 4952 patients (Schultze-Lutter et al., 2015). Une autre méta-analyse menée par (Fusar-Poli et al., 2016) a montré des taux de transition de 25% à plus de 4 ans de suivi, dont 19% pour les critères SB à 36 mois et 59% pour ces mêmes critères à plus de 48 mois (Fusar-Poli et al., 2016). Enfin, une récente méta-analyse menée par cette même équipe en 2020 a montré un taux de transition de 22% à 3 ans de suivi dont un taux à 38% dans le sous-groupe de patients présentant une symptomatologie BLIPS (Fusar-Poli et al., 2020).

Ces résultats indiquent que les patients présentant un ECHR-P et avec différentes symptomatologies n'ont pas tous le même taux de transition, au même titre que la vitesse de transition (Fusar-Poli et al., 2014; Kempton et al., 2015; B. Nelson et al., 2013), énonçant ainsi une difficulté supplémentaire en termes de prédiction. Il semblerait toutefois que le risque de conversion vers la psychose, notamment chez les patients les plus à risque, aurait un taux moyen estimé à environ 30% à deux ans de suivi (Fusar-Poli, Cappucciati, et al., 2017).

### **2.3.3. Marqueurs cognitifs**

Les troubles cognitifs font partie intégrante des troubles du spectre schizophrénique. En l'occurrence, l'étude du fonctionnement neurocognitif a permis de répertorier de nombreux biomarqueurs afin d'améliorer la détection, le pronostic et les soins préventifs pour les patients présentant un ECHR-P (Catalan et al., 2021). Ces marqueurs cognitifs sont répertoriés chez les patients présentant un risque familial de psychose, chez les patients présentant des critères UHR et chez les patients ayant expérimenté un PEP (Riecher-Rössler et al., 2009).

Concernant les patients ayant un risque familial de psychose, il semblerait que l'ensemble des fonctions cognitives soit significativement plus faible en comparaison à des témoins sains (Sitskoorn et al., 2004). Les principaux résultats mentionnent des déficits portés sur l'attention soutenue, la mémoire de travail, la vitesse de traitement, les fluences verbales, le QI et certaines fonctions exécutives (Toulopoulou et al., 2010). Similairement, les parents, les frères et sœurs ainsi que les enfants de patients souffrant de psychose schizophrénique seraient marqués par des déficits concernant la cognition sociale en comparaison à des témoins sains (Montag et al., 2012). Ces anomalies chez les patients avec une vulnérabilité génétique auraient une certaine

valeur prédictive. Pour exemple, la mémoire verbale et les composantes motrices seraient de bons prédicteurs de la transition psychotique (Seidman et al., 2010). Enfin, ces altérations présentes chez les patients avec un risque familial de psychose ne seraient pas aussi sévères que celles présentes chez les patients souffrant de psychose avérée. Ce phénotype intermédiaire laisserait sous-entendre une dégradation cognitive qui s'installerait progressivement au cours du continuum de la psychose (M.-O. Krebs & CPNLF, 2015).

Concernant les patients présentant un ECHR-P, les auteurs ont veillé à distinguer les critères UHR évalués à l'aide de la CAARMS et de la SIPS-SOPS, des critères associés aux SB. Pour exemple, l'équipe de (Frommann et al., 2011) a montré une diminution des performances cognitives chez les patients présentant des critères UHR en comparaison à celles de patients présentant des SB (Frommann et al., 2011). D'autres auteurs ont également étudié le devenir des patients présentant des critères UHR, notamment avec les converteurs (UHR-C) et les non-converteurs (UHR-NC). En l'occurrence, l'équipe de (Simon et al., 2012) a montré que les UHR-C ont présenté des degrés d'intensités de difficultés cognitives proches de ceux ayant transité vers un PEP, en comparaison aux UHR-NC où leurs états se rapprochaient davantage de la symptomatologie associée aux SB et des témoins (Simon et al., 2012). Dès lors, il semblerait que certains déficits cognitifs seraient plus importants chez les UHR-C que chez les UHR-NC, à l'exception de l'attention soutenue qui serait davantage considérée comme un marqueur de vulnérabilité (Bora & Murray, 2014). D'autres marqueurs prédictifs ont été portés sur la mémoire verbale et les fluences verbales (Fusar-Poli, Deste, et al., 2012), la mémoire de travail et la mémoire visuelle (De Herdt et al., 2013) ainsi que la vitesse de traitement et de l'attention (Frommann et al., 2011). Les converteurs présenteraient également des déficits associés à la mémoire épisodique et la mémoire de travail visuo-spatiale (S. J. Wood et al., 2003). Enfin, une étude menée

par (T. Ziermans et al., 2014) a montré que l'estimation du QI total serait considérée comme l'un des plus grands prédicteurs de la transition psychotique (T. Ziermans et al., 2014) au même titre que les tâches de raisonnement visuel et de reproduction visuelle (Lin et al., 2013) ou que de la cognition sociale (Bora & Pantelis, 2013).

Concernant les patients ayant transité vers un PEP, les études ont montré que l'intensité et la sévérité des troubles cognitifs seraient similaires à ceux de patients atteints de psychose chronique (Mesholam-Gately et al., 2009). Ces altérations seraient notamment portées sur l'intellect, les tâches exécutives, la vitesse de traitement, la mémoire de travail, les capacités attentionnelles et l'apprentissage (Aas et al., 2014; R. C. K. Chan et al., 2006; Lecardeur et al., 2013). La cognition sociale serait également touchée, notamment du point de vue de la reconnaissance des émotions et semble être associée à la symptomatologie positive de la maladie (Bora & Pantelis, 2013; Stouten et al., 2017). Néanmoins, la dégradation cognitive ainsi que le déclin cognitif global au cours du temps ne semblent pas être présents chez les patients ayant expérimenté un PEP où ces derniers présenteraient une stabilité voire une amélioration de leurs performances (Bora & Murray, 2014; Hoff et al., 2005). Cette amélioration des performances serait expliquée par une amélioration des symptômes qui agirait positivement sur la cognition. À titre d'exemple, les patients qui présenteraient des niveaux plus faibles de symptômes négatifs et un niveau de fonctionnement social plus élevé seraient davantage susceptibles de se rétablir sur le plan symptomatique (Bora & Murray, 2014; Gee & Cannon, 2011).

Pour conclure, des déficits cognitifs et neurocognitifs seraient présents dès les phases précoces de psychose et permettraient selon certaines études de distinguer les UHR-C des UHR-NC (Becker et al., 2010; Fusar-Poli, Bonoldi, et al., 2012; Metzler et

al., 2016). La quasi-totalité des domaines cognitifs semblent être impactés (Studerus et al., 2016) et concerneraient la mémoire visuelle et verbale, l'apprentissage, la vitesse de traitement et d'attention ainsi que le QI (Becker et al., 2010; Byrne et al., 2003; Carrión et al., 2015; Lin et al., 2011). D'autres déficits plus généraux semblent également prédire le risque de psychose à l'âge adulte comme des anomalies dans le développement neurologique, dans la capacité à détecter les émotions et dans la motricité globale (Addington et al., 2008; Corcoran et al., 2015; Erlenmeyer-Kimling et al., 2000; T. Zhang et al., 2016). Il est intéressant de noter qu'il existerait un gradient concernant l'intensité des symptômes chez les patients où plus la maladie progresse, plus ces déficiences seraient similaires à celles de patients atteints d'une psychose chronique (Anda et al., 2019; Bilder et al., 2006; Green et al., 2000). Dès lors, ces indicateurs cognitifs et neurocognitifs permettraient de constituer de solides biomarqueurs pour la base d'une intervention précoce efficiente et pourraient également être ajoutés aux évaluations cliniques de routine afin d'améliorer la prédiction du risque de psychose (Carrión, Cornblatt, et al., 2016; Cornblatt et al., 2015; Metzler et al., 2016; Riecher-Rössler & Studerus, 2017; Sawada et al., 2017).

### **2.3.4. Marqueurs biologiques et biochimiques**

Au-delà des marqueurs cognitifs et neurocognitifs, des marqueurs à haute valeur pronostique sont davantage recherchés, notamment ceux s'appuyant sur la physiopathologie des troubles car ils permettent de suivre le caractère évolutif de la maladie. En ce sens, les biomarqueurs moléculaires, comme ceux associés au niveau génétique et métabolique, représentent un atout indéniable afin d'améliorer la compréhension des processus mis en jeu au cours du continuum de la psychose. Ces derniers ont l'avantage d'être reproductibles, précis et facilement interprétables avec une bonne sensibilité et spécificité diagnostique (M.-O. Krebs & CPNLF, 2015).

Sur le versant génétique, des polymorphismes fréquents et des remaniements chromosomiques répartis sur l'ensemble du génome ou dans certaines régions spécifiques contribueraient à augmenter le risque de psychose. Les études les mieux étayées ont permis de mettre en évidence 108 loci associés au risque de psychose, dont notamment la schizophrénie (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). D'autres études ont également répertorié de nombreuses variations du nombre de copies de gènes indiquant des délétions ou des duplications de fragments génomiques impliqués dans le fonctionnement pathologique et la survenue de divers troubles psychiatriques (P. F. Sullivan et al., 2012). À l'instar des modèles portant sur la vulnérabilité des troubles du spectre schizophrénique, il existerait des variations portées sur la portion du chromosome 22q11, qui elle-même fait partie des régions géniques les plus impliquées dans la survenue de ces troubles. Similairement, une translocation génique portée sur d'autres gènes tels que DISC1 ou DISC2 engendrerait un risque 25 à 50 fois supérieur de développer une psychose ou un trouble bipolaire (Millar et al., 2000). D'autres modifications épigénétiques plus générales peuvent augmenter le risque de psychose comme des méthylation portées sur l'ADN au niveau des îlots CpG ou la méthylation de certains gènes impliqués lors du développement neurologique dans les voies inflammatoires et métaboliques (Rivollier et al., 2014).

Sur le versant métabolique, des anomalies peuvent entraîner des troubles cérébraux à l'origine de la survenue de symptômes psychotiques. Pour exemple, des troubles associés au cycle de l'urée, à la détoxification de l'ammoniaque ou au métabolisme de l'homocystéine conduiraient à la genèse de symptômes psychiatriques et comportementaux (Kebir et al., 2017). Des hypothèses inflammatoires viennent également souligner que certains processus infectieux, notamment durant l'adolescence, seraient corrélés à un risque accru de psychose. Dès lors, la littérature

mentionne des biomarqueurs liés à la neuro-inflammation comme des niveaux élevés de cytokines tels que les interleukines, le TNF $\alpha$  ou d'autres facteurs de croissances dans le liquide cébrospinal (M. K. Chan et al., 2014; Fišar, 2023; B. J. Miller et al., 2011). Par ailleurs, les cytokines peuvent influencer la myélinisation et jouer un rôle majeur dans le développement des réseaux cérébraux qui auront eux-mêmes un impact dans la genèse de ces troubles. À titre exemple, sous l'influence du TNF $\alpha$  et des interleukines tels que IL $\gamma$ , la microglie peut attaquer et détruire les oligodendrocytes. Le TNF $\alpha$  peut également compromettre la croissance des oligodendrocytes et inhiber l'expression de gènes codant pour les protéines de la myéline (M.-O. Krebs & CPNLF, 2015). Similairement, une diminution du glutathion ou des  $\Omega$ -3, des changements concernant la carbonylation des protéines, des modifications sur les enzymes antioxydantes et des dommages à l'ADN peuvent contribuer à une vulnérabilité psychotique ultérieure (Amminger et al., 2010; Bitanhirwe & Woo, 2011). D'autres marqueurs de stress comme des taux de cortisol basal élevés ont été retrouvés chez des patients présentant un ECHR-P en comparaison à des contrôles sains (Chaumette et al., 2016; Girshkin et al., 2014). Bien qu'il existe un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien dans les psychoses et les phases précoces de psychose (Garner et al., 2005), le rôle du stress dans la survenue de ces pathologies reste encore peu étudié et se doit d'être davantage investigué.

### **2.3.5. Marqueurs neurologiques**

Les progrès technologiques et les recherches menées en imagerie dans les troubles du spectre schizophrénique ont connu un essor au cours de ces dernières décennies. Ce point a permis de mettre en évidence des anomalies structurelles, fonctionnelles et neurochimiques associées à certaines phases du développement psychotique (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013; Fusar-Poli, Radua, et al., 2012).



D'un point de vue structurel, les études mentionnent des anomalies telles que des diminutions bilatérales associées aux volumes de matière grise dans les régions frontales chez des patients présentant des critères UHR qui ont ensuite transité vers la psychose (Mechelli et al., 2011). Similairement, une récente méta-analyse menée par l'équipe de (Fišar, 2023) a reporté que des diminutions de volume cérébral, de métabolisme et des défauts de plissements au niveau des réseaux hippocampo-frontaux, des aires associatives pariétales, temporales et du cervelet seraient considérés comme des biomarqueurs pertinents du risque psychotique (Fišar, 2023).

D'une manière intéressante, les altérations retrouvées chez les sujets présentant un ECHR-P seraient moindres que celles retrouvées chez les patients atteints de psychose chronique (Fusar-Poli, Radua, et al., 2012). Selon cette même idée, certaines études suggèrent également que les atteintes structurelles mentionnées chez les patients ayant expérimenté un PEP seraient similaires à celles de patients atteints de psychose chronique, mais dans des proportions moindres (Perlini et al., 2012). Pour exemple, l'élargissement des ventricules latéraux présents durant les phases chroniques de psychose serait moindre lors du PEP et absent lors du prodrome, au même titre que d'autres régions cérébrales telles que l'hippocampe, l'insula, les lobes temporaux ou le corps calleux (S. J. Wood et al., 2011). À l'instar des anomalies neurocognitives, les anomalies structurelles observées en imagerie cérébrale chez les sujets à risque de transition vers la psychose se situeraient à des niveaux intermédiaires entre les atteintes mentionnées chez les sujets contrôles et celles répertoriées chez les patients atteints de psychose (Broome et al., 2009; Fusar-Poli et al., 2007). Ces notions témoignent du caractère évolutif des anomalies corticales qui deviendraient de plus en plus importantes avec l'avancée de la maladie. En l'occurrence, certains déficits seraient associés à l'ECHR-P tandis que d'autres seraient

davantage spécifiques aux phases chroniques de psychose (Fusar-Poli, McGuire, et al., 2012; Pantelis et al., 2003; S. J. Wood et al., 2011).

D'un point de vue biochimique, les altérations sur les systèmes dopaminergiques et glutamatergiques semblent être liées avec les atteintes structurelles et fonctionnelles du cerveau (Fusar-Poli, Crossley, et al., 2011; Fusar-Poli, Howes, et al., 2011; Stone et al., 2009). Plus spécifiquement, des diminutions glutamatergiques au niveau thalamique seraient présentes chez des patients présentant un ECHR-P et seraient corrélées avec des diminutions de volume de matière grise du cortex temporal médial et de l'insula (Stone et al., 2009). D'autres études mentionnent une corrélation entre une diminution des niveaux glutamatergiques au stade thalamique et l'activité associée aux régions préfrontales, temporales et hippocampiques dans le prodrome (Fusar-Poli, McGuire, et al., 2012). Enfin, des études ont également répertorié une association entre une augmentation de la fonction dopaminergique au niveau du striatum avec des signes du prodrome chez des patients présentant un ECHR-P qui transiteront ensuite vers une psychose (Howes et al., 2009, 2011).

### **2.3.6. Existe-t-il des marqueurs visuels pour le risque de transition ?**

Les troubles du spectre schizophrénique et les phases précoces de psychose sont caractérisés par des déficits cognitifs de haut-niveau et associés à des troubles du fonctionnement biologique et biochimique qui impactent une multitude de modalités somatosensorielles chez les patients. Toutefois, des déficits associés à un plus faible niveau tels que sur la fonction visuelle ont été répertoriés dans ces populations.

En l'occurrence, les premiers corrélats au regard des anomalies visuelles remontent dès le début du XIX<sup>ème</sup> siècle avec les écrits de Kraepelin et Bleuler qui énoncent une découverte superficielle mais intimement profonde : celles que les patients atteints de symptômes psychotiques ont une perception incomplète et erronée de leur environnement. Ce postulat a ainsi permis de recharacteriser les troubles du spectre schizophrénique depuis ces 50 dernières années où les altérations visuelles sont dès lors reconnues comme des caractéristiques physiopathologiques clés de ces pathologies (Javitt & Freedman, 2015; Silverstein & Keane, 2011b). En outre, environ la moitié des patients seraient marqués par des dysfonctionnements visuels et ce durant toutes les phases des troubles (Klosterkötter et al., 2001; Schwarzer et al., 2022). Il est également intéressant de noter que les premières anomalies de perception durant le prodrome seraient celles qui prédiraient le mieux le passage vers la psychose chez un individu à haut risque (Klosterkötter et al., 2001). C'est pourquoi, étudier les anomalies visuelles permettrait ainsi d'étayer les mécanismes physiopathologiques associés aux troubles psychotiques et de savoir si certaines de ces altérations seraient spécifiques à une phase du continuum de la psychose (Palmer, 1999; Schwarzer et al., 2022; Silverstein, Keane, et al., 2021).

Dès lors, de récentes études ont montré qu'il existerait une association entre la présence et l'aggravation des symptômes psychotiques positifs, négatifs ou cliniques ainsi que les troubles du traitement visuel chez les patients atteints de psychose (Glenthøj et al., 2018; Keane et al., 2018; Schwarzer et al., 2022). Pour exemple, l'équipe de (Granö et al., 2015) a trouvé une association indépendante entre les distorsions visuelles et l'apparition d'idées suicidaires, qui est dès lors un résultat couramment répertorié chez les patients présentant un ECHR-P (Granö et al., 2015). De même, un déficit dans la reconnaissance des émotions contribuerait à l'isolement

et au repli social (Herrmann et al., 2004; Mandal et al., 1998). Similairement, une altération dans la perception des contrastes serait associée à des déficits d'attention plus généralisés (Martínez et al., 2013) et des anomalies concernant le traitement de base des mouvements qui entraîneraient des symptômes de désorganisation et des difficultés à comprendre les actions d'autrui (Y. Chen, 2011; H. K. Horton & Silverstein, 2011; J. Kim et al., 2013). Enfin, des déficits visuels portés sur l'apprentissage et sur la mémoire visuo-spatiale seraient corrélés avec un fonctionnement global plus faible, une symptomatologie négative plus élevée et une moins bonne réponse au traitement (McClure et al., 2007; Silverstein, 2016; Türközer et al., 2019). Ces anomalies visuelles serait également présentes durant les phases précoces de psychose (Klosterkötter et al., 1996, 2001; Schultze-Lutter et al., 2016) en plus d'autres déficits visuels plus vastement répertoriés portant sur le système visuel saccadique (D. Nieman et al., 2007), le suivi oculaire (Gooding et al., 2000; Lencer et al., 2003), le traitement du contexte visuel (Mittal et al., 2015) et d'autres paradigmes visuels plus intégrés comme la mémoire visuelle et spatiale (S. J. Wood et al., 2003) ou des anomalies dans la reconnaissance des visages et des émotions (Amminger et al., 2012).

Plus intéressant, certaines altérations visuelles auraient la capacité de prédire le risque de transition vers la psychose chez les populations les plus vulnérables (Schubert et al., 2005). En effet, des études ont montré qu'il était possible de différencier les patients ayant transité vers la psychose de ceux qui n'ont pas transité, notamment avec des tests visuels basés sur la mémoire de travail et sur des tâches d'apprentissage visuel où les performances des patients qui avaient transité étaient nettement inférieures en comparaison à celles des patients non-transités (De Herdt et al., 2013). D'autres études ont également montré que des modèles combinant des tâches de mémoire visuelle associées à d'autres tâches neurocognitives telles que la

mémoire de travail ou les fonctions exécutives permettraient de prédire de manière significative le délai de la conversion vers la psychose (Jia et al., 2015; H. S. Kim et al., 2011). Enfin, certains modèles suggèrent qu'il existerait une relation entre les troubles visuels et l'apparition de la psychose (Landgraf & Osterheider, 2013). C'est par ailleurs ce qu'a montré une récente méta-analyse menée par l'équipe de (Shoham et al., 2021) où les auteurs ont souligné une association entre la baisse de l'acuité visuelle et la survenue de troubles psychotiques et ce dès l'enfance et l'adolescence (Shoham et al., 2021). Similairement, l'équipe de (Hayes et al., 2019) a montré qu'une diminution de l'acuité visuelle à l'adolescence augmenterait la probabilité d'un diagnostic d'un trouble psychotique à un âge ultérieur, et ceci indépendamment de la correction visuelle (Hayes et al., 2019). L'inverse serait vrai où une amélioration du traitement visuel a le potentiel d'optimiser le fonctionnement général des patients atteints de troubles psychotiques (Silverstein, Seitz, et al., 2020).

L'ensemble de ces résultats témoigne de l'importance d'accorder une priorité à notre santé visuelle afin de ralentir le déclin cognitif. Dès lors, l'étude de la fonction visuelle consacrée aux troubles psychotiques représente un paradigme de recherche récent, tant pour les cliniciens où ces dysfonctionnements seraient associés à une moins bonne réponse au traitement (L. J. Chapman & Chapman, 1980), que pour les chercheurs où les atteintes du système visuel pourraient représenter de solides biomarqueurs de la psychose (Silverstein, Keane, et al., 2021). En l'occurrence, l'ajout d'indicateurs visuels aux biomarqueurs cliniques actuels permettrait de renforcer le diagnostic, l'aide à la décision clinique et d'améliorer nos connaissances sur les endophénotypes de la psychose (Mittal et al., 2015; Schwitzer, Schwan, Bubl, et al., 2017; Türközer & Ross, 2021). Ces prémices du lien entre la vision, la cognition et la symptomatologie clinique introduisent l'importance de la fonction visuelle en tant que modèle d'étude dans les troubles psychotiques (Klosterkötter et al., 2001).

L'association entre les déficits visuels et certains symptômes de la psychose pourrait en partie s'expliquer par une neuropathologie partagée entre l'œil et le cerveau (Shoham et al., 2021). En conséquence, nous proposons de nous intéresser dans le chapitre suivant aux spécificités du système visuel et plus particulièrement du traitement d'entrée du signal visuel s'étendant de la rétine jusqu'aux premières aires visuelles corticales. Leurs propriétés anatomiques et fonctionnelles permettraient de fournir des indicateurs biologiques pertinents quant à la physiopathologie des troubles psychotiques à des fins d'améliorations cliniques et diagnostiques chez les patients.

## **Chapitre 3. Interêt de l'étude de la fonction visuelle dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les situations à risque de psychose**

### **3.1. Propriétés anatomo-fonctionnelles du traitement d'entrée du signal visuel**

#### **3.1.1. Les relais visuels : de la rétine jusqu'aux aires visuelles corticales**

##### **3.1.1.1. Fonctionnalités et voies neurosensorielles de la rétine**

Le traitement de l'information visuelle est réalisé grâce à de multiples organes qui permettent de convertir le signal lumineux perçu par l'œil en une information assimilable pour le cerveau. Parmi elles, nous retrouvons la rétine qui est une structure neurosensorielle qui tapisse le fond de l'œil et dont l'épaisseur est comprise entre 0.5mm et 1.2mm selon les zones maculaires et fovéolaires. Cette dernière est délimitée en trois couches comprenant :

- (1) les photorécepteurs
- (2) les cellules bipolaires rétiniennes (CBR)
- (3) les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR)

(1) Les photorécepteurs comprennent les cellules de cônes et de bâtonnets qui réalisent la phototransduction grâce à la conversion du signal lumineux en influx nerveux (DeValois & DeValois, 1990). La rétine humaine dénombre entre 80 à 110 millions de bâtonnets pour 4 à 5 millions de cônes (Curcio et al., 1990). Les cônes sont centraux et exercent un rôle dans la vision chromatique et diurne, au-delà d'une luminosité supérieure à 3 cd/m<sup>2</sup> et 10 Lux. Ils permettent notamment la perception des détails grâce à leur forte sensibilité spatiale mais restent inactifs dans des conditions

lumineuses trop obscures (Kolb et al., 1995; Remington, 2012). Les bâtonnets sont quant à eux situés en périphérie et permettent d'évaluer la vision scotopique, entre  $0,001 \text{ cd/m}^2$  et  $3 \text{ cd/m}^2$  et entre 1 Lux et 10 Lux. Contrairement aux cônes, ces derniers sont insensibles à la vision chromatique et aux détails mais leur forte sensibilité à la lumière leur confèrent un traitement visuel dans de faibles conditions lumineuses (Boyce, 2003; DeValois & DeValois, 1990). D'autres interneurons tels que des cellules d'association, des cellules amacrines et des cellules intermédiaires nommées cellules horizontales relient ces photorécepteurs entre eux et font la jonction avec les CBR qui constituent le second étage rétinien via la couche plexiforme externe (Masland, 2012).

(2) La rétine dénombre environ 36 millions de CBR. Plus précisément, douze types de CBR sont reliés aux cônes alors qu'un type de CBR est relié aux bâtonnets (Remington, 2012). Les CBR sont divisées en deux grandes catégories : les CBR-ON et les CBR-OFF en fonction de la taille de leurs champs récepteurs, de leurs morphologies, de leurs sensibilités à la lumière et du type de neurotransmetteurs utilisés (Masland, 2012; Tsukamoto & Omi, 2016). À titre d'exemple, le glutamate étant l'un des neurotransmetteurs les plus présents dans la rétine (Wu & Maple, 1998), les CBR-ON et CBR-OFF détiennent respectivement des récepteurs métabotropiques (mGluR6) et des récepteurs ionotropiques (iGluR) au glutamate (Saszik & DeVries, 2012). Les CBR font le lien avec plus d'une vingtaine de CGR qui constituent le troisième et dernier étage rétinien via la couche plexiforme interne (Purves et al., 2019).

(3) La rétine détient plus de 100 millions de photorécepteurs pour seulement 1.5 millions de CGR (Van Essen et al., 1984). Cette convergence des fibres nerveuses permet ainsi un traitement plus fin de l'information visuelle (Curcio et al., 1990). Contrairement aux photorécepteurs où leur activation dépend de l'intensité du stimulus, les CGR sont des cellules dites à activation seuil-dépendante et sont donc capables de



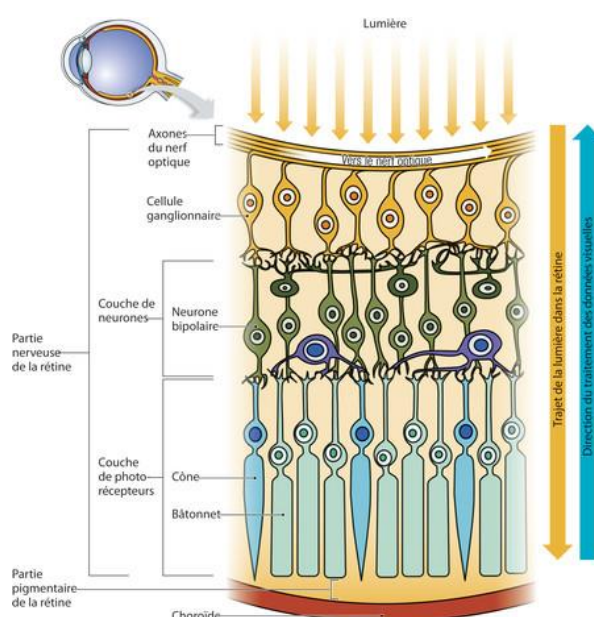
fournir un influx nerveux sous la forme de potentiels d'actions qui se propageront le long des voies visuelles jusqu'au cortex visuel primaire (CVP) (Famiglietti & Kolb, 1976; Remington, 2012). Les CGR sont divisées en trois types : les CGR-M (ou cellules parasols également appelées « *magnus* » pour grosses cellules), les CGR-P (ou cellules naines aussi nommées « *parvus* » pour petites cellules) et les CGR-K (ou petites cellules bistratifiées). Les CGR-M sont majoritairement présentes au niveau de la rétine périphérique et représentent entre 10% à 16% des CGR. Les CGR-P sont quant à elles distribuées en grande partie au niveau de la rétine centrale et représentent entre 50% à 80% des CGR (Dacey, 2004; Kolb et al., 1992). Les CGR-P ont donc une activité superposable à celle des cônes et font part d'une sensibilité à la couleur que les CGR-M n'ont pas. Les CGR-K, en proportion plus faible, ne représentent qu'environ 6% des CGR.

Les CGR détiennent des propriétés dans la décomposition de l'information visuelle et sont donc capables d'encoder les caractéristiques associées au stimulus notamment selon leurs gammes de fréquences spatiales (FS). Les FS sont définies par une variation de luminosité et de contraste sur une surface donnée (DeValois & DeValois, 1990). Les basses fréquences spatiales (BFS) transmettent ainsi des informations globales d'une image en raison de la faible variation de luminance sur une surface donnée tandis que les hautes fréquences spatiales (HFS) permettent le traitement des détails expliqué par la forte variation de luminance sur une surface donnée (Bar, 2004).

Les propriétés d'encodage des FS dépendent de la taille du champ récepteur des CGR-M, CGR-P ou CGR-K, qui elle-même dépend de la taille de l'arbre dendritique connecté aux CBR en amont. En outre, plus l'arbre dendritique est grand, plus le nombre de CBR connectées avec des CGR sera conséquent (Masland, 2012). Selon cette propriété, les CGR-M seraient préférentiellement spécialisées dans le traitement des informations

des BFS grâce la grande taille de leurs champs récepteurs. À contrario, les CGR-P vont traiter préférentiellement les informations de HFS étant donné la petite taille de leurs champs récepteurs (Croner & Kaplan, 1995). De même, la vitesse de transmission de l'information des CGR diffère selon la taille du champ récepteur des cellules. En l'occurrence, les CGR-P diffuseraient l'information plus lentement que les CGR-M en dépit de leurs petites tailles (Masland, 2012; Schmolesky et al., 1998).

Dans leur prolongement, les axones des CGR-M et des CGR-P se rassemblent et convergent au niveau de la papille optique afin de former le nerf optique puis le chiasma optique. Les CGR ont l'avantage d'être les cellules rétiniennes les plus proches du cerveau et possèdent donc un aspect neurosensoriel en formant un lien direct avec les structures visuelles subséquentes dont le noyau géniculé latéral (NGL). Le NGL est localisé dans le thalamus et représente le premier relais de l'information visuelle au niveau cortical (DeValois & DeValois, 1990; Jeffries et al., 2014).

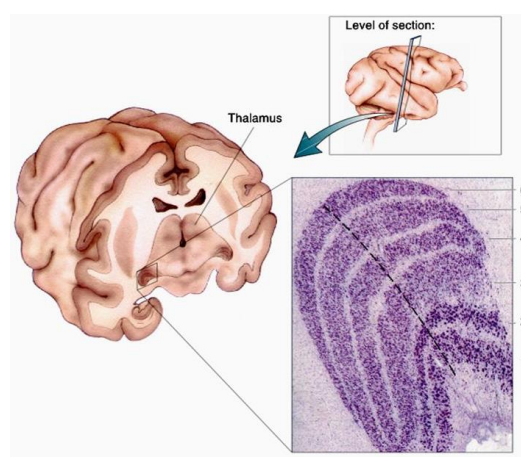


**Figure 6. Schéma de la rétine et de ses couches de fibres nerveuses, tirée de (Léger, 2013).** La liaison entre les photorécepteurs et les Cellules Bipolaires Rétiniennes (CBR) est nommée couche plexiforme externe (CPE). La liaison entre les CBR et les Cellules Ganglionnaires Rétiniennes (CGR) correspond à la couche plexiforme interne (CPI).

### 3.1.1.2. Ségrégation de l'information visuelle dans le NGL

Dans chaque hémisphère, il existe un NGL présent sur le côté dorsolatéral du thalamus et qui reçoit les informations de l'hémichamp controlatéral provenant des deux yeux. Cette organisation rétinotopique et ordonnée permet de minimiser la perte du signal rétinien tout en optimisant la convergence du signal transmis aux structures visuelles subséquentes au niveau cortical (Remington, 2012).

Le NGL est composé de neurones relais qui proviennent majoritairement des afférences rétiniennes et qui sont responsables de la perception visuelle consciente (Kolb et al., 1992). Dès lors, les CGR-M, CGR-P et CGR-K donneront respectivement dans le NGL les voies magnocellulaires, parvocellulaires et koniocellulaires. La voie magnocellulaire est composée de deux couches, numérotées 1 et 2, tandis que la voie parvocellulaire comprend quatre couches numérotées de 3 à 6 (Livingstone & Hubel, 1988). Les couches 2,3 et 5 sont dites ipsilatérales car elles reçoivent les axones des CGR dans l'œil même de la latéralisation, tant dis que les autres couches sont dites controlatérales (Kaplan, 2013). La voie koniocellulaire se place à l'intersection des voies magnocellulaires et parvocellulaires dans le NGL (Figure 7).



**Figure 7. Représentation schématique illustrant une coupe axiale du Noyau Genculé Latéral (NGL) dans le thalamus visuel du singe macaque, colorée au Nissl, tirée de (Hubel & Wiesel, 1977).** Les six couches du NGL y sont présentées, illustrées par les deux couches magnocellulaires (1 et 2) et les quatre couches parvocellulaires (3,4,5,6).

Grâce à la taille de leurs champs récepteurs qui augmente avec l'excentricité rétinienne, les voies visuelles magnocellulaires et parvocellulaires permettent un traitement plus approfondi de l'information visuelle (Dow et al., 1981; Milner & Goodale, 2008). Les deux voies participent ainsi à un encodage plus spécifique des informations de FS et de fréquences temporelles (FT) (Derrington & Lennie, 1984).

En l'occurrence, la voie visuelle magnocellulaire traiterait préférentiellement les informations associées aux BFS, telles que la perception globale ou la vision de loin, ainsi que les hautes FT telles que les informations dynamiques ou en mouvement. Ces propriétés seraient expliquées par la grande taille de leurs champs récepteurs qui contribuerait à une transmission rapide de l'information (Kaplan & Shapley, 1986; Kolb et al., 1995). Toutefois, une cellule magnocellulaire est insensible à la couleur et ne traite que les paramètres associés à la luminance, ce qui explique pourquoi les neurones magnocellulaires sont particulièrement sensibles aux stimulations à faible contraste et à faible luminance. Le système visuel magnocellulaire est dit « phasique » car ce dernier s'accommode rapidement à la stimulation lumineuse, ce qui permet une rapidité à la fois dans la transmission des potentiels d'actions et dans le retour à l'état de repos (Schiller & Malpeli, 1978). Ces propriétés lui permettent ainsi d'avoir une sensibilité aux contrastes élevés afin de traiter les FT proches de 20 Hz.

Inversement, la voie visuelle parvocellulaire traiterait préférentiellement les informations associées aux HFS dont la perception fine telle que les couleurs, le contour des images ainsi que les basses FT telles que les informations statiques ou immobiles (Atkinson, 1992). Ces propriétés sont expliquées par la petite taille de leurs champs récepteurs qui rendrait le système peu sensible aux mouvements mais sensible à la vision des détails (Kaplan & Shapley, 1986). Ce postulat permet

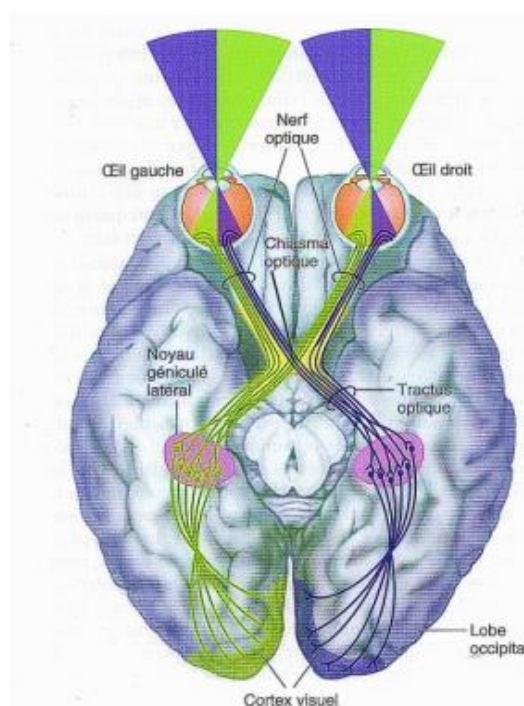
d'expliquer pourquoi les neurones parvocellulaires ne répondraient pas en dessous d'un contraste inférieur à 8% (Derrington & Lennie, 1984; R. B. Tootell, Hamilton, et al., 1988). En conséquence, la voie visuelle parvocellulaire est dite « tonique » car elle répond de manière prolongée face au stimulus, ce qui diminue sa capacité d'adaptation à la lumière ainsi que sa conduction nerveuse et en fait donc un système qui ne répond pas au-delà d'une fréquence de 10 Hz.

Le Tableau 3 synthétise les différentes propriétés associées aux cellules des voies visuelles magnocellulaires et parvocellulaires.

**Tableau 3. Synthèse des propriétés associées aux voies visuelles magnocellulaires et parvocellulaires.** Ces propriétés permettent d'expliquer la différence de traitement de l'information visuelle entre les deux voies visuelles.

Paramètre étudié / Neurone	Magnocellulaire	Parvocellulaire
Liaison avec les photorécepteurs	Bâtonnets	Cônes
Taille du champ récepteur	Grand	Petit
Distribution au niveau de la rétine	Périphérique	Centrale
Sensibilité aux FS	Basses	Hautes
Sensibilité aux FT	Hautes	Basses
Sensibilité aux contrastes	Hautes	Basses
Sensibilité aux couleurs	Non	Oui
Conduction nerveuse	Rapide	Lente

Il convient de mentionner que cette dichotomie dans le traitement de l'information visuelle n'est pas exclusivement réservée à un système visuel ou un autre. En premier lieu, les deux voies visuelles sont interconnectées (Hebart & Hesselmann, 2012). Deuxièmement, un type de stimulation visuelle ne peut pas sélectivement activer une voie plutôt qu'une autre (Skottun, 2015). Dès lors, les voies magnocellulaires et parvocellulaires restent préférentiellement activées par les informations de BFS et de HFS, respectivement (Merigan & Maunsell, 1993). Le prolongement de ces deux voies formera les radiations optiques qui par extension s'étendront jusqu'au CVP situé dans le lobe occipital du cerveau, dernier relais de l'information visuelle de la voie rétino-géniculo-corticale (Figure 8).

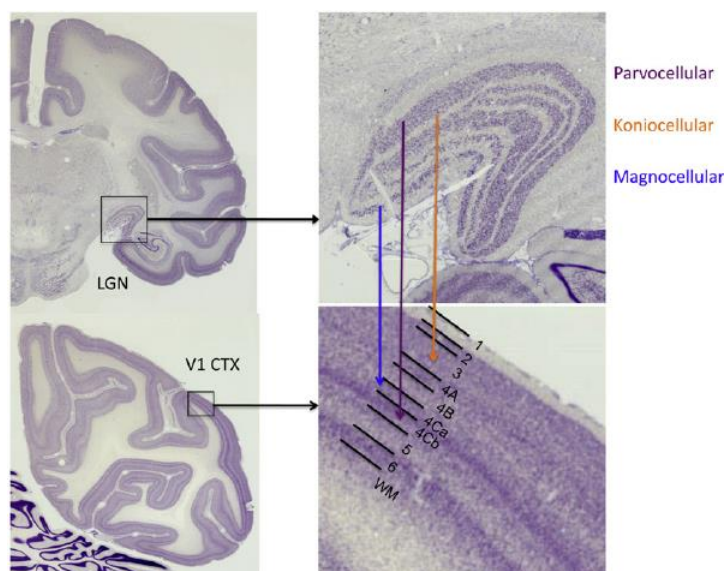


**Figure 8. Représentation schématique de la voie rétino-géniculo-corticale, tirée de (Chelian & Srinivasa, 2013).** Cette coupe transversale illustre la voie rétino-géniculo-corticale qui s'étend de la rétine jusqu'au CVP en passant par le NGL. Les axones des fibres nerveuses des CGR convergent et forment le nerf optique, qui par extension formera le chiasma optique, à la base du diencephale. Ce dernier amènera à la formation du tractus optique (ou bandelette optique), qui contiendra les fibres afférentes provenant des deux yeux. Ces voies iront ensuite se projeter dans le NGL puis dans les couches 4C $\alpha$ /4C $\beta$  du CVP dans le lobe occipital.

### 3.1.1.3. Traitement de l'information visuelle dans le CVP

Le CVP est connu sous le nom de V1, cortex strié ou aire n°17 de Brodmann et occupe une large portion de la surface occipitale du cerveau. Le CVP est composé de quelques 140 millions de neurones divisés en deux grandes familles que sont les neurones dendritiques épineux, appelés neurones pyramidaux ou stellaires, et les neurones dendritiques lisses (Dow, 1990). Ces neurones sont associés à une neurotransmission majoritairement dépendante du glutamate et du GABA (Purves et al., 2019) et reçoivent près de 90% des afférences rétiniennes (Dacey, 2004; Gagné et al., 2015). Les 10% d'afférences restantes quittent le tractus optique à divers endroits afin d'assurer des fonctions qui ne sont pas liées à la vision consciente telles que les rythmes circadiens ou le réflexe lumineux pupillaire (Purves et al., 2019).

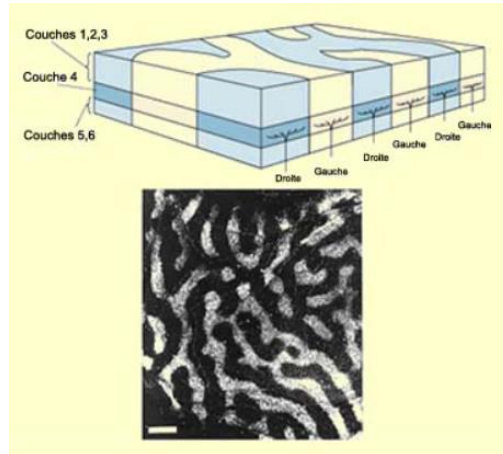
Le CVP est subdivisé en 6 couches chacune numérotée de 1 à 6 (Purves et al., 2019)(Figure 9). La 1<sup>ère</sup> couche est composée de dendrites, d'axones et de cellules gliales. Les 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>èmes</sup> couches sont supra-granulaires et reçoivent les afférences des cellules koniocellulaires. Ces couches sont majoritairement composées de neurones excitateurs où le prolongement de leurs axones iront vers les aires extra-striées. La 4<sup>ème</sup> couche est subdivisée en trois sous-couches : 4a, 4b et 4c et reçoit la majorité des afférences provenant du NGL, ce qui permet une amplification considérable du signal visuel (Dhande & Huberman, 2014; J. C. Horton & Hoyt, 1991). La couche 4c est subdivisée en deux sous-couches nommées 4c $\alpha$  et 4c $\beta$  qui reçoivent respectivement les afférences magnocellulaires et parvocellulaires avec une arrivée plus rapide des fibres magnocellulaires (DeValois & DeValois, 1990; Hubel & Wiesel, 1977; Nowak et al., 1995; Schmolesky et al., 1998). La 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> couche sont infragranulaires et sont composées de neurones excitateurs qui se projettent sur le colliculus supérieur. La 6<sup>ème</sup> couche communique avec des régions visuelles de haut niveau qui exercent un feedback sur le CVP (Remington, 2012).



**Figure 9. Coupes coronales du télencéphale de singe rhésus obtenues au microscope optique après dissection au laser, colorées au Nissl, tirée de (Molnár & Belgard, 2012).** La coupe met en évidence le NGL (haut-droite) et la projection des voies visuelles magnocellulaires, parvocellulaires et koniocellulaires dans le CVP (bas-droite). Les cellules magnocellulaires se projettent sur la couche 4C $\alpha$  du CVP, tandis que les cellules parvocellulaires du NGL se projettent sur la couche 4C $\beta$  du CVP. Les cellules koniocellulaires se projettent quant à elles sur la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> couche du CVP.

Les neurones du CVP ne répondent pas de la même manière que les neurones du NGL ou que les neurones rétiniens avec une activation sélective de leurs champs récepteurs face à une augmentation ou une diminution de luminosité. En effet, le CVP comprend une carte rétinotopique organisée qui permet à ses neurones de se spécialiser dans une caractéristique donnée d'un point du champ visuel. De ce fait, les neurones sensibles à une même orientation ou à une direction de mouvement similaire forment une colonne corticale mesurant entre 30 $\mu$ m à 100 $\mu$ m de large (Hubel & Wiesel, 1974). Le chevauchement de plusieurs colonnes juxtaposées les unes avec les autres forment une hyper-colonne qui couvre toutes les caractéristiques associées au champ visuel telles que l'orientation, la FS ou la FT (Purves et al., 2019). La décomposition de ces motifs permet l'assemblage de blocs de haut niveau visuo-perceptifs visibles via un motif périodique en zèbre et perpendiculaire à la surface corticale (Figure 10).





**Figure 10. Schéma du CVP et des colonnes de dominance oculaire, tirée de McGill University (<https://thebrain.mcgill.ca>).** Les fibres provenant de l'œil gauche sont représentées en jaune et les fibres en provenance de l'œil droit sont représentées en bleu. Le regroupement de plusieurs colonnes de dominance oculaire forme une hyper-colonne qui mesure environ 1mm<sup>3</sup>. Ce motif en zèbre est réparti sur l'ensemble de la surface corticale.

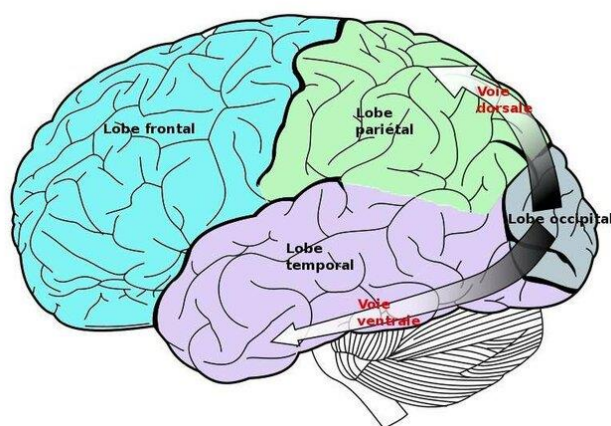
Une autre caractéristique des neurones corticaux du CVP, en comparaison aux neurones rétiniens ou du NGL, réside dans le degré de binocularité. La vision des neurones rétiniens et du NGL est dite monoculaire car les cellules traitent l'information visuelle provenant de chaque œil séparément. Les neurones du CVP relient quant à eux l'information provenant des deux yeux et introduisent une vision binoculaire grâce aux notions de profondeurs et de reliefs. Ce concept est notamment obtenu grâce à un léger décalage entre les images produites par chaque œil (Purves et al., 2019).

#### 3.1.1.4. Aires visuelles extra-striées et voie ventrale et dorsale

Le signal décomposé dans le CVP est transmis jusqu'aux aires extra-striées dans les lobes occipito-temporaux qui entourent le cortex strié et sont localisées bilatéralement au cortex occipital. Elles sont situées dans les aires de Brodmann n°18 et n°19 et comprennent les aires V2, V3, V4 et V5 qui sont connectées entre elles via le corps calleux (Remington, 2012). Elles diffèrent de part leurs physiologies, de leurs topographies, de leurs connexions avec les autres régions des lobes du cerveau ainsi que de leurs caractères fonctionnels dans le traitement visuo-perceptif.

En outre, ces aires visuelles de haut-niveau établissent des connections avec d'autres lobes du cerveau, dont les aires corticales associatives temporales et pariétales (Nassi & Callaway, 2009; Shen et al., 1999). Dès lors, la reconstruction du territoire visuel ne se limite pas qu'au lobe occipital et implique également un large panel de régions cérébrales qui permettent un traitement plus intégratif de l'image, notamment en ayant recours à des processus sémantiques et psychiques tels que la mémoire ou l'attention (R. A. Cohen, 2011; Dow, 1990; Livingstone & Hubel, 1988). De plus, la taille des champs récepteurs des neurones augmente au fur et à mesure de l'éloignement du CVP, ce qui permet au signal visuel de gagner en complexité et en sélectivité en ayant recours à la sollicitation de ces zones extra-striées. Le processus de reconstruction du signal visuel repose ainsi sur un grand nombre de mécanismes interconnectés entre eux et impliquant de multiples boucles de rétroaction (Bullier, 2001).

Bien que la distinction entre les voies magnocellulaires et parvocellulaires reste quasiment impossible, il existe des preuves mettant en évidence une ségrégation des colonnes des voies magnocellulaires et parvocellulaires dans le cortex humain extra-strié, notamment au niveau de V2, V3 et V4 (Bullier, 2001; R. B. H. Tootell & Nasr, 2017). Dès lors, la littérature s'accorde à dire que le cortex extra-strié peut être divisé en deux voies visuelles impliquées dans l'intégration, la réorganisation et le traitement de l'information visuelle : la voie occipito-temporale, ou voie visuelle ventrale (aussi appelée voie du « quoi ») et la voie occipito-pariétale ou voie visuelle dorsale (également appelée voie du « où ») (Merigan & Maunsell, 1993) (Figure 11).



**Figure 11. Représentation de la voie occipito-temporale (voie visuelle ventrale ou voie du « quoi ») et occipito-pariétale (voie visuelle dorsale ou voie du « où »), tirée de (Taouali, 2012).** La voie visuelle ventrale s'étend du lobe occipital jusqu'au lobe temporal et permet la reconnaissance et l'identification des objets. La voie visuelle dorsale s'étend du lobe occipital jusqu'au lobe pariétal et permet quant à elle le traitement des informations et des actions. La voie du « quoi » et du « où » sont respectivement impliquées dans les stimulations visuelles inconscientes et conscientes.

La voie occipito-temporale, ou voie visuelle ventrale, appelée voie du « quoi », relie le CVP aux aires extra-striées V2 et V3 ainsi que le cortex inféro-temporal où se situe V4 (Kravitz et al., 2013). Elle permet grâce au recrutement du lobe temporal la visualisation en haute résolution des formes, des couleurs, des contours et des textures. Cette voie permet de localiser et de reconnaître la nature d'un objet grâce à la sollicitation des réseaux sémantiques. Elle serait impliquée dans le traitement des stimulations visuelles de manière inconsciente (Humphreys, 2003 ; Livingstone & Hubel, 1988).

La voie occipito-pariétale, ou voie visuelle dorsale, aussi nommée voie du « où », relie le CVP à la partie postérieure du lobe pariétal (Kravitz et al., 2011). Cette voie analyse les caractéristiques associées à la vision spatiale et tridimensionnelle telles que les reliefs, la disposition des objets dans l'espace, leurs relations et leurs directions les uns par rapport aux autres. Cette voie est ainsi spécialisée dans le traitement de la direction, de la vitesse et des mouvements. Elle serait quant à elle impliquée dans la vision consciente (Freud et al., 2016; Humphreys et al., 1994; Xu et al., 2017).

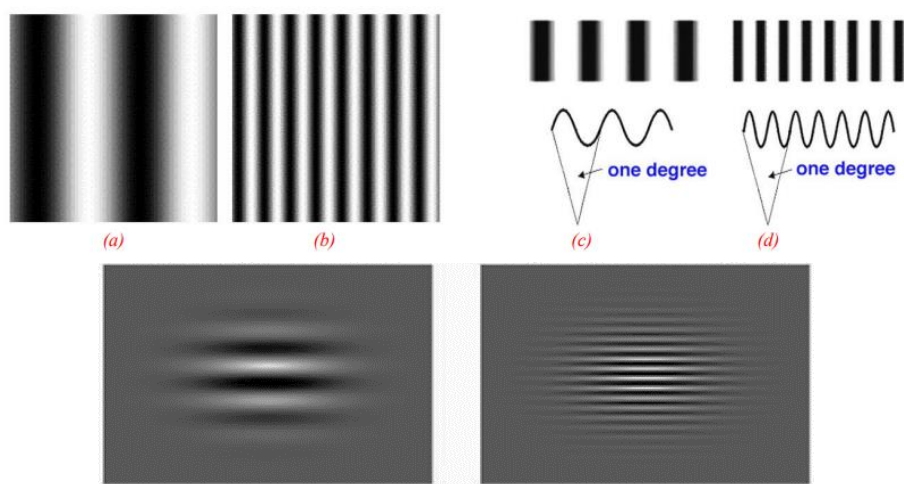
### 3.1.1.5. Vision spatiale et théorie *Coarse-to-Fine*

Grâce aux différents relais visuels, le signal permet d'être graduellement construit des structures rétiniennes jusqu'aux régions sous-corticales et corticales. Ce phénomène est rendu possible grâce à la théorie *Coarse-to-Fine* qui énonce le postulat selon lequel le système visuel affine progressivement l'échelle spatiale au fil du temps. Autrement dit, le traitement de l'information visuelle se ferait au préalable selon ses caractéristiques les plus grossières pour ensuite être spécifiquement traité dans ses détails les plus fins. Cette théorie est communément admise du fait que nous considérons principalement les caractéristiques grossières associées à une scène visuelle avant de nous attarder spécifiquement sur les détails de celle-ci. La théorie *Coarse-to-Fine* s'applique particulièrement au traitement des FS qui sont les constituantes élémentaires des images et où la superposition de celles-ci permet la reconstitution du territoire visuel (Boothe, 2002).

En l'occurrence, notre système visuel permet de décomposer le contenu de chaque image sous la forme d'une somme d'ondes sinusoïdales, chacune d'une certaine orientation, qui peut être caractérisée par un réseau de FS (Purves et al., 2019). Les FS sont ainsi définies par un nombre d'alternances périodiques de bandes noires et blanches sur une unité de longueur comprise dans un degré d'angle visuel  $\alpha$  (Figure 12) (R. B. Tootell, Silverman, et al., 1988). Une alternance équivaut à un cycle et la luminance des bandes détermine le niveau de contraste (Livingstone & Hubel, 1988). Les FS sont ainsi exprimées en cycles par degré (cpd) d'angle visuel.

D'un point de vue expérimental, les réseaux de FS se présentent sous la forme de stimulations contrastées caractérisées par des grilles de réseaux circulaires modulées sinusoïdalement avec une enveloppe gaussienne en 2D (DeValois & DeValois, 1990).

Les BFS sont caractérisées par de faibles variations de luminance sur une unité de longueur, conférant ainsi des informations grossières sur l'image comme sa forme générale, sa proportion ou son orientation. Inversement, les HFS sont caractérisées par de fortes variations de luminance et renseignent sur des informations concernant la perception des détails avec les traits fins, les coins ou les contours (Nirody, 2014).



**Figure 12. Représentation de réseaux visuels filtrés selon différentes fréquences spatiales (FS).** Les réseaux sont définis selon l'alternance des bandes noires et blanches comprises sur une unité de longueur. Haut-Gauche : un réseau à Basses Fréquences Spatiales (BFS) (a) et un réseau à Hautes Fréquences Spatiales (HFS) (b) sont présentés. Haut-Droite : un réseau de FS est illustré avec un angle visuel  $\alpha = 1$  cpd (c) et un autre réseau de FS est présenté avec un angle visuel  $\alpha = 2$  cpd (d), figures tirées de (Livingstone & Hubel, 1988). Bas : représentation de deux réseaux de BFS et HFS, figure tirée de (Butler et al., 2007).

Le modèle de vision spatiale postule que le système visuel résulte de la somme de canaux psychophysiques spécifiques de différentes gammes de FS et d'orientations spatiales. Ainsi, la fonction de sensibilité au contraste est une méthode de référence afin d'évaluer la vision spatiale où les stimulations visuelles naturelles résultent du produit de l'assemblage et de la superposition de différentes gammes de FS, allant du traitement global avec les BFS jusqu'au traitement local avec les HFS (Jeantet et al., 2019). Les images peuvent ainsi être décomposées en différentes gammes de FS à

l'aide de méthodes de filtrage appropriées. Pour exemple, l'application d'un filtre passe-bas sur une stimulation visuelle de base permettra de supprimer l'activité associée aux BFS, ce qui permettra de laisser paraître uniquement des informations associées aux HFS avec des traits fins. Inversement, l'application d'un filtre passe-haut permettra de réduire l'activité associée aux HFS, ce qui mettra en évidence une image n'intégrant que des informations de BFS avec des caractéristiques grossières (Figure 13).



**Figure 13. Photographies de visages présentés à BFS (gauche), FS de base (milieu) et HFS (droite), figure tirée de (Obayashi et al., 2009).** Le visage original (figure du milieu) a été filtré avec un filtre passe-haut, masquant ainsi le spectre associé aux HFS et ne laissant apparaître que les informations de BFS sur l'image de gauche (<4 cycles/visage). Ce même visage a été filtré avec un filtre passe-bas, masquant ainsi le spectre associé aux BFS et ne laissant apparaître que les informations de HFS sur l'image de droite (>30 cycles/visage).

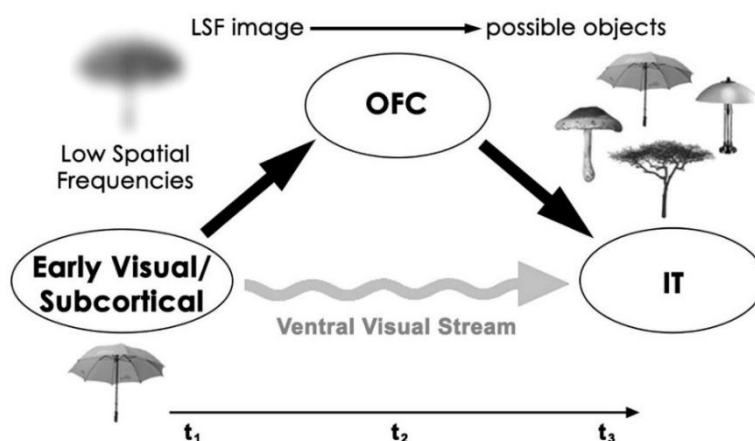
Selon la théorie *Coarse-to-Fine*, c'est la superposition du traitement associé aux BFS effectué dans les régions latérales du cortex visuel avec celui du traitement associé aux HFS effectué dans les régions médiales du cortex visuel qui permettrait de reconstituer l'entièreté du signal visuel (Boeschoten et al., 2005). De plus, il semblerait que les informations de BFS seraient transmises en premier et plus rapidement du CVP vers les aires striées que les informations de HFS qui seraient quant à elles transmises d'une façon plus lente et secondaire (Bullier, 2001; Schmolesky et al., 1998). Cette précedence temporelle a été démontrée avec des stimulations visuelles psychophysiques simples comme des lignes, des points ou des réseaux de FS (Hughes

et al., 1996; R. Jones & Keck, 1978; Mazer et al., 2002; Musselwhite & Jeffreys, 1985) et avec des stimulations visuelles plus complexes comme des visages ou des scènes naturelles (Parker et al., 1997; Peyrin et al., 2006; Vlamings et al., 2009). Bien qu'il reste difficile de déterminer où et comment les informations de BFS et HFS sont analysées de manière différentielle dans le cerveau, notamment au regard des voies magnocellulaires et parvocellulaires, ces dernières peuvent être préférentiellement et respectivement associées au flux visuel dorsal et ventral (Bullier, 2001).

Dès lors, et étant donné la sensibilité préférentielle des systèmes visuels magnocellulaires et parvocellulaires quant aux informations de BFS et HFS respectivement (Maunsell et al., 1990; Milner & Goodale, 2008), les modèles associés au traitement visuel suggèrent que la voie visuelle magnocellulaire transmettrait préférentiellement les informations de BFS du NGL vers la couche 4C $\alpha$  du CVP via le flux visuel dorsal, et ce plus rapidement que la voie visuelle parvocellulaire qui conduirait préférentiellement les informations de HFS du NGL vers la couche 4C $\beta$  du CVP via le flux visuel ventral (Milner & Goodale, 2008; Schmolesky et al., 1998). Ce postulat nous permettrait ainsi d'identifier en premier lieu les informations visuelles de façon « rapide et grossière » grâce à la voie magnocellulaire, puis d'identifier plus en détails les traits fins d'une scène visuelle au moyen de la voie parvocellulaire (Bar, 2004; Thorpe et al., 1996). En somme, l'activité liée au système magnocellulaire précéderait celui du système parvocellulaire dans le CVP mais également dans les régions extra-striées (Kauffmann et al., 2014; Nowak et al., 1995) et ce avec une différence de traitement d'environ 20 ms (Bullier, 2001).

Il convient de noter que cette précérence du traitement magnocellulaire, en comparaison au traitement parvocellulaire, est en adéquation avec les caractéristiques associées à la voie magnocellulaire concernant la grande taille des champs récepteurs

achromatiques et leurs fortes sensibilités au contraste. En outre, ce phénomène permettrait une analyse globale de l'entrée du signal visuel avant de laisser place au traitement plus poussé des HFS effectué préférentiellement par la voie parvocellulaire (Kauffmann et al., 2014). Plus précisément, le postulat de (Bar, 2004) énonce que les informations de BFS seraient traitées prioritairement et projetées plus rapidement du CVP vers les aires visuelles de niveau supérieur. Ce phénomène générerait un feedback exercé par les régions corticales de haut-niveau sur le CVP, notamment avec l'action du cortex orbitofrontal impliquant la mémoire visuelle. Ce feedback permettrait ensuite un traitement plus fin associé aux informations de HFS via le flux visuel ventral et la voie parvocellulaire (Figure 14) (Bar, 2004; Bar et al., 2006; Hegdé, 2018). Bien que ce postulat reste toujours à l'étude, il est important de noter que la vision implique des processus inférentiels et proactifs qui reposent sur de multiples facteurs sous-jacents où les événements antérieurs, le contexte et les croyances peuvent moduler notre perception visuelle d'une façon bénéfique ou non (Fischer & Whitney, 2014).



**Figure 14. Représentation schématique du traitement de l'information visuelle selon le postulat de (Bar, 2004), figure tirée de (Kveraga et al., 2007).** Dans ce modèle, une entrée visuelle constituée d'une image à BFS (*Low Spatial Frequencies*) partiellement analysée est rapidement projetée vers le cortex orbitofrontal (*Orbito Frontal Cortex - OFC*) à partir des régions visuelles primaires. Une analyse détaillée et plus lente est quant à elle effectuée le long du flux visuel ventral, notamment grâce à la voie visuelle parvocellulaire et son traitement préférentiel vis-à-vis des HFS. Cette image "de base" active les prédictions concernant des objets potentiellement reconnaissables dans leurs apparences avec leurs informations de BFS. Cette information est ensuite envoyée aux régions ventrales de reconnaissance des objets afin de faciliter le traitement et l'identification réelle de l'objet.



Ces notions permettent de rendre compte que la vision repose sur un vaste réseau neuronal complexe avec une reconstruction du territoire visuel s'effectuant étapes par étapes. Ces différents relais des voies visuelles s'étendant de la rétine jusqu'aux aires visuelles corticales peuvent notamment être étudiés en recherche avec des techniques telles que l'imagerie et l'électrophysiologie (Gagné et al., 2015).

### **3.1.2. L'imagerie et l'électrophysiologie pour l'étude de la fonction visuelle**

Les techniques d'imagerie et d'électrophysiologie ont connu un essor considérable au cours de ces vingt dernières années, notamment avec l'arrivée des nouveaux dispositifs sur le plan technologique et informatique. Ces méthodes ont permis d'améliorer la physiopathologie des troubles, notamment en mettant en lumière à l'échelle microscopique et macroscopique des modifications structurelles et fonctionnelles de la rétine et du cerveau dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques.

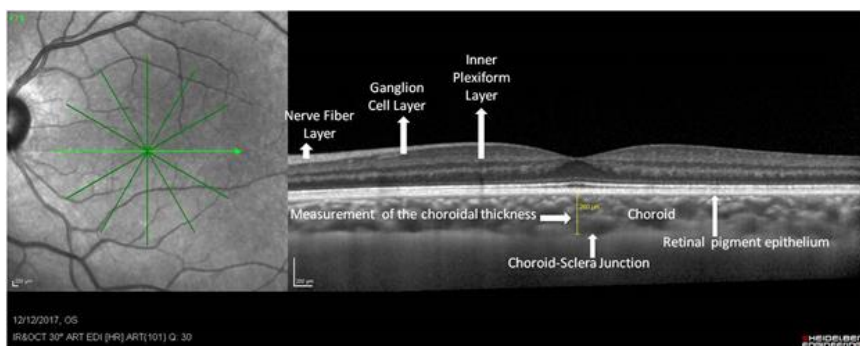
Nous allons nous intéresser dans les prochains paragraphes aux principales techniques utilisées afin de mettre en évidence les anomalies structurales et fonctionnelles du traitement d'entrée du signal visuel s'étendant de la rétine jusqu'au CVP. Nous nous attarderons principalement sur les techniques électrophysiologiques en énonçant notamment leurs utilités en recherche clinique et la pertinence associée à ces mesures dans ce travail de thèse.

### 3.1.2.1. Imagerie rétinienne et corticale

#### a) Tomographie par Cohérence Optique (TCO)

Au niveau rétinien, l'œil possède de nombreux avantages comme sa translucidité, son absence de myéline et sa faible concentration en cellules gliales. Ces aspects physiologiques ont permis de rendre possible l'évaluation de sa microstructure vasculaire et de l'épaisseur des différentes couches rétinienne dans diverses pathologies psychiatriques et neurodégénératives (Torbus-Paluszczak & Łabuz-Roszak, 2018). En ce sens, des techniques non-invasives, rapides et indolores comme la tomographie par cohérence optique (TCO) sont couramment utilisées en recherche clinique afin d'évaluer les modifications structurelles de la rétine chez les patients.

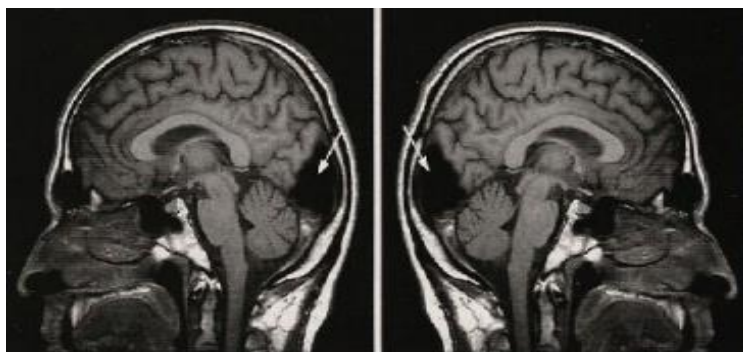
La TCO figure parmi les techniques d'imagerie rétinienne les plus utilisées. Elle permet de générer par ultrasons des images in-vivo de la rétine en coupe axiale avec un ordre de grandeur de  $5\mu\text{M}$  à  $10\mu\text{M}$  tout en quantifiant avec une haute résolution l'épaisseur de la macula et des couches de fibres nerveuses rétinienne (*Retinal Nerve Fiber Layers* ou RNFL). Cette technique permet également d'évaluer l'intégrité des axones des CGR au niveau du nerf optique et leurs projections sur les voies visuelles subséquentes (Fujimoto et al., 2000)(Figure 15).



**Figure 15. Photographie des couches rétinienne obtenues en Tomographie par Cohérence Optique (TCO), tirée de (Rodriguez-Jimenez et al., 2018).** Les couches de fibres nerveuses rétinienne (*Retinal Nerve Fiber Layers* ou RNFL) sont visibles en gris clair et précèdent la couche de CGR qui sera suivie de la couche plexiforme interne. Nous pouvons également retrouver d'autres données telles que l'épaisseur de la choroïde et l'épaisseur de la couche de l'épithélium pigmentaire rétinien.

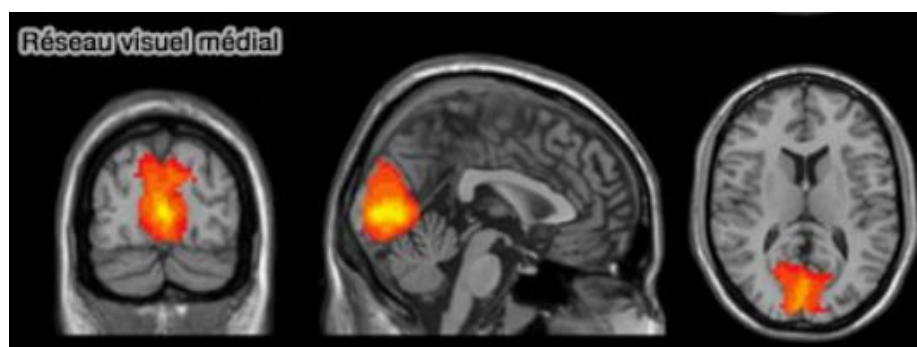
## b) Imagerie par Résonance Magnétique (Fonctionnelle) (IRM/IRMf)

Au niveau cortical, il est pratiquement impossible d'étudier l'activité du NGL, excepté en post-mortem. Cette raison a incité les auteurs à utiliser la technique d'IRM afin d'investiguer l'aspect structural du CVP. À l'instar de la TCO, cet examen de radiologie non-invasif émet des ondes électromagnétiques qui permettent de faire vibrer les atomes d'hydrogène composant les tissus de l'organisme. L'IRM permet ainsi de générer des images en 2D ou 3D et est couramment utilisé afin de visualiser les tissus mous, notamment les viscères, la moelle épinière, les muscles, et en l'occurrence le cerveau. Dans certains cas, l'IRM nécessite l'injection d'un produit de contraste tel que le gadolinium qui permet d'opacifier les structures cérébrales afin de les rendre davantage visibles durant l'examen. Il est intéressant de noter que l'IRM a montré son utilité en recherche sur des patients souffrant de déficiences visuelles d'origine cérébrale ou ayant eu un accident vasculaire cérébral (AVC) afin de révéler les zones impactées du cerveau (Figure 16). Cette technique a également permis de définir le rôle des aires visuelles impliquées dans la perception de plusieurs composantes d'une image telles que les formes, les couleurs ou les mouvements.



**Figure 16. IRM cérébral d'un patient ayant perdu la vue à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC), cliché réalisé en coupe sagittale, tirée de <https://imaios.com>. L'hémorragie cérébrale est révélée par la zone d'ombre et indiquée par la flèche blanche, en position postérieure du cerveau au niveau du lobe occipital. Cette zone impacte la fonctionnalité du CVP. Le reste du cortex, les yeux et la rétine sont quant à eux intacts.**

Un autre examen nommé IRM fonctionnel (IRMf) peut être réalisé conjointement à une IRM classique. L'IRMf permet de cartographier l'activité cérébrale en mesurant le débit de sang oxygéné qui augmente dans les aires activées à la suite d'un apport accru en sang. L'IRMf permet ainsi de localiser et de préciser le rôle fonctionnel des régions cérébrales en activité. Concernant la fonction visuelle, la réalisation de cet examen sur des populations témoins et en absence de pathologie a notamment permis d'améliorer les connaissances portant sur la fonction des différentes aires visuelles dans le cerveau (Figure 17).



**Figure 17. IRMf illustrant l'activité moyennée du réseau visuel médial, tirée de (Lv et al., 2018).** La radiographie a été obtenue à partir du moyennage d'un échantillon de 200 volontaires sains. Les zones actives sont colorées en jaune-orangé et correspondent aux aires visuelles primaires dont notamment l'activité associée au CVP. Les clichés ont été réalisés en coupe coronale (gauche), sagittale (milieu) et axiale (droite).

Il convient de noter que l'utilisation conjointe de l'IRM et de l'IRMf a permis d'établir le modèle actuel concernant la continuité des voies visuelles de la rétine jusqu'aux aires visuelles corticales en passant par le NGL. Toutefois, l'utilisation de ces méthodes reste un obstacle sur le plan scientifique car les dispositifs sont coûteux et encombrants. Sur le versant recherche, ces examens sont souvent longs et contraignants pour les patients. C'est pourquoi, d'autres méthodes de mesure rapides, non-invasives, fiables et reproductibles telles que l'électrophysiologie sont dès lors couramment utilisées en recherche afin de mettre en évidence les déficits fonctionnels associés au traitement d'entrée du signal visuel s'étendant de la rétine jusqu'au CVP.

### 3.1.2.2. Électrophysiologie visuelle rétinienne et corticale

#### a) Mesure de la fonction rétinienne en ÉlectroRétinoGraphie (ERG)

##### ➤ Principe et fonctionnement

La rétine permet la phototransduction grâce aux cônes et aux bâtonnets. L'électrorétinographie (ERG) permet donc d'enregistrer l'activité électrique rétinienne en réponse à des stimulations lumineuses composées de flashes ou de damiers qui ont l'avantage d'être peu contraignantes sur le plan cognitif (González-Hernández et al., 2009). Ces stimulations répondent aux normes de la société savante de la *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV) et peuvent être projetées dans des conditions photopiques ou scotopiques (Bach et al., 2013; McCulloch et al., 2015). L'enregistrement est réalisé simultanément sur les deux yeux grâce à des électrodes cutanées, des électrodes à coque sclérale (ERG-Jet) ou des électrodes Dawson, Trick & Litzkow (DTL) sur des pupilles dilatées ou non. Des électrodes de référence sont généralement fixées sur le front et les canthi externes. Dans le cas de l'application d'électrodes cutanées, la peau est soigneusement préparée et nettoyée avec une pâte ponce et de l'alcool afin d'enlever les peaux mortes. Ce procédé permet d'améliorer le contact des électrodes avec la peau et d'obtenir un meilleur ratio signal sur bruit pour l'enregistrement de l'activité électrique rétinienne (Figure 18).



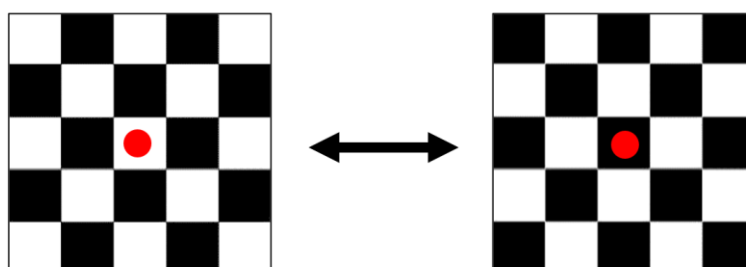
**Figure 18. Photographies illustrant la pose de deux types d'électrodes rétiniennes, tirée de (Berezovsky et al., 2008).** Les photographies illustrent la pose d'électrodes cutanées (gauche) et des électrodes de Dawson, Trick & Litzkow (DTL) localisées dans les culs de sacs conjonctivaux (milieu & droite). Le recueil des biopotentiels rétinien est effectué en réponse à des stimulations visuelles lumineuses composées de damiers alternants ou de flashes lumineux. Ce processus est totalement indolore et n'engendre aucune aggravation clinique pour le sujet.

Les différents examens ERG permettent la genèse de biopotentiels visibles sous la forme d'ondes sur les tracés électrophysiologiques et qui correspondent à l'activité des cellules rétiniennes (Robson et al., 2018). L'ERG permet d'évaluer le fonctionnement de chaque étage rétinien, des photorécepteurs jusqu'aux CGR en passant par les CBR (Robson et al., 2018). Les signaux ERG sont influencés par la neurochimie de la rétine, par l'intégrité des cellules rétiniennes au niveau réceptoral et post-réceptoral et par la physiopathologie du SNC (Lavoie et al., 2014; Silverstein & Thompson, 2020).

➤ Les différents types d'ERG et les ondes associées

• **Pattern ERG (PERG)**

Le premier examen réalisé lors d'un ERG se nomme pattern ERG (PERG) et étudie le fonctionnement maculaire et ganglionnaire rétinien. Les stimulations visuelles sont composées de damiers noirs et blancs alternants sur eux-mêmes. Selon l'ISCEV, le damier doit avoir une taille de  $0,8^\circ$  d'angle visuel, un niveau de contraste à 93,3 %, une zone blanche de luminance constante à  $100 \text{ cd/m}^2$  et une fréquence d'inversion comprise entre 2 Hz et 6 Hz (2 à 6 inversions par secondes) (Bach et al., 2013; Holder et al., 2010). Le PERG est réalisé dans un environnement muni d'un éclairage ambiant constant. Le damier alternant est affiché avec un point rouge en son centre afin de maintenir l'attention visuelle des participants sur la stimulation (Figure 19).

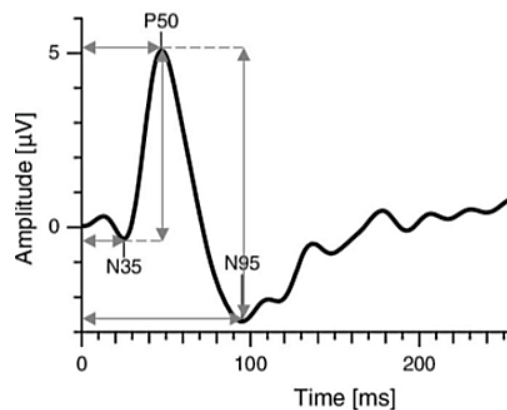


**Figure 19. Exemple de stimulation visuelle projetée lors du PERG.** Le damier s'alterne sur lui-même où les cases noires deviennent blanches et vice versa. Un point rouge est affiché au centre du damier et permet de maintenir l'attention du sujet sur la stimulation visuelle.

Le PERG est réalisé en présence d'une acuité visuelle normale ou corrigée à la normale et vérifiée avec des échelles visuelles telles que Snellen ou Monoyer (Bach et al., 2013). Cet examen nécessite environ 220 réponses rétiniennes afin de faire ressortir les formes d'ondes sur les tracés électrophysiologiques (Holder et al., 2010).

Les trois ondes principalement générées en réponse aux damiers alternants du PERG sont : l'onde électronégative N35, suivie d'une onde électropositive nommée P50, qui est suivie d'une onde électronégative nommée N95. Ces ondes surviennent respectivement aux alentours de 35 ms, 50 ms et 95 ms en post-stimulation. Les ondes N35 et P50 sont représentatives de l'activité des CGR, des photorécepteurs maculaires et des cellules bipolaires (Heckenlively & Arden, 2006). Ces deux ondes renseignent des informations sur la distribution spatiale, sur la densité des corps cellulaires des CGR, sur la sensibilité au contraste rétinien et sur l'évaluation de la fonction maculaire (Holder, 1987). L'onde N95 est représentative de l'activité des CGR (Froehlich & Kaufman, 1993; Holder, 2001; Hull & Thompson, 1989). Elle est considérée comme le meilleur marqueur associé à l'activité de ces cellules (Bach et al., 2013; Holder, 2001).

Les ondes du PERG sont caractérisées par une amplitude, qui est mesurée en microvolt ( $\mu\text{V}$ ) et en crête-à-crête (ou *peak-to-peak*) par rapport à l'onde précédente. L'amplitude reflète l'intensité de la réponse rétinienne et dépend du nombre de cellules ainsi que de la fonctionnalité de celles-ci. Les ondes du PERG sont également caractérisées par un temps implicite, ou latence, exprimé en millisecondes (ms). Le temps implicite reflète le déroulement temporel de l'activité rétinienne ainsi que le délai de neurotransmission en post-stimulation (Figure 20).



**Figure 20. Représentation d'un tracé PERG, tirée de (Schwitzer, Lavoie, et al., 2015).** Le tracé a été obtenu à la suite de la projection de stimulations visuelles sous la forme de damiers alternants. Les trois ondes principalement générées lors de l'examen PERG sont les ondes N35, P50 et N95. L'amplitude de chaque composante est mesurée en microvolts ( $\mu\text{V}$ ) et le temps implicite est mesuré en millisecondes (ms). L'amplitude de l'onde P50 est mesurée en crête-à-crête (*ou peak-to-peak*) à partir de l'amplitude maximale de l'onde N35. Similairement, l'amplitude de l'onde N95 est mesurée en *peak-to-peak* à partir de l'amplitude maximale de l'onde P50. L'amplitude correspond à l'intensité de la réponse rétinienne tandis que le temps implicite correspond au délai de neurotransmission.

- **Flash ERG (fERG)**

Le deuxième examen d'un ERG se nomme flash-ERG (fERG) ou full-field ERG (ffERG). Il permet d'explorer la réponse des photorécepteurs et des couches nucléaires internes de la rétine, notamment la couche de cellules intermédiaires entre les cellules photoréceptrices et les cellules du nerf optique. Comme son nom l'indique, les stimulations lumineuses comprennent des flashes délivrés en plein champ avec une intensité comprise entre  $1.5 \text{ cd/m}^2$  et  $3 \text{ cd/m}^2$ . Les flashes sont projetés d'une manière binoculaire avec une durée de stimulation qui n'excède pas 5 ms par flash (Holder et al., 2010). Contrairement aux damiers alternants en PERG, les réponses obtenues en fERG peuvent être enregistrées sans correction visuelle car il n'existe pas de variation de contraste associée à l'image perçue. De plus, seulement quelques flashes sont nécessaires afin de générer une réponse rétinienne.



Plus précisément, une stimulation flash dont la luminance est inférieure à  $3\text{cd/m}^2$ , autrement dit à faible luminance, permet d'enregistrer des réponses majoritairement représentatives de l'activité des bâtonnets ainsi que des cellules bipolaires qui leurs sont associées. Une stimulation flash avec une luminance supérieure à  $3\text{cd/m}^2$ , autrement dit à forte luminance, permet d'enregistrer des réponses majoritairement portées sur l'activité des cônes ainsi que des cellules bipolaires qui leurs sont associées. À cette luminance, le système des bâtonnets est saturé et l'activité des cônes reste prédominante (Stockman & Sharpe, 2006). Ces flashes peuvent être projetés sur un fond obscur (conditions scotopiques –  $0\text{cd/m}^2$ ) ou sur un fond blanc lumineux (conditions photopiques –  $30\text{cd/m}^2$ )(McCulloch et al., 2015).

Les enregistrements en conditions scotopiques comprennent :

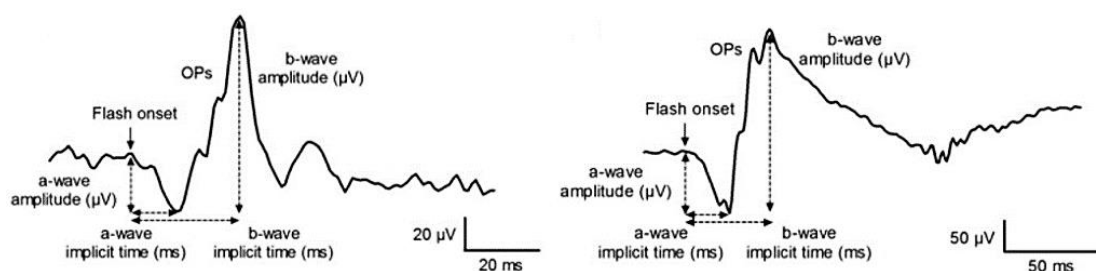
- L'examen *Dark-Adapted 0.01* (DA0.01) qui est composé de 16 flashes à faible intensité lumineuse ( $0.025\text{cd.s/m}^2$ ) sur un fond obscur ( $0\text{cd/m}^2$ ). Cet examen a une durée de 30 secondes.
- L'examen *Dark-Adapted 3.0* (DA3.0) qui est composé de 16 flashes à forte intensité lumineuse ( $7.5\text{cd.s/m}^2$ ) sur un fond obscur ( $0\text{cd/m}^2$ ). Cet examen a une durée de 2 minutes et 20 secondes.

Les enregistrements en conditions photopiques comprennent :

- L'examen *Light-Adapted 3.0* (LA3.0) qui est composé de 32 flashes à moyenne intensité lumineuse ( $3\text{cd.s/m}^2$ ) sur un fond blanc lumineux ( $30\text{cd/m}^2$ ). Cet examen a une durée de 1 minute.
- L'examen *Light-Adapted Flicker* (LA Flicker) qui est composé d'une série de flashes à moyenne intensité lumineuse ( $3\text{cd.s/m}^2$ ) présentés à une fréquence d'émission de 30 Hz sur un fond blanc lumineux ( $30\text{cd/m}^2$ ). Cet examen a une durée de 10 secondes.

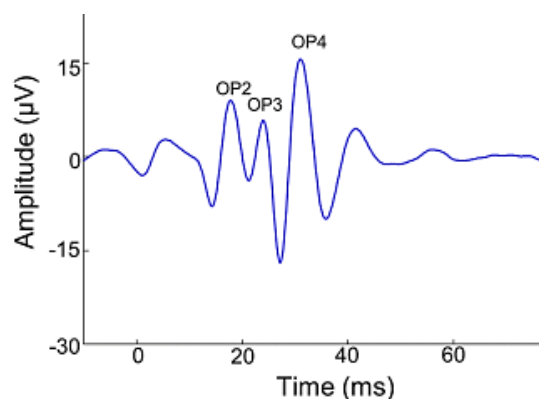
Les deux ondes principalement générées lors d'un examen fERG comprennent une onde électro négative nommée onde-a suivie d'une onde électro positive appelée onde-b. L'onde-a correspond à l'hyperpolarisation des photorécepteurs et elle est représentative du système associé à l'activité des cônes. L'onde-b correspond quant à elle à la dépolarisation des cellules bipolaires ON des bâtonnets (Holder, 2001). Il est intéressant de noter que pour la série DA0.01 fERG, l'intensité de la stimulation lumineuse se situe en-dessous du seuil de photoactivation et de la sensibilité des cônes (Jamison et al., 2001), ce qui permet ainsi d'enregistrer la réponse spécifique du système lié aux bâtonnets avec l'onde-b.

Similairement au PERG, chaque composante est caractérisée selon une amplitude mesurée en microvolts ( $\mu\text{V}$ ) et un temps implicite, ou latence, mesuré en millisecondes (ms). L'amplitude de l'onde-b est quant à elle mesurée en *peak-to-peak* par rapport à l'amplitude maximale de l'onde-a (Figure 21).



**Figure 21. Représentation de tracés LA3.0 fERG (gauche) et DA3.0 fERG (droite), tirée de (Lavoie et al., 2014).** Le tracé LA3.0 fERG est obtenu en conditions photopiques tandis que le tracé DA3.0 fERG est obtenu en conditions scotopiques. L'onde-a et l'onde-b sont visibles au cours des deux examens et illustrent une réponse mixte des cônes et des bâtonnets. Sur l'examen DA3.0 fERG, une onde supplémentaire nommée potentiel oscillatoire (PO) peut être observée sur la partie ascendante de l'onde-b. L'onde-b est mesurée en crête-à-crête (*peak-to-peak*) par rapport à l'amplitude de l'onde-a.

Le fERG permet d'extraire d'autres paramètres tels que les potentiels oscillatoires (PO), représentatifs de l'activité des cellules rétinienne localisées au niveau de la couche plexiforme interne. Les PO se superposent sur la pente ascendante de l'onde-b de l'examen DA3.0 fERG (Wachtmeister, 1998). Ils sont subdivisés en plusieurs ondes avec trois pics majeurs que sont OP1, OP2 et OP3 ainsi qu'un quatrième pic, plus discret, nommé OP4 (McCulloch et al., 2015) (Figure 22). Les ondes OP2 et OP3 sont associées à l'activité des cellules bipolaires ON des cônes. L'onde OP4 reflète l'activité des cellules bipolaires des cônes de la voie M et P (Rigaudière & Le Gargasson, 2007). Les PO permettraient de souligner l'activité des cellules amacrines dopaminergiques au sein de la rétine (Wachtmeister, 1998). Ce corrélat a par ailleurs été montré par l'équipe de (Marmor et al., 1988) où les auteurs ont reporté des diminutions de l'onde-b et une suppression de l'onde OP2 chez des lapins ayant reçu des antagonistes D1 dopaminergiques (Marmor et al., 1988).



**Figure 22. Représentation d'un tracé ERG de PO lors d'un examen DA3.0 fERG, tirée de (Gauthier et al., 2019).** Sur ce tracé, les ondes OP2 et OP3 témoignent de l'activité des cellules bipolaires ON alors que l'onde OP4, plus discrète et davantage tardive, reflète l'activité des cellules bipolaires de cônes liées aux voies M et P.

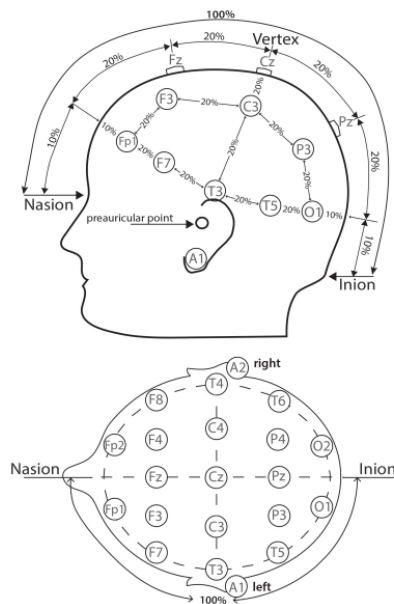
Une dernière composante nommée *Photopic Negative Response* (PhNR) peut être extraite lors d'un examen fERG photopique. Plus précisément, cette onde négative lente succède à l'onde-b et reflète l'activité des CGR, au même titre que l'onde N72 (Li et al., 2005; Viswanathan et al., 2001). Toutefois, cette onde serait moins représentative de l'activité des CGR en comparaison à l'onde N95 obtenue lors du PERG. En effet, la PhNR témoignerait de l'activité d'autres cellules localisées dans la rétine interne (Rigaudière & Le Gargasson, 2007). Cette onde est principalement investiguée lors des examens ophtalmiques car elle est particulièrement sensible aux altérations glaucomateuses (Prencipe et al., 2020; Viswanathan et al., 1999).

#### b) Mesure de la fonction corticale en ÉlectroEncéphaloGraphie (EEG)

##### ➤ Fonctionnement et genèse des potentiels évoqués visuels (PEV)

L'enregistrement de l'activité électrique cérébrale en EEG fait partie intégrante des méthodes de diagnostic couramment utilisées en recherche clinique (Jeste et al., 2015). À l'instar de l'ERG, l'EEG permet d'explorer d'une manière non-invasive et indolore l'activité électrique cérébrale avec une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde (Darvas et al., 2004).

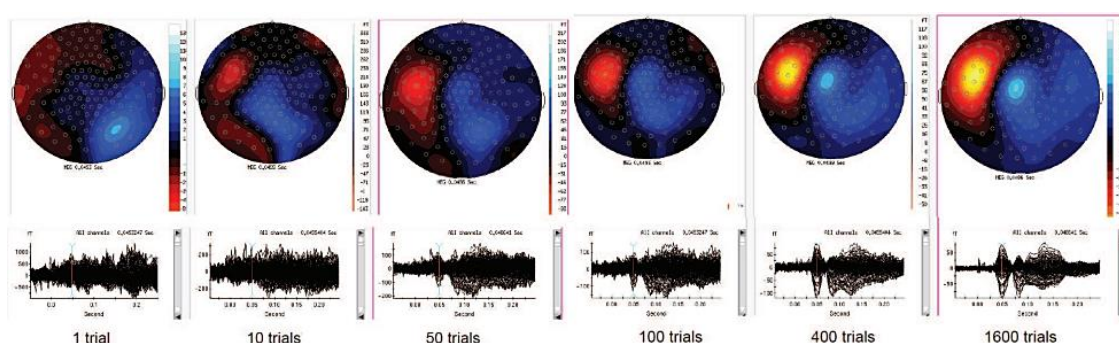
L'enregistrement EEG est réalisé grâce à des électrodes au chlorure d'argent (Ag/AgCl) placées à la surface du cuir chevelu au moyen d'un gel conducteur selon le système international 10-20 (Jasper, 1961). Chaque électrode est nommée d'après une ou deux lettres selon son emplacement vis-à-vis du nasion et l'inion : « F », « C », « T », « P » et « O » pour « Frontal », « Central », « Temporal », « Pariétal » et « Occipital » respectivement. Cette lettre est suivie d'un nombre qui désigne l'un ou l'autre hémisphère : pair pour l'hémisphère droit et impair pour l'hémisphère gauche. La lettre « z » indique quant à elle une position médiane sur le scalp (Figure 23).



**Figure 23. Représentation schématique du placement des électrodes EEG, tirée de <https://ternimed.de>.** Le placement est effectué selon le système international 10-20. Les électrodes Ag/AgCl sont appliquées sur le scalp du sujet selon leurs emplacements vis-à-vis de la distance nasion-inion. Chaque lettre correspond au nom du lobe qui lui est associé. Le chiffre, pair ou impair, détermine la position de l'électrode selon l'hémisphère droit ou gauche sur le scalp, respectivement. Des électrodes de référence peuvent être placées sur les points préauriculaires, notamment au niveau de l'oreille ou sur la position médiane du scalp ( $C_z$ ).

À la suite d'une stimulation lumineuse, l'information visuelle parvient jusqu'aux neurones corticaux, notamment les neurones pyramidaux, qui vont ensuite se dépolariiser. Ce processus va permettre aux électrodes d'enregistrer les potentiels post-synaptiques à la surface du scalp. Ces biopotentiels correspondent à la différence de potentiel entre une électrode active et une électrode de référence (Saavedra & Bougrain, 2012). Dans le cas de l'enregistrement de l'activité des premières aires visuelles corticales et notamment du CVP, les électrodes actives sont généralement placées sur les zones occipito-temporales et occipitales ( $O_x$  et  $PO_x$ ). La réponse électrophysiologique enregistrée est visible sous la forme d'ondes nommées potentiels évoqués visuels (PEV) sur les tracés électrophysiologiques.

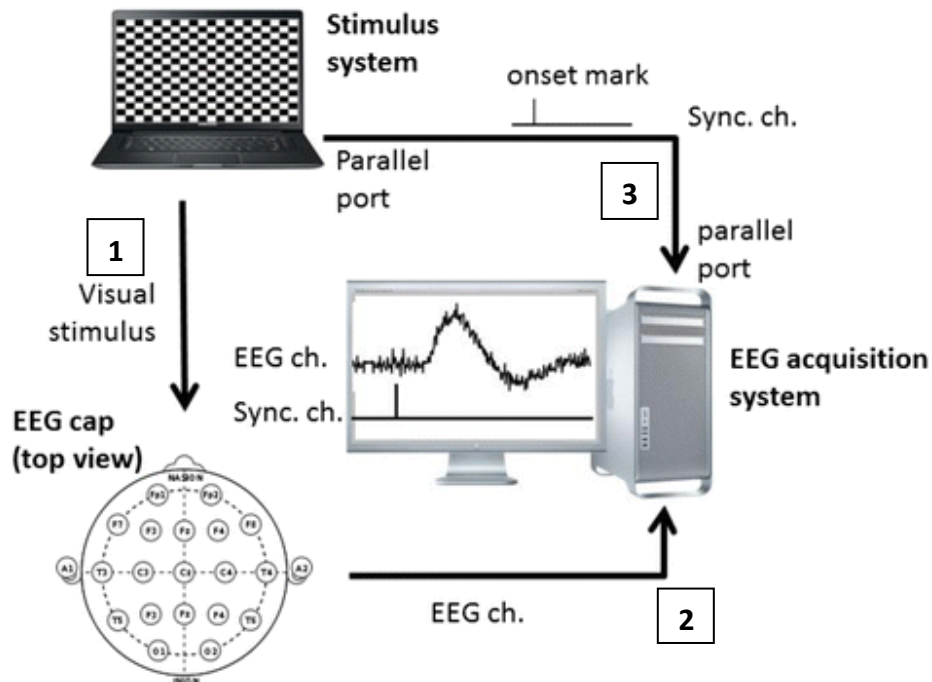
Contrairement à l'ERG, la réponse visuelle corticale émise est de faible amplitude en comparaison à l'activité électrique spontanée du cerveau. En outre, le bruit associé au milieu environnant et à l'activité biologique non cérébrale, notamment au regard des contractions involontaires ou du clignement des yeux, contraint l'expérimentateur à recueillir et moyennner le signal EEG en réponse à un nombre conséquent de stimulations (Figure 24).



**Figure 24. Activité cérébrale au cours d'une tâche visuelle attentionnelle, tirée de (Pavlova et al., 2006).** L'activité topographique cérébrale est issue du moyennage des données EEG obtenues chez 14 volontaires sains en réponse à une tâche visuelle attentionnelle. Le processus illustre l'avantage d'augmenter le nombre d'essais afin d'optimiser le rapport signal sur bruit, de limiter les artefacts et d'améliorer l'amplitude de la réponse électrophysiologique au niveau cortical sur les enregistrements EEG.

Des méthodes de filtrages sont par la suite appliquées sur le signal électrophysiologique afin de limiter les artefacts, d'améliorer le rapport signal sur bruit et d'amplifier la réponse corticale afin de faire ressortir les PEV sur les tracés électrophysiologiques.

La dernière étape lors de l'enregistrement d'un EEG en réponse à une tâche visuelle consiste à allouer un marqueur sur chaque condition expérimentale afin de synchroniser l'activité électrique cérébrale avec la stimulation visuelle et le système d'enregistrement (Figure 25).



**Figure 25. Acquisition et synchronisation d'un PEV avec la stimulation en EEG, tirée de (Lopez-Gordo et al., 2016).** Lors d'un enregistrement EEG, deux systèmes fonctionnent simultanément : un système de « stimulation » et un système « d'acquisition ». La première étape [1] consiste à enregistrer un signal EEG brut de manière continue en réponse à un grand nombre de stimulations (>100 en moyenne). La seconde étape [2] comprend un système d'acquisition qui effectue le filtrage ainsi que le moyennage des données EEG afin de faire ressortir les formes d'ondes nommées PEV sur les tracés électrophysiologiques. La troisième étape [3] comprend la synchronisation du stimulus avec l'activité électrique corticale grâce à l'application d'un marqueur alloué sur chaque condition expérimentale. Ce marqueur permet la synchronisation entre l'activité électrique cérébrale, la tâche visuelle et l'enregistrement.

➤ Aires visuelles corticales primaires et ondes associées

Chaque PEV au niveau cortical est caractérisé par une amplitude mesurée en microvolts ( $\mu\text{V}$ ) ainsi qu'une latence mesurée en millisecondes (ms). À l'instar de l'ERG, chaque onde obtenue en EEG est nommée selon sa polarité sur le tracé : « P » pour électropositive ou « N » pour électronégative. Plusieurs catégories de stimulations sont utilisées afin de générer deux grandes familles de composantes en EEG que sont : les composantes extrinsèques (ou exogènes) et intrinsèques (ou endogènes).

Les composantes exogènes répondent aux caractéristiques psychophysiques du stimulus visuel et témoignent d'un traitement visuel de bas niveau, autrement dit de la perception globale d'un stimulus. Ces ondes surviennent généralement entre 0 ms et 100 ms en post-stimulation et sont principalement représentatives de l'activité associée aux aires visuelles corticales primaires dont notamment le CVP avec le recueil de l'onde P100 en EEG (Bötzel et al., 1995; Foxe et al., 2001).

À contrario, les composantes endogènes témoignent d'un traitement visuel plus intégratif. Elles surviennent généralement entre 150 ms et 300 ms en post-stimulus et correspondent davantage à l'implication des aires visuelles extra-striées (Caharel, 2006; Saavedra & Bougrain, 2012).

- **Stimulations visuelles de bas niveau**

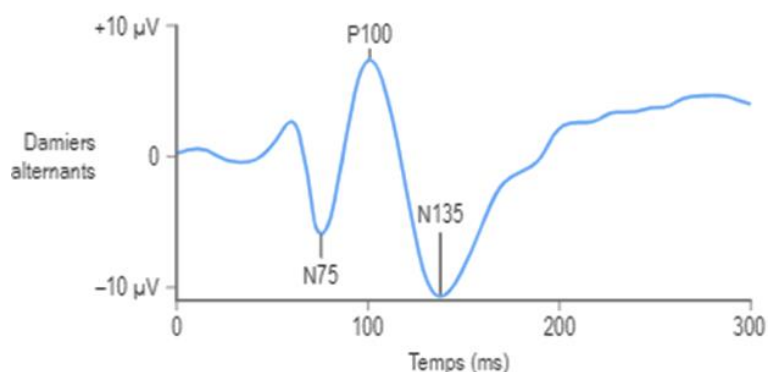
Des stimulations visuelles de bas niveau sont couramment employées afin de générer des composantes exogènes représentatives de l'activité des aires visuelles corticales et en particulier du CVP. Ces dernières peuvent être structurées afin de permettre une bonne capacité de fixation par le participant et éviter d'impliquer des mécanismes attentionnels et mnésiques générés par les aires visuelles subséquentes.

Parmi les stimulations structurées les plus employées en EEG, nous retrouvons les damiers alternants semblables à ceux utilisés en ERG. Similairement, l'examen se nomme pattern EEG (PEEG) où les cases noires et blanches ont un rythme d'inversion généralement compris entre 2 Hz et 4 Hz. Afin que l'intensité de la réponse soit maximale, la stimulation doit couvrir l'entièreté de la zone maculaire avec une surface supérieure à 10° centraux. Les damiers couvrent quant à eux une surface généralement comprise entre 10° et 15° centraux du champ visuel avec une taille de cases pouvant être de 60', 30' ou 15'. Ces différentes tailles permettent d'étudier



respectivement trois secteurs maculaires en relation avec la taille des champs récepteurs corticaux dont la zone fovéolaire des deux degrés centraux (15'), l'anneau compris entre 2° et 4° d'excentricité (30') et enfin l'anneau externe compris entre 4° et 10° d'excentricité (60') (Harter, 1970; Meredith & Celesia, 1982).

L'un des avantages du damier alternant en PEEG réside dans le faible degré de variabilité inter- et intra- individuelle, tant au niveau de l'apparition des composantes électrophysiologiques que de l'aspect morphologique de ces dernières sur les tracés (Luck et al., 2011). L'utilisation des damiers en EEG est ainsi couramment utilisé en recherche, notamment pour des mesures concomitantes avec l'ERG (Calzetti et al., 1990; Krasodomska et al., 2010). En réponse aux stimulations damiers, les PEV corticaux obtenus en PEEG sont dits transitoires et le motif principalement généré au niveau des régions occipitales et occipito-temporales comprend les ondes N75, P100 et N145 (Luck & Kappenman, 2011; Vanni et al., 2004) (Figure 26).



**Figure 26. Représentation d'un tracé PEEG, tirée de (Rigaudière, 2010).** Le tracé PEEG a été obtenu grâce au recueil et au moyennage de l'activité des électrodes placées au niveau du cortex occipital lors de la projection de damiers alternants. Les principales composantes électrophysiologiques générées lors d'un examen PEEG comprennent les ondes N75, P100 et N135. Ces ondes s'étendent entre 50 ms et 200 ms à la suite de l'apparition du stimulus.

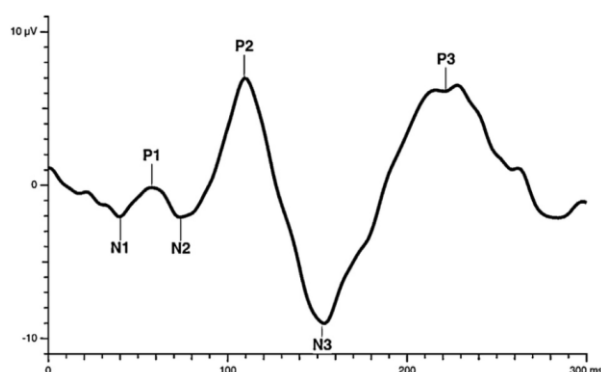
Plus spécifiquement vis-à-vis de l'onde P100, ce PEV a la capacité de fournir des informations pertinentes quant à l'activité des premières aires visuelles corticales, dont le gyrus occipital moyen, le gyrus fusiforme ainsi que les cortex postérieurs pariétaux et occipitaux (Di Russo et al., 2003; Foxe et al., 2001; J. Liu et al., 2002). De plus, seulement quelques minutes d'enregistrement sont nécessaires afin d'obtenir une onde P100 suffisamment visible sur les tracés électrophysiologiques, notamment lors de la présentation de stimulations visuelles de bas-niveau (Luck et al., 2011; Yeap et al., 2006). Cette onde ne semblerait également pas sensible aux questions de motivation ou à l'état clinique des patients autant que peuvent l'être d'autres composantes plus intégratives, ce qui en fait d'elle une onde robuste pour l'étude du CVP en EEG (Z. Liu et al., 2004; Luck et al., 2011; S. M. Wood et al., 2006).

Il convient de préciser que d'autres stimulations visuelles de bas niveau peuvent être employées afin de recueillir l'activité associée aux premières aires visuelles corticales. Comme énoncé dans la théorie *Coarse-to-Fine*, des réseaux de FS peuvent être utilisés afin d'étudier les caractéristiques anatomo-fonctionnelles des différents relais des voies visuelles (Butler et al., 2007). Pour exemple, nous avons vu que des réseaux de FS peuvent stimuler préférentiellement l'activité associée aux voies visuelles magnocellulaires et parvocellulaires. Combiné avec le recueil de l'onde P100 en EEG, les réseaux de FS permettraient d'étudier la sensibilité de l'activation des afférences corticales provenant du NGL jusqu'au CVP (Butler et al., 2007). L'utilisation de techniques de filtrage selon différentes gammes de FS appliquées aux visages peut également générer des PEV plus intégratifs tels que les ondes N170 et P300. Ces PEV seraient toutefois davantage impliqués dans l'encodage d'informations spécifiques qui composent les visages comme les émotions (Caharel, 2006; Rossion & Caharel, 2011).

- **Stimulations flashes**

Outre les stimulations visuelles de bas niveau, l'activité associée au CVP peut également être investiguée grâce au flash EEG (fEEG) avec la projection de stimulations flashes à plus ou moins haute intensité (Odom et al., 2016). Ces stimulations sont quasi-similaires à celles retrouvées en fERG et se composent de flashes délivrés en plein champ sur une surface couvrant approximativement 15° centraux. Similairement à l'examen fERG, seulement quelques flashes sont requis afin de générer une réponse corticale (Wyatt-McElvain et al., 2018). Les réponses sont recueillies au niveau de la position médiane du cortex occipital ( $O_z$ ) ou au niveau des électrodes occipitales et occipito-pariétales ( $O_x$  et  $PO_x$ ).

Le fEEG permet de générer 6 ondes évoluant entre 50 ms et 300 ms en post-stimulation : N1, P1, N2, P2, N3 et P3 (Figure 27)(Shimoyama et al., 1995). Les ondes N1 et P1 surviennent entre 20 ms et 60 ms après la stimulation. Les ondes N2 et P2, considérées comme les plus robustes (Odom et al., 2016), apparaissent respectivement aux alentours de 90 ms et 120 ms. Les ondes N3 et P3 culminent respectivement vers 150 ms et 180 ms (Rigaudière, 2010). L'amplitude est mesurée en *peak-to-peak* et varie entre 5  $\mu\text{V}$  et 40  $\mu\text{V}$  selon les sujets (Odom et al., 2016).



**Figure 27. Représentation d'un tracé fEEG, tirée de (Odom et al., 2016).** Le tracé a été obtenu avec une électrode placée en position  $O_z$  lors de la projection de flashes. Les ondes N1, P1, N2, P2, N3 et P3 du fEEG surviennent entre 50 ms et 300 ms après l'apparition de la stimulation flash. Les ondes N2 et P2 sont considérées comme les plus robustes.

Les ondes du fEEG reflètent le fonctionnement maculaire global ainsi que le fonctionnement associé aux aires visuelles corticales primaires, dont notamment le CVP (Rigaudière & Le Gargasson, 2007). Selon la littérature, les ondes N2 et P2 sont considérées comme les plus robustes, stables dans le temps et présentent une faible variabilité inter- et intra- individuelle. Ce constat permettrait de les mettre plus facilement en évidence sur les tracés fEEG en comparaison aux autres ondes du fEEG (Odom et al., 2016). C'est d'ailleurs pour cette raison que les premières études menées en fEEG ont montré que des lésions portées sur le cortex visuel engendreraient majoritairement une diminution portée sur les ondes N2 et P2 (Dyer et al., 1987). Étant donné la forte variabilité inter- et intra- individuelle des autres composantes électrophysiologiques, les ondes N1, P1, N3 et P3 paraissent plus inconstantes et ne sont pas toujours observables sur les tracés fEEG (Odom et al., 2016).

À la suite de cette partie concernant les différentes notions associées à la fonction visuelle et de son intérêt fonctionnel, nous proposons désormais de nous intéresser aux anomalies du traitement d'entrée du signal visuel en imagerie et en électrophysiologie dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les situations à risque de psychose. L'intérêt de ces mesures réside dans l'amélioration de notre compréhension concernant la physiopathologie des troubles de la fonction visuelle dans ces populations. Nous énoncerons brièvement les résultats trouvés en imagerie avant d'aborder plus en détails ceux répertoriés en électrophysiologie.

## **3.2. Anomalies du traitement d'entrée du signal visuel dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les situations à risque de psychose**

### **3.2.1. Anomalies structurales rétiniennes et corticales**

#### **3.2.1.1. Anomalies rétiniennes en TCO**

La TCO est couramment utilisée au cours des examens ophtalmologiques et neurologiques où de nombreuses études ont confirmé l'amincissement de différentes couches rétiniennes dans la sclérose en plaques (Petzold et al., 2010), la maladie d'Alzheimer (Ascaso et al., 2014; den Haan et al., 2017) et la maladie de Parkinson (Yu et al., 2014). Cette technique d'imagerie rétinienne a également connu un intérêt croissant dans les troubles psychotiques au cours de ces dernières (Silverstein, Demmin, et al., 2020). Sur la base de l'hypothèse neurodégénérative étayée dans les psychoses (Olabi et al., 2011; Pasternak et al., 2012), plusieurs études ont ainsi eu recours à la TCO afin de mettre en évidence des anomalies structurales au niveau rétinien dans les troubles psychotiques.

Dès lors, de récentes méta-analyses ont répertorié un amincissement des RNFL périphériques (pRNFL) dans le trouble bipolaire (Khalil et al., 2017; Lizano et al., 2020; Mehraban et al., 2016) ainsi qu'une diminution des RNFL dans les troubles du spectre schizophrénique (Jerotic, Ignjatovic, et al., 2020; Schönfeldt-Lecuona et al., 2020). La littérature mentionne également un amincissement général de la macula, une atrophie des RNFL et des axones des CGR dans la schizophrénie (Lizano et al., 2020; J. Pan et al., 2018; Silverstein, Demmin, et al., 2020) et chez les patients ayant eu un épisode psychotique récent (Ascaso et al., 2015). Ces amincissements seraient plus largement répertoriés durant les phases chroniques de psychose (Bannai et al., 2020; Cabezón

et al., 2012) et seraient liés à un processus neurodégénératif ou inflammatoire (Ascaso et al., 2015). Il est intéressant de noter que certaines études ont mentionné une association entre la diminution du volume maculaire, du volume fovéolaire et les couches des CGR avec la gravité des symptômes positifs et négatifs de ces troubles (Celik et al., 2016; Chu et al., 2012; Samani et al., 2018).

Inversement, peu d'études à ce jour se sont intéressées à l'utilisation de la TCO dans les prodromes de psychose. Une récente étude menée par (Jerotic, Ristic, et al., 2020) a montré des réductions bilatérales de l'épaisseur des couches de CGR appartenant à la couche plexiforme interne ainsi qu'une diminution du volume maculaire lors de différentes phases des troubles du spectre de la psychose (Jerotic, Ristic, et al., 2020). D'autres études mentionnent des amincissements de l'épaisseur de la rétine lors des prodromes de maladies neurologiques comme la maladie à corps de Lewy (J.-Y. Lee et al., 2020) et la maladie Alzheimer (Biscetti et al., 2021). Certaines études ont également retrouvé des corrélations entre l'amincissement des couches rétinienne et la gravité de la maladie d'Alzheimer (J.-I. Kim & Kang, 2019).

Bien que l'utilisation de la TCO reste récente en recherche, cette technique s'avère être de plus en plus utilisée pour son potentiel rôle à mettre en évidence des anomalies structurales rétinienne dans les maladies psychiatriques (Schönfeldt-Lecuona et al., 2014; Silverstein, Fradkin, et al., 2020). Les anomalies rétinienne visibles en imagerie pourraient ainsi être considérées comme des biomarqueurs robustes du risque neurologique et psychiatrique (Hosak et al., 2018; López-de-Eguileta et al., 2020). Étant donné la continuité des voies visuelles et le lien entre la rétine et le cortex visuel, des anomalies structurales seraient également constatées au niveau du CVP en IRM et IRMf dans les troubles psychotiques.

### 3.2.1.2. Anomalies du CVP en IRM/IRMf

Les principaux résultats menés en IRM dans les troubles du spectre de la schizophrénie mentionnent des réductions du nombre de neurones dans les régions cérébrales allouées à la vision (Schultz et al., 2013; Silverstein et al., 2009). De même, certaines études ont mis en évidence des diminutions d'épaisseur corticale du CVP dans ces troubles (J. Lee et al., 2019; Pokorny et al., 2020; Reavis et al., 2017). D'un point de vue fonctionnel, de récentes études menées en IRMf soulignent dans un spectre schizophrénique plus global des anomalies de connectivité portées sur les régions temporo-occipitales chez les enfants à haut-risque familial de psychose (Collin et al., 2021). Des déficits similaires ont également été retrouvés dans les régions occipitales chez les patients atteints de schizotypie positive élevée (Waltmann et al., 2019). Plus récemment, l'équipe de (Slapø et al., 2021) a étudié la relation entre les anomalies structurelles et fonctionnelles du CVP chez des patients atteints d'un trouble du spectre schizophrénique en comparaison à des témoins sains. À l'aide de mesures par IRMf et d'électrophysiologie du CVP, les auteurs ont trouvé une association positive entre l'amplitude de l'onde P100 et la surface corticale du CVP chez les contrôles sains mais pas chez les patients. Ces résultats suggèrent ainsi que les déficits structuraux pourraient affecter les déficits électrophysiologiques du CVP dans les troubles du spectre de la schizophrénie (Slapø et al., 2021).

Concernant les phases précoces de psychose, l'équipe de (Du et al., 2018) a relevé des dysconnectivités fonctionnelles en IRMf dans les régions occipitales chez des patients présentant un ECHR-P, toutes symptomatologies confondues. Il est intéressant de noter que ces anomalies étaient communes à celles retrouvées chez des patients avec une schizophrénie précoce (Du et al., 2018). Dès lors, et à l'instar des anomalies cognitives, ces modifications sembleraient s'établir d'une manière progressive et graduelle au cours du développement psychotique (T. B. Ziermans et

al., 2012). Ces résultats témoigneraient que les patients présentant un ECHR-P auraient un phénotype intermédiaire entre ceux des sujets contrôles et ceux des patients atteints de psychose chronique (Fryer et al., 2016).

La littérature mentionne également d'autres anomalies dans les phases précoces de psychose où l'équipe de (Morey et al., 2005) a répertorié en IRMf des dysfonctionnements frontaux et striataux lors de tâches visuelles oddball chez des patients présentant un ECHR-P évalués à la SIPS (Morey et al., 2005). Similairement, l'équipe de (Fryer et al., 2016) a relevé chez des patients présentant un ECHR-P toutes symptomatologies confondues des anomalies en IRMf dans le cortex postérieur, y compris dans les régions temporo-pariétales qui s'étendent jusqu'au lobe occipital (Fryer et al., 2016). Chez des patients présentant des critères UHR, l'équipe de (Gupta et al., 2016) a relevé des anomalies en IRMf allant des régions frontales jusqu'au cortex visuel occipital (Gupta et al., 2016). Enfin, l'équipe (Martínez et al., 2018) a montré en IRMf des déficits dans la perception des mouvements chez des patients présentant un ECHR-P avec des SPA (Martínez et al., 2018).

Ces résultats dans les phases précoces de psychose sont cohérents avec la réduction de l'épaisseur des couches occipitales et pariéto-occipitales chez les patients atteints de psychose chronique (Kuperberg et al., 2003; Narr et al., 2005; Sprooten et al., 2013). Ces anomalies sont également cohérentes avec la diminution de volume de substance grise (Zhao et al., 2018; Zhuo et al., 2021; Zikidi et al., 2020) et de substance blanche (Epstein et al., 2014; Melicher et al., 2015; Rigucci et al., 2016) dans les phases précoces de psychose. Dès lors, l'imagerie représente une technique pertinente qui pourrait contribuer à l'exploration des déficits de divers pathologies psychiatriques (Sui et al., 2011; Zhao et al., 2018) et ce durant toutes les phases des troubles (Kempton & McGuire, 2015; Sugranyes et al., 2021; H.-H. Tseng et al., 2016).



D'autres méthodes de mesures fiables, objectives et reproductibles telles que l'électrophysiologie sont également utilisées afin de mettre en évidence des biomarqueurs robustes associés aux troubles du spectre de la schizophrénie et aux situations à risque de psychose. Dès lors, nous proposons de répertorier les principales anomalies répertoriées en ERG et en EEG dans ces pathologies.

## **3.2.2. Anomalies fonctionnelles rétiniennes et corticales**

### **3.2.2.1. Anomalies ERG**

La rétine a l'avantage de posséder des propriétés anatomiques et fonctionnelles similaires à celles du cerveau, notamment au niveau de ses systèmes de neurotransmission (London et al., 2013). À titre d'exemple, la neurochimie de la rétine est connue pour être principalement dépendante du glutamate (Hildebrand & Fielder, 2011). De ce fait, les modifications associées à ce système peuvent se manifester dans les profils ERG des patients (Youssef et al., 2019), au même titre qu'un dysfonctionnement des systèmes dopaminergiques (Witkovsky, 2004), sérotoninergiques (Gastinger et al., 2006), noradrénergiques (N. N. Osborne, 1981) et GABAergiques (Lavoie et al., 2014). Ce postulat introduit la pertinence d'étudier la fonction rétinienne en ERG dans les troubles psychiatriques à des fins d'amélioration clinique et diagnostique chez les patients (Laprevote et al., 2015; Schwitzer, Leboyer, Laprevote, et al., 2022).

#### **a) Troubles psychotiques et troubles du spectre schizophrénique**

Concernant le fERG, la littérature mentionne une diminution d'amplitude de l'onde-b photopique et scotopique dans les troubles du spectre autistique (Constable et al., 2016; Realmuto et al., 1989). Dans le trouble dépressif majeur, les résultats mentionnent une réduction de l'amplitude de l'onde-a photopique, de l'onde-b

photopique et scotopique ainsi qu'une augmentation du temps implicite de l'onde a-photopique et de l'onde-b photopique (Fountoulakis, 2010; Gagné & Hébert, 2011; Hébert et al., 2017; Schwitzer, Le Cam, et al., 2022). Ces troubles partagent des mécanismes physiopathologiques communs avec les troubles du spectre de la schizophrénie (Bellivier et al., 2013; Smeland et al., 2020), incitant ainsi les auteurs à étudier la fonction rétinienne dans ces pathologies.

Les premières investigations en ERG dans les troubles du spectre de la schizophrénie remontent à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, notamment avec l'équipe (Gerbaldo et al., 1992) qui a répertorié une diminution de l'amplitude de l'onde-b photopique chez des patients atteints de troubles de type schizophrénique avec un antécédant d'exposition au soleil (Gerbaldo et al., 1992). À contrario, d'autres études n'ont pas mis en évidence de différences concernant l'activité des photorécepteurs chez ce même type de patients (Marmor et al., 1988).

Les études menées en ERG dans les troubles du spectre de la schizophrénie ont par la suite connu un essor au cours de ces vingt dernières années où de récents résultats soulignent une diminution des amplitudes de l'onde-a et de l'onde-b, tant en conditions photopiques que scotopiques (Demmin et al., 2018; Silverstein, Fradkin, et al., 2020). L'étude la plus marquante fût celle de (Hébert et al., 2015) qui a montré sur un large échantillon une diminution de l'amplitude de l'onde-a et de l'onde-b en conditions photopiques et scotopiques ainsi qu'une augmentation du temps implicite de l'onde-b en conditions photopiques chez 105 patients atteints de schizophrénie en comparaison à 150 contrôles sains (Hébert et al., 2015). Ces résultats ont été répliqués par cette équipe dans une récente étude menée en 2020 chez 150 patients atteints de schizophrénie et 151 patients atteints d'un trouble bipolaire comparativement à 200 contrôles sains (Hébert et al., 2020a). Plus récemment, notre équipe a répertorié une

diminution de l'amplitude de l'onde-a photopique, une diminution de l'onde-a et de l'onde-b scotopique ainsi qu'une diminution du temps implicite de l'onde-a photopique chez 29 patients atteints de schizophrénie comparés à 29 contrôles sains (Bernardin et al., 2019). Une diminution de l'amplitude de l'onde-a et de l'onde-b photopique et scotopique ainsi qu'une augmentation du temps implicite de l'onde-b photopique ont également été retrouvés par l'équipe de (Demmin et al., 2018; Demmin, Mote, et al., 2020). Enfin, notre équipe a répertorié une altération des ondes OP1, OP2 et OP3 dans la schizophrénie en comparaison à des contrôles sains (Bernardin et al., 2022).

L'aspect neurosensoriel de la rétine semble également être impacté dans les troubles du spectre schizophrénique. Avec l'onde PhNR en fERG, l'équipe de (Moghimi et al., 2020) a montré un dysfonctionnement des CGR dans la schizophrénie, reflété par une grande variabilité dans les réponses associées à cette onde chez les patients (Moghimi et al., 2020). L'onde PhNR représenterait ainsi un biomarqueur prometteur afin d'identifier les individus les plus à risque de transiter vers une psychose (Demmin et al., 2018; Friedel et al., 2022; Moghimi et al., 2020).

L'atteinte neurosensorielle a également été étudiée en PERG dans les pathologies psychiatriques où l'équipe de Bubl et ses collaborateurs ont trouvé des anomalies de gain de contraste dans le trouble dépressif majeur (Bubl et al., 2010, 2012) en plus d'une augmentation du bruit de fond rétinien corrélé avec la sévérité des symptômes du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (Bubl et al., 2018).

Curieusement, le fonctionnement des CGR en PERG reste très peu exploré dans les troubles du spectre de la schizophrénie. Notre équipe a néanmoins reporté une augmentation des temps implicites des ondes P50 et N95 en PERG chez des patients atteints de schizophrénie en comparaison à des témoins (Bernardin et al., 2020),

indirectement associée à des symptômes visuels tels que les hallucinations (Bernardin, Schwitzer, Angioi-Duprez, et al., 2021). Ce résultat illustre les prémises d'un lien entre les anomalies électrophysiologiques rétiniennes et certains symptômes psychiatriques tels que les symptômes négatifs, les idées suicidaires ou l'anhédonie (Demmin et al., 2018; Youssef et al., 2019).

Les principaux résultats de la littérature répertoriés en ERG dans les troubles du spectre de la schizophrénie sont synthétisés dans le Tableau 4.

**Tableau 4. Synthèse des résultats PERG et fERG répertoriés dans les troubles du spectre de la schizophrénie.** Les résultats indiquent les différences significatives obtenues pour les examens ERG chez les patients en comparaison aux contrôles. La significativité des résultats est  $\alpha < .05$ . AMP : amplitude ; TI : Temps Implicite ; PO : Potentiels Oscillatoires ; tend : tendance ; SZ : Schizophrénie ; CS : Contrôles Sains ; TDM : Trouble Dépressif Majeur.

Ondes / Auteurs	Onde-a photopique		Onde-a scotopique		Onde-b photopique		Onde-b scotopique		PO	PhNR/N72	N95/P50
	AMP	TI	AMP	TI	AMP	TI	AMP	TI	AMP	AMP	TI
<b>Marmor et al., 1988</b> N = 12 (SZ)									0		
<b>Gerbaldo et al., 1992</b> N = 9 (SZ) N = 13 (CS)					↓	0	0	0			
<b>Warner et al., 1999</b> N = 9 (SZ) N = 9 (CS)	↓		↓				↓				
<b>Balogh et al., 2008</b> N = 26 (SZ) N = 20 (CS)	↓	0			0						
<b>Hebert et al., 2015</b> N = 105 (SZ) N = 150 (CS)	↓		↓		↓	↑	↓				
<b>Demmin et al., 2018</b> N = 25 (SZ) N = 25 (CS)	↓	0	↓	0	↓	0	↓	0		↓	
<b>Bernardin et al., 2019</b> N = 29 (SZ) N = 29 (CS)	↓	↓	↓				↓				↑
<b>Hebert et al., 2019</b> N = 151 (SZ) N = 150 (TB) N = 200 (CS)	↓		↓		↓	↑	↓				
<b>Moghimi et al., 2020</b> N = 30 (SZ) N = 35 (CS)	↑ tend				↓ tend					↑	
<b>Demmin et al., 2020a</b> N = 15 (SZ) N = 15 (CS)	↓				↓						
<b>Demmin et al., 2020b</b> N=50 (25SZ / 25 TDM) N = 25 (CS)	↓ (SZ vs. CS)	↑ (TDM vs. SZ)	↓ (SZ vs. CS)		↓ (SZ vs. TDM+CS)	↑ (SZ vs. CS)	↓ (SZ vs. TDM+CS)				
<b>Bernardin et al., 2022</b> N = 29 (SZ) N = 29 (CS)									↓		

## b) Risques de vulnérabilité génétique et prodrome

Une revue de littérature rédigée par l'équipe de (Youssef et al., 2019) a répertorié les altérations ERG chez des populations de patients présentant un risque génétique où les principaux résultats ont mentionné une altération de l'onde-b en fERG (Youssef et al., 2019). En outre, l'équipe de (Hébert et al., 2010) a répertorié une diminution de l'amplitude de l'onde-b scotopique chez 29 descendants apparentés du premier degré souffrant de schizophrénie ou d'un trouble bipolaire selon les critères du DSM-IV en comparaison à 29 contrôles sains. D'une manière intéressante, cette altération était observée indépendamment du diagnostic des parents et serait présente tant chez les patients les plus jeunes que chez les plus âgés. Selon les auteurs, l'onde-b serait ainsi considérée comme un biomarqueur électrophysiologique précoce et spécifique du risque génétique de psychose (Hébert et al., 2010).

Avec un effectif plus large, l'équipe de (Maziade et al., 2018) a investigué l'activité électrique rétinienne de 84 enfants et adolescents âgés de 6 à 27 ans dont le risque génétique était défini par un apparenté atteint de schizophrénie ou d'un trouble bipolaire. Cet échantillon a été comparé avec les réponses électrophysiologiques rétiniennes obtenues chez 224 témoins appariés en âge et en sexe. À nouveau, les jeunes patients ont montré des déficits concernant l'onde-b dont une augmentation du temps implicite de l'onde-b des cônes, une diminution de l'amplitude de l'onde-b des bâtonnets ainsi qu'une augmentation du temps implicite de l'onde-b des bâtonnets. Ces résultats chez les enfants à risque génétique étaient similaires à ceux retrouvés chez les patients adultes souffrant de psychose chronique (Maziade et al., 2018).

Selon cette même idée, l'équipe de (Gagné et al., 2020) a récemment montré une augmentation du temps implicite de l'onde-b photopique, une diminution de l'amplitude de l'onde-b scotopique ainsi qu'une augmentation du temps implicite de l'onde-b

scotopique chez 99 patients présentant un risque génétique de schizophrénie, d'un trouble bipolaire ou d'un trouble de l'humeur en comparaison à 223 contrôles sains. Plus encore, l'augmentation du temps implicite de l'onde-b scotopique et la diminution de l'amplitude de l'onde-b scotopique étaient présentes chez les patients avec un âge inférieur à 17 ans en comparaison aux contrôles sains. Les patients avec un âge supérieur à 17 ans n'ont quant à eux pas montré de différences avec les témoins. À l'instar de (Maziade et al., 2018), ces anomalies fERG pourraient être considérées comme des endophénotypes du risque psychotique (Gagné et al., 2020).

Il est intéressant de noter que des études ont investigué le lien entre le déclin des fonctions cognitives et l'altération des paramètres fERG chez des populations à risque génétique de psychose. Récemment, l'équipe de (P. Peredo et al., 2020) a investigué les réponses en fERG chez 107 jeunes patients dont au moins un des parents avait un diagnostic de schizophrénie ou d'un trouble bipolaire comparés à 203 contrôles. Les enfants à risque génétique présentaient deux profils fERG distincts : un dit de « contrôle » et un autre dit « altéré ». Le profil altéré a montré une diminution de l'amplitude de l'onde-b scotopique, une augmentation du temps implicite de l'onde-b photopique et un risque plus élevé d'altération de la cognition (P. Peredo et al., 2020).

Similairement, l'équipe de (Maziade et al., 2022) a noté chez des patients ayant au moins un parent affecté par une schizophrénie, un trouble bipolaire ou un trouble dépressif, que l'augmentation du temps implicite de l'onde-b des cônes était négativement corrélée au QI global et au fonctionnement social indexé par le *Global Assessment Functioning* (GAF)(Maziade et al., 2022). Ces anomalies seraient par la suite retrouvées à l'âge adulte après la transition psychotique (Paccalet et al., 2016). Les auteurs ont également trouvé des diminutions concernant l'amplitude de l'onde-b mixte photopique et scotopique chez les patients (Maziade et al., 2022).

Concernant le prodrome, seulement une étude menée par notre équipe a investigué le fERG chez un patient présentant un ECHR-P évalué selon les critères COPER à la SPI-A et non-médicamenté au moment des mesures (Bernardin et al., 2020). Nous avons répertorié chez cet individu une augmentation du temps implicite de l'onde-b en conditions scotopiques d'environ 3 ms comparativement à un groupe de 29 contrôles sains. Cette augmentation était située à un niveau intermédiaire entre un groupe de patients atteints de schizophrénie sans antécédents d'hallucinations visuelles (HV) et un groupe de patients avec antécédents d'HV. L'échelle SPI-A a également révélé des perturbations visuelles et auditives extrêmes et quotidiennes (Bernardin et al., 2020). Ce résultat permet d'étayer l'hypothèse d'un dysfonctionnement des bâtonnets comme marqueur de la vulnérabilité psychotique qui a auparavant été énoncé chez des patients atteints de schizophrénie (Hébert et al., 2015; Warner et al., 1999), chez des patients avec un apparenté du premier degré souffrant de schizophrénie (Hébert et al., 2010) et dans le cas présent chez un patient présentant un ECHR-P.

Les résultats mentionnés dans la littérature en fERG et PERG chez les populations présentant un risque génétique de psychose ou en situation de prodrome sont répertoriés dans le Tableau 5.



**Tableau 5. Synthèse des résultats fERG chez les populations à risque génétique de psychose et dans le prodrome.** Les résultats indiquent les différences obtenues pour les examens fERG chez les patients en comparaison aux contrôles. La significativité des résultats est  $\alpha < .05$ . AMP : amplitude ; TI : Temps Implicite ; HR : patients présentant un haut risque de psychose ; CS : Contrôles Sains ; ECHR-P : État Clinique à Haut Risque de Psychose.

Ondes / Auteurs	Onde-b photopique		Onde-b scotopique	
	AMP	TI	AMP	TI
<b>Hébert et al., 2010</b> <i>N = 29 (HR)</i> <i>N = 29 (CS)</i>			↓	
<b>Maziade et al., 2018</b> <i>N = 84 (HR)</i> <i>N = 224 (CS)</i>		↑	↓	↑
<b>Gagné et al., 2020</b> <i>N = 99 (HR)</i> <i>N = 223 (CS)</i>		↑	↓	↑
<b>Peredo et al., 2020</b> <i>N = 107 (HR)</i> <i>N = 203 (CS)</i>		↑	↓	
<b>Bernardin et al., 2020</b> <i>N = 1 (ECHR-P)</i>				↑
<b>Maziade et al., 2022</b> <i>N = 99 (HR)</i>	↓	↑	↓	

### c) Situations à risque de psychose : l'usage régulier de cannabis

Comme énoncé dans le chapitre 1, des facteurs environnementaux tels que des substances psychoactives peuvent exercer une influence sur l'augmentation du risque de psychose. Parmi elles, nous retrouvons la cocaïne (M. Roy et al., 1997), l'alcool (J. T. Kim et al., 2016) et plus particulièrement le cannabis dont l'un des composants principaux est le  $\Delta 9$ -Tetra-HydroCannabinol ( $\Delta 9$ THC) (Bossong & Niesink, 2010). D'un point de vue physiologique, le système endocannabinoïde est présent au niveau rétinien, notamment avec ses récepteurs CB1R et CB2R ainsi que ses ligands (Bouskila et al., 2016). Dès lors, les cannabinoïdes exogènes ont un effet direct sur la rétine et sur la fonction de l'épithélium pigmentaire rétinien (Zobor et al., 2015). Une étude menée chez les rongeurs a par ailleurs souligné de nombreux dommages rétiniens après administration de THC, dont une perte fonctionnelle ainsi qu'une

augmentation de l'apoptose des photorécepteurs, induisant ainsi des réponses inflammatoires et un stress oxydatif (Z. Zhang et al., 2020). Étant donné sa facilité d'accès et de mesure, la rétine se révèle donc être un important site d'investigation en ERG afin d'étudier les anomalies de neurotransmission chez les usagers réguliers de cannabis (Laprevote et al., 2015; Schwitzer, Schwan, et al., 2015).

À l'aide de mesures électrophysiologiques, les premiers résultats menés chez les usagers de cannabis en fERG ont montré une forte diminution, et ce jusqu'à 48%, de l'amplitude de l'onde-a 30 minutes après avoir inhalé la substance. Ces résultats ont été obtenus pour toutes les réponses en conditions scotopiques et étaient reproductibles après deux séries de mesures consécutives (Schwitzer et al., 2016). La littérature mentionne également d'autres anomalies obtenues en fERG chez les usagers réguliers de cannabis dont une augmentation du temps implicite de l'onde-b de l'examen LA3.0 fERG (Schwitzer et al., 2018), une augmentation du temps implicite de l'onde-a et de l'onde-b en conditions scotopiques et photopiques (Masson, 2014), des réponses rétinienne retardées de la rétine centrale à la rétine périphérique suggérant des potentielles altérations de la vision précise et des couleurs (Schwitzer, Henrion, et al., 2019), des anomalies concernant le fonctionnement de la voie ON/OFF notamment avec une augmentation du temps implicite de l'onde-b (Schwitzer et al., 2021), ainsi que des diminutions d'amplitude des potentiels oscillatoires dont OP2 et OP3 (Polli et al., 2020).

Concernant le PERG, notre équipe a également reporté une augmentation du temps implicite de l'onde N95 en PERG chez les usagers réguliers de cannabis en comparaison à un groupe de contrôles sains. Ce résultat témoigne ainsi d'une atteinte des CGR et d'un retard dans la transmission visuelle de l'information chez ces patients (Schwitzer, Schwan, Albuisson, et al., 2017; Schwitzer et al., 2018).

Ces résultats obtenus chez les usagers réguliers de cannabis permettent de fournir des biomarqueurs supplémentaires quant à la physiopathologie de la dépendance à la substance et sur la vulnérabilité psychotique à un âge plus avancé. En effet, il existerait des déficits rétiniens similaires entre les consommateurs réguliers de cannabis et les patients atteints de schizophrénie (Youssef et al., 2019). À cette fin, l'électrophysiologie rétinienne permettrait d'améliorer l'aide à la décision clinique, la classification diagnostique et la prise en charge des patients grâce aux anomalies ERG répertoriées dans différents types de troubles (Schwitzer, Leboyer, Laprévotte, et al., 2022).

Étant donné la continuité des voies visuelles, nous proposons dans le paragraphe suivant de nous intéresser aux anomalies visuelles corticales répertoriées en électrophysiologie dans la littérature chez les populations de patients présentant un risque de psychose. Nous nous attarderons sur les résultats prenant part à l'altération des premières aires visuelles corticales et notamment le CVP dans ces troubles.

### 3.2.2.2. Anomalies du Cortex Visuel Primaire (CVP)

#### a) Troubles psychotiques et troubles du spectre schizophrénique

##### ➤ **Stimulations visuelles de bas niveau**

La littérature reporte de nombreux déficits portant sur des composantes intégratives comme les ondes P300 ou N170 qui font dès lors partie des endophénotypes biologiques les plus répertoriés en EEG dans les psychoses (Bentin & Deouell, 2000; Campanella et al., 2006; Cermolacce et al., 2011) et dans le prodrome (Hamilton et al., 2019; S. Y. Lee et al., 2010; Oribe et al., 2013). Néanmoins, des études mettent en lumière un potentiel déficit dès les premières étapes du traitement de l'information visuelle au niveau cortical dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les phases précoces de psychose (Earls et al., 2016; Haenschel et al., 2007).

En l'occurrence, la littérature mentionne des altérations au regard de l'onde P100 en réponse à des stimulations visuelles de bas niveau dans la schizophrénie et le trouble schizo-affectif. Plus précisément, ces altérations étaient mentionnées lors de la présentation de damiers alternants en PEEG (Babhulkar et al., 2017; Contreras et al., 1990; González-Hernández et al., 2014; Lalor et al., 2012), lors de stimuli présentés à différents niveaux de contraste ou de chromaticité (I. Schechter et al., 2005; Yeap et al., 2008) et lors de stimulations composées d'objets ou d'images à des niveaux plus ou moins fragmentés (Doniger et al., 2002; Foxe et al., 2001). L'altération de la composante P100 était notamment présente dans les zones pariéto-occipitales du CVP (Foxe et al. 2001), témoignant ainsi d'un dysfonctionnement du traitement d'entrée du signal visuel au niveau cortical dans ces troubles (Doniger et al. 2002). De plus, la gravité des symptômes positifs semble être liée aux dysfonctionnements des zones corticales dans lesquelles l'onde P100 est générée (González-Hernández et al., 2014). Ces anomalies ne seraient pas liées à l'âge, à la durée de la maladie ou au traitement, faisant ainsi de l'onde P100 un endophénotype pertinent pour le risque psychotique (Babhulkar et al., 2017; Yeap et al., 2006).

Plus précisément concernant la schizophrénie, la diminution de l'onde P100 dans les zones pariétales et occipitales du cortex chez les patients suggérerait un déficit plus important vis-à-vis des structures du flux visuel dorsal, en comparaison au flux visuel ventral qui semble relativement préservé (González-Hernández et al., 2014). En l'occurrence, la littérature mentionne un déficit de l'onde P100 lors de la présentation de stimulations visuelles à bas niveau de contraste chez les patients en comparaison à des contrôles sains (Doniger et al., 2002; Foxe et al., 2001). Les auteurs ont ainsi émis l'hypothèse que la schizophrénie serait marquée par un déficit préférentiellement porté sur la voie visuelle magnocellulaire (Butler et al., 2001; Knebel et al., 2011).

L'hypothèse d'un déficit associé à la voie visuelle magnocellulaire, réputée plus fragile et plus sensible aux troubles neurodéveloppementaux que la voie parvocellulaire, a fait l'objet de nombreux travaux dans les troubles du spectre de la schizophrénie au cours de ces dernières décennies. De même, la spécificité magnocellulaire ainsi que le niveau exact de l'altération corticale et sous-corticale ont été discutés au regard de cette conjecture (Skottun, 2013; Skottun & Skoyles, 2007). Dès lors, l'hypothèse d'un déficit visuel magnocellulaire dans ces troubles est à la base de recherches comportementales et neuropsychologiques comprenant des tâches visuelles de *Backward Masking* (Chieffi, 2019; I. Schechter et al., 2003; Tolhurst, 1973), de perception des contrastes et de vision spatiale (Kéri, Kelemen, et al., 2005; Kiss et al., 2010) ou de *Motion perception* (Cadenhead et al., 1998; Y. Chen et al., 2004). Ce postulat a également incité d'autres auteurs à utiliser des stimulations visuelles qui pourraient préférentiellement impliquer l'activation des voies visuelles magnocellulaires et parvocellulaires, notamment avec les réseaux de FS (Derrington & Lennie, 1984).

En conséquence, l'équipe de (Butler et al., 2007) a reporté une altération de l'onde P100 obtenue lors de la présentation de réseaux présentés à BFS chez des patients atteints de schizophrénie comparativement à des contrôles sains. À contrario, l'onde P100 obtenue en réponse aux réseaux présentés à HFS était quant à elle intacte chez ces patients (Butler et al., 2007). Cette équipe a confirmé ces résultats avec l'utilisation conjointe de l'IRMf et de l'EEG en montrant que la diminution de l'onde P100 allait dans le même sens qu'une diminution de l'activation du cortex visuel sensoriel en IRMf lors du traitement des BFS. Plus intéressant, le traitement des HFS était quant à lui de nouveau intact (Martínez et al., 2008; Martínez, Revheim, et al., 2012). Les auteurs ont ainsi conclu que le traitement associé à la voie visuelle magnocellulaire, qui est sensible aux informations de faible luminance et de bas contraste telles que les BFS (Derrington

& Lennie, 1984; R. B. Tootell, Silverman, et al., 1988), serait davantage altéré en comparaison au traitement associé à la voie visuelle parvocellulaire qui semblerait être relativement préservé dans la schizophrénie (Martínez, Hillyard, et al., 2012). En somme, ces résultats indiquent des anomalies perceptuelles au regard du traitement des BFS et un potentiel dysfonctionnement magnocellulaire dans la schizophrénie et chez les patients ayant expérimenté un PEP. Ces résultats ont par ailleurs été soulignés avec des études comportementales (Butler et al., 2005; Coleman et al., 2009; Kéri, Kiss, et al., 2005; Kiss et al., 2010; O'Donnell et al., 2002; I. Schechter et al., 2003) et avec des études utilisant des visages filtrés avec différentes gammes de FS (Obayashi et al. 2009, Kim et al. 2015, Lee et al. 2016).

#### ➤ **Anomalies du CVP avec des stimulations flashes**

Curieusement, peu d'études à ce jour se sont intéressées au fEEG dans les troubles du spectre de la schizophrénie. La majorité d'entre elles remontent à la fin des années 1980 avec une méthodologie obsolète et une appellation des ondes qui différait des standards actuels (McCulloch et al., 2019). Cette dimension sous-investiguée reste néanmoins prometteuse car la stimulation flash a l'avantage d'être simple et de refléter l'activité des aires visuelles primaires sans la prise en compte de facteurs attentionnels ou confondants chez les patients.

Pour rappel, la stimulation flash induit la genèse de 6 PEV principaux au niveau cortical que sont les ondes N1, P1, N2, P2, N3 et P3 en fEEG au niveau du cortex occipital (Rigaudière, 2010). Dès lors, nous nous sommes intéressés aux principaux résultats de la littérature concernant ces ondes chez les patients atteints de schizophrénie ou de symptômes de type schizophrénique.

Concernant l'onde N1 fEEG, la littérature reporte des retards de latence chez les patients en comparaison aux contrôles sains (Van Sweden et al., 1997, 1998).

Concernant l'onde P1 fEEG, les études mentionnent une diminution d'amplitude chez les patients comparativement aux témoins (Mukundan, 1986; Ochi, 1996; Shagass et al., 1977; Vasconetto et al., 1971). Les résultats semblent controversés depuis que d'autres études ont reporté une augmentation d'amplitude chez les patients (Shagass & Schwartz, 1965; Van Sweden et al., 1998). Quelques études font part d'une augmentation de latence (Connolly et al., 1983) ou d'une diminution de latence (Shagass & Schwartz, 1965). Une étude menée par (Katsanis et al., 1996) n'a reporté aucune différence concernant l'amplitude et la latence de l'onde P1 fEEG chez les patients et leurs apparentés comparés aux contrôles (Katsanis et al., 1996).

Concernant l'onde N2 fEEG, la littérature fait part d'une augmentation d'amplitude chez les patients (Connolly et al., 1983; Ishikawa, 1968; Shagass et al., 1965; Shagass & Schwartz, 1965). Une diminution d'amplitude a également été retrouvée chez les patients en comparaison aux contrôles (Connolly et al., 1983; Heninger & Speck, 1966; Ishikawa, 1968; Landau et al., 1975; Speck et al., 1966; Vasconetto et al., 1971). Concernant la latence de l'onde N2 fEEG, la plupart des études s'accordent sur une augmentation de latence chez les patients (Connolly et al., 1983; Shagass et al., 1965; Shagass & Schwartz, 1965), contrairement à seulement une étude qui a montré une diminution de latence chez des jeunes hommes présentant des symptômes psychotiques âgés entre 5 et 15 ans (Saletu et al., 1975). Une fois encore, l'équipe de (Katsanis et al., 1996) n'a pas trouvé de différence entre les groupes concernant l'amplitude ou la latence de l'onde N2 fEEG (Katsanis et al., 1996).

Concernant l'onde P2 fEEG, les résultats semblent controversés depuis qu'une augmentation de l'amplitude (Shagass et al., 1965), ainsi qu'une diminution de l'amplitude (Saletu et al., 1975; Van Sweden et al., 1998; Vasconetto et al., 1971), ou une absence de différence (Katsanis et al., 1996; Landau et al., 1975) ont été répertoriés chez les patients comparés aux contrôles. Inversement un retard de latence (Schwarzkopf et al., 1988; Van Sweden et al., 1997; Wright et al., 1986) et une diminution de latence ont été retrouvés chez les patients (Saletu et al., 1975).

Concernant l'onde N3 fEEG, la littérature reporte une diminution d'amplitude (Saletu et al., 1975; Van Sweden et al., 1998) ainsi qu'une augmentation d'amplitude (Vasconetto et al., 1971) chez les patients comparés aux contrôles. Inversement, la littérature mentionne également une diminution de latence (Vasconetto et al., 1971) ainsi qu'une augmentation de latence (Levit et al., 1973; Schwarzkopf et al., 1988; Van Sweden et al., 1998) chez les patients comparativement aux témoins.

Concernant l'onde P3 fEEG, les études ont montré une diminution d'amplitude (Levit et al., 1973; Rappaport et al., 1975) ainsi qu'un retard de latence (Van Sweden et al., 1997) chez les patients comparés aux contrôles.

Les principaux résultats fEEG dans la littérature concernant les troubles du spectre schizophrénique sont synthétisés dans le Tableau 6.



**Tableau 6. Synthèse des résultats fEEG répertoriés dans les troubles du spectre de la schizophrénie.** Les résultats indiquent les différences obtenues pour les examens fERG chez les patients en comparaison aux contrôles. La significativité des résultats est  $\alpha < .05$ . Amp. = Amplitude ; Lat. = Latence ; n.s. = non-significatif ; An = Anormal ; \* = Hémisphère Gauche ; \*\* = Hémisphère Droit ; ° = pre-drug (pas de prise de traitement médicamenteux au cours des 3 derniers mois) ; °° = on-drug (sous traitement médicamenteux au moment des mesures : phénothiazines et autres) ; + = significatif pour les antécédents familiaux de psychose.

Authors/waves	N1		P1		N2		P2		N3		P3
	Lat.	Amp.	Lat.	Amp.	Lat.	Amp.	Lat.	Amp.	Lat.	Amp.	Lat.
Shagass et Schwartz 1965		↑	↓	↑	↑						
Shagass et al. 1965				↑	↑	↑					
Speck et al. 1966				↓							
Heninger et Speck. 1966				↓							
Ishikawa et al. 1968				↓ ° ↑ °°							
Vasconetto et al. 1971		↓		↓		↓		↑	↓		
Levit et al. 1973									↑	↓	
Saletu et al. 1975					↓	↓	↓*	↓*			
Rappaport et al. 1975										↓	
Landau et al. 1975				↓		n.s.					
Shagass et al. 1977		↓									
Connolly et al. 1983			↑	↓* ↑**	↑						
Mukundan et al. 1986		↓									
Wright et al. 1986							↑				
Schwarzkopf et al. 1988							↑ (+)		↑ (+)		
Ochi et al. 1996		↓									
Katsanis et al. 1996		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Van Sweden et al. 1997	↑	An				An	↑				↑
Van Sweden et al. 1998	↑	↑				↓		↓	↑		

### b) Risques de vulnérabilité génétique et prodrome

À ce jour, le fEEG ne semble pas avoir été investigué chez les patients présentant une vulnérabilité génétique ou un ECHR-P. Néanmoins, ces populations seraient caractérisées par des marqueurs visuels connus en EEG, notamment ceux associés à l'activité des premières aires visuelles corticales dont le CVP.

Chez les patients présentant un risque de vulnérabilité génétique, des déficits visuels précoces ont été répertoriés lors de tâches visuelles de bas niveau présentées à différents niveaux de contraste. Pour exemple, une diminution de l'amplitude de l'onde P100 a été répertoriée en EEG chez des patients atteints de schizophrénie avec

un apparenté au premier degré non affecté cliniquement (Yeap et al., 2006). Ce résultat est cohérent avec la diminution d'amplitude P100 chez les individus présentant des variations portées sur la portion du chromosome 22q11 qui est impliqué dans l'augmentation du risque de psychose (Biria et al., 2018). Ce résultat n'a toutefois pas été retrouvé par les équipes de (Yang et al., 2017) chez des frères et sœurs de patients souffrant de schizophrénie lors d'une tâche de reconnaissance des visages. Toutefois, les auteurs ont répertorié des augmentations d'amplitude de l'onde P100 chez les patients qui ont ensuite transité vers un PEP (Yang et al., 2017).

Concernant les patients présentant un ECHR-P, des anomalies portant sur l'onde P100 ont été répertoriées lors de tâches visuelles impliquant la reconnaissance des visages (Wölwer et al., 2012). Il est intéressant de noter que ces résultats sont cohérents avec ceux d'une récente étude menée par (Jacob et al., 2021) dans cette population. En l'occurrence, les auteurs ont montré des modifications pré- et post-stimulus de PEV recueillis sur des électrodes occipitales s'étendant entre 126 ms et 223 ms chez les patients. Ces modifications étaient présentes chez les individus qui ont transité en comparaison aux non-transités et aux contrôles (Jacob et al., 2021).

Chez des patients avec un profil de type schizotypique, l'équipe de (Koychev et al., 2010) a répertorié des diminutions d'amplitude de l'onde P100 en EEG lors d'une tâche de discrimination visuelle impliquant la mémoire de travail (Koychev et al., 2010). Des résultats similaires ont été retrouvés par l'équipe de (Gong et al., 2019) lors d'une tâche visant à étudier le traitement des expressions faciales chez de jeunes adultes avec des niveaux élevés de schizotypie négative et dont les symptômes se rapprochaient d'une schizophrénie (Gong et al., 2019). Enfin, l'équipe de (Hou et al., 2024) a récemment reporté une diminution d'amplitude de la composante visuelle

attentionnelle N2 chez des patients présentant un syndrome de risque psychotique en comparaison à des contrôles sains (Hou et al., 2024).

L'atteinte de l'onde P100 au niveau cortical reste discutable chez les patients ayant des symptômes psychotiques depuis que certaines études n'ont pas noté d'altérations concernant cette onde (Oribe et al., 2013; K. J. Osborne et al., 2021). De plus, les individus ayant un ECHR-P et les patients avec un épisode psychotique récent seraient davantage marqués par des altérations portées sur des composantes plus intégratives telles que les ondes N170 (Wölwer et al., 2012; T. Zhang et al., 2022) ou des composantes impliquées dans l'attention visuo-spatiale telles que la N2pc (Sklar et al., 2020). Ces résultats témoigneraient d'un déficit dans l'intégration du traitement contextuel et de l'attention visuelle chez ces populations (T. Zhang et al., 2022).

Si nous nous intéressons aux études portant sur l'atteinte de PEV intégratifs, l'équipe de (Hamilton et al., 2019) a répertorié une diminution de l'amplitude de l'onde P300 visuelle chez des patients présentant un syndrome de risque de psychose évalué selon les critères à la SIPS (Hamilton et al., 2019). Ce même résultat a été retrouvé par les équipes de (Oribe et al., 2013, 2020) et l'équipe de (S. Y. Lee et al., 2010) chez des sujets présentant un ECHR-P évalués selon les critères SIPS-SOPS et présentant une symptomatologie de type SPA, BLIPS ou RGD. La littérature fait également état d'une augmentation de latence de l'onde P300 visuelle chez ces patients (Oribe et al., 2013, 2020).

La composante P300 serait ainsi considérée comme un marqueur endophénotypique pertinent afin de prédire le risque de conversion vers la psychose durant le prodrome (Hamilton et al., 2019), pour évaluer le risque génétique de schizophrénie (Kidogami et al., 1991) ou pour refléter l'altération physiopathologique sous-jacente à ces états psychotiques (K. J. Osborne et al., 2021).

Pour conclure, des études supplémentaires concernant le traitement d'entrée du signal visuel en EEG se doivent d'être davantage investiguées chez les patients en phase précoce de psychose. Ces recherches devraient notamment se focaliser sur le recueil des composantes électrophysiologiques précoces en EEG qui témoignent de l'activité des aires visuelles corticales primaires et en particulier du CVP. D'une part, ce sujet mérite d'être approfondi en raison des faibles données présentes dans la littérature et de l'utilité des biomarqueurs électrophysiologiques en psychiatrie (Schwitzer, Leboyer, Laprévote, et al., 2022). D'autre part, ces investigations permettraient de faire le lien avec les récents résultats rétinien survenant en amont des déficits visuels corticaux dans ces populations (Bernardin, 2019). Reste que, ces anomalies visuelles présentes chez les patients peuvent être causées par de nombreux processus que nous proposons d'aborder dans le paragraphe suivant.

### **3.2.3. Étiologie des anomalies visuelles**

D'un point de vue physiologique, le système visuel est dérivé du neurectoderme où les premières structures migrent vers la position orbitale à la fin de la quatrième semaine de gestation chez les vertébrés (Harada et al., 2007). De ce fait, des anomalies dans le développement des structures visuelles comme des défauts de migration, de différenciation et de spécialisation pourraient survenir dès le plus jeune âge et corroborer à l'apparition des anomalies visuelles décrites dans les troubles du spectre de la schizophrénie (Fatemi & Folsom, 2009; Rapoport et al., 2012). Ces anomalies visuelles seraient étayées par l'action de facteurs génétiques et

environnementaux précédemment énoncés dans les modèles de vulnérabilités à la psychose (Gagné et al., 2015; Silverstein & Keane, 2011a).

En outre, des facteurs neurotrophiques peuvent engendrer des modifications neurodéveloppementales à l'origine des troubles visuels (Uhlhaas et al., 2006; Wu & Maple, 1998). À titre d'exemple, un dérèglement du taux de facteurs de croissance neurotrophiques tels que l'acide rétinoïque pourrait avoir un impact dans la structuration du système visuel au niveau rétinien et cortical (Goodman, 1998; Stevens et al., 2011; Valipour et al., 2014; Wagner et al., 2006). Et pour cause, l'acide rétinoïque intervient au niveau de la transmission des informations du mésoderme au neurectoderme lors de la gastrulation, dans la transdifférenciation des bâtonnets au niveau rétinien et dans la régénération du photo-pigment lors de la phototransduction. L'acide rétinoïque intervient également dans la régulation de facteurs de croissance tels que le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) responsable de la vascularisation rétinienne et de la genèse du développement crânio-facial et oculaire (Goodman, 1998; L. Wang et al., 2014; Williams & Bohnsack, 2019).

Similairement, des dysrégulations biochimiques portées sur les voies glutamatergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques auraient un impact dans la genèse des troubles visuels. Concernant le glutamate, un excès de ce neurotransmetteur occasionnerait une cytotoxicité vis-à-vis des photorécepteurs rétiniens (Copenhagen & Jahr, 1989; Hartwick et al., 2008) et au niveau des voies méso-corticales et mésolimbiques (Moghaddam & Javitt, 2012). Concernant la dopamine, des anomalies portées sur la signalisation dopaminergique peuvent engendrer des dysfonctionnements visuels dans les troubles du spectre de la schizophrénie comme une perte de la vision spatiale et de la sensibilité temporelle (Adámek et al., 2022; Brandies & Yehuda, 2008). Ce point est d'autant plus important

que la dopamine fait partie des neurotransmetteurs les plus présents au niveau rétinien et au niveau cortical avec la voie mésolimbique (Gracitelli et al., 2015; Gründer & Cumming, 2016; Qian & Ripps, 2001). Concernant la sérotonine, des anomalies dans la neurotransmission sérotoninergique pourraient être responsables de symptômes visuels tels que des hallucinations dans les psychoses (Geyer & Vollenweider, 2008).

Enfin, des études récentes mentionneraient un dysfonctionnement du filtrage thalamique au niveau thalamo-cortical qui engendrerait la survenue de nombreuses anomalies visuelles décrites dans les psychoses et notamment la schizophrénie (Avram et al., 2021). Cette hypothèse a été appuyée en imagerie avec une altération de la connectivité thalamo-corticale qui serait modulée par des anomalies portées sur les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques chez les patients (Carlsson et al., 1999; Ferri et al., 2018; Woodward et al., 2012). Ces altérations thalamo-corticales ont également été répertoriées chez les patients qui ont transité vers un PEP (Ramsay, 2019; Woodward & Heckers, 2016) et chez les patients présentant un ECHR-P qui ont ensuite transité vers une psychose (Anticevic et al., 2015; Cao et al., 2018).

L'ensemble de ces anomalies visuelles répertoriées dans les troubles du spectre de la schizophrénie nous amènent à nous intéresser à de nouvelles perspectives de recherche concernant le rôle des biomarqueurs électrophysiologiques visuels en clinique. Dès lors, nous proposons d'aborder ce sujet dans une seconde section scientifique en énumérant les études ERG et EEG rédigées dans le cadre de ce travail de thèse dans diverses pathologies, notamment au regard des troubles psychiatriques, neuropsychiatriques et des situations à risque de psychose avec l'usage régulier de cannabis et les phases précoces de psychose.

## **SECTION II. ÉTUDES SCIENTIFIQUES**





## Chapitre 4. Rôle des indicateurs ERG-EEG dans les troubles neuropsychiatriques

Cette partie de la thèse est disponible en Annexe 1 et a été publiée dans la revue :

*Frontiers in Psychiatry (Neuroimaging section)*

**Remy I** & Tursini K, Le Cam S, Louis-Dorr V, Malka-Mahieu H, Schwan R, Gross G, Laprèvote V, Schwitzer T. « *Subsequent and simultaneous electrophysiological investigation of the retina and the visual cortex in neurodegenerative and psychiatric diseases : what are the forecasts for the medicine of tomorrow ?* » *Front Psychiatry*. 2023 Jun 2 ;14 : 1167654. DOI : 10.3389/fpsyt.2023.1167654 ; PMID : 37333926 ; PMCID : PMC10272854

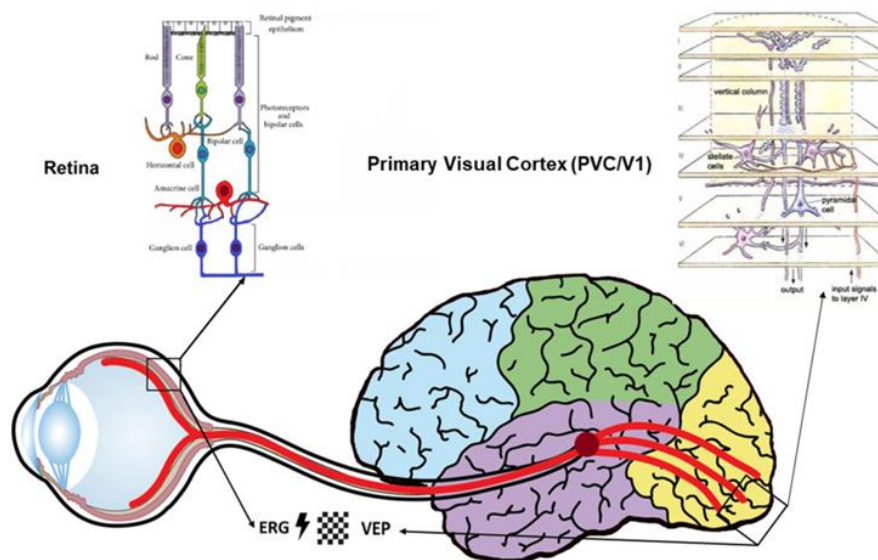
### 4.1. Introduction

Nous avons précédemment répertorié les principaux indicateurs du traitement d'entrée du système visuel en ERG et en EEG dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les situations à risque de psychose. Or, les maladies neurologiques présentent des similarités avec les maladies psychiatriques au niveau de leurs dysfonctionnements dans la neurotransmission, de l'inflammation, de l'auto-immunité et de la neurodégénérescence (Schwitzer, Leboyer, Laprèvote, et al., 2022). Il y aurait ainsi une transition fréquente des pathologies psychiatriques vers les pathologies neurodégénératives. De plus, l'hypothèse physiopathologique de la neurodégénérescence reste du domaine de la psychiatrie dans le sens où les symptômes psychiatriques font partie du tableau clinique des troubles neurodégénératifs. C'est pourquoi, répertorier les anomalies ERG et EEG dans les maladies neurologiques permettrait d'améliorer notre compréhension sur les mécanismes physiopathologiques associés à ces troubles tout en permettant de répertorier des biomarqueurs pertinents en recherche.

### 4.1.1. Intérêt des ondes N95/P100 pour l'étude des CGR/CVP

La rétine et le cerveau partagent une origine neurodéveloppementale similaire où les deux structures sont dérivées du diencephale au cours de la période embryonnaire (Hoon et al., 2014). La rétine et le cortex visuel sont également caractérisés par des propriétés anatomiques communes car les deux relais visuels sont reliés entre eux via le nerf optique (Famiglietti & Kolb, 1976). Dès lors, la rétine et le cerveau partagent les mêmes catégories de neurotransmetteurs tels que le glutamate, la dopamine, la sérotonine et le GABA (Wässle, 2004). D'une manière intéressante, les processus physiopathologiques présents au niveau du cerveau en termes d'anomalies de neurotransmission, de neuro-inflammation et de neurodégénérescence peuvent également survenir au niveau de la rétine dans les pathologies neurodégénératives et psychiatriques (London et al., 2013). À la vue de ces similarités, la rétine et le cortex visuel détiennent donc un lien anatomo-fonctionnel qui peut être investigué avec des mesures électrophysiologiques (Hoon et al., 2014).

Bien qu'il existe des indicateurs pertinents répertoriés en ERG, il est intéressant de noter que les CGR représentent le dernier étage rétinien qui font le lien avec les structures visuelles subséquentes. Leur intérêt réside également dans le fait qu'elles véhiculent l'information sous la forme de potentiels d'actions jusqu'au thalamus visuel et qu'elles peuvent donc être étudiées grâce au PERG avec l'activité associée à l'onde N95 (Froehlich & Kaufman, 1993). La littérature insiste également sur la pertinence de comparer l'activité des CGR avec l'activité des premières aires visuelles corticales dont le CVP. Par extension avec la rétine, l'onde P100 du CVP en EEG fait ainsi le lien fonctionnel avec l'onde N95 des CGR en PERG (Hubel & Wiesel, 1977) (Figure 28).



**Figure 28. Représentation schématique du traitement d'entrée du signal visuel, tirée de (Remy, Tursini, et al., 2023).** La figure met en évidence la continuité entre la rétine et le cerveau et la faisabilité de l'exploration fonctionnelle grâce à des mesures électrophysiologiques (ERG et PEV en EEG). Ces deux systèmes peuvent être étudiés simultanément avec les mêmes types de stimulations visuelles (damiers alternants noirs et blancs ou flashes). Les similitudes structurelles et fonctionnelles entre la rétine et le cortex visuel encouragent la recherche d'indicateurs visuels électrophysiologiques qui pourraient dès lors être utilisés comme des biomarqueurs diagnostiques pertinents dans les troubles psychiatriques et neuropsychiatriques.

Les dysfonctionnements visuels seraient considérés comme l'un des premiers symptômes des maladies neurodégénératives et psychiatriques (Bernardin, 2019; Leruez et al., 2012). De plus, il existerait de nombreux dysfonctionnements électrophysiologiques au niveau rétinien et cortical dans ces pathologies, notamment avec des altérations portées sur les ondes N95 en PERG et P100 en EEG (Bernardin et al., 2019; Butler et al., 2007; Knebel et al., 2011; Yeap et al., 2009) au même titre que dans la maladie de Huntington ou d'Alzheimer (Kirby et al., 2010; Leruez et al., 2012; Parisi et al., 2001; Pearl et al., 2017). Les investigations électrophysiologiques de la rétine et du cortex visuel, respectivement avec les ondes N95 et P100, pourraient ainsi représenter des outils de recherche pertinents afin d'améliorer la physiopathologie des troubles. Ces marqueurs énonceraient une continuité entre les anomalies rétiniennes et corticales grâce aux mesures ERG-EEG couplées et découplées.

### 4.1.2. Intérêt des mesures ERG-EEG couplées/découplées

## 4.2. Matériels & Méthodes

Afin d'investiguer en profondeur la littérature portant sur les indicateurs électrophysiologiques visuels rétiniens (ERG) et corticaux (EEG) d'une manière couplée ou découplée dans les troubles neuropsychiatriques et neurodégénératifs, une recherche d'articles pertinents a été effectuée dans les bases de données Pubmed et Google Scholar en utilisant les mots clés suivants : ["flash électrorétinographie" (fERG) OU "pattern électrorétinographie" (PERG) OU "mesures électrophysiologiques rétiniennes" OU "électroencéphalographie" (EEG) OU "potentiels évoqués visuels" (PEV) OU "électrophysiologie visuelle"] ET ["troubles psychiatriques" OU "troubles mentaux" OU "schizophrénie" OU "troubles psychotiques" OU "troubles de l'humeur" OU "troubles bipolaires" OU "troubles dépressifs" OU "maladie d'Alzheimer" OU "maladie de Parkinson"]. Tous les résultats jusqu'au 1<sup>er</sup> avril 2023 ont été examinés pour le processus de sélection. Les articles pertinents devaient être rédigés en anglais et être en rapport avec le sujet de la revue.

## 4.3. Résultats

L'une des premières études à avoir investigué les mesures découplées ERG-EEG était celle de l'équipe de (Nightingale et al., 1986) chez 36 patients atteints de la maladie de Parkinson avec une moyenne d'âge estimée à 63 ans en comparaison à 28 contrôles sains (Nightingale et al. 1986). Il est intéressant de noter que les patients ont montré une réduction significative de la première onde positive (« *Pattern Positive 1* » ; PP1) ainsi que la deuxième onde négative (« *Pattern Negative 2* » ; PN2) en PERG. Ces ondes s'apparenteraient à l'heure actuelle aux composantes N95 et P50 en PERG. Une réduction de l'onde P100 a été mentionnée en PEEG au niveau cortical.

De plus, il y avait une corrélation inverse entre la latence de l'onde P100 et les amplitudes des ondes du PERG, et ce indépendamment de l'âge et du sexe des patients. Les altérations rétiniennes du PERG pourraient ainsi être particulièrement pertinentes afin d'étudier la répercussion des déficits rétiniens sur le fonctionnement des PEV en EEG au niveau cortical (Nightingale et al., 1986).

Similairement avec des mesures ERG-EEG couplées, l'équipe de (Calzetti et al., 1990) a investigué l'activité des ondes N95 et P50 en PERG ainsi que l'onde P100 en PEEG chez 9 patients présentant un stade précoce de la maladie de Parkinson dont la moyenne d'âge était estimée à 64 ans comparativement à 12 contrôles sains. Les stimulations étaient présentées sous la forme de damiers alternants à différentes gammes de FS et de FT. Les auteurs ont montré une augmentation significative de la latence associée aux réponses du PERG lors de la présentation de stimulations visuelles avec une FS à 2.44 cpd et une alternance de 5.4 Hz chez les patients en comparaison aux contrôles. Les auteurs ont également trouvé des réductions vis-à-vis de l'amplitude de l'onde P100 ainsi qu'une augmentation de latence de l'onde P100 dans ces mêmes conditions de stimulation chez les patients comparés aux contrôles. Les auteurs ont ainsi suggéré que les altérations obtenues lors des examens PERG et PEEG seraient présentes dès les stades précoces de la maladie de Parkinson. Ces déficits électrophysiologiques au niveau rétinien et cortical pourraient ainsi fournir des indicateurs physiologiques pertinents pour la maladie neurodégénérative dès le début d'apparition des premiers symptômes (Calzetti et al., 1990).

Les recherches utilisant les mesures ERG-EEG au regard de la maladie d'Alzheimer sont davantage récentes. Pour exemple, l'équipe de (Krasodomska et al., 2010) a mesuré l'activité de l'œil gauche associée au PERG, l'onde P100 en PEEG et le temps rétino-cortical chez 30 patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade

précoce dont l'âge moyen était estimé à 73 ans en comparaison à 30 contrôles sains. Premièrement, les patients ont présenté un dysfonctionnement des CGR reflété par une augmentation de latence de l'onde P50 en PERG ainsi que des diminutions d'amplitudes des ondes P50 et N95 en PERG. Deuxièmement au niveau cortical, les patients ont reporté une augmentation de la latence P100 en PEEG comparativement aux contrôles. Enfin, le temps rétino-cortical était significativement supérieur chez les patients en comparaison aux contrôles. D'un point de vue physiopathologique, ces résultats seraient expliqués par le dépôt des plaques amyloïdes et  $\beta$ -amyloïdes ainsi que des déficits dans la neurotransmission rétinienne, dont notamment l'acétylcholine, dans les différentes structures du système visuel chez les patients. Ces mécanismes causeraient ainsi une diminution des réponses et un ralentissement dans la transmission de l'information visuelle (Krasodomska et al., 2010).

Toujours dans la maladie d'Alzheimer, une étude plus récente menée par l'équipe de (Ngoo et al., 2019) a investigué des mesures découplées ERG-EEG en étudiant notamment l'activité de l'œil droit du PERG et les ondes P100 et N135 du PEEG chez 25 patients en comparaison à 25 contrôles. Il est intéressant de noter que les auteurs ont utilisé la TCO afin d'investiguer les anomalies structurelles rétiniennes des RNFL. À ce propos, les résultats ont montré que la latence de l'onde P50 en PERG, l'amplitude de l'onde P50 en PERG et l'amplitude de l'onde N95 en PERG étaient corrélées avec la diminution de l'épaisseur des RNFL dans le quadrant inférieur, moyen et supérieur de la rétine chez les patients en comparaison aux contrôles. Les auteurs ont également reporté des réductions significatives des PEV corticaux ainsi qu'une augmentation de la latence de ces PEV dans le cortex visuel. L'utilisation du PERG et du PEEG avec la TCO permettrait ainsi de mieux comprendre les déficits visuels fonctionnels et structurels à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer (Ngoo et al., 2019).

Dans les maladies psychiatriques, seulement une étude menée par l'équipe de (Bubl et al., 2015) a investigué d'une manière couplée les mesures ERG-EEG chez 40 patients présentant un trouble dépressif majeur en comparaison à 28 contrôles sains. L'analyse a été effectuée dans le domaine fréquentiel et non dans le domaine spatial, avec notamment une transformée de Fourier (*Fast Fourier Transform* - FFT). Les auteurs ont eu recours à des damiers alternants projetés avec une taille de  $0.51^\circ$ , une alternance de 12.5 inversions par seconde (12.5 Hz) et un contraste allant de 3% à 80%. Les résultats ont montré une diminution de l'amplitude des PEV chez les patients en comparaison aux contrôles. La diminution de l'amplitude des réponses du PERG et des PEV était d'environ 50% à 75% chez les patients comparativement aux contrôles. Ces résultats étaient corrélés avec l'intensité de la dépression, suggérant que les déficits électrophysiologiques étaient associés avec la symptomatologie clinique de la pathologie, à la fois au niveau rétinien et cortical (Bubl et al., 2015).

Les résultats concernant les mesures ERG-EEG associées à l'activité des CGR et du CVP avec des mesures couplées et découplées dans les pathologies neurologiques et psychiatriques sont synthétisés dans le Tableau 7.

**Tableau 7. Principaux résultats répertoriés avec des mesures ERG-EEG couplées et découplées dans les pathologies neurologiques et psychiatriques, tiré de (Remy, Tursini, et al., 2023).** AD : Alzheimer’s Disease ; PD : Parkinson’s Disease ; MDD : Major Depressive Disorder ; HC : Healthy Controls ; PERG : Pattern Electroretinogram ; VEP-EEG : Visual Evoked Potentials in EEG ; RCT : Retino-Cortical-Time ; NA : non-Applicable.

Coupled (C) Decoupled (D)	Population	Results for patients compared to HC					Comments	Authors
		PERG		VEP – EEG				
		P50	N95	P100	N1	N135		
D	36 PD patients 28 HC	↓AMP	↓AMP	↓AMP ↑LAT	NA	NA	Inverse correlation between P100 latency and P50 amplitude/ N95 amplitude	Nightingale et al. (33)
C	9 PD patients 12 HC	↑LAT	↑LAT	↓AMP ↑LAT	↓AMP ↑LAT	NA	↓VEP-EEG with transient and steady-state responses at different spatial frequencies	Calzetti et al. (34)
D	30 AD patients 30 HC	↓AMP ↑LAT	↓AMP	↑LAT	NA	NA	↑RCT in patients compared to controls	Krasodomska et al. (35)
D	15 AD patients 15 HC	↓AMP ↑LAT	↓AMP	↓AMP ↑LAT	NA	↓AMP ↑LAT	Combined OCT and ERG/VEP-EEG recording ↓RNFL thickness correlated with PERG measurements	Ngoo et al. (36)
D	40 MDD patients 28 HC	↓AMP (~75%)		↓AMP (~50%)			Fast Fourier Transform analysis (FFT) Checkerboards visual stimuli at High Frequency	Bubl et al. (37)

#### 4.4. Discussion

En investiguant les études ayant eu recours à l’utilisation de mesures concomitantes en ERG-EEG dans les maladies neurologiques et neuropsychiatriques, cette revue a permis de renforcer la pertinence des indicateurs associés à l’activité des CGR et du CVP. Les principaux résultats ont montré des déficits obtenus à la fois sur les mesures du PERG et du PEEG, tant sur un recueil couplé que découplé. Ces altérations étaient reflétées par des diminutions d’amplitudes ainsi que des augmentations de latence des ondes N95, P50 et P100. Il est néanmoins important d’aborder le sujet des facteurs qui ont pu influencer la reproductibilité des mesures obtenues en ERG et en EEG.



## 4.4.1. Influence des facteurs sur les mesures ERG-EEG

### 4.4.1.1. Effet de la Neurodégénérescence

Les mécanismes physiopathologiques associés aux troubles neurodégénératifs peuvent contribuer à modifier les réponses électrophysiologiques. À titre d'exemple, les altérations électrophysiologiques répertoriées dans la maladie d'Alzheimer peuvent être causées par la neurodégénérescence fibrillaire et le dépôt des plaques amyloïdes. Ces mécanismes impacteraient la fonctionnalité des CGR et la dégénérescence du nerf optique. Conjointement à ces atteintes, il y aurait une diminution du taux des neurotransmetteurs occasionnant une incidence sur les tracés électrophysiologiques dans ces pathologies, au même titre que dans les maladies psychiatriques (Bubl et al., 2015; Castrogiovanni et al., 1989; Hanitzsch et al., 2004; Porciatti et al., 1989).

Par ailleurs, l'équipe de (Parisi et al., 2001) a énoncé que l'effet neurotoxique et le dysfonctionnement des CGR en ERG étaient médiés par des anomalies dans la neurotransmission, notamment au regard de l'acétylcholine dans la maladie d'Alzheimer (Parisi et al., 2001). Similairement, la maladie de Parkinson serait caractérisée par des anomalies électrophysiologiques qui peuvent être causées par la destruction des neurones dopaminergiques dans la rétine et le cerveau. L'inverse est vrai où des traitements dopaminergiques tels que le L-DOPA peuvent influencer la fonction rétinienne (Gottlob et al., 1989; Marmor et al., 1988; Peppe et al., 1992). De telles hypothèses ont également été soutenues dans la démence à corps de Lewy où les réductions concernant l'amplitude de l'onde-a et de l'onde-b semblent être liées à la perte des cellules dopaminergiques (Devos et al., 2005). En somme, les mesures électrophysiologiques pourraient servir de biosignatures fonctionnelles afin d'investiguer la neurodégénérescence et l'activité neuronale dans les maladies neuropsychiatriques (Schwitzer, Leboyer, Laprévotte, et al., 2022).

#### 4.4.1.2. Effet des traitements médicamenteux

Des traitements médicamenteux tels que les antagonistes dopaminergiques peuvent avoir une influence sur les mesures électrophysiologiques. Ces derniers pourraient ainsi être utilisés comme des indicateurs de la réponse au traitement dans les maladies neuropsychiatriques (Moulard et al., 2022).

Les antipsychotiques utilisés dans la schizophrénie peuvent jouer un rôle important sur les ondes obtenues en ERG. En l'occurrence, notre équipe a récemment souligné le lien entre l'implication des traitements dopaminergiques et les paramètres ERG (Bernardin et al., 2022). De même, les traitements dopaminergiques et en particulier les antagonistes dopaminergiques de la classe D2 peuvent modifier l'amplitude ainsi que le seuil supraliminaire des ondes fERG telles que l'onde-b (Popova & Kuppenova, 2013). Chez le modèle animal, des *knockout* sur les récepteurs dopaminergiques de type 1 et de type 2 ont induit des diminutions de l'amplitude de l'onde-b (G. Chen et al., 2014). Ce modèle a par ailleurs été développé afin d'investiguer le rôle du GABA et plus particulièrement l'interaction [Dopamine x GABA] dans la schizophrénie (Wassef et al., 2003). Selon cette même idée, l'équipe de (J. Wang et al., 2015) a confirmé que la suppression génétique de récepteurs associés aux GABA avait un impact potentiel sur l'onde-b du fERG (J. Wang et al., 2015). Le glutamate étant l'un des neurotransmetteurs les plus impliqués dans la neurotransmission rétinienne verticale (Wu & Maple, 1998), les antipsychotiques qui mettent l'accent sur les traitements glutamatergiques peuvent également impacter les ondes ERG (Falkenberg et al., 2014; Horiguchi et al., 1998; Kantrowitz & Javitt, 2012; H. S. Lee & Kim, 2022).

Il convient de noter que ces théories restent controversées depuis que d'autres études n'ont pas montré d'altérations dans la réponse associée aux photorécepteurs

et que certains déficits retrouvés en ERG étaient indépendants de la médication ou de la dose d'antipsychotique (Marmor et al., 1988; Moghimi et al., 2020; Warner et al., 1999), notamment lors de la phase aiguë des troubles (Balogh et al., 2008). De plus, d'autres études utilisant des antagonistes dopaminergiques, des antagonistes sérotoninergiques et des antagonistes dopaminergiques n'ont pas répertorié d'effet sur les ondes obtenues en ERG (A. Roy et al., 1998; Sato et al., 1987). Ces résultats suggèrent que les anomalies électrophysiologiques seraient présentes au-delà de l'effet du traitement médicamenteux chez les patients (Hébert et al., 2017).

#### **4.4.1.3. Effets des facteurs socio-démographiques**

L'âge ou même le sexe peuvent exercer une influence sur les mesures électrophysiologiques (Nightingale et al., 1986). Pour exemple, la vieillesse peut impacter la perception des FS dès le niveau rétinien et jusqu'au cortex visuel (Tomoda et al., 1991). Ce mécanisme serait entre autres causé par la perte des cellules dans les différents relais visuels (Celesia et al., 1987). De même, le fait d'être un homme ou une femme, notamment au niveau hormonal, peut influencer d'une manière différentielle la fonctionnalité des mesures électrophysiologiques rétiniennes ou corticales (Boyes et al., 2018; Celesia et al., 1987; Chaychi et al., 2015).

Au regard de ces facteurs confondants, il est ainsi important de veiller à la bonne homogénéité dans la comparaison des différents groupes de patients au sein des études. Néanmoins, l'intérêt d'ajouter ces facteurs aux mesures électrophysiologiques réside dans la catégorisation de certains types de patients, notamment au travers d'une médecine de précision en psychiatrie. Nous proposons d'aborder cette perspective de recherche dans la partie suivante.

#### 4.4.2. Indicateurs ERG-EEG : vers une médecine de précision en psychiatrie ?

Premièrement, l'ajout d'indicateurs électrophysiologiques ERG et EEG aux évaluations cliniques de routine permettrait d'améliorer le pronostic de divers troubles psychiatriques (Schwitzer, Leboyer, Laprévotte, et al., 2022). En outre, ces mesures optimiseraient la robustesse des données, l'efficacité des biomarqueurs physiopathologiques actuels et notre compréhension concernant la localisation et le timing des déficits électrophysiologiques constatés le long de l'ensemble des voies visuelles. Dès lors, l'ajout de ces biomarqueurs fiables, objectifs et reproductibles permettrait aux cliniciens et aux psychiatres de développer une médecine de précision avec pour objectif de faire progresser nos connaissances sur les indicateurs physiopathologiques des maladies psychiatriques (Hoon et al., 2014; Lavoie et al., 2014; Schwitzer, Leboyer, Laprévotte, et al., 2022).

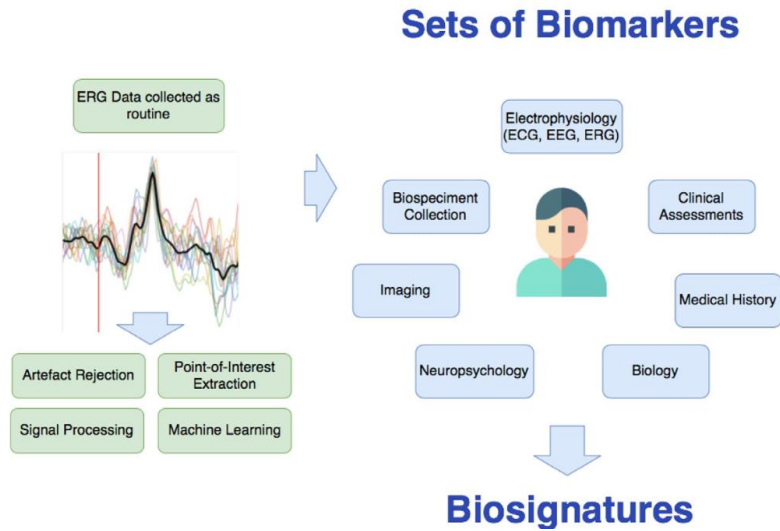
Deuxièmement, nous avons vu que des dysfonctionnements électrophysiologiques visuels ERG et EEG seraient présents dans un spectre plus global des troubles psychotiques, englobant les individus avec une vulnérabilité génétique (Hébert et al., 2015; Maziade et al., 2022). En conséquence, l'ajout d'indicateurs obtenus avec des mesures ERG-EEG permettrait de prédire la vulnérabilité à une transition psychotique ultérieure. Ce point serait particulièrement valable pour les pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie ou le trouble bipolaire (Maziade & Silverstein, 2020). Les mesures couplées ERG-EEG permettraient également d'améliorer le diagnostic différentiel, la détection précoce, la prédiction de la réponse au traitement et le regroupement homogène de diverses populations de patients (McLoughlin et al., 2014).

Plus précisément, l'une des perspectives associées à l'utilisation concomitante des mesures ERG-EEG serait d'orienter le diagnostic clinique à l'aide de biosignatures électrophysiologiques en santé mentale. L'idée serait de considérer le parcours de soins du patient grâce à la médecine "4P" pour : « Personnalisée, Prédicative, Participative et Préventive ». De plus, les manifestations ophtalmiques précèdent le plus souvent les symptômes cérébraux. De tels examens oculaires permettraient ainsi de constituer un moyen de diagnostic précoce dans de nombreux troubles (London et al., 2013). Les mesures couplées ERG-EEG pourraient donc renforcer le lien entre l'activité rétinienne et corticale, au lieu d'enregistrer chaque stade séparément, ce qui empêcherait la perte d'informations entre les deux relais visuels. Ce point rejoint l'étude de (Celesia et al., 1987) et de (Krasodomska et al., 2010) au regard du temps retino-cortical où ce paramètre pourrait amener davantage d'informations concernant la communication neuronale à différents niveaux des voies visuelles. De nombreux efforts de recherche sont à ce jour réalisés afin d'améliorer les indicateurs physiopathologiques actuels et tenter d'en identifier de nouveaux.

À l'avenir, l'acquisition simultanée de mesures ERG-EEG fournira sans doute des informations supplémentaires concernant la physiopathologie des troubles psychotiques. D'une part, ces données couplées ont l'avantage de refléter des informations précoces au niveau rétinien et du CVP. D'autre part, ces deux structures véhiculent des informations différentes mais complémentaires sur les processus impliqués dans le traitement de l'information visuelle. En outre, plutôt que de procéder à un traitement consistant à analyser chaque modalité visuelle prise séparément puis à combiner les résultats, il serait plus efficace de considérer l'ensemble des données visuelles au niveau rétinien et cortical comme un « tout » afin de comprendre pleinement les interactions entre les deux étages visuels. Nous pourrions reprendre la citation d'Aristote qui disait que "Le tout est plus grand que la somme des parties".

Par ailleurs, la méthodologie couplée ERG-EEG a déjà fait ses preuves concernant l'augmentation de la sensibilité de diverses pathologies dans le milieu médical (James & Dasarathy, 2014; Lahat et al., 2015). La fusion de données acquises lors de différents types de mesures, qui révèlent chacune des signatures différentes, sera davantage susceptible à discriminer les troubles entre eux (Cai et al., 2020). Ces avancées sont notamment rendues possibles grâce au traitement de données ainsi qu'au machine-learning, qui représentent à l'heure actuelle des outils prometteurs pour l'extraction de biomarqueurs robustes provenant de données multimodales. Leur habilité réside également dans la faculté qu'ont ces outils à collecter et combiner différents types d'informations en recherche (Schwitzer, Leboyer, Laprêvotte, et al., 2022)

À ce propos, de récentes études ont démontré l'intérêt d'utiliser des algorithmes de machine-learning afin d'améliorer la classification des patients dans les pathologies neurologiques avec la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer (Amboni et al., 2022; Nguyen et al., 2022), ophtalmiques avec le glaucome et les rétinopathies (Balyen & Peto, 2019; Gajendran et al., 2022; Müller et al., 2020), neurodéveloppementales avec l'autisme (Manjur et al., 2022) et en psychiatrie avec le trouble bipolaire (Colombo et al., 2022; Shi et al., 2021) et la schizophrénie (Chilla et al., 2022; Cortes-Briones et al., 2022; Luján et al., 2022). L'ajout du machine-learning et des algorithmes d'intelligence artificielle (IA) appliqués aux mesures fonctionnelles du système visuel en ERG et EEG à posteriori des évaluations cliniques permettraient ainsi d'améliorer le diagnostic, d'optimiser les biomarqueurs existants et de développer de nouvelles biosignatures en santé mentale (Bach & Heinrich, 2019; Schwitzer, Leboyer, Laprêvotte, et al., 2022; Schwitzer, Le Cam, et al., 2022; Silverstein, Keane, et al., 2021) (Figure 29).



**Figure 29. Intérêt de la création de biosignatures en santé mentale, tirée de (Schwitzer, Leboyer, Laprèvote, et al., 2022).** La figure illustre l'importance d'ajouter des indicateurs électrophysiologiques à des biomarqueurs déjà existants en combinaison avec d'autres approches multi-domaines. Des méthodes de filtrage, d'extraction et de traitement des données sont réalisées sur un grand nombre de signaux électrophysiologiques. Des algorithmes de machine-learning et d'intelligence artificielle sont ensuite appliqués aux données électrophysiologiques afin d'identifier des motifs ainsi que des altérations spécifiques au sein d'une population de patients. Ces méthodes de mesures sont ensuite additionnées à d'autres domaines tels que l'imagerie, les évaluations cliniques, les antécédents médicaux afin d'améliorer la classification diagnostique des patients.

#### 4.4.3. Forces et limites

Cette revue relative aux mesures ERG-EEG obtenues d'une manière couplée ou découplée dans les troubles neurologiques et psychiatriques possède des points forts. En premier lieu, c'est la première revue qui énonce les résultats prenant part aux mesures concomitantes ERG-EEG dans ces troubles. Précédemment, seulement des études présentant l'ERG ou l'EEG seuls ont été publiées. Deuxièmement, bien que les articles répertoriés dans notre revue soient relativement anciens, la discussion autour du développement d'une psychiatrie de précision en électrophysiologie permettrait de mettre en lumière de nouvelles perspectives de recherche intéressantes concernant le pouvoir prédictif de l'ERG et de l'EEG en psychiatrie.

Concernant les limites, cette revue ne comporte que très peu de résultats concernant les mesures concomitantes ERG-EEG recueillies d'une manière couplée ou découplée. De plus, la méthodologie associée aux résultats est relativement obsolète. Nous noterons également le fait que les paramètres électrophysiologiques peuvent être influencés par des facteurs externes. Cette limite peut toutefois représenter une force, notamment dans le cas où l'effet d'un facteur externe comme la médication pourrait représenter un marqueur de l'effet des traitements médicamenteux chez les patients.

#### **4.5. Conclusion et perspectives**

L'électrophysiologie visuelle représente un intérêt pertinent en santé mentale, notamment lorsque les mesures ERG et EEG sont additionnées à d'autres indicateurs cliniques de routine à des fins d'amélioration diagnostic ou pour renforcer la physiopathologie des troubles chez les patients. Les résultats de la littérature ont montré que les principaux indicateurs d'intérêts concernant la mesure concomitante des CGR et du CVP étaient centrés sur les ondes N95 en PERG et P100 en PEEG dans les troubles neuropsychiatriques. Bien que d'autres facteurs externes comme l'âge, le sexe ou les traitements médicamenteux peuvent influencer les mesures électrophysiologiques, cette revue énonce les futurs enjeux d'inclure ces biomarqueurs en recherche clinique. Avec l'aide d'algorithmes et de techniques avancées de machine-learning, les mesures ERG-EEG concomitantes permettraient de créer une médecine de précision en psychiatrie. Ce point permettrait de déterminer le timing et l'emplacement des anomalies visuelles constatées de la rétine jusqu'au CVP. L'avantage de ces mesures réside également dans l'amélioration de la prise en charge des patients dans les services de soins et dans l'optimisation du diagnostic clinique de diverses pathologies neurodégénératives et psychiatriques telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie ou le trouble bipolaire.



Les dysfonctionnements visuels en ERG et en EEG sont présents dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les maladies neurologiques et psychiatriques. Ces anomalies seraient également visibles dans un spectre psychiatrique plus global, englobant notamment les comorbidités avec la consommation de substances addictives telles qu'un usage régulier de cannabis. Nous avons vu dans la section théorique qu'un usage régulier de cannabis semble impacter les mesures électrophysiologiques rétiniennes dont la fonctionnalité des photorécepteurs et des CGR (Schwitzer, Schwan, Albuissou, et al., 2017). Étant donné la pertinence des mesures concomitantes ERG-EEG énoncées dans ce chapitre, nous proposons de nous intéresser à l'impact d'une consommation régulière de cannabis sur l'activité du CVP en EEG dans le chapitre suivant.



## Chapitre 5. Fonctionnement du cortex visuel primaire dans les situations à risque de psychose : l'impact d'un usage régulier de cannabis en EEG

Cette partie de la thèse est disponible en Annexe 2 a été publiée dans la revue :

*Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*

Remy I, Schwitzer T, Albuissou É, Schwan R, Krieg J, Bernardin F, Ligier F, Lalanne L, Maillard L, Laprevote V. « *Impaired P100 among regular cannabis users in response to magnocellular biased visual stimuli.* » *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2022 Mar 8;113:110437. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110437. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34520807.

### 5.1. Introduction

Le cannabis est la troisième drogue la plus fréquemment consommée dans le monde après le tabac et l'alcool. La consommation régulière de cette substance a de nombreuses conséquences sur la santé physique et mentale, notamment avec la survenue d'addictions et le risque d'aggravation psychotique (Moore et al., 2007). En outre, un usage régulier de cannabis entraîne des répercussions sur la cognition en altérant l'apprentissage verbal, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives (Broyd et al., 2016). En dehors de ces effets couramment répertoriés sur les fonctions cognitives intégratives, de nombreuses preuves émergent concernant l'impact d'un usage régulier de cannabis à un plus faible niveau, notamment sur le traitement d'entrée du signal visuel. Puisque le système endocannabinoïde, comprenant les ligands et les récepteurs CB1R et CB2R, est présent dans la rétine animale et humaine (Bouskila et al., 2016), nous avons vu dans la section théorique qu'un usage régulier de cannabis semble impacter la fonctionnalité des cellules rétinienne.

Pour rappel, un usage régulier de cannabis occasionnerait en fERG au niveau rétinien une diminution de l'amplitude de l'onde-a scotopique (Schwitzer et al., 2016), un retard du temps implicite de l'onde-a et de l'onde-b dans les conditions photopiques et scotopiques (Schwitzer et al., 2018; Schwitzer, Schwan, et al., 2019), des réponses rétiniennes retardées de la rétine centrale à la rétine périphérique (Schwitzer, Henrion, et al., 2019), des anomalies concernant le fonctionnement de la voie ON/OFF et des cellules bipolaires (Schwitzer et al., 2018, 2021) ainsi que des diminutions des amplitudes de OP2 et OP3 témoignant d'un dysfonctionnement des cellules amacrines (Polli et al., 2020). Un usage régulier de cannabis semble également impacter la fonctionnalité des CGR, du fait du retard du temps implicite répertorié sur l'onde N95 en PERG (Schwitzer, Schwan, Albuisson, et al., 2017). En l'occurrence, les CGR représentent un intérêt majeur en recherche car elles constituent le dernier étage rétinien faisant le lien avec les régions visuelles subséquentes telles que le thalamus et le CVP (Famiglietti & Kolb, 1976). Les CGR partagent ainsi des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles communes avec les neurones corticaux, notamment du point de vue de la neurotransmission (Lavoie et al., 2014). C'est pourquoi, de telles anomalies rétiniennes soulèvent la question de l'impact d'un usage régulier de cannabis sur les structures visuelles subséquentes au niveau cortical, en particulier au niveau du thalamus et du CVP.

Il est intéressant de rappeler que le système endocannabinoïde est présent au niveau du thalamus visuel dont le NGL ainsi qu'au niveau du CVP chez plusieurs espèces et notamment l'humain (DeValois & DeValois, 1990; Herkenham et al., 1990). Ainsi, des études animales ont montré que le fonctionnement et la réponse associée à ces deux systèmes pourraient ainsi être partiellement modulés à la suite de la prise d'un cannabinoïde agoniste (Bouchard et al., 2016; Ohiorhenuan et al., 2014). Bien que les études d'imagerie et de PEV soutiennent l'idée qu'un usage régulier de cannabis

puisse engendrer des dysfonctionnements au niveau du cortex visuel (Skosnik et al., 2006; Weinstein et al., 2008), les conséquences fonctionnelles sur le thalamus visuel et notamment au regard des voies magnocellulaires et parvocellulaires sont encore méconnues.

Au niveau cortical et subcortical, les caractéristiques anatomofonctionnelles du NGL lui permettent d'encoder spécifiquement les images en traitant séparément les informations visuelles selon leurs gammes de FS ou de FT (Derrington & Lennie, 1984). En l'occurrence, la voie visuelle magnocellulaire traiterait préférentiellement et prioritairement les informations de BFS et de mouvements tandis que la voie visuelle parvocellulaire traiterait préférentiellement les informations de HFS mais pas de mouvements (Milner & Goodale, 2008). Les FS et FT peuvent donc être utilisées afin de biaiser préférentiellement l'activité associée aux voies visuelles magnocellulaires ou parvocellulaires. Il convient néanmoins de rappeler que ces caractéristiques ne permettent pas de sélectionner spécifiquement l'activité d'une voie visuelle plutôt qu'une autre (Skottun, 2015). Il ne s'agit dès lors que d'un traitement préférentiel des stimulations visuelles effectué par un système ou un autre.

Au niveau comportemental, l'équipe de (Lalanne et al., 2017) a montré que la sensibilité au contraste des BFS était altérée chez les usagers réguliers de cannabis avec une consommation à un stade précoce en comparaison aux contrôles. Ce résultat pourrait être interprété comme un effet d'une consommation régulière de cannabis sur le traitement visuel magnocellulaire (Lalanne et al., 2017). Toutefois, cet effet reste peu clair en termes de localisation et de timing de ces déficits au niveau cortical. Ce résultat mériterait ainsi d'être complété avec des mesures fonctionnelles du CVP en EEG.

À ce propos, les PEV représentent une approche directe afin de fournir des informations pertinentes quant au fonctionnement neuronal du système visuel au niveau cortical. Les ondes P100 et N170 sont respectivement générées au niveau des régions occipito-temporales et pariéto-temporales et permettraient d'étudier l'activité des premières aires visuelles corticales dont le CVP en EEG (Bötzel et al., 1995).

Étant donné sa nature endogène, l'onde N170 serait impliquée dans le traitement des informations de haut niveau visuo-perceptifs comme les visages (Rossion & Caharel, 2011). À contrario, l'onde P100 serait associée au traitement global et aux premières étapes du traitement visuel cortical (J. Liu et al., 2002). Cette onde serait sensible aux informations de BFS, aux mouvements et pourrait ainsi représenter un marqueur du traitement des caractéristiques élémentaires du stimulus visuel (Pourtois et al., 2005).

Basée sur ces caractéristiques, l'objectif principal de cette étude était d'investiguer le traitement d'entrée du signal visuel au niveau cortical en EEG chez des usagers réguliers de cannabis comparativement à des témoins. Nous avons utilisé des réseaux présentés à différents niveaux de FS et de FT afin de préférentiellement activer la voie magnocellulaire ou parvocellulaire. Compte tenu du déficit comportemental mentionné sur les BFS (Lalanne et al., 2017), nous avons émis l'hypothèse d'une altération de l'onde P100 en EEG en réponse aux BFS chez les usagers réguliers de cannabis comparés aux témoins. Comme les BFS sont sensibles aux informations de mouvement (Tolhurst, 1973), nous avons utilisé deux conditions de FT, à savoir une condition statique (0 Hz) et une condition dynamique (8 Hz). Nous avons supposé que l'altération de l'amplitude de l'onde P100 serait particulièrement visible sur la condition dynamique. Nous avons également recueilli un autre paramètre nommé aire sous la courbe (ASC), représentant les valeurs cumulatives des amplitudes. Nous avons émis l'hypothèse de résultats similaires entre l'ASC P100 et l'amplitude P100.

## 5.2. Matériels & Méthodes

### 5.2.1. Évaluations cliniques et déclarations éthiques

Nous avons recruté des participants en population générale à l'aide d'un large projet financé nommé CAUSAMAP (CAnnabis USe And MAgnocellular Processing) dont l'objectif avait pour but d'étudier les effets neurotoxiques du cannabis sur le système visuel. Nous avons prévu d'apparier deux usagers réguliers de cannabis avec un témoin, en raison de variances inconnues ainsi que des performances hétérogènes au sein des différents groupes. Les deux groupes étaient appariés en âge et en sexe. Certains enregistrements EEG étaient inexploitablement en raison d'artefacts trop conséquents durant les enregistrements. Le recrutement final a impliqué 45 usagers réguliers de cannabis ( $n = 45$  ; moyenne  $\text{âge} = 25.13$  ans ; écart-type = 6.27 ans) ainsi que 25 témoins ( $n = 25$  ; moyenne  $\text{âge} = 25.6$  ans ; écart-type = 5.68 ans). Les participants avaient entre 18 et 50 ans. Ces derniers ne prenaient aucun traitement médicamenteux à l'exception de contraceptifs oraux. Les participants ont fourni un historique détaillé de leurs antécédents médicaux. Ils ont présenté un examen fundoscopique normal ainsi qu'une acuité visuelle normale ou corrigée à la normale vérifiée par l'échelle de Monoyer (Dufier, 1988). Ils n'avaient pas d'antécédents de pathologies ophtalmiques, de symptômes visuels, d'infections oculaires, de glaucomes, de maladies rétinienne progressives ou d'opacité de l'œil. Ils ont fait l'objet d'une évaluation psychiatrique à l'aide de l'échelle *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI Version 5.0) (Sheehan et al., 1998) et ne présentaient aucun trouble psychiatrique actuel ou passé. La consommation d'alcool était tolérée afin de faciliter le recrutement. Toutefois, les patients avec un score à l'*Alcohol Use Disorders Test* (AUDIT) indiquant une dépendance à l'alcool étaient exclus.

Les critères d'inclusion pour les usagers réguliers de cannabis comprenaient une déclaration d'au moins 7 consommations de cannabis par semaine au cours du mois précédant l'inclusion, un test urinaire positif pour le THC et un test urinaire négatif (Nal von Minden) pour le cannabis, la buprénorphine, les benzodiazépines, la cocaïne, les opiacés, les amphétamines et la méthadone, ainsi qu'une abstinence de consommation de cannabis pendant moins de 12 heures afin de limiter les biais cognitifs. Les critères d'inclusion des témoins comprenaient une absence d'antécédents de consommation de substances illicites, un test urinaire négatif pour le THC et une absence de consommation de tabac.

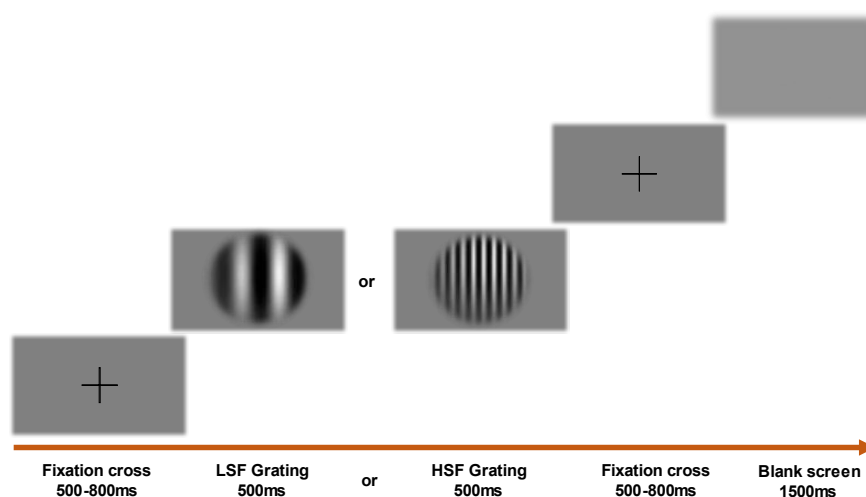
Les participants ont reçu un bon d'achat d'une valeur de 100€ et ont signé des formulaires de consentement détaillant tous les aspects de la recherche, conformément à la déclaration d'Helsinki (World Medical Association, 2013). L'ensemble des expériences ont été réalisées en accord avec le Comité de Protection des Personnes du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy (2013-A00097-38 CPP 13.02.02). L'étude est enregistrée sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ID NCT02864680).

### **5.2.2. Stimulations visuelles et procédure expérimentale**

Les stimulations visuelles comprenaient des patches de Gabor verticaux noirs et blancs présentés d'une manière sinusoïdale avec une taille de 6° d'angle visuel. Les réseaux à BFS et HFS avaient une FS respective de 0.5 cpd et de 15 cpd car ces dernières sont à même de préférentiellement stimuler les voies visuelles magnocellulaires et parvocellulaires (Butler et al., 2001). Les réseaux de FS avaient un rapport contraste clair/obscur de 80 % et étaient présentés sur un champ gris isoluminant. Nous avons présenté ces deux types de patches dans deux conditions de FT différentes : dynamique et statique. En condition dynamique, les bandes noires et



blanches alternaient à une fréquence de 8 Hz. En condition statique, les bandes ne s'alternaient pas (0 Hz). 20 % des stimulations visuelles étaient des stimulations contrôles avec un contraste de 0 % et étaient par conséquent invisibles. Au total, cinq stimulations visuelles ont été utilisées : BFS-Statique, BFS-Dynamique, HFS-Statique, HFS-Dynamique et la stimulation de contrôle. La Figure 30 illustre la procédure expérimentale avec la présentation de deux patchs présentés à BFS et HFS.



**Figure 30. Procédure expérimentale avec la présentation de patchs de Gabor, tirée de (Remy et al., 2022).** La procédure expérimentale illustre un patch présenté à BFS (gauche) et HFS (droite). LSF : Low Spatial Frequency ; HSF : High Spatial Frequency.

Les réseaux ont été générés à l'aide du système VSG (Cambridge Research System). Au total, 300 stimulations ont été projetées sur un écran CRT avec une fréquence d'échantillonnage de 120 Hz, dans une pièce isolée électriquement, phoniquement et sans lumière environnante. Les participants étaient assis sur une chaise à une distance de 57 cm. Lors de chaque essai, une croix de fixation était affichée durant 500 ms à 800 ms et permettait aux participants de maintenir leur attention dans la zone centrale de l'écran. Un patch aléatoire était ensuite présenté au centre de l'écran pendant 500 ms. Ensuite, un écran blanc était affiché avec une durée de 1500 ms. Les participants devaient indiquer via un bouton s'ils avaient vu un patch, ce qui correspondait à la

mesure comportementale. Chaque essai était séparé par un écran blanc supplémentaire de 1500 ms. La procédure comprenait 300 essais au total, dont 60 essais par condition de stimulation. La procédure a été divisée en 2 blocs de 150 essais afin de limiter la fatigue des participants.

### 5.2.3. Enregistrement et traitement des données EEG

L'enregistrement EEG a été réalisé au moyen d'électrodes au chlorure d'argent (Ag/AgCl) avec un casque Micromed® EEG de 64 électrodes (système 10-10, QuickCap, Compumedics Neuroscan®) dont les références étaient placées sur les deux lobes de l'oreille. Le signal a été enregistré à une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz (SD64 Headbox, Micromed®, Italie) et avec une largeur de bande comprise entre 0,15 Hz et 200 Hz. L'impédance des électrodes a été maintenue en dessous de 10 k $\Omega$ . Des électrodes oculaires verticales et horizontales ont été utilisées afin de rejeter les artefacts oculaires. Chaque modalité de FS a été analysée avec une durée de 1000 ms en pre-stimulus et jusque 1000 ms en post-stimulus.

Les données EEG ont été traitées avec le logiciel Brain Vision Analyzer 2.0® (Brain Products GmbH, Munich, Allemagne). Le signal EEG brut a été filtré avec une bande passante comprise entre 0,5 Hz et 40 Hz. Le rejet des artefacts parasites tels que le bruit, le clignement des yeux, l'activité musculaire et les composantes non biologiques a été effectué à l'aide d'une analyse en composantes indépendantes (*Independent Component Analysis* ou ICA) (Jung et al., 2000). Un rejet manuel des artefacts a par la suite été effectué sur la base d'une inspection visuelle afin d'exclure les derniers artefacts restants. Le traitement des données EEG s'est focalisé sur 3 paires d'électrodes d'intérêt à gauche (O<sub>1</sub>, PO<sub>3</sub>, PO<sub>7</sub>) et l'hémisphère droit (O<sub>2</sub>, PO<sub>4</sub>, PO<sub>8</sub>). Une moyenne générale sur l'ensemble des conditions a permis de déterminer les pics d'amplitude. Un calcul de la valeur moyenne quadratique, également appelée *Root*

*Mean Square Value* (RMS), a permis de déterminer une fenêtre temporelle pour l'extraction de l'amplitude de chaque composante. Nous avons calculé la moyenne quadratique en élevant au carré l'amplitude maximale de chaque onde sinusoïdale, en la divisant par deux, puis en prenant la racine carrée de cette valeur. Par conséquent, les pics des amplitudes des ondes P100 et N170 ont été extraits avec des intervalles de 28 ms et 38 ms respectivement autour du pic maximal. Les latences ont été extraites en fonction de leurs apparitions moyennes sur les tracés. Ainsi, la latence de l'onde P100 a été déterminée à 113 ms pour les usagers réguliers de cannabis et également à 113 ms pour les témoins. La latence de l'onde N170 a été déterminée à 184 ms pour les usagers réguliers de cannabis et à 181 ms pour les témoins. En ce qui concerne l'ASC, le logiciel BrainVision Analyzer 2.0 (Brain Products GmbH) a automatiquement extrait la surface correspondant au pic d'amplitude maximal multiplié par la latence.

#### **5.2.4. Analyses statistiques**

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel STATISTICA V.10 (Stat Soft Inc.). Des analyses descriptives et comparatives ont été effectuées selon la nature et la distribution des variables. La normalité a été évaluée avec le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par des fréquences et des pourcentages. Les variables quantitatives ont été rapportées avec leurs moyennes et leurs écarts-type. Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques suivaient une distribution normale, vérifiée avec un test de Shapiro-Wilk non-significatif ( $p > .05$ ). Les différences entre les groupes ont donc été analysées à l'aide d'un test t de Student sur échantillon indépendant. Les données comportementales et EEG suivaient une distribution normale, indiquée par un test de Shapiro-Wilk non significatif ( $p > .05$ ), et ne différaient pas en termes de variances au regard d'un test de Levene non significatif ( $p > .05$ ). Nous avons donc utilisé des tests paramétriques pour l'analyse de ces données.

Parmi les facteurs confondants, les différences significatives entre les deux groupes ont concerné le niveau socio-culturel, correspondant au nombre d'années d'études après le CP, le score AUDIT et le nombre de verres d'alcool par semaine. Néanmoins, le niveau d'éducation a très peu d'influence sur cette tâche visuelle de bas niveau et n'a donc pas été retenu comme cofacteur. De plus, le score AUDIT était fortement corrélé au nombre de verres d'alcool par semaine et ce dernier était le facteur le plus significatif de l'ensemble des tests paramétriques. Ainsi, seul le nombre de verres d'alcool par semaine a été retenu comme prédicteur continu dans nos analyses.

Les données comportementales ont été analysées selon une ANCOVA à 2\*2 facteurs (FT [Dynamique/Statique] x FS [BFS/HFS]). Les variables EEG ont été analysées à l'aide d'une ANCOVA à 2\*3\*2\*2 facteurs (Hémisphère [Gauche/Droit] x Electrodes [O<sub>1</sub>/O<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>/PO<sub>4</sub>, PO<sub>7</sub>/PO<sub>8</sub>] x FT [Dynamique/Statique] x FS [BFS/ HFS]). Nous avons utilisé une correction de Greenhouse-Geisser afin de tenir compte des violations de sphéricité (Keselman & Rogan, 1980). Un test de différence des moindres carrés de Fisher (*Fisher's Least Square Difference* - LSD) a été effectué en post-hoc afin de spécifier les différences obtenues entre les conditions expérimentales. Des analyses de corrélation de Pearson ont été utilisées afin d'évaluer les relations entre les différentes variables. Pour tous les tests, la significativité était fixée à  $\alpha = 0.05$ .

### **5.2.5. Déclaration de la disponibilité des données**

Les données ne sont pas disponibles publiquement du fait de leur confidentialité. Toutefois, les données sont entièrement disponibles auprès des auteurs sur demande raisonnable. Elles peuvent être fournies respectivement dans les formats [.trc] ou [.txt] ou [.csv] avec le code anonymisé du participant de l'étude.

## 5.3. Résultats

### 5.3.1. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques

Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des participants sont présentées dans le Tableau 8.

Le test t de student a mis en évidence des différences entre les deux groupes, notamment en ce qui concerne le niveau d'éducation ( $p < .05$ ), significativement inférieur dans le groupe usagers réguliers de cannabis comparativement aux témoins, ainsi que le nombre de verres d'alcool par semaine et l'AUDIT ( $p < .05$ ), significativement supérieur dans le groupe usagers réguliers de cannabis en comparaison aux témoins.

Aucune différence n'a été trouvée concernant l'âge des participants entre les groupes.

Compte tenu du fait que le cannabis soit mélangé au tabac dans les cigarettes, 38 des 45 usagers réguliers de cannabis étaient des fumeurs de tabac. Aucun d'entre eux n'était dépendant au tabac.

**Tableau 8. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des participants, tiré de (Remy et al., 2022).** Les données sont présentées sous forme de moyennes, sauf indication contraire. L'écart-type est entre parenthèses. n.s. : non significatif, NA : non applicable, AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test score, CAST : Cannabis Abuse Screening Test Score.

	<b>Usagers Cannabis (n=45)</b>	<b>Témoins (n=25)</b>	<b>p value (t test)</b>
Nombre de femmes/hommes (%)	10/35 (22/78)	6/19 (24/76)	n.s.
Âge (années)	25.13 [6.27]	25.6 [5.68]	n.s.
Éducation (années)	13.27 [2.16]	14.88 [1.39]	* $p < .05$
AUDIT score	7.07 [4.74]	3.48 [2.84]	* $p < .05$
Nombre de verres d'alcool/semaine	7.32 [8.37]	1.92 [2.53]	* $p < .05$
Score au test Fagerström	2.02 [2.20]	0 [0]	NA
Nombre de cigarettes par jour	6.74 [6.46]	0 [0]	NA
Score au test CAST	4.09 [1.16]	0 [0]	NA
Nombre de joints par semaine	26.04 [21.18]	0 [0]	NA
Grammes de cannabis par semaine	5.30 [3.93]	0 [0]	NA
Âge de début de cannabis	15.80 [1.73]	0 [0]	NA
Durée de l'usage de cannabis	9.33 [6.16]	0 [0]	NA

### 5.3.2. Données comportementales

Le Tableau 9 illustre les temps de réaction des participants au travers des différentes conditions expérimentales.

Les usagers réguliers de cannabis et les témoins ont présenté respectivement un temps de réaction moyen de 434.94 ms (écart-type = 93.17 ms) et de 389.77 ms (écart-type = 86.59 ms).

L'ANCOVA a montré un effet principal du groupe ( $F(1,67) = 4.59$  ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .05$ ) indiquant un temps de réaction plus long chez les usagers réguliers de cannabis comparativement aux témoins, et ce quel que soit le type de stimulation utilisée.

L'analyse n'a pas mentionné d'effet du prédicteur continu ( $F(1,67) = 0.65$  ;  $p = 0.42$ ).

L'analyse a révélé un effet principal des FS ( $F(1,67) = 11.67$  ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .01$ ) expliqué par un temps de réaction plus court vis-à-vis des réseaux présentés à BFS (moyenne = 402.21 ms ; écart-type = 31.24 ms) contrairement aux réseaux présentés à HFS (moyenne = 420.51 ms ; écart-type = 34.48 ms) chez tous les participants.

**Tableau 9. Temps de réaction (ms) des participants selon les conditions de FS.** BFS – S : Basses Fréquences Spatiales – Statique ; BFS – D : Basses Fréquences Spatiales – Dynamique ; HFS – S : Hautes Fréquences Spatiales – Statique ; HFS – D : Hautes Fréquences spatiales – Dynamique.

Groupe / Réseaux de FS	BFS – S (écart-type)	BFS – D (écart-type)	HFS – S (écart-type)	HFS – D (écart-type)
<b>Usagers réguliers de cannabis (n=45)</b>	427.49 (98.59)	435.44 (102.04)	440.65 (110.45)	445.05 (110.50)
<b>Témoins (n=25)</b>	379.38 (93.23)	374.94 (83.35)	401.47 (91.26)	403.29 (86.64)

### 5.3.3. Résultats électrophysiologiques



**Figure 31. Tracés EEG au travers des différentes conditions expérimentales, tirée de (Remy et al., 2022).** Les tracés EEG ont été obtenus à partir de l'activité moyenne des 3 paires d'électrodes d'intérêt (O<sub>1</sub>/O<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>/PO<sub>4</sub>, PO<sub>7</sub>/PO<sub>8</sub>). BFS–S/D : Basses Fréquences Spatiales – Statique/Dynamique ; HFS – S/D : Hautes Fréquences Spatiales – Statique/Dynamique.

**Tableau 10. Moyenne des amplitudes (µV), latences (ms) et ASC (µV.ms) des ondes P100 et N170 des participants au cours des conditions expérimentales, tiré de (Remy et al., 2022).** L'écart-type est indiqué entre parenthèses. Les données ont été obtenues à partir de l'activité moyenne sur les 3 paires d'électrodes d'intérêt (O<sub>1</sub>/O<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>/PO<sub>4</sub>, PO<sub>7</sub>/PO<sub>8</sub>). FS : Fréquences Spatiales ; BFS–S/D : Basses Fréquences Spatiales – Statique/Dynamique ; HFS – S/D : Hautes Fréquences Spatiales – Statique/Dynamique ; CAN : Usagers Réguliers de Cannabis ; TEM : Témoins.

Paramètres	Amplitude				Latence				ASC			
	P100		N170		P100		N170		P100		N170	
FS / Groupe	CAN	TEM	CAN	TEM	CAN	TEM	CAN	TEM	CAN	TEM	CAN	TEM
<b>BFS - S</b>	3.57	4.81	-3.18	-2.78	110.06	109.86	179.09	173.85	75.54	107.32	-68.77	-53.66
<i>(écart-type)</i>	<i>(1.70)</i>	<i>(2.35)</i>	<i>(2.79)</i>	<i>(2.30)</i>	<i>(6.30)</i>	<i>(7.22)</i>	<i>(10.10)</i>	<i>(10.99)</i>	<i>(44.71)</i>	<i>(71.52)</i>	<i>(91.79)</i>	<i>(75.83)</i>
<b>BFS - D</b>	3.63	5.1	-3.44	-2.56	115.20	112.33	182.51	180.56	75.30	121.63	-68.83	-36.68
<i>(écart-type)</i>	<i>(1.76)</i>	<i>(2.28)</i>	<i>(2.88)</i>	<i>(2.23)</i>	<i>(7.68)</i>	<i>(6.50)</i>	<i>(10.57)</i>	<i>(10.63)</i>	<i>(49.03)</i>	<i>(62.64)</i>	<i>(98.95)</i>	<i>(73.61)</i>
<b>HFS - S</b>	2.19	2.34	-4.90	-3.77	113.29	116.78	189.24	187.16	23.96	27.85	-139.25	-92.22
<i>(écart-type)</i>	<i>(2.18)</i>	<i>(1.93)</i>	<i>(3.39)</i>	<i>(2.82)</i>	<i>(7.21)</i>	<i>(6.58)</i>	<i>(8.45)</i>	<i>(8.97)</i>	<i>(56.91)</i>	<i>(46.86)</i>	<i>(128.07)</i>	<i>(96.09)</i>
<b>HFS - D</b>	2.34	2.99	-5.45	-4.23	112.38	115	190.82	189.21	32.84	48.84	-147.23	-93.10
<i>(écart-type)</i>	<i>(1.90)</i>	<i>(1.78)</i>	<i>(3.52)</i>	<i>(3.09)</i>	<i>(6.71)</i>	<i>(6.06)</i>	<i>(7.67)</i>	<i>(5.67)</i>	<i>(45.94)</i>	<i>(43.04)</i>	<i>(127.32)</i>	<i>(104.89)</i>

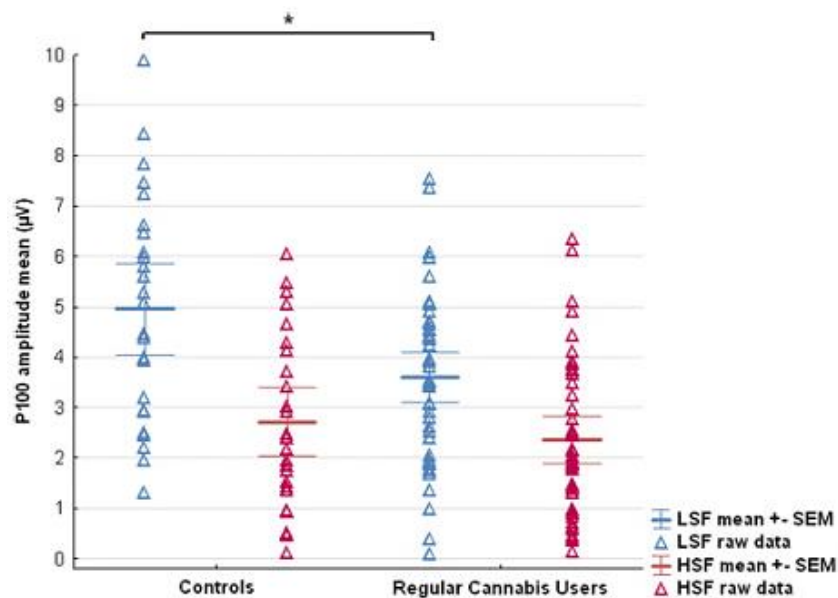


### 5.3.3.1. Amplitude de l'onde P100

L'amplitude moyenne de l'onde P100 chez les usagers réguliers de cannabis et les témoins était respectivement de 2.93  $\mu\text{V}$  (écart-type = 1.59  $\mu\text{V}$ ) et de 3.81  $\mu\text{V}$  (écart-type = 1.78  $\mu\text{V}$ ). L'ANCOVA a montré une tendance à l'effet principal du groupe ( $F(1,67) = 3.82$  ;  $p = 0.053$ ). Les analyses n'ont montré aucun effet du prédicteur continu concernant le nombre de verres d'alcool par semaine ( $F(1,67) = 0.001$  ;  $p = 0.97$ ).

Un effet principal d'hémisphère ( $F(1,67) = 4.53$  ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .05$ ) a mis en évidence une amplitude de l'onde P100 plus grande dans l'hémisphère droit (moyenne = 3.55  $\mu\text{V}$  ; écart-type = 1.70  $\mu\text{V}$ ) que dans l'hémisphère gauche (moyenne = 3.19  $\mu\text{V}$  ; écart-type = 1.43  $\mu\text{V}$ ) chez l'ensemble des participants. L'analyse a indiqué un effet principal des électrodes ( $F(2,134) = 48.42$  ;  $\epsilon = 0.98$  ;  $p < .001$ ) expliqué par une amplitude de l'onde P100 plus grande pour les électrodes  $O_1/O_2$  (moyenne = 4.25  $\mu\text{V}$  ; écart-type = 1.46  $\mu\text{V}$ ) que pour les électrodes  $PO_3/PO_7$  (moyenne = 2.61  $\mu\text{V}$  ; écart-type = 1.20  $\mu\text{V}$ ) ou que pour les électrodes  $PO_4/PO_8$  (moyenne = 3.27  $\mu\text{V}$  ; écart-type = 1.18  $\mu\text{V}$ ).

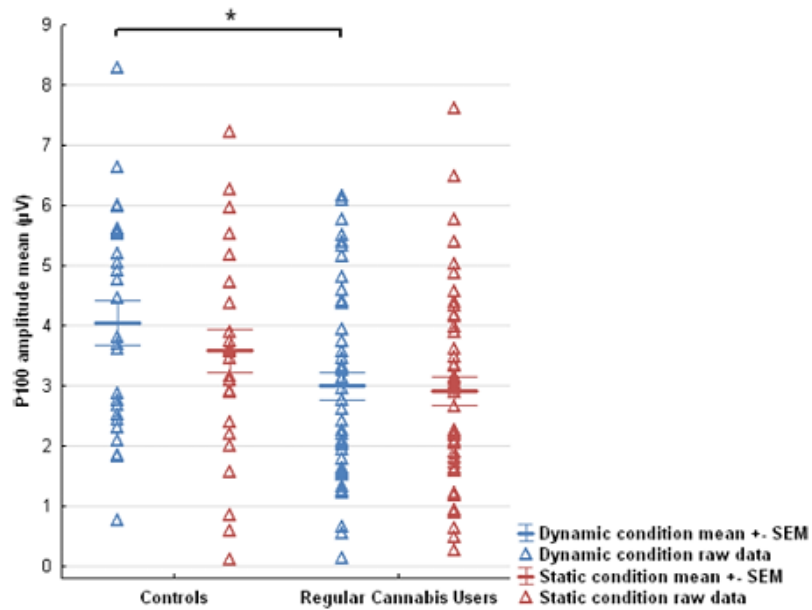
Un effet principal des FS a été trouvé ( $F(1,67) = 39.33$  ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .001$ ) où l'amplitude de l'onde P100 était plus grande pour les réseaux présentés BFS (moyenne = 4.29  $\mu\text{V}$  ; écart-type = 1.66  $\mu\text{V}$ ) que pour les réseaux présentés à HFS (moyenne = 2.46  $\mu\text{V}$  ; écart-type = 1.68  $\mu\text{V}$ ) chez les participants. Plus intéressant, l'ANCOVA a révélé un effet d'interaction FS\*Groupe ( $F(1,67) = 4.43$  ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .05$ ). L'amplitude moyenne de l'onde P100 était significativement plus faible chez les usagers réguliers de cannabis en comparaison aux témoins en réponse aux réseaux présentés à BFS, comme le montre le test de Fisher LSD significatif ( $p < .01$ ) sur l'effet d'interaction BFS\*Groupe (Figure 32).



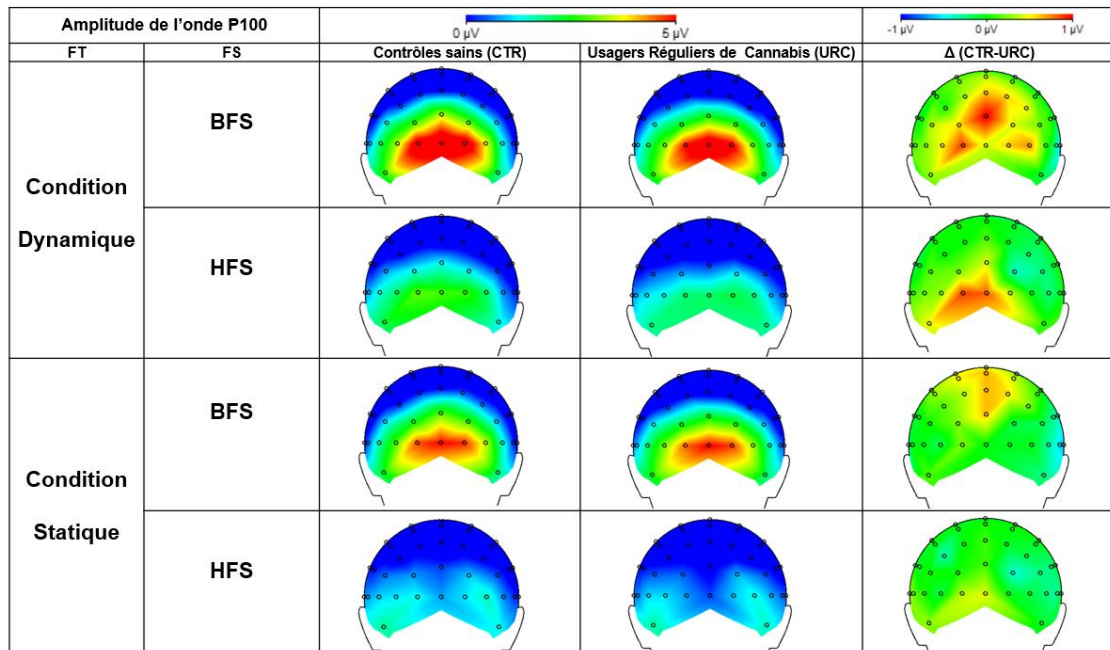
**Figure 32. Interaction FS\*Groupe sur l'amplitude de l'onde P100, tirée de (Remy et al., 2022).** Les données ont été obtenues à partir de l'activité moyenne des 3 paires d'électrodes d'intérêt ( $O_1/O_2$ ,  $PO_3/PO_4$ ,  $PO_7/PO_8$ ) sur les stimulations présentées à BFS (Low Spatial Frequency ; LSF) et à HFS (High Spatial Frequency ; HSF) dans les deux groupes. La différence d'amplitude de l'onde P100 sur les réseaux présentés à BFS entre les usagers réguliers de cannabis et les témoins est significative (\*  $p < .01$ ). Les moyennes sont affichées avec leur erreur type standard (Standard Error Mean ; SEM).

Un effet principal des FT ( $F(1,67) = 6.32$  ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .05$ ) a montré une amplitude de l'onde P100 plus grande pour les réseaux présentés de manière dynamique (moyenne =  $3.52 \mu V$  ; écart-type =  $1.46 \mu V$ ) en comparaison aux réseaux présentés de manière statique (moyenne =  $3.23 \mu V$  ; écart-type =  $1.53 \mu V$ ) chez les participants. Plus encore, l'ANCOVA a mis en évidence un effet d'interaction FT\*Groupe ( $F(1,67) = 4.35$  ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .05$ ). L'exploration de cette interaction par le test LSD de Fisher a révélé que l'amplitude moyenne de l'onde P100 obtenue lors de la présentation de réseaux de FS en condition dynamique était significativement plus faible chez les usagers réguliers de cannabis en comparaison aux témoins ( $p < .05$ ) (Figure 33).

Les cartes topographiques de l'amplitude de l'onde P100 au travers des différentes conditions expérimentales entre les groupes sont présentées dans la Figure 34.



**Figure 33. Interaction FT\*Groupe sur l'amplitude de l'onde P100, tirée de (Remy et al., 2022).** Les données ont été obtenues à partir de l'activité moyenne des 3 paires d'électrodes d'intérêt (O<sub>1</sub>/O<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>/PO<sub>4</sub>, PO<sub>7</sub>/PO<sub>8</sub>) en conditions statique et dynamique dans les deux groupes. La différence d'amplitude de l'onde P100 sur les réseaux de FS présentés en condition dynamique entre les usagers réguliers de cannabis et les témoins est significative (\*  $p < .05$ ). Les moyennes sont affichées avec leurs erreurs types standards (Standard Error Mean ; SEM).



**Figure 34. Activité cérébrale de l'amplitude de l'onde P100 selon différentes FS, tirée de (Remy et al., 2022).** Les cartes topographiques ont été réalisées sur le logiciel BrainVision Analyzer 2.0 (Brain Products GmbH). La soustraction de la topographie entre les groupes est indiquée par la colonne Δ. BFS : Basses Fréquences Spatiales ; HFS : Hautes Fréquences Spatiales.

### 5.3.3.2. Aire Sous la Courbe (ASC) de l'onde P100

L'ASC moyenne de l'onde P100 chez les usagers réguliers de cannabis et chez les témoins était respectivement de 51.91  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  (écart-type = 39.17  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) et de 76.41  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  (écart-type = 46.56  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ). L'analyse ANCOVA a révélé un effet principal du groupe ( $F(1,67) = 4.23$  ;  $\varepsilon = 1.00$  ;  $p < .05$ ) mettant en évidence une ASC de l'onde P100 plus petite chez les usagers réguliers de cannabis comparativement aux témoins. Les analyses n'ont montré aucun effet du prédicteur continu concernant le nombre de verres d'alcool par semaine ( $F(1,67) = 0.11$  ;  $p = 0.74$ ). Un effet principal des électrodes ( $F(2,134) = 43.99$  ;  $\varepsilon = 0.98$  ;  $p < .01$ ) a montré une ASC de l'onde P100 plus grande pour les électrodes  $O_1/O_2$  (moyenne = 83.46  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ; écart-type = 36.54  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) que pour les électrodes  $PO_3/PO_7$  (moyenne = 45.91  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ; écart-type = 30.28  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) ou que pour les électrodes  $PO_4/PO_8$  (moyenne = 62.53  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ; écart-type = 28.77  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ).

Les analyses ont montré un effet principal des FS ( $F(1,67) = 51.25$  ;  $\varepsilon = 1.00$  ;  $p < .001$ ) expliqué par une ASC de l'onde P100 plus grande pour les réseaux présentés à BFS (moyenne = 94.90  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ; écart-type = 46.42  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) en comparaison aux réseaux présentés à HFS (moyenne = 33.04  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ; écart-type = 24.69  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) chez l'ensemble des participants. Plus important, l'ANCOVA a souligné un effet d'interaction FS\*Groupe ( $F(1,67) = 4.31$  ;  $\varepsilon = 1.00$  ;  $p < .05$ ) montrant que l'ASC moyenne de l'onde P100 était plus basse chez les usagers réguliers de cannabis en comparaison aux témoins en réponse aux réseaux présentés à BFS, comme l'a montré la significativité du test LSD de Fisher ( $p < .01$ ).

Les analyses ont répertorié un effet principal des FT ( $F(1,67) = 13.74$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p < .001$ ) indiquant une ASC de l'onde P100 plus grande pour les réseaux présentés en condition dynamique (moyenne = 69.51  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ; écart-type = 36.59  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) comparés aux réseaux présentés de manière statique (moyenne = 58.43  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ; écart-type = 38.43  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ). En outre, un effet d'interaction FT\*Groupe ( $F(1,67) = 7.65$ ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .01$ ) a reflété une diminution de l'ASC de l'onde P100 chez les usagers réguliers de cannabis en comparaison aux témoins lors de réseaux présentés en condition dynamique, telle que l'a montré la significativité du test LSD de Fisher ( $p < .01$ ).

### 5.3.3.3. Latence de l'onde P100

La latence moyenne de l'onde P100 chez les usagers réguliers de cannabis et chez les témoins était respectivement de 112.73 ms (écart-type = 5.14 ms) et de 113.49 ms (écart-type = 5.11 ms). L'analyse ANCOVA n'a pas montré d'effet principal de groupe ( $F(1,67) = 0.11$  ;  $p = 0.74$ ) ou d'effet principal du prédicteur continu concernant le nombre de verres d'alcool par semaine ( $F(1,67) = 0.40$  ;  $p = 0.53$ ).

Un effet principal des FS ( $F(1,67) = 10.64$  ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .01$ ) a mis en évidence une latence P100 plus courte pour les réseaux présentés à BFS (moyenne = 111.91 ms, écart-type = 5.58 ms) comparativement aux réseaux présentés à HFS (moyenne = 114.23 ms, écart-type = 5.43 ms) chez l'ensemble des participants. L'ANCOVA n'a révélé aucun effet d'interaction FS\*Groupe ( $F(1,67) = 2.8$  ;  $p = 0.10$ ) ou d'effet d'interaction FT\*Groupe ( $F(1,67) = 2.72$  ;  $p = 0.10$ ).

#### 5.3.3.4. Corrélations sur l'onde P100

Des corrélations ont été mesurées afin de déterminer l'influence des facteurs cliniques et expérimentaux sur les paramètres électrophysiologiques. Des analyses de corrélations de Pearson ont montré une forte corrélation entre la moyenne de l'ASC P100 et la moyenne de l'amplitude de l'onde P100 ( $r = 0.97$  ;  $p < .001$ ). Les analyses n'ont pas montré de corrélation entre la moyenne de l'amplitude P100 et la moyenne de latence de l'onde P100 ( $r = 0.21$  ;  $p = 0.09$ ). Les analyses n'ont pas montré de corrélation entre la moyenne de l'amplitude de l'onde P100 avec le nombre de verres d'alcool par semaine ( $r = -0.08$  ;  $p = 0.49$ ), ou avec le nombre de cigarettes consommées par jour ( $r = -0.12$  ;  $p = 0.33$ ) ou avec le nombre de grammes de cannabis consommés par semaine ( $r = -0.18$  ;  $p = 0.24$ ).

#### 5.3.3.5. Amplitude de l'onde N170

L'amplitude moyenne de l'onde N170 chez les usagers réguliers de cannabis et chez les témoins était respectivement de  $-4.24 \mu\text{V}$  (écart-type =  $-2.93 \mu\text{V}$ ) et de  $-3.34 \mu\text{V}$  (écart-type =  $-2.40 \mu\text{V}$ ). L'ANCOVA n'a pas montré d'effet principal du facteur groupe ( $F(1,67) = 0.78$  ;  $p = 0.38$ ) ou d'effet du prédicteur continu concernant le nombre de verres d'alcool par semaine ( $F(1,67) = 0.99$  ;  $p = 0.32$ ).

Un effet principal des FS ( $F(1,67) = 24.83$  ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .001$ ) a indiqué une amplitude de l'onde N170 plus grande pour les réseaux présentés à HFS (moyenne =  $-4.64 \mu\text{V}$ , écart-type =  $-2.79 \mu\text{V}$ ) en comparaison aux réseaux présentés à BFS (moyenne =  $-3.02 \mu\text{V}$ , écart-type =  $-2.25 \mu\text{V}$ ). Les analyses n'ont pas révélé d'effet d'interaction FS\*Groupe ( $F(1,67) = 0.54$  ;  $p = 0.47$ ) ou d'effet d'interaction FT\*Groupe ( $F(1,67) = 2.10$  ;  $p = 0.15$ ).

### 5.3.3.6. ASC de l'onde N170

La moyenne de l'ASC de l'onde N170 chez les usagers réguliers de cannabis et chez les témoins était respectivement de  $-106.02 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  (écart-type =  $101.96 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) et  $-68.91 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  (écart-type =  $77.40 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ). L'ANCOVA n'a pas montré d'effet principal du facteur groupe ( $F(1,67) = 1.34$  ;  $p = 0.25$ ) ou d'effet du prédicteur continu concernant le nombre de verres d'alcool par semaine ( $F(1,67) = 0.80$  ;  $p = 0.38$ ). Les analyses n'ont pas révélé d'effet d'interaction FS\*Groupe ( $F(1,67) = 0.82$  ;  $p = 0.37$ ) ou d'effet d'interaction FT\*Groupe ( $F(1,67) = 1.67$  ;  $p = 0.20$ ).

### 5.3.3.7. Latence de l'onde N170

La latence moyenne de l'onde N170 chez les usagers réguliers de cannabis et chez les témoins était respectivement de  $185.41 \text{ ms}$  (écart-type =  $6.97 \text{ ms}$ ) et de  $182.69 \text{ ms}$  (écart-type =  $7.18 \text{ ms}$ ). L'ANCOVA n'a pas révélé d'effet principal du facteur groupe ( $F(1,67) = 3.09$  ;  $p = 0.08$ ) ni d'effet du prédicteur continu concernant le nombre de verres d'alcool par semaine ( $F(1,67) = 0.77$  ;  $p = 0.38$ ).

Les analyses ont montré un effet d'interaction FT\*Groupe ( $F(1,67) = 15.80$  ;  $\epsilon = 1.00$  ;  $p < .001$ ) montrant une latence de l'onde N170 plus petite pour les réseaux de FS présentés en condition statique (moyenne =  $182.26 \text{ ms}$ , écart-type =  $7.17 \text{ ms}$ ) en comparaison aux réseaux de FS présentés en condition dynamique (moyenne =  $185.69 \text{ ms}$ , écart-type =  $6.06 \text{ ms}$ ). Les analyses n'ont pas montré d'effet d'interaction FS\*Groupe ( $F(1,67) = 0.12$  ;  $p = 0.73$ ) ou d'effet d'interaction FT\*Groupe ( $F(1,67) = 1.33$  ;  $p = 0.25$ ).

## 5.4. Discussion

### 5.4.1. Dysfonctionnement du CVP chez les usagers de cannabis

Cette présente étude a investigué le traitement d'entrée du signal visuel au niveau cortical chez des usagers réguliers de cannabis en comparaison à des contrôles sains. Nous avons mesuré les réponses associées aux ondes P100 et N170 en EEG grâce à des réseaux de FS présentés à BFS et HFS en condition statique ou dynamique. Nous avons montré que les usagers réguliers de cannabis ont présenté une diminution de l'amplitude et de l'ASC de l'onde P100, notamment en réponse aux réseaux présentés à BFS et en condition dynamique. Aucune différence n'a été notée concernant la latence de l'onde P100 et les paramètres associés à l'onde N170, que ce soit sur l'amplitude, l'ASC ou la latence. Il est intéressant de noter que notre paradigme expérimental semble cohérent au regard des effets principaux retrouvés dans nos analyses et de ceux énoncés dans la littérature chez les témoins. En l'occurrence, l'onde P100 serait principalement sensible aux informations de BFS et en condition dynamique, tandis que l'onde N170 serait davantage impliquée dans le traitement des HFS et des informations statiques (Pourtois et al., 2005; Rossion & Caharel, 2011).

Étant donné la genèse de l'onde P100 dans les régions occipito-temporales du cerveau (Bötzel et al., 1995), les altérations mentionnées sur cette onde chez les usagers réguliers de cannabis témoignent d'un déficit généralisé de l'activité liée aux premières aires visuelles corticales et notamment du CVP. Ce résultat est d'autant plus intéressant du fait qu'aucun résultat n'a été trouvé sur l'onde N170, composante qui est quant à elle générée dans les régions pariéto-temporales et davantage associée au traitement intégratif de l'information visuelle (Di Russo et al., 2002).



### 5.4.2. Hypothèse d'un déficit magnocellulaire chez les usagers de cannabis

Ces résultats concernant l'altération spécifique de l'onde P100 en réponse aux réseaux présentés à BFS et en condition dynamique viennent compléter les résultats comportementaux précédemment répertoriés par l'équipe de (Lalanne et al., 2017). Avec des réseaux de FS similaires, les auteurs ont montré que les usagers réguliers de cannabis avec une consommation précoce avaient une déficience visuelle de bas-niveau. Ce déficit était reflété par des anomalies comportementales exclusivement portées sur les réseaux présentés à BFS avec un bas contraste à 0.5 cpd (Lalanne et al., 2017). Nos résultats corticaux s'appuient donc sur ces constatations antérieures en fournissant un substrat électrophysiologique à ces résultats comportementaux.

Chez les usagers de cannabis, la diminution de l'amplitude de l'onde P100 en réponse aux BFS et en condition dynamique pourrait être interprétée comme un déficit préférentiellement magnocellulaire. En effet, bien que l'onde P100 prend son origine à partir des flux visuels ventraux et dorsaux, cette composante semble avoir une dominance vis-à-vis du flux dorsal qui est majoritairement reflété par l'activité de la voie magnocellulaire (Doniger et al., 2002; Javitt, 2009). De plus, la voie parvocellulaire est sensible aux informations de HFS et immobiles tandis que la voie magnocellulaire serait davantage impliquée dans l'encodage des BFS et des informations dynamiques (Livingstone & Hubel, 1988; R. B. Tootell, Silverman, et al., 1988). Il convient de noter que cette altération préférentiellement magnocellulaire n'a probablement pas d'impact réel sur la vision des usagers réguliers de cannabis. Ce déficit pourrait néanmoins entraîner des conséquences lors de tâches visuelles complexes nécessitant le traitement d'images en mouvement, telles que la conduite automobile, ou lors de tâches impliquant le traitement des FS, comme la perception des visages ou la vision de loin.

### 5.4.3. Hypothèse d'un déficit dans la neurotransmission glutamatergique chez les usagers de cannabis

Une explication possible d'un tel dysfonctionnement visuel chez les usagers réguliers de cannabis pourrait être causée par l'effet des cannabinoïdes exogènes, notamment le  $\Delta^9$ THC, sur la neurotransmission glutamatergique. En effet, la capacité du cannabis à perturber la signalisation du glutamate est désormais bien démontrée. Pour exemple, une forte exposition au cannabis induit une altération de la libération de glutamate en réduisant l'activité des enzymes glutamatergiques telles que l'acide glutamique décarboxylase ou la glutamine synthétase (Monnet-Tschudi et al., 2008). De même, une forte exposition au cannabis nuit également à la plasticité synaptique à long terme en altérant l'expression et la fonction des récepteurs AMPA et NMDA et en perturbant l'expression des transporteurs glutamatergiques tels que GLUT1 ou GLAST (R. Chen et al., 2013; Fan et al., 2010; Good & Lupica, 2010).

Il convient de rappeler qu'au niveau rétinien, notre équipe a répertorié une augmentation du temps implicite de l'onde N95 en PERG, traduisant un retard dans la réponse associée aux CGR (Schwitzer, Schwan, Albuissou, et al., 2017). Or, le glutamate est l'un des principaux neurotransmetteurs libéré par ces cellules lors de la neurotransmission rétinienne et le cannabis agit sur la transmission glutamatergique dans le SNC (Schwitzer, Schwan, et al., 2015; Wu & Maple, 1998). C'est pourquoi, de telles anomalies rétiniennes pourraient également être liées à des dysfonctionnements impliqués dans la transmission glutamatergique au niveau rétinien.

En outre, comme les afférences rétiniennes se projettent vers le NGL et jusqu'au CVP (Sherman & Guillery, 2002), la littérature mentionne qu'une consommation régulière de cannabis tend à réduire les niveaux de métabolites dérivés du glutamate dans le

cerveau humain, notamment dans les régions corticales et sous-corticales (Colizzi et al., 2016). De ce fait, les anomalies corticales de notre étude pourraient être interprétées comme une conséquence directe d'une atteinte rétinienne chez les usagers réguliers de cannabis et partagent une interprétation commune concernant une possible altération glutamatergique. Néanmoins, notre étude ne peut pas fournir de lien direct entre les dommages rétiniens et corticaux. Des études avec des mesures concomitantes en ERG et en EEG devraient nous apporter davantage d'informations quant à la localisation de ces déficits constatés le long des voies visuelles.

Plus précisément, les dysfonctionnements visuels corticaux présents dans cette étude pourraient également être expliqués par la forte implication du glutamate sur le système visuel magnocellulaire. En effet, le glutamate est présent dans les terminaisons synaptiques du NGL de plusieurs espèces, et ce dans des proportions plus élevées dans le système visuel magnocellulaire que dans le système visuel parvocellulaire (Montero & Zempel, 1986; Shaw & Cynader, 1986). Les récepteurs glutamatergiques tels que les NMDAR et les AMPAR présents au niveau du système magnocellulaire jouent également un rôle très important dans la diminution de la réponse visuelle (Balducci et al., 2003; Kwon et al., 1992). Plus intéressant, il a été démontré anatomiquement que le système endocannabinoïde présent dans les couches dorsales du NGL pourrait représenter un site d'action neuromodulateur de la vision normale. En effet, le niveau élevé des CB1R dans les couches magnocellulaires dorsales du NGL pourrait expliquer certains des effets comportementaux des cannabinoïdes sur l'intégrité de la voie visuelle dorsale, qui elle-même serait impliquée dans la localisation visuo-spatiale et la perception des mouvements (Javadi et al., 2015). En somme, une interprétation possible de notre étude serait que la consommation régulière de cannabis pourrait générer des perturbations sur la transmission glutamatergique et le système visuel magnocellulaire, endommageant la fonction visuelle dont le CVP.

#### 5.4.4. Similitudes entre l'usage régulier de cannabis et la schizophrénie

Nous avons vu qu'un usage régulier de cannabis est associé à un facteur de risque accru de développer une schizophrénie, notamment chez les jeunes consommateurs (Arseneault et al., 2004; Moore et al., 2007). En premier lieu, il est intéressant de noter que nos résultats concernant un possible dysfonctionnement visuel magnocellulaire seraient similaires à ceux observés dans la schizophrénie (Javitt, 2009; D. Kim et al., 2006; Martínez, Hillyard, et al., 2012). Deuxièmement, avec l'amplitude de l'onde P100, l'équipe de (Obayashi et al., 2009) et l'équipe de (D.-W. Kim et al., 2015) ont mis en évidence des déficits concernant des informations visuelles de bas niveau vis-à-vis du traitement des BFS dans cette pathologie (D.-W. Kim et al., 2015; Obayashi et al., 2009). Plus encore, l'équipe de (Butler et al., 2007) a exploré les corrélats neurophysiologiques de ces déficits en répertoriant une diminution de l'amplitude de l'onde P100 en réponse à des stimulations orientées spécifiquement vers l'activation du système magnocellulaire. Troisièmement, le dysfonctionnement du système glutamatergique dans la schizophrénie semble être aussi prononcé que chez les usagers réguliers de cannabis, en raison de différences d'expression, de fonction et de maturation des récepteurs (Falkenberg et al., 2014; Moghaddam & Javitt, 2012).

En somme, ces résultats de la littérature indiquent d'importants dysfonctionnements concernant l'intégration des informations de BFS et des stimulations visuelles orientées vers le système visuel magnocellulaire. De même, ces déficits impacteraient la fonction visuelle corticale chez les patients atteints de schizophrénie. Des études supplémentaires chez ces patients pourraient révéler des déficits électrophysiologiques similaires à ceux retrouvés chez les usagers réguliers de cannabis et nous permettre d'améliorer nos connaissances sur les mécanismes sous-jacents à ces deux troubles.

### 5.4.5. Forces et limites

À notre connaissance, cette présente étude est la première à investiguer l'impact d'un usage régulier de cannabis sur le traitement des FS visuelles corticales en utilisant des mesures électrophysiologiques en EEG. En outre, les biomarqueurs électrophysiologiques ont l'avantage de fournir des résultats objectifs et reproductibles, nous permettant ainsi d'améliorer les résultats de la littérature et de mieux comprendre l'impact d'un usage régulier de cannabis au niveau cortical. De plus, il y a également une forte concordance entre l'utilisation de nos stimulations visuelles, nos résultats électrophysiologiques et la sensibilité des systèmes visuels magnocellulaires et parvocellulaires quant aux informations de FS et de FT.

Des limites restent néanmoins notables. En premier lieu, la majorité de nos participants étaient des consommateurs de tabac. Ce constat énonce une difficulté supplémentaire quant au rôle et à l'impact de chaque substance sur le traitement d'entrée du signal visuel au niveau cortical. Toutefois, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le nombre de cigarettes consommées quotidiennement et l'amplitude de l'onde P100. De plus, la littérature souligne le fait que fumer de la nicotine n'affecterait que très peu les paramètres associés à l'onde P100 (Pritchard et al., 2003).

Deuxièmement, bien que l'analyse n'ait révélé aucun effet principal au regard du facteur confondant qui est le nombre de verres d'alcool par semaine, cette limite doit être prise en compte car les usagers réguliers de cannabis ont consommé beaucoup plus d'alcool que les contrôles. Reste que, les analyses n'ont mentionné aucun effet de ce prédicteur continu dans les résultats. Une étude plus approfondie chez des usagers réguliers d'alcool sans consommation de cannabis pourrait vraisemblablement répondre à la question de l'impact de l'alcool sur le traitement des FS visuelles au niveau cortical.

Enfin, il est extrêmement difficile de produire des méthodes de stimulation spécifiques au système visuel magnocellulaire. En effet, la présentation de réseaux à BFS ou HFS et de manière statique ou dynamique ne peut pas sélectivement activer une voie visuelle plutôt qu'une autre, mais plutôt d'une manière préférentielle. En outre, le CVP contient des cellules visuelles magnocellulaires et parvocellulaires dans les couches 4C $\alpha$  et 4C $\beta$  respectivement (Callaway & Wiser, 1996). Il est donc assez difficile de séparer les deux systèmes avec un EEG de scalp. Toutefois, le système visuel magnocellulaire semble être impliqué dans le traitement des stimulations à faibles contrastes en raison de sa projection principalement vers le flux dorsal. L'activité préférentielle associée à ces deux systèmes peut donc être réalisée sur la base des différents niveaux de contrastes de FS et de FT utilisés. L'interprétation des résultats doit néanmoins rester prudente et nécessite encore des études supplémentaires.

#### **5.4.6. Conclusion et perspectives**

Nous avons investigué l'activité du CVP en EEG avec des réseaux présentés à différentes conditions de FS et de FT chez des usagers réguliers de cannabis comparés aux témoins. Nos résultats ont montré une diminution de l'amplitude de l'onde P100 lors de la présentation de réseaux à BFS et en condition dynamique chez les patients. Ces résultats pourraient être interprétés comme un dysfonctionnement préférentiel du système visuel magnocellulaire, lui-même causé par une altération dans la neurotransmission glutamatergique. Nos résultats ouvrent des perspectives de recherche intéressantes sur la schizophrénie qui serait marquée par des mécanismes physiopathologiques similaires. Des études menées chez ces patients pourraient révéler des anomalies communes aux usagers réguliers de cannabis et nous permettre de mieux comprendre l'apparition des maladies psychiatriques, notamment chez les individus qui consomment du cannabis à un âge précoce.

À cette fin, nous avons recruté dans le cadre de l'étude CAUSAMAP des patients présentant un diagnostic de schizophrénie évalués selon les critères du DSM-V. Au même titre que les usagers réguliers de cannabis, nous leurs avons fait expérimenter des mesures rétiniennes en ERG selon les standards ISCEV, puis des mesures corticales en EEG avec la présente méthodologie de cette étude, étant donné l'hypothèse étayant un dysfonctionnement visuel magnocellulaire dans la schizophrénie (Butler et al., 2007).

Nous proposons de nous intéresser dans le chapitre suivant à l'impact du trouble de la schizophrénie sur le traitement des FS visuelles corticales en EEG. Nous aborderons également le potentiel lien entre les mesures électrophysiologiques rétiniennes et corticales chez ces patients.





## Chapitre 6. Association entre les dysfonctions rétiniennes et corticales dans la schizophrénie

Cette partie de la thèse est disponible en Annexe 3 et a été publiée dans la revue :

*Journal of Psychiatry & Neuroscience*

**Remy I**, Bernardin F, Ligier F, Krieg J, Maillard L, Schwan R, Schwitzer T, Laprévote V. « Association between retinal and cortical visual electrophysiological impairments in schizophrenia. » *J Psychiatry Neurosci.* 2023 May 19;48(3):E171-E178. DOI : 10.1503/jpn.220224 ; PMID : 37208126 ; PMCID : PMC10205822.

### 6.1. Avant-propos sur le trouble de la schizophrénie

#### 6.1.1. Épidémiologie

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique chronique classée par l'OMS parmi l'une des 10 causes les plus importantes de handicap (Sayers, 2001). La maladie entraîne des répercussions fonctionnelles ainsi qu'une véritable rupture dans le fonctionnement global de l'individu (M.-O. Krebs & CPNLF, 2015). La prévalence mondiale de ce trouble s'élève à environ 0.7% en population générale et touche près de 1% de la population mondiale, soit environ 600 000 personnes en France (Jablensky & Sartorius, 1988). Malgré le faible taux de prévalence, la maladie reste très préoccupante, tant pour les patients qui en souffrent avec leurs incapacités à s'intégrer en société, que pour les systèmes de soins du fait des coûts onéreux liés à la maladie.

En effet, la schizophrénie occasionne de nombreuses phases de rechute qui nécessitent un suivi continu et des hospitalisations à répétitions (Charrier et al., 2013). Cette prévalence dépend néanmoins du milieu géographique, de la culture, des

aspects socio-économiques et du sexe (Fusar-Poli, Borgwardt, et al., 2013). Pour exemple, la maladie est développée plus fréquemment chez les hommes que les femmes avec un ratio d'environ [1:4] (C.-T. Lee et al., 2018; McGrath et al., 2004). Enfin, l'espérance de vie d'un patient atteint de schizophrénie est diminuée d'environ 10 à 15 ans en moyenne (D. H. Nieman & McGorry, 2015).

Concernant l'entrée dans la psychose, la schizophrénie survient généralement durant l'adolescence, période critique durant laquelle la maturation des fonctions cérébrales est à son plein essor. Plus précisément, les hommes seraient davantage touchés par la maladie entre 18 et 35 ans alors que les femmes auraient une entrée plus tardive, située entre 25 et 35 ans mais avec une sévérité moindre (Gur et al., 1996; Ochoa et al., 2012). La maladie débute sous une forme atténuée où la survenue des symptômes psychotiques progresse au cours du temps jusque l'installation complète de la psychose (Fusar-Poli, Bonoldi, et al., 2012).

### **6.1.2. Les méthodes de prévention secondaire et de prise en charge multimodale pour la schizophrénie**

L'intérêt d'une prise en charge relationnelle pour le trouble de la schizophrénie a débuté dans les années 1950 à la suite de la découverte des premiers traitements neuroleptiques (Azoulay et al., 2005). À ce jour, la schizophrénie est essentiellement traitée par une pharmacothérapie ainsi qu'une psychothérapie.

La pharmacothérapie repose sur l'administration d'antipsychotiques de première génération tels que la Chlorpromazine ou l'Olanzapine en première intention. Par ailleurs, l'apparition des antipsychotiques atypiques et leur prescription durant les

phases précoces de psychose a permis une meilleure acceptabilité avec des taux de réémission allant jusque 80% voire 90% dans certains cas (Fusar-Poli et al., 2020). Ces médicaments présenteraient néanmoins des effets secondaires extrapyramidaux tels que des symptômes parkinsoniens. Ce constat a amené les cliniciens à administrer des antipsychotiques de seconde génération tels que la Clozapine qui est dès lors l'un des traitements les plus efficaces pour les schizophrénies résistantes comparativement aux neuroleptiques classiques (Kane & Correll, 2010). En lien avec l'hypothèse dopaminergique dans la schizophrénie, la prescription d'antagonistes dopaminergiques D2 diminue l'intensité des symptômes positifs alors que les antagonistes D1 ont tendance à les augmenter (Moghaddam, 2003). De même, des antagonistes dopaminergiques D2 sont également administrés afin de diminuer transitoirement les symptômes positifs chez les patients (Laruelle, 2014; Moghaddam, 2003). Dès lors, le succès thérapeutique associé aux traitements antipsychotiques et neuroleptiques a considérablement amélioré le pronostic de la maladie.

La psychothérapie utilise quant à elle des techniques de réhabilitation psychosociale. Ce procédé peut être conjointement associé avec une médication antipsychotique afin de diminuer l'intensité des troubles (Hegarty et al., 1994; Nasrallah et al., 2011). Les préconisations actuelles en matière de psychothérapie mettent en avant les thérapies cognitivo-comportementales (TCC). Les TCC ont pour objectif d'améliorer ou de compenser les déficits cognitifs d'une part, et de diminuer la survenue d'autres symptômes annexes tels que les troubles émotionnels et comportementaux d'autre part (French & Morrison, 2004). Les TCC sont prescrites dès le prodrome et utilisent des outils qui permettent une prise en charge personnalisée. Ce postulat renforce l'idée selon laquelle l'apparition des premiers symptômes psychotiques pourrait être réversible avec l'instauration d'une prise en charge dès les phases précoces (Fusar-Poli & Van Os, 2013). En conséquence, les TCC visent à

corriger et modifier des schémas de croyance acquis depuis l'enfance qui peuvent, parce qu'ils ne sont plus adaptés à l'environnement, avoir un impact négatif sur le comportement, les pensées ou le bien-être mental. Les stratégies utilisées à ce jour au cours des TCC comprennent deux approches proposées en parallèle : une approche restauratrice et une approche compensatoire. L'approche restauratrice se focalise sur les fonctions déficitaires afin de les corriger grâce à des entraînements répétitifs et ciblés. L'approche compensatoire fait part de stratégies compensatrices vis-à-vis des difficultés observées, comme par exemple minimiser l'impact des distractions et mieux contrôler les mécanismes attentionnels (Allott et al., 2020). De multiples essais cliniques ont démontré l'utilité des TCC chez les patients présentant une vulnérabilité psychotique, ce qui permettrait par la suite de réduire le risque de transition (Davies et al., 2018; Schmidt et al., 2015).

### **6.1.3. Schizophrénie et vision : intérêt du test VOSP**

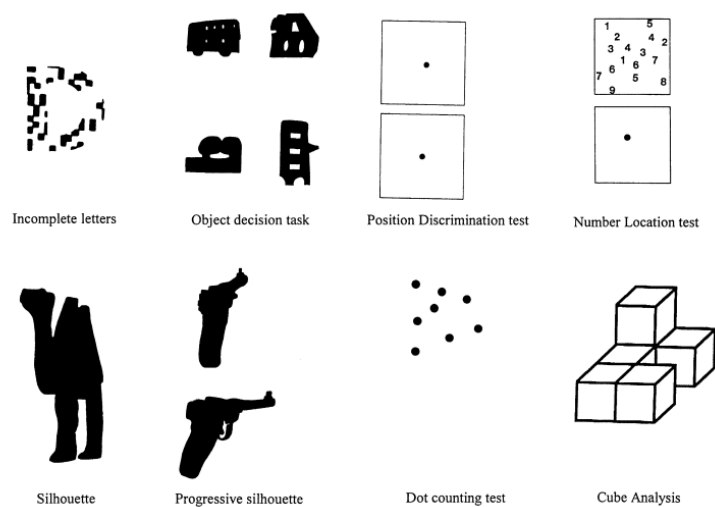
Dans la schizophrénie, la littérature fait état de nombreuses anomalies visuelles avec des déficits portés sur le système oculomoteur (Damilou et al., 2016), sur la perception et la sensibilité des contrastes (Kéri et al., 2002; Kiss et al., 2010; Skottun & Skoyles, 2007) ou des FS (Khosravani & Goodarzi, 2013; Knebel et al., 2011), sur l'organisation perceptive (Silverstein & Keane, 2011a), sur la reconnaissance des formes ou des objets (Klosterkötter et al., 2008; Oker et al., 2019), sur la lecture (Revheim et al., 2006), sur la vision des couleurs (Butler et al., 2013; T. M. P. Fernandes et al., 2019), sur la reconnaissance des émotions (Butler et al., 2009; Schneider et al., 2006), sur la perception des mouvements (Y. Chen et al., 2004) et sur les propres visages des individus concernés (Silverstein, 2016).

Dès lors, des tests visuels sont couramment utilisés en recherche clinique afin de mettre en évidence ces troubles de la perception visuelle avec pour objectif principal de diagnostiquer des agnosies perceptives ou associatives chez les patients atteints de schizophrénie. Parmi les principaux tests utilisés, nous retrouvons le test *Visual Object and Space Perception* (VOSP) qui permet d'étudier l'activité associée aux régions occipitales et pariéto-temporales du cerveau (Matías-Guiu et al., 2017). Ce test est décomposé en deux indices que sont le VOSP-OBJECT et le VOSP-SPACE qui permettent de discriminer respectivement le traitement visuo-perceptif associé à la voie visuelle ventrale et dorsale. Ces tests sont décomposés en subtests permettant de scorer la visualisation des objets ainsi que leurs orientations dans l'espace (McCarthy & Warrington, 1990; Rapport et al., 1998; Warrington & James, 1991).

Plus précisément, le test VOSP-OBJECT évalue la reconnaissance des formes et des objets avec cinq sous-tests : le subtest de screening, évaluant la discrimination d'une lettre sur un fond plus ou moins dégradé ; le subtest de la lettre inachevée qui consiste à reconnaître une lettre en majuscule partiellement fragmentée sur un fond sombre ; le subtest de la reconnaissance des silhouettes qui a pour objectif de reconnaître des silhouettes d'objets ou d'animaux présentées sous une forme atypique ; le subtest de la décision de silhouette qui consiste à percevoir la reconnaissance d'une silhouette d'un objet réel parmi trois silhouettes d'objets inexistantes ; et enfin le subtest de la silhouette progressive qui consiste à indiquer à quel moment une silhouette abstraite devient parlante lorsque l'orientation change progressivement.

Le test VOSP-SPACE évalue quant à lui les relations spatiales des objets en 2D et 3D avec quatre sous-tests : le subtest du comptage de points qui consiste à dénombrer le nombre de points noirs présentés sur dix planches au participant ; le subtest de la

discrimination de position qui a pour but de déterminer parmi deux carrés lequel a un point noir localisé en son centre ; le subtest de la localisation de chiffres qui comprend d'un côté un carré avec un point noir et de l'autre un carré avec une série de chiffres et où le patient doit déterminer à quel chiffre du deuxième carré correspond la position du point noir sur le premier carré ; puis le subtest de l'analyse des cubes qui a pour but d'indiquer le nombre de cubes présents sur une figure en 3D composée elle-même de cubes. Quelques exemples de ces subtests sont illustrés dans la Figure 35.



**Figure 35. Figures provenant des tests VOSP-OBJECT et VOSP-SPACE, tirée de (Barnes et al., 2003).**

Concernant les résultats répertoriés dans la schizophrénie, certaines études mentionnent des altérations au regard du sous-test de la reconnaissance des objets témoignant d'une agnosie associative (Gabrovská et al., 2003; Shallice et al., 1991). Ces résultats seraient toutefois influencés par l'effet des antipsychotiques de première génération tels que la Pérphénazine ou l'Halopéridol. En l'occurrence, les patients ayant ce type de traitement présenteraient des résultats plus faibles à la VOSP en comparaison à ceux traités avec des antipsychotiques de seconde génération tels que

l'Olanzapine ou la Clozapine (Kucharska et al., 2012). Ces déficits concernant la perception des objets et l'attention spatiale ont également été répertoriés avec d'autres tâches s'apparentant au test VOSP, notamment chez des patients ayant transité vers une psychose récente (Smid et al., 2013; Wölwer et al., 2012).

Cet avant-propos sur la schizophrénie et les anomalies visuelles qui sont reportées dans la littérature montre que l'étude de la fonction visuelle s'avère être un outil de recherche pertinent en psychiatrie. Dès lors, nous nous sommes questionnés quant à l'impact du trouble de la schizophrénie sur le traitement d'entrée du signal visuel avec des mesures fonctionnelles en ERG et EEG.

## **6.2. Introduction**

Les distorsions sensorielles font partie intégrante de l'expérience complexe de la schizophrénie (Bernardin et al., 2020; Javitt & Freedman, 2015). Ce point a par ailleurs été décrit dans les premiers écrits de Kraepelin et Bleuler et sont également couramment énoncés dans le récit des patients (J. Chapman, 1966; Javitt, 2009). En effet, (J. Chapman, 1966) a énoncé un certain nombre de descriptions illustrant des difficultés visuelles signalées par les patients atteints de schizophrénie telles qu'une perception des éléments abstraits ou dissociatifs (J. Chapman, 1966). Étant donné l'essor des connaissances associées à la fonction visuelle depuis ces dernières décennies, l'étude des sciences de la vision a permis de répertorier de nombreuses anomalies visuelles concernant la schizophrénie. Selon les auteurs, l'électrophysiologie et notamment l'étude des PEV en EEG pourrait s'avérer être une méthode clé afin de préciser la nature de ces déficits visuels.

Comme indiqué dans la section théorique, les études menées dans les troubles du spectre de la schizophrénie se sont principalement focalisées sur l'onde P100. Ce PEV a l'avantage de fournir des informations pertinentes au regard de l'activité de la fonction visuelle corticale et du CVP (J. Liu et al., 2002). Comparé aux autres PEV, l'onde P100 ne semble pas sensible aux questions de motivation des patients ou à l'état clinique de ces derniers autant que peuvent l'être d'autres composantes plus intégratives (Johnson et al., 2005; Yeap et al., 2006). De ce fait, ce biomarqueur semble représenter un excellent candidat afin de mettre en lumière les déficits associés à l'information visuelle précoce au niveau cortical (Earls et al., 2016; Jeantet et al., 2019).

Dès lors, la littérature reporte des diminutions d'amplitude de l'onde P100 dans la schizophrénie lors de nombreuses tâches visuelles comme le traitement des contours (Foxye et al., 2005), la perception d'images fragmentées (Doniger et al., 2002) ou la perception de stimulations visuelles simples (Yeap et al., 2006). Ces résultats soulignent ainsi un déficit du traitement de l'information visuelle au niveau cortical dans ses stades les plus précoces (Butler & Javitt, 2005; Foxye et al., 2001). Concernant la vision spatiale dans la schizophrénie, des déficits concernant l'onde P100 ont été répertoriés en réponse à des stimulations présentées à BFS (S. Y. Lee et al., 2015; Martínez, Hillyard, et al., 2012). Ces résultats traduisent un potentiel déficit magnocellulaire étant donné la sensibilité préférentielle de cette voie vis-à-vis du traitement des BFS (Livingstone & Hubel, 1988; R. B. Tootell, Silverman, et al., 1988). Ces études étayant un potentiel dysfonctionnement magnocellulaire dans la schizophrénie suggèrent que ces déficits peuvent être induits par les premiers stades visuels au niveau rétinien (Butler et al., 2007; Gagné et al., 2015), remettant ainsi en question l'origine des déficits mentionnés sur l'onde P100 dans la littérature.



En l'occurrence, nous avons repertorié de nombreuses anomalies électrophysiologiques rétiniennes dans la schizophrénie. Pour rappel, les résultats les plus pertinents ont indiqué des altérations obtenues en fERG dans les conditions photopiques et scotopiques affectant l'amplitude de l'onde-a et de l'onde-b, témoignant ainsi d'une altération de la réponse des cônes et des bâtonnets (Bernardin, 2019; Demmin et al., 2018; Moghimi et al., 2020). Plus récemment avec l'utilisation du PERG, notre équipe a montré une augmentation du temps implicite de l'onde N95 chez des patients atteints de schizophrénie en comparaison à des contrôles sains (Bernardin et al., 2019), traduisant ainsi un retard dans la transmission visuelle rétinienne causé par un dysfonctionnement des CGR (Froehlich & Kaufman, 1993; Hull & Thompson, 1989). Ce résultat a par ailleurs été soutenu par les équipes de (Moghimi et al., 2020) et de (Demmin, Netser, et al., 2020) avec l'utilisation de l'onde PhNR en fERG. Comme les CGR représentent le dernier étage rétinien et font le lien avec les structures visuelles corticales subséquentes, une altération de la fonction rétinienne pourrait affecter les signaux visuels corticaux et sous corticaux (Silverstein, Fradkin, et al., 2020).

À ce propos, nous nous sommes intéressés dans le chapitre 4 à l'intérêt des mesures concomitantes ERG-EEG ainsi qu'aux répercussions des anomalies rétiniennes sur le traitement visuel cortical dans les troubles neurodégénératifs (Calzetti et al., 1990; Nightingale et al., 1986) et dans les maladies ophtalmiques (Atilla et al., 2006). L'équipe de (Krasodomska et al., 2010) a repertorié une augmentation de la latence P50, une diminution des amplitudes N95 et P50 ainsi qu'une augmentation de la latence P100 chez 30 patients avec un stade précoce de la maladie d'Alzheimer en comparaison à 30 témoins (Krasodomska et al., 2010). Similairement, l'équipe de (Heravian et al., 2011) a trouvé des réductions des amplitudes des ondes P50 et P100 ainsi qu'une augmentation de latence P100 chez 40 patients atteints d'amblyopie (20 strabiques et 20 anisométriques) en comparaison à 20 contrôles sains (Heravian et al., 2011).

Puis, l'équipe de (El-Shazly et al., 2017) a reporté une augmentation de la latence N95, une diminution de l'amplitude N95, une latence P100 prolongée ainsi qu'une diminution de l'amplitude P100 chez 60 patients présentant une migraine avec aura en comparaison à 30 contrôles sains (El-Shazly et al., 2017). Selon les auteurs, de telles anomalies rétinienne pourraient entraîner des conséquences sur le traitement visuel cortical ultérieur, en particulier sur l'onde P100 en EEG.

Dès lors, nos récents résultats concernant le retard de temps implicite de l'onde N95 en PERG dans la schizophrénie (Bernardin et al., 2019) éveillent la question de l'impact de ces anomalies rétinienne sur le traitement visuel cortical en EEG et notamment sur l'onde P100. Ce point nous permettrait également de mieux comprendre le lien possible entre les anomalies rétinienne et corticales dans la schizophrénie qui a auparavant été énoncé dans les pathologies neurodégénératives et ophtalmiques.

À cette fin, le premier objectif de cette étude a été d'explorer la fonction visuelle au niveau cortical en EEG chez des patients atteints de schizophrénie comparativement à des contrôles sains. Étant donné les hypothèses soutenant un déficit préférentiel du système visuel magnocellulaire (Butler et al., 2007), nous avons mesuré l'amplitude et la latence de l'onde P100 en EEG en réponse à des réseaux de FS présentés à BFS et HFS en condition statique et dynamique similaires à ceux de notre étude menée chez les usagers réguliers de cannabis (Remy et al., 2022). Nous avons émis l'hypothèse d'une altération de l'onde P100 lors de la présentation de stimulations magnocellulaires, autrement dit lors de la projection de réseaux à BFS et dynamiques. En second objectif, nous avons comparé ces présents résultats corticaux avec nos précédents résultats rétinienne obtenus chez ces mêmes patients dans l'étude de (Bernardin et al., 2019) afin d'explorer la potentielle association entre les mesures électrophysiologiques rétinienne et corticales dans la schizophrénie.

## 6.3. Matériels & Méthodes

### 6.3.1. Évaluations cliniques et déclarations éthiques

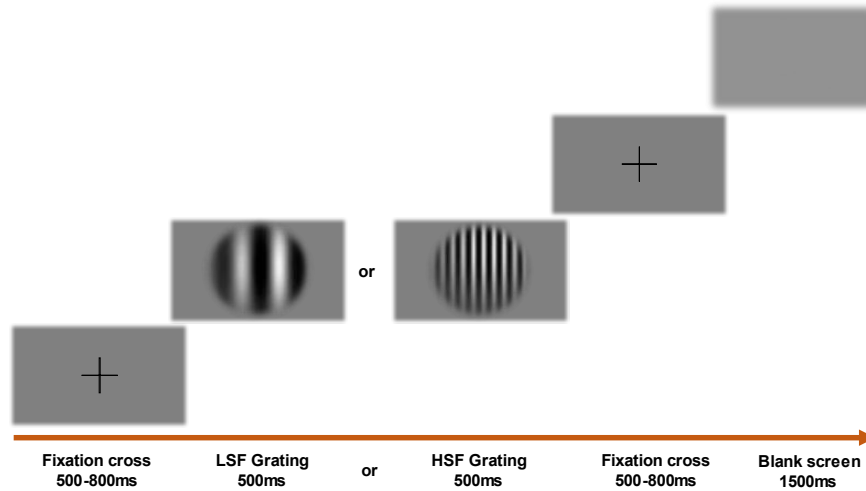
Nous avons recruté dans le cadre de l'étude CAUSAMAP des patients atteints de schizophrénie appariés en âge et en sexe avec des contrôles sains. Les participants ont expérimenté dans un premier temps un ERG, où les résultats sont disponibles dans l'article de (Bernardin et al., 2019), ainsi qu'un EEG le même jour. Les participants ont fourni leurs consommations détaillées de substances psychoactives ainsi que leurs antécédents médicaux, notamment avec une évaluation psychiatrique générale au moyen de l'échelle MINI (Version 5.0) (Sheehan et al., 1998). Un trouble de l'usage de l'alcool ou du cannabis n'était pas un critère d'exclusion afin de faciliter le recrutement. Néanmoins, les patients présentant un score au test AUDIT ou au test *Cannabis Abuse Screening Test* (CAST) indiquant une dépendance à l'une ou l'autre des substances ont été exclus. Nous avons justifié ce critère selon nos précédentes études car le cannabis peut avoir un effet sur les mesures électrophysiologiques rétiniennes et corticales (Remy et al., 2022; Schwitzer, Schwan, Albuissou, et al., 2017).

Les patients atteints de schizophrénie ont été diagnostiqués selon les critères du DSM-IV. Ils étaient cliniquement stables concernant la médication antipsychotique et ne présentaient pas de pathologie neurologique. Leurs tests toxicologiques d'urine pour l'utilisation de drogues illicites ou de traitement de substitution aux opiacés se sont avérés négatifs. Les contrôles sains n'avaient pas d'antécédents actuels ou passés concernant une pathologie psychiatrique, pas d'antécédents familiaux ou d'expérience personnelle concernant un trouble schizophrénique ou un trouble bipolaire, pas de pathologie neurologique, pas de dépendance à l'alcool ou au cannabis et pas d'historique de pathologies ophtalmiques ou de symptômes visuels.

L'ensemble des participants ont reçu 100€ en bons d'achat et ont signé un consentement éclairé détaillant tous les aspects de la recherche conformément à la déclaration d'Helsinki (World Medical Association, 2013). Toutes les expériences ont été réalisées en conformité avec le Comité d'éthique et de Protection des Personnes du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy (2013A00097–38 CPP 13.02.02). L'étude est enregistrée sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ID NCT02864680).

### **6.3.2. Recueil et traitement des données EEG**

Nous avons utilisé la même méthode de stimulation, de recueil et d'extraction des données EEG que dans notre étude menée chez les usagers réguliers de cannabis (Remy et al., 2022). Les stimulations visuelles comprenaient des patchs de Gabor verticaux noirs et blancs présentés d'une manière sinusoïdale avec une taille de 6° d'angle visuel. Les réseaux de FS étaient filtrés selon les conditions de BFS (0.5 cpd) ou de HFS (15 cpd) afin de préférentiellement cibler l'activité des voies visuelles magnocellulaires et parvocellulaires respectivement (Atkinson, 1992; Bullier, 2001). Les réseaux de FS avaient un rapport de contraste noir et blanc de 80% et étaient présentés sur un fond blanc isoluminant. Les réseaux étaient présentés à deux conditions de FT. Dans la condition dynamique, qui a l'avantage de stimuler préférentiellement l'activité de la voie magnocellulaire (Milner & Goodale, 2008), les bandes noires et blanches s'alternaient à une fréquence de 8 Hz. Dans la condition statique, les bandes noires et blanches ne s'alternaient pas (0%). Au total, 20% des stimulations étaient invisibles avec un contraste à 0% et nous avons utilisé 5 types de stimulations : BFS-Statique, BFS-Dynamique, HFS-Statique et HFS-Dynamique. La procédure expérimentale est présentée dans la Figure 36.



**Figure 36. Procédure expérimentale avec la présentation de patches de Gabor, tirée de (Remy, Bernardin, et al., 2023).** La procédure expérimentale illustre un patch présenté à BFS (gauche) et HFS (droite). LSF : Low Spatial Frequency ; HSF : High Spatial Frequency.

Les réseaux ont été générés à l'aide du système VSG (Cambridge Research System). Au total, 300 stimulations ont été projetées sur un écran CRT avec une fréquence d'échantillonnage de 120 Hz, dans une pièce isolée électriquement, phoniquement et sans lumière environnante. Les participants étaient assis sur une chaise à une distance de 57 cm. Lors de chaque essai, une croix de fixation était affichée durant 500 ms à 800 ms et permettait aux participants de maintenir leur attention dans la zone centrale de l'écran. Un patch aléatoire était ensuite présenté au centre de l'écran pendant 500 ms. Ensuite, un écran blanc était affiché avec une durée de 1500 ms. Les participants devaient indiquer via un bouton s'ils avaient vu un patch, ce qui correspondait à la mesure comportementale. Chaque essai était séparé par un écran blanc supplémentaire de 1500 ms. La procédure comprenait 300 essais au total, dont 60 essais par condition de stimulation. La procédure a été divisée en 2 blocs de 150 essais afin de limiter la fatigue des participants.

L'enregistrement EEG a été réalisé au moyen d'électrodes au chlorure d'argent (Ag/AgCl) avec un casque Micromed® EEG de 64 électrodes (système 10-10, QuickCap, Compumedics Neuroscan®) dont les références étaient placées sur les deux lobes de l'oreille. Le signal a été enregistré à une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz (SD64 Headbox, Micromed®, Italie) et avec une largeur de bande comprise entre 0,15 Hz et 200 Hz. L'impédance des électrodes a été maintenue en dessous de 10 kΩ. Des électrodes oculaires verticales et horizontales ont été utilisées afin de rejeter les artefacts oculaires. Chaque modalité de FS a été analysée avec une durée de 1000 ms en pre-stimulus et jusque 1000 ms en post-stimulus.

Les données EEG ont été traitées avec le logiciel Brain Vision Analyzer 2.0® (Brain Products GmbH, Munich, Allemagne). Le signal EEG brut a été filtré avec une bande passante comprise entre 0,5 Hz et 40 Hz. Le rejet des artefacts parasites tels que le bruit, le clignement des yeux, l'activité musculaire et les composantes non biologiques a été effectué à l'aide d'une analyse en composantes indépendantes (*Independent Component Analysis* ou ICA) (Jung et al., 2000). Un rejet manuel des artefacts a par la suite été réalisé sur la base d'une inspection visuelle des tracés électrophysiologiques afin d'exclure les derniers artefacts restants. Nous avons exclu les participants de l'étude si plus de 10% des essais étaient rejetés. Afin de limiter les biais, la personne en charge de l'exclusion des participants n'a pas été informée du groupe auquel appartenait le participant. Cette action a été effectuée avant d'établir le moyennage de l'ensemble des PEV en EEG. Nous avons focalisé le recueil des données électrophysiologiques sur 3 paires d'électrodes localisées au niveau des régions occipito-temporales à gauche (O<sub>1</sub>, PO<sub>3</sub> et PO<sub>7</sub>) et à droite (O<sub>2</sub>, PO<sub>4</sub>, PO<sub>8</sub>). Un moyennage global sur toutes les conditions expérimentales a permis de déterminer

l'amplitude de pic de l'onde P100. Un calcul de la valeur moyenne quadratique également nommée *Root Mean Square Value* (RMS) a permis de déterminer une fenêtre temporelle pour l'extraction de l'amplitude de l'onde P100. Nous avons calculé la moyenne quadratique en élevant au carré l'amplitude maximale de l'onde sinusoïdale, en la divisant par 2, puis en prenant la racine carrée de cette valeur. En conséquence, les méthodes de moyennage et de fenêtres d'extractions temporelles ont permis d'extraire le pic d'amplitude associé à l'onde P100 avec un intervalle de 28 ms autour du pic maximum. De même, l'apparition de l'onde P100 sur les tracés moyennés a permis de déterminer une latence de 116 ms pour les patients atteints de schizophrénie et de 113 ms pour les contrôles sains.

### **6.3.3. Recueil et traitement des données ERG**

Les informations détaillées concernant les méthodes de stimulation et d'enregistrement pour l'ERG ont été décrites dans l'article de (Bernardin et al., 2019). Nous avons utilisé le système MonPackOne® de Metrovision pour la stimulation, l'enregistrement et l'analyse des données. Nous avons exploré la fonction associée aux CGR avec les ondes N95 et P50 en PERG selon les standards de l'ISCEV.

### **6.3.4. Analyses Statistiques**

Les données ont été analysées avec le logiciel STATISTICA V.14 (Stat Soft Inc.). Les résultats ont été analysés similairement à notre précédente étude (Remy et al., 2022), avec des analyses descriptives et comparatives. Nous avons utilisé des fréquences et des pourcentages pour la catégorisation des variables ainsi que des moyennes et des écart-types pour les variables continues. La normalité a été évaluée avec le test de Shapiro-Wilk. Les variables socio-démographiques et cliniques ont suivi une distribution normale et ont donc été analysées avec un test t de Student afin de

mesurer des différences significatives entre les groupes. De même, les données comportementales et les données EEG ont suivi une loi normale et leur variance n'a pas différé selon le test de Levene, ce qui nous a permis d'utiliser des tests paramétriques. Les données comportementales consistaient en une ANCOVA à 2\*2 facteurs (FT [Dynamique/Statique] x FS [BFS/HFS]). Les données liées à l'amplitude et la latence de l'onde P100 ont été analysées à l'aide d'une ANCOVA à 2\*3\*2\*2 facteurs (Hémisphère [gauche/droit] x Électrodes [O<sub>1</sub>/O<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>/PO<sub>4</sub>, PO<sub>7</sub>/PO<sub>8</sub>] x FT [Dynamique/Statique] x FS [BFS/ HFS]). Des analyses de corrélation de Pearson ont été utilisées afin d'évaluer les relations entre les différentes variables. Plus de détails sur les analyses statistiques concernant le PERG ont été décrits dans l'article de (Bernardin et al., 2019). Pour tous les tests, la significativité était fixée à  $\alpha = 0.05$ .

## **6.4. Résultats**

### **6.4.1. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques**

Nous avons recruté 26 patients atteints de schizophrénie et 30 contrôles sains appariés en âge et en sexe. Tous les participants ont réalisé un ERG puis un EEG le même jour. Certains tracés étaient inexploitable en raison d'artefacts trop nombreux dans les enregistrements. Dès lors, notre échantillon final était constitué de 21 patients atteints de schizophrénie (moyenne  $\text{âge} = 29$  ans ; écart-type = 8.15 ans) et 29 contrôles sains (moyenne  $\text{âge} = 25.89$  ans ; écart-type = 5.49 ans). Les participants étaient âgés entre 19 et 46 ans. L'examen fundoscopique était normal et l'acuité visuelle était normale ou corrigée à la normale selon l'échelle de Monoyer (Dufier, 1988). Chez les patients atteints de schizophrénie, seulement deux d'entre eux étaient consommateurs de cannabis mais sans dépendance et douze d'entre eux étaient des usagers d'alcool sans dépendance. Les données sont présentées dans le Tableau 11.



**Tableau 11. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des participants, tiré de (Remy, Bernardin, et al., 2023).** AUDIT = Alcohol Use Disorders Identification Test ; CAST = Cannabis Abuse Screening Test ; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale ; SZ : patients atteints de schizophrénie.

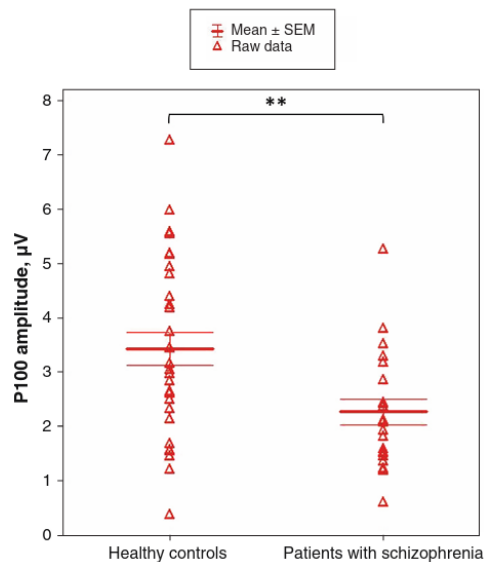
	<b>Contrôles sains (n=29)</b>	<b>Patients SZ (n=21)</b>	<b>p value of t test</b>
<b>Sexe : Nb. femmes/ hommes (%)</b>	8/21 (28/72)	3/18 (14/86)	p = 0.25
<b>Âge (années)</b>	25.89 [5.49]	29 [8.15]	p = 0.12
<b>Éducation (années)</b>	15.03 [1.57]	12.05 [1.40]	*p < .01
<b>Score AUDIT</b>	3.35 [2.69]	2.43 [3.41]	p = 0.47
<b>Durée de la maladie (mois)</b>	NA	94.67 [93.21]	-
<b>Score Fagerström</b>	0 [0]	2.19 [2.77]	-
<b>Score CAST</b>	0 [0]	0.43 [1.36]	-
<b>PANSS Global</b>	0 [0]	65.24 [13.40]	-
<b>PANSS Positive</b>	0 [0]	14.48 [4.31]	-
<b>PANSS Negative</b>	0 [0]	18.29 [5.57]	-
<b>PANSS General</b>	0 [0]	32.48 [6.76]	-
<b>Équivalent Chlorpromazine</b>	0 [0]	544.55 [241.29]	-
<b>Équivalent Diazepam</b>	0 [0]	1.56 [9.64]	-

### 6.4.2. Données comportementales

Les patients atteints de schizophrénie et les contrôles sains ont présenté des temps de réaction de 595.15 ms (écart-type = 46.60 ms) et de 393.01 ms (écart-type = 14.87 ms). L'analyse ANOVA a révélé un effet significatif principal du groupe ( $F(1,47) = 22.98, p < .01$ ), indiquant une augmentation du temps de réaction moyen chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison aux contrôles sains.

### 6.4.3. Données EEG : Amplitude de l'onde P100

L'amplitude moyenne de l'onde P100 était de 2.25  $\mu\text{V}$  (écart-type = 0.52  $\mu\text{V}$ ) chez les patients atteints de schizophrénie et de 3.42  $\mu\text{V}$  (écart-type = 0.62  $\mu\text{V}$ ) chez les contrôles sains. Les analyses ANOVA ont montré un effet principal du facteur groupe ( $F(1,48) = 7.88, p < .01$ ), indiquant une diminution de l'amplitude P100 chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison aux contrôles sains (Figure 37).



**Figure 37. Effet principal du facteur groupe sur l'amplitude de l'onde P100, tirée de (Remy, Bernardin, et al., 2023).** Les données ont été obtenues en EEG chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison aux contrôles sains. Les données ont été moyennées sur les 3 paires d'électrodes d'intérêt au niveau occipital et pariéto-occipital ( $O_1/O_2, PO_3/PO_4, PO_7/PO_8$ ). Les moyennes sont affichées avec leurs erreurs types standards (Standard Error Mean ; SEM).  $**p < .01$ .

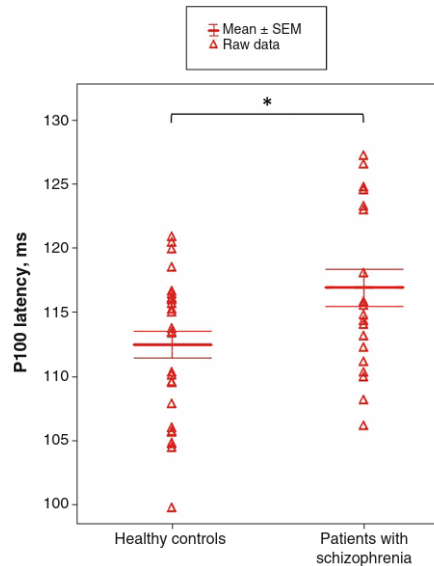
Un effet principal des FS ( $F(1,48) = 51.34, p < .001$ ) a mis en évidence une amplitude P100 plus grande pour les réseaux présentés à BFS (moyenne = 3.80  $\mu V$  ; écart-type = 1.94  $\mu V$ ) comparés aux réseaux présentés à HFS (moyenne = 1.89  $\mu V$  ; écart-type = 1.49  $\mu V$ ) chez les participants. L'interaction FS\*Groupe n'était pas significative ( $F(1,48) = 0.04, p = 0.85$ ).

Les analyses ont indiqué un effet principal des FT ( $F(1,48) = 8.79, p < .01$ ) expliqué par une amplitude P100 plus grande pour la condition Dynamique (moyenne = 3.02  $\mu V$  ; écart-type = 1.51  $\mu V$ ) en comparaison à la condition Statique (moyenne = 2.67  $\mu V$  ; écart-type = 1.49  $\mu V$ ) chez les participants. L'interaction FT\*Groupe n'était pas significative ( $F(1,48) = 1.17, p = 0.29$ ).

Aucun autre effet n'a été trouvé pour les autres variables.

#### **6.4.4. Données EEG : Latence de l'onde P100**

La latence moyenne de l'onde P100 était de 117.04 ms (écart-type = 2.65 ms) chez les patients atteints de schizophrénie et de 112.46 ms (écart-type = 2.31 ms) chez les contrôles sains. L'analyse ANOVA a révélé un effet principal du groupe ( $F(1,48) = 6.45, p < .05$ ) indiquant une augmentation de la latence P100 chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison aux contrôles sains (Figure 38).



**Figure 38. Effet principal du facteur groupe sur la latence de l'onde P100, tirée de (Remy, Bernardin, et al., 2023).** Les données ont été obtenues en EEG chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison aux contrôles sains. Les données ont été moyennées sur les 3 paires d'électrodes d'intérêts au niveau occipital et pariéto-occipital (O<sub>1</sub>/O<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>/PO<sub>4</sub>, PO<sub>7</sub>/PO<sub>8</sub>). Les moyennes sont affichées avec leurs erreurs types standards (Standard Error Mean ; SEM). \* $p < .05$ .

Les analyses ont montré un effet principal des FS ( $F(1,48) = 17.89, p < .001$ ) expliqué par une latence P100 plus petite pour les réseaux présentés à BFS (moyenne = 112.72 ms ; écart-type = 7.04 ms) comparés aux réseaux présentés à HFS (moyenne = 116.72 ms ; écart-type = 6.85 ms) chez les participants. L'interaction FS\*Groupe n'était pas significative ( $F(1,48) = 0.34, p = 0.56$ ). Aucun autre effet n'a été répertorié ailleurs.

#### 6.4.5. Données EEG : Corrélations sur l'onde P100

Chez les patients atteints de schizophrénie et chez les contrôles sains, nous n'avons pas observé de corrélations entre l'amplitude et la latence de l'onde P100 d'une part ( $n = 50, r = -0.01, p = 0.92$ ), ainsi qu'entre l'amplitude et la latence de l'onde P100 et du score CAST, du score AUDIT, du nombre de joints consommés par semaine et du traitement médicamenteux d'une autre part ( $p > .05$ ).

#### **6.4.6. Données PERG concernant l'onde N95**

Les résultats PERG ont été décrits dans l'article de (Bernardin et al., 2019). Les résultats principaux ont indiqué un effet principal du facteur groupe pour la latence de l'onde N95 ( $F(1,54) = 18.0, p < .001$ ) avec une augmentation de latence de l'onde N95 chez les patients atteints de schizophrénie (moyenne = 95.70 ms ; écart-type = 7.5 ms) en comparaison aux contrôles sains (moyenne = 88.40 ms ; écart-type = 5.4 ms)

#### **6.4.7. Corrélation entre les mesures ERG et EEG**

Nous avons trouvé corrélation positive entre la latence de l'onde N95 en PERG et la latence de l'onde P100 en EEG chez les patients atteints de schizophrénie ( $n = 21, r = 0.85, p < .05$ ). Dès lors, plus la latence de l'onde N95 était grande et plus la latence de l'onde P100 était grande. Cette interaction n'a pas été retrouvée chez les témoins ( $p > .05$ ). Aucune autre corrélation n'a été répertoriée ailleurs ( $p > .05$ ).

### **6.5. Discussion**

#### **6.5.1. Altération du CVP et dysfonctionnement magnocellulaire dans la schizophrénie**

Le premier objectif de cette étude consistait à explorer le traitement visuel cortical en EEG chez des patients atteints de schizophrénie comparativement à des contrôles sains, notamment avec l'utilisation de stimulations permettant de préférentiellement activer les voies magnocellulaires et parvocellulaires. Nous avons trouvé une diminution de l'amplitude de l'onde P100 ainsi qu'une augmentation de latence de l'onde P100 chez les patients atteints de schizophrénie en comparaison aux

contrôles sains. Ces altérations concernant l'onde P100 chez les patients sont cohérentes avec de précédentes études de la littérature qui ont reporté des déficits survenant dès les premières étapes du traitement visuel au niveau cortical, en particulier vis-à-vis de l'activité du CVP (Earls et al., 2016; Tanaka et al., 2013).

Les analyses de cette présente étude ont également indiqué des effets principaux des FS et FT avec une amplitude de l'onde P100 plus grande ainsi qu'une latence de l'onde P100 plus petite pour les réseaux présentés à BFS et en condition dynamique chez les participants. Ce résultat est cohérent avec la sensibilité du système visuel magnocellulaire quant aux informations de BFS et aux mouvements (Milner & Goodale, 2008). Malgré cela, nos résultats concernant l'onde P100 n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes concernant les effets d'interaction [FS\*Groupe] ou [FT\*Groupe]. Ces résultats remettent ainsi en cause l'hypothèse d'une potentielle altération du système visuel magnocellulaire dans la schizophrénie, bien que cette dernière soit couramment documentée dans la littérature.

En l'occurrence, une étude menée par (Butler et al., 2007) avec des réseaux de FS et des conditions expérimentales similaires a reporté une diminution de l'amplitude de l'onde P100 en réponse à des stimulations orientées envers le système visuel magnocellulaire. Dans notre étude, nos patients étaient néanmoins plus jeunes (moyenne  $\text{âge} = 29.0$  ans ; écart-type = 8.2 ans vs. moyenne  $\text{âge} = 35.9$  ans ; écart-type = 2.2 ans) ; avec une durée de maladie deux fois moins longue (moyenne  $\text{durée maladie} = 94,67$  mois ; écart-type = 93,21 mois vs. moyenne  $\text{durée maladie} = 16,7$  ans ; écart-type = 1,8 ans) et utilisaient une dose moyenne d'antipsychotiques près de 3 fois inférieure (moyenne  $\text{dose d'antipsychotiques} = 544,55\text{mg/j}$  ; écart-type = 241,29 mg/j vs. moyenne  $\text{dose d'antipsychotiques} = 1365,4\text{mg/j}$  ; écart-type = 157,7mg/j). À ce propos, la littérature indique que les anomalies visuelles dans la schizophrénie s'avèreraient être plus prononcées

avec l'âge, la durée, la progression de la maladie ainsi que la sévérité des symptômes (Joseph et al., 2013). Similairement, l'utilisation d'un traitement antipsychotique pourrait impacter les performances visuelles, incluant la perception des contrastes, dans une plus large mesure que sans l'utilisation d'antipsychotiques (Y. Chen et al., 2003; T. P. Fernandes et al., 2019). À titre d'exemple, une récente étude menée par (Almeida et al., 2020) a trouvé des déficits plus importants concernant la sensibilité au contraste chez des patients atteints de schizophrénie présentant une plus longue durée de la maladie. Ces altérations étaient également associées à l'effet combiné de la durée de la maladie ainsi qu'à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques (Almeida et al., 2020).

En somme, la potentielle altération magnocellulaire pourrait être un processus tardif dans la schizophrénie et être influencée par l'effet des traitements médicamenteux ainsi que la progression de la maladie. Comme le supposent de précédentes études, nous avons émis l'hypothèse que ces déficits visuels tardifs seraient précédés par des anomalies visuelles précoces commençant dès le niveau rétinien (Butler et al., 2007; Silverstein, Fradkin, et al., 2020).

### **6.5.2. Lien entre les mesures ERG et EEG chez les patients**

Dès lors, le second objectif de cette étude visait à comparer ces présents résultats corticaux en EEG avec de précédents résultats rétiniens obtenus en ERG chez ces mêmes patients afin de voir s'il existait une association entre les deux étages visuels (Bernardin et al., 2019).

Des analyses de corrélations ont montré une association positive entre la latence de l'onde N95 rétinienne et la latence de l'onde P100 corticale chez les patients atteints de schizophrénie. Il convient de noter qu'une telle association n'a pas été retrouvée

dans le groupe de sujets contrôles. Ce résultat corrobore ceux d'études antérieures qui ont émis l'hypothèse que les anomalies rétiniennes pouvaient entraîner des répercussions au niveau cortical dans les pathologies ophtalmiques et neurodégénératives telles que l'amblyopie anisométrique (Heravian et al., 2011), la maladie d'Alzheimer (Krasodomska et al., 2010) et la migraine (El-Shazly et al., 2017). En l'occurrence, ces pathologies étaient marquées par des anomalies mentionnées sur les ondes N95 en PERG et P100 en PEEG.

Cette potentielle association entre la latence de l'onde N95 en PERG et la latence de l'onde P100 en EEG dans cette présente étude supporte ainsi l'existence d'un lien entre les altérations électrophysiologiques rétiniennes et corticales dans les pathologies psychiatriques. Dès lors, des déficiences visuelles pourraient commencer dès la rétine et corroborer à la survenue d'anomalies au niveau des voies visuelles corticales.

### **6.5.3. Forces et limites de l'étude**

Concernant les forces de l'étude, nos découvertes plaident en faveur d'arguments potentiels concernant une association entre les anomalies électrophysiologiques rétiniennes et corticales dans les psychoses. Plus spécifiquement, nos résultats décrivent une association entre la latence de l'onde N95 obtenue en PERG et la latence de l'onde P100 obtenue en EEG. Ce potentiel lien suggérait que les anomalies rétiniennes pourraient contribuer à l'apparition d'anomalies au niveau du traitement visuel cortical dans la schizophrénie, notamment au regard de l'onde P100 en EEG.

Deuxièmement, les mesures électrophysiologiques ont l'avantage d'être objectives, fiables et reproductibles dans les résultats, notamment lors de tâches visuelles de bas-



niveau telles que la perception des réseaux de FS qui sont peu sensibles aux facteurs attentionnels. Comme les déficits visuels sont associés à une psychopathologie sévère, un mauvais pronostic et un risque élevé de décès dans la schizophrénie, l'électrophysiologie pourrait ainsi améliorer le management thérapeutique des patients dans les services de soins (Chouinard et al., 2019; Clark et al., 2017).

Concernant les limites, bien que nous n'ayons trouvé aucun effet d'interaction concernant les stimulations orientées envers les voies visuelles magnocellulaires ou parvocellulaires, ces résultats doivent être nuancés par le fait que les réseaux de FS sont seulement des modèles expérimentaux. En effet, ces derniers ne peuvent pas sélectivement et totalement activer une voie visuelle plutôt qu'une autre, ce qui peut introduire un manque de spécificité (Skottun & Skoyles, 2017).

De plus, les CGR sont divisées en deux catégories de cellules au niveau rétinien que sont les CGR-M et CGR-P, qui donneront respectivement les voies visuelles magnocellulaires et parvocellulaires au niveau du thalamus visuel (Hoon et al., 2014; Kolb et al., 1995). De ce fait, un déficit porté sur les CGR-M peut survenir dès le stade rétinien. À ce propos, l'équipe de (Samani et al., 2018) a répertorié une diminution de la sensibilité au contraste rétinien vis-à-vis du traitement des BFS chez des patients atteints de schizophrénie en comparaison à des contrôles. Les auteurs ont émis l'hypothèse d'une perte des CGR-M visible dès la rétine (Samani et al., 2018). D'autres études reportent également des anomalies de neurotransmission au niveau des CGR, notamment au regard des récepteurs NMDA, impliquant un dysfonctionnement magnocellulaire dans la schizophrénie (Moghimi et al., 2020). Par ailleurs, le fait que l'amplitude de l'onde N95 rétinienne dans notre étude soit normale chez les patients atteints de schizophrénie, en comparaison à l'amplitude de l'onde P100 anormale, suggère la possibilité que les anomalies rétiniennes n'expliqueraient pas entièrement

le déficit d'amplitude de l'onde P100 au niveau cortical. En effet, d'autres mécanismes peuvent être impliqués au niveau de la rétine et au-delà de celle-ci. Pour exemple, l'activité de la rétine centrale, et notamment au regard de l'activité des photorécepteurs comprenant les cônes et les bâtonnets, pourrait contribuer aux retards de latence des ondes N95 ou P100. Bien que notre précédente étude ait montré des altérations dans la réponse des cônes et des bâtonnets (Bernardin et al., 2019), nous n'avons pas trouvé de corrélations significatives entre les paramètres électrophysiologiques associés à l'onde-a, l'onde-b avec les ondes N95 ou P100. De même, il convient de noter que des recherches récentes s'intéressent au rôle et à l'implication d'autres composants appartenant au système visuel comme la voie rétino-tectale dans la genèse des anomalies visuelles dans les troubles psychotiques (Koropouli et al., 2020).

Deuxièmement, bien que nous n'ayons pas observé de différences entre les groupes concernant les caractéristiques socio-démographiques et cliniques, l'usage des substances doit néanmoins être pris en compte. Pour rappel, notre équipe a montré qu'un usage régulier de cannabis pouvait engendrer un retard de latence de l'onde N95 en PERG en comparaison aux contrôles sains (Schwitzer, Schwan, Albuissou, et al., 2017). Au niveau cortical, nous avons montré qu'un usage régulier de cannabis pouvait impacter l'amplitude de l'onde P100 en réponse à des méthodes de stimulations similaires à cette présente étude (Remy et al., 2022). Similairement, l'usage de la nicotine pourrait affecter la latence de l'onde P100 (Pritchard et al., 2003), au même titre que la consommation d'alcool (J. T. Kim et al., 2016). Néanmoins, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre la quantité de cannabis, de cigarettes ou d'alcool consommé quotidiennement ainsi que les résultats associés à l'onde P100 en EEG. De plus, seulement deux patients étaient usagers de cannabis et n'ont pas montré de dépendance. Des études supplémentaires avec des patients atteints de schizophrénie sans usage de substances sont maintenant nécessaires afin d'investiguer ce point.

Enfin, bien que nous ayons investigué l'activité corticale en EEG chez les mêmes patients que dans notre précédente étude rétinienne (Bernardin et al., 2019), une autre limite réside dans le fait que les mesures ERG et EEG n'étaient pas couplées. Similairement, les stimulations employées pour les deux méthodes électrophysiologiques étaient différentes. En effet, nous avons utilisé des damiers alternants en ERG dans l'étude de (Bernardin et al., 2019) contrairement à l'utilisation de réseaux filtrés selon différentes gammes de FS en EEG dans cette étude. Néanmoins, les stimulations employées dans les deux études ont permis d'évaluer le traitement visuel de bas niveau pour les deux techniques, nous permettant ainsi de comparer l'onde N95 du PERG avec l'onde P100 en EEG. Des enregistrements ERG-EEG couplés sont maintenant nécessaires afin de clarifier ces résultats.

#### **6.5.4. Conclusion et perspectives**

Les déficits électrophysiologiques portés sur le traitement d'entrée du signal visuel chez les patients atteints de schizophrénie ont été progressivement étayés au cours de ces dernières années, notamment au regard des résultats rétiens et du cortex visuel. Nous avons précédemment montré des altérations concernant la latence de l'onde N95 au niveau rétinien chez des patients atteints de schizophrénie. Concernant le cortex visuel, nos présents résultats ont montré une altération affectant l'amplitude et la latence de l'onde P100 chez ces mêmes patients. Ces anomalies ne sembleraient pas être spécifiques du système visuel magnocellulaire, une hypothèse pourtant bien soutenue dans la littérature vis-à-vis de la pathologie psychiatrique. De plus, nous avons montré une association entre la latence N95 rétinienne et la latence P100 corticale chez les patients, impliquant un lien entre les altérations des deux étages visuels. Sur la base de nos découvertes, nous suggérons que les déficits du

traitement visuel cortical sont partiellement causés par un dysfonctionnement des CGR. Nos résultats renforcent le rôle de la rétine dans la survenue des déficits visuels corticaux dans les psychoses et suggèrent que les anomalies corticales pourraient potentiellement être causées par les anomalies rétiniennes dans la schizophrénie. Des études avec des méthodes d'enregistrements électrophysiologiques simultanées et comparables sont maintenant nécessaires afin de confirmer la relation entre les deux étages visuels. En l'occurrence, ces mesures électrophysiologiques fiables, objectives et reproductibles ajoutées aux évaluations cliniques de routine permettraient d'améliorer considérablement le diagnostic et le suivi des patients dans les services de soins. Ce point renforcerait également la prévention et la détection précoce des maladies mentales, notamment au regard de l'association entre les anomalies électrophysiologiques et la survenue de certains symptômes de la psychose.

Selon cette thématique, nous avons investigué le lien potentiel entre les mesures ERG, EEG et les symptômes psychotiques visuels tels que les hallucinations visuelles (HV) chez les patients atteints de schizophrénie de cette présente étude. Nous proposons de détailler ces recherches dans le chapitre suivant.

## Chapitre 7. Lien entre dysfonctions visuelles et symptômes psychotiques : l'exemple des hallucinations visuelles (HV)

Cette partie de la thèse est disponible en Annexe 4 et a été publiée dans la revue :

*Schizophrenia Bulletin*

Bernardin F, **Remy I**, Giersch A, Schwan R, Schwitzer T, Laprevote V. Commentary : « *Visual Hallucinations in Psychosis : The Curious Absence of the Primary Visual Cortex* ». Schizophr Bull. 2023 Aug 23:sbad121. DOI : 10.1093/schbul/sbad121. Epub ahead of print. PMID : 37611909.

### 7.1. Avant-propos sur les HV dans la schizophrénie

Les hallucinations visuelles (HV) font partie des symptômes visuels sensoriels les plus répertoriés dans les troubles du spectre de la schizophrénie. Il est néanmoins difficile d'énoncer des modèles explicatifs des HV spécifiques à cette pathologie, étant donné les nombreux symptômes étayant la maladie. Des modèles ont toutefois été énoncés dans les maladies neurologiques ou neurodégénératives et sembleraient être transposables à la schizophrénie. Ces derniers mentionnent principalement un dysfonctionnement dans la connectivité des réseaux neuronaux responsable de la genèse des HV.

En l'occurrence, les modèles cognitifs associés à la genèse des HV s'accordent sur la présence de deux types de perturbations. La première est appelée « *bottom-up* » et concerne une perturbation du traitement de l'information visuelle à des stades précoces. La seconde est nommée « *top-down* » et se rapporte à une perturbation des processus tardifs impliquant la représentation de scènes visuelles stockées en

mémoire (Bernardin, 2019). Bien que l'interaction et l'implication entre ces deux étapes de traitement varient selon les modèles, il semblerait qu'il y ait un dysfonctionnement des régions visuelles de bas-niveau et de haut-niveau qui concourraient à la genèse des HV dans les troubles psychotiques.

Toutefois, une étude récente menée par l'équipe de (Van Ommen et al., 2022) a plaidé que les HV présentes chez les patients atteints de psychose résulteraient de l'activation de régions visuelles de haut niveau, mais qu'il n'y aurait cependant pas d'activation du CVP (Van Ommen et al., 2022). Or, il subsiste un débat autour de l'implication du CVP dans la survenue des HV. En effet, deux précédentes études ont montré des résultats similaires (Oertel et al., 2007; Silbersweig et al., 1995) tandis que l'équipe de (Jardri et al., 2013) a montré que le CVP était activé chez certains patients (Jardri et al., 2013).

Dans une précédente revue de la littérature, notre équipe a souligné certaines limites quant aux nombreux modèles concernant la genèse des HV, notamment avec le modèle de (Shine et al., 2014) dans la mesure où ces auteurs ne prennent pas en considération les déficits survenant dès la rétine avec l'altération du fonctionnement des CGR (Bernardin et al., 2017; J. J. Lee et al., 2016; Miyata et al., 2022). En effet, de nombreuses études ont montré que les altérations structurales rétiniennes sont associées à un plus haut risque de genèse des HV dans les maladies neurologiques (Kurita et al., 2010; J. J. Lee et al., 2016; J.-Y. Lee et al., 2014, 2016; Maurage et al., 2003; Miyata et al., 2022; Uchiyama et al., 2012; Urwyler et al., 2016). De plus, notre équipe a montré que les altérations fonctionnelles de la rétine étaient associées avec des symptômes visuels basiques chez un patient présentant un ECHR-P (Bernardin et al., 2020) et chez des patients présentant des HV dans les troubles psychotiques (Bernardin et al., 2019). De tels déficits étaient sélectivement associés à l'altération

dans la perception des objets chez les patients atteints de schizophrénie avec des HV (Bernardin, Schwitzer, Angioi-Duprez, et al., 2021). Selon notre hypothèse, une altération du traitement visuel dans la schizophrénie pourrait ainsi débiter dès les premiers stades du traitement visuel incluant tout aussi bien le thalamus visuel que la rétine (Butler et al., 2007; Samani et al., 2018). Des déficits visuels similaires dans les pathologies neurologiques et psychiatriques pourraient également contribuer au risque de survenue des HV chez les patients (Barnes et al., 2003; Krasodomska et al., 2010; Meppelink et al., 2008, 2009; Postmes et al., 2014).

D'après cette hypothèse de désafférentation, une détérioration de l'information visuelle au niveau rétinien pourrait contribuer à l'altération de l'entrée sensorielle ascendante, à l'altération de la cognition visuelle et à l'émergence des HV dans les troubles psychotiques (Burke, 2002). Dès lors, étudier la fonction rétinienne en parallèle de l'activité des premières aires visuelles corticales, respectivement en ERG et en EEG avec des PEV, pourrait aider à comprendre le lien manquant entre les dysfonctionnements de la rétine, du CVP et la survenue de la psychose.

Selon cette idée, nous avons précédemment détaillé que les pathologies ophtalmiques et neurologiques étaient caractérisées par des altérations portées sur les ondes P50 et N95 en ERG ainsi que sur l'onde P100 en EEG, soulignant un lien entre les dysfonctionnements des CGR et du CVP (Calzetti et al., 1990; El-Shazly et al., 2017; Heravian et al., 2011; Holder, 1997; Krasodomska et al., 2010). Similairement, notre étude menée dans le précédent chapitre a souligné une corrélation entre une augmentation de latence de l'onde N95 en PERG et une augmentation de la latence de l'onde P100 en EEG chez des patients atteints de schizophrénie en comparaison à des contrôles sains (Remy, Bernardin, et al., 2023). L'existence d'une telle association renforce ainsi le rôle des altérations rétinienne dans la survenue d'un

dysfonctionnement visuel cortical qui pourrait représenter une vulnérabilité aux HV chez les patients atteints de schizophrénie.

En conséquence, une question qui reste en suspens réside dans l'implication de la rétine et du cortex visuel dans la survenue des HV dans les psychoses. Ce présent commentaire a ainsi pour objectif d'explorer plus en détail la relation entre les dysfonctionnements visuels rétinien en ERG, les dysfonctionnements visuels corticaux en EEG et la dimension liée aux symptômes visuels tels que les HV chez les patients atteints de schizophrénie.

## **7.2. Matériels méthodes**

Nous avons utilisé les données corticales associées à l'onde P100 en EEG chez les patients atteints de schizophrénie dans notre précédente étude (Remy, Bernardin, et al., 2023) ainsi que les données rétinien associées à l'onde N95 en ERG et les données neuropsychologiques chez ces mêmes patients dans la précédente étude de (Bernardin et al., 2019).

Plus précisément, nous avons divisé le groupe de patients atteints de schizophrénie en deux sous-groupes : un groupe de patients atteints de schizophrénie présentant des HV (VH+ ; n = 9) et un groupe de patients atteints de schizophrénie sans HV (VH- ; n = 12). Il convient de noter qu'il n'y avait pas de différence entre les patients VH+ et VH- au regard du traitement antipsychotique ou des caractéristiques cliniques.

Les patients ont complété un questionnaire portant sur la perception et l'orientation visuelle des objets dans l'espace avec les batteries de tests VOSP-OBJECT et VOSP-



SPACE qui évaluent respectivement la voie visuelle ventrale et dorsale (Rapport et al., 1998). Nous avons utilisé ces tests car le pattern de performance des patients atteints de schizophrénie présente des similarités avec celui des patients présentant une agnosie visuelle dans les troubles neurologiques (Gabrovská et al., 2003). Par ailleurs, l'utilisation de ces tests permettrait de discriminer les patients avec ou sans HV dans la maladie de Parkinson (Barnes et al., 2003), et pourraient donc aider à explorer les liens entre les dysfonctionnements visuels et les HV (Meppelink et al., 2008).

### **7.3. Analyses Statistiques**

Les données ont été analysées avec le logiciel STATISTICA V14 (Stat Soft Inc.). Étant donné nos précédents résultats ainsi que la continuité des voies visuelles entre les CGR et le CVP, nous avons réalisé des analyses de régressions linéaires sur les amplitudes et les latences des ondes N95 en PERG et P100 en EEG.

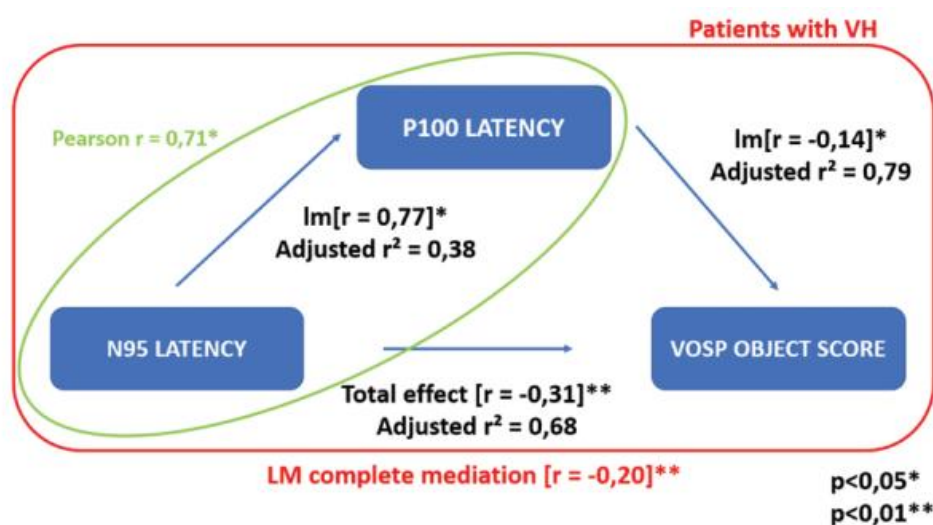
En l'occurrence, le tractus rétinien se projette sur le CVP qui se projette ensuite sur les aires pré-striées telles que la voie visuelle ventrale. De plus, les altérations rétiniennes pourraient se refléter dans le score VOSP-OBJECT (Mishkin et al., 1983). Nous avons donc intégré le score VOSP-OBJECT dans nos analyses avec les ondes N95 et P100.

### **7.4. Résultats**

Dans le groupe VH+, les analyses de régressions linéaires ont montré une corrélation positive entre les latences des ondes N95 en PERG et P100 en EEG ( $n = 9$  ;  $r = 0.77$  ;  $p < .05$ ). Les analyses ont indiqué une corrélation négative entre le score VOSP-OBJECT et la latence de l'onde P100 en EEG ( $n = 9$  ;  $r = -0.41$  ;  $p < .05$ ).

Dans le groupe VH+, notre équipe a répertorié une corrélation négative entre la latence de l'onde N95 en PERG et le score VOSP-OBJECT ( $r = -0.58$  ;  $p < .05$ ) (Bernardin, Schwitzer, Angioi-Duprez, et al., 2021). Dès lors, une analyse de médiation a été effectuée afin de vérifier si la latence de l'onde corticale P100 pouvait être considérée comme un médiateur sur la latence de l'onde rétinienne N95 qui elle-même exercerait une influence sur le score VOSP-OBJECT chez les patients présentant des HV.

En prenant en compte les intervalles de confiance, la seule médiation atteignant une valeur significative était celle incluant le médiateur [Latence P100] avec les métriques suivantes = Effet 0,3477 ; BootLLCI 0,2559 ; BootULCI 2,16 :  $p < .005$ . Les résultats associés à cette analyse de médiation sont présentés dans la Figure 39.



**Figure 39. Médiation entre les mesures ERG, EEG et VOSP-OBJECT, tirée de (Bernardin et al., 2023).** L'analyse a été effectuée chez les patients atteints de schizophrénie et présentant des HV. Les résultats de l'onde P100 en EEG ont été tirés de (Remy, Bernardin, et al., 2023). Les résultats de l'onde N95 en PERG et du score VOSP-OBJECT ont été tirés de (Bernardin et al., 2019). LM : linear mediation ; \* $p < .05$  ; \*\* $p < .01$ .

## 7.5. Discussion

À notre connaissance, l'existence de ce lien potentiel entre les dysfonctionnements rétiniens et le CVP n'a pas été démontré dans les pathologies psychiatriques. Notre analyse a indiqué une relation entre la latence N95 du PERG, la latence P100 de l'EEG et le score VOSP-OBJECT. Plus précisément, un retard au niveau rétinien concernant une latence N95 du PERG plus longue serait associé à un retard au niveau cérébral illustré par une latence P100 plus longue qui serait à son tour associé à une diminution des performances en matière de cognition visuelle reflétée par un score VOSP-OBJECT plus faible. Néanmoins cette relation doit être considérée avec prudence car la puissance de notre analyse de médiation est limitée par le faible nombre de patients présentant des HV dans notre étude ( $n = 9$ ). Bien qu'il s'agisse d'un résultat prometteur, ce dernier doit être considéré comme préliminaire.

D'autres hypothèses restent à prendre en considération dans l'interprétation de ce résultat comme la réduction globale et généralisée de la réactivité du SNC énoncée dans le modèle de (Van Ommen et al., 2022). Cette diminution pourrait également avoir lieu dès la rétine en raison des mécanismes physiopathologiques documentés dans la schizophrénie (Dietz et al., 2020; Sperner-Unterweger & Fuchs, 2015; van Erp et al., 2018). Notre hypothèse et celle de (Van Ommen et al., 2022) pourraient toutes les deux faire partie d'un scénario « double-hit ». Il pourrait également y avoir un effet global associé à la gravité de la maladie, comme cela a été documenté chez les patients présentant des HV dans l'étude de (Chouinard et al., 2019).

En conséquence, le lien entre les mesures ERG, les PEV en EEG et le score VOSP-OBJECT pourrait combler les lacunes concernant le rôle supposé des altérations rétiniennes en tant que facteur de risque de développement des HV dans les modèles

cognitifs des HV (Bernardin et al., 2017). Parmi ces modèles, le modèle d'Activation Input Modulation de (N. J. Diederich et al., 2005) part de l'hypothèse que les altérations du traitement rétinien entraîneraient une dysrégulation du traitement d'entrée du signal visuel qui à son tour occasionerait une libération des images visuelles générées en interne. Cette hypothèse tient parfaitement avec celle des HV énoncée dans la maladie de Parkinson (N. Diederich et al., 2014). Nos résultats suggèrent en outre l'implication de la rétine et du CVP dans le risque de développer des HV dans les psychoses.

Étant donné les nombreuses altérations ERG et EEG répertoriées dans le trouble de l'usage régulier de cannabis et les troubles du spectre de la schizophrénie ainsi que le lien potentiel avec les déficits de la cognition visuelle, nous avons émis l'hypothèse que des anomalies similaires puissent être retrouvées au cours des phases précoces de psychose, notamment durant le prodrome.

Ces recherches que nous proposons de détailler dans le chapitre suivant ont fait l'objet d'une étude récente menée au CPN en partenariat avec l'entreprise BioSerenity dans le cadre de ma thèse CIFRE. Le principal atout de ce projet résidait dans le développement et l'utilisation d'un dispositif de mesures ERG-EEG concomitants et innovant nommé Retinaute® chez des patients en phases précoces de psychose en comparaison à des contrôles sains. Nous détaillerons les nombreux aspects techniques et scientifiques associés au dispositif, notamment du point de vue de la faisabilité industrielle pour son utilisation dans notre essai clinique.

## Chapitre 8. Étude des fonctions visuelles rétiniennes et corticales dans les phases précoces de psychose

### 8.1. Introduction

#### 8.1.1. Contexte théorique

Nous avons vu que les troubles psychiatriques telles que la schizophrénie ou le trouble bipolaire et l'usage régulier d'une substance à risque de psychose comme le cannabis seraient caractérisés par des altérations électrophysiologiques du traitement d'entrée du signal visuel au niveau rétinien et cortical. Les principaux déficits électrophysiologiques répertoriés dans ces troubles étaient relevés lors des examens fERG photopiques et scotopiques avec l'onde-a et l'onde-b, l'examen PERG avec l'onde N95, l'examen fEEG avec les ondes N2/P2 et les examens visant à cibler l'activité du CVP en EEG avec l'onde P100. Ces résultats ont permis de renforcer la physiopathologie des troubles visuels tout en énonçant de solides arguments quant à l'utilité d'ajouter ces biomarqueurs aux évaluations de routine à des fins d'améliorations cliniques et diagnostiques. Dès lors, si de telles altérations seraient observées durant les phases chroniques de psychose, ces déficits rétiniens et corticaux pourraient potentiellement être présents durant le prodrome des troubles psychotiques.

Dans la littérature, les études électrophysiologiques rétiniennes menées chez des populations à risque de psychose ne concernent que des patients ayant un apparenté du premier degré pour une schizophrénie ou un trouble bipolaire. Les altérations principalement répertoriées chez ces populations concernaient l'onde-a et l'onde-b en fERG dans les conditions photopiques et scotopiques (Gagné et al., 2020; Maziade et al., 2022; P. Peredo et al., 2020). Ces résultats, bien que prometteurs, ne concernent que les individus présentant un risque génétique, sans manifestation clinique. À ce jour,

seulement une étude menée par notre équipe a montré une augmentation de la latence de l'onde-b scotopique chez un patient présentant un ECHR-P en comparaison à un groupe de contrôles sains (Bernardin et al., 2020). Quant à la littérature portant sur le PEEG et le fEEG, des résultats ne sont présents que dans les troubles psychiatriques chroniques. C'est pourquoi, le traitement d'entrée du signal visuel se doit d'être davantage investigué durant les phases précoces de psychose. Ce point a fait l'objet d'une étude nommée *REtinal and VIsual cortical responses in early PSYchosis* (REVIPSY) menée au CPN.

L'étude REVIPSY a pour objectif premier d'étudier l'état du traitement d'entrée du signal visuel avec des mesures ERG et EEG chez des patients en phase précoce de psychose en comparaison à des contrôles sains. Le groupe de patients comprend des individus présentant un ECHR-P avec une symptomatologie de type SPA ou BLIPS évalués à la CAARMS ainsi que des patients ayant expérimenté un PEP. Nous avons exploré la fonction rétinienne et l'activité du CVP grâce à la réalisation d'un examen simultané ERG-EEG avec la projection de stimulations visuelles de bas niveau telles que des damiers alternants (PERG/PEEG) et des flashes en conditions scotopiques et photopiques (fERG/fEEG). L'objectif secondaire de l'étude REVIPSY a pour but d'investiguer le lien potentiel entre les mesures électrophysiologiques rétiniennes et corticales durant ces examens.

La particularité de ce projet réside dans l'utilisation d'un dispositif de mesures ERG-EEG concomitant et innovant nommé Retinaute®. En l'occurrence, les dispositifs électrophysiologiques standards sont souvent encombrants et nécessitent un bagage de connaissances techniques conséquent afin de réaliser le recueil des mesures. En plus du caractère encombrant, les appareils sont souvent onéreux et doivent être

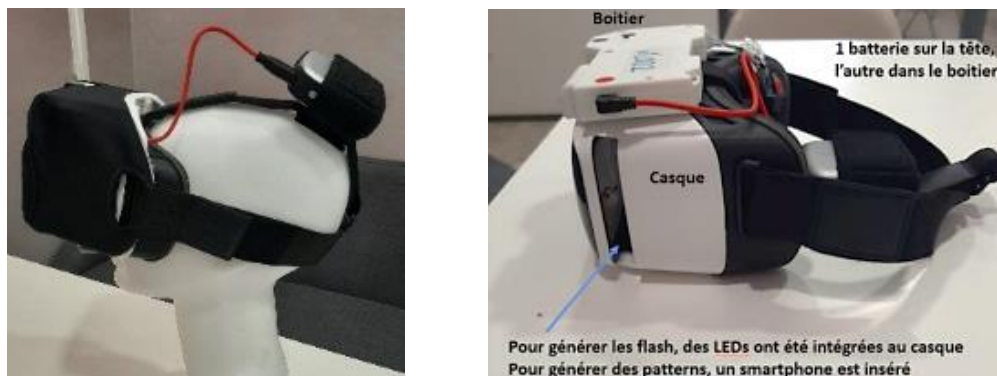
utilisés dans une pièce parfaitement sombre et calfeutrée. Une autre contrainte qui réside dans ces appareils réside dans l'utilisation d'électrodes localisées dans les culs de sacs conjonctivaux (électrodes Dawson, Trick and Litzkow ou DTL), qui peuvent engendrer une gêne pour le participant. En ce sens, et pour répondre aux deux objectifs de l'étude REVIPSY de la façon la plus novatrice qu'il soit, nous avons utilisé le Retinaute® développé par l'entreprise BioSerenity afin d'explorer simultanément le système visuel rétinien en ERG et cortical en EEG.

Nous proposons de détailler les aspects techniques du Retinaute® dans la partie suivante, notamment au regard du développement industriel que nous avons accordé sur le dispositif tout au long de ce travail de thèse.

## **8.1.2. Développement industriel du Retinaute® de BioSerenity**

### **8.1.2.1. Description générale**

Le Retinaute® est un dispositif innovant et portable développé par l'entreprise BioSerenity qui permet d'enregistrer des réponses PERG, PEEG, fERG et fEEG. Les réponses rétinienne et corticales sont enregistrées simultanément lors de la projection de stimulations visuelles de bas niveau composées de damiers alternants (PERG/PEEG) ou de flashes (fERG/fEEG) délivrés en conditions scotopiques ou photopiques. Le dispositif se présente sous la forme d'un casque de réalité virtuelle muni de deux oculi, de deux batteries externes et d'un bandeau élastique (Figure 40).



**Figure 40. Photographies du Retinaute® (Version 1.0) de BioSerenity.** Le dispositif permet un recueil automatisé et couplé des données ERG et EEG. L'appareil portable est constitué d'un boîtier « *ERG Mask* » de type *Virtual Reality* (VR) sur lequel est fixé un boîtier d'acquisition. Le Retinaute® comprend deux batteries : l'une permettant d'alimenter le dispositif d'une manière générale et l'autre permettant d'alimenter un module afin de générer les flashes qui sont directement intégrés au dispositif pour les examens fERG/fEEG. Il y a également la présence d'un bandeau textile « *ERG Cover* » qui permet de recouvrir l'attache du masque et ses parties en contact avec la peau. Enfin, une encoche sur le côté gauche est présente afin d'insérer un smartphone qui permettra la projection de damiers alternants pour les examens PERG/PEEG.

Plus précisément, les flashes sont directement intégrés au dispositif et sont projetés au moyen de modules LED lumineux disposés à l'intérieur du casque et sur le pourtour des yeux du participant (Figure 41). La genèse des flashes est notamment permise grâce à une programmation via une carte Arduino ainsi qu'une communication Bluetooth avec l'interface du logiciel sur l'ordinateur de l'étude.



**Figure 41. Photographie de la stimulation flash du Retinaute® (Version 1.0).** Les stimulations flashs pour les examens fERG et fEEG sont générées par le biais de modules LED lumineux directement intégrés au dispositif et situés sur le pourtour des yeux du participant. L'expérimentateur décide quand démarre l'examen fERG ou fEEG grâce au logiciel présent sur l'ordinateur de l'étude qui communique avec le Retinaute® via une communication Bluetooth.



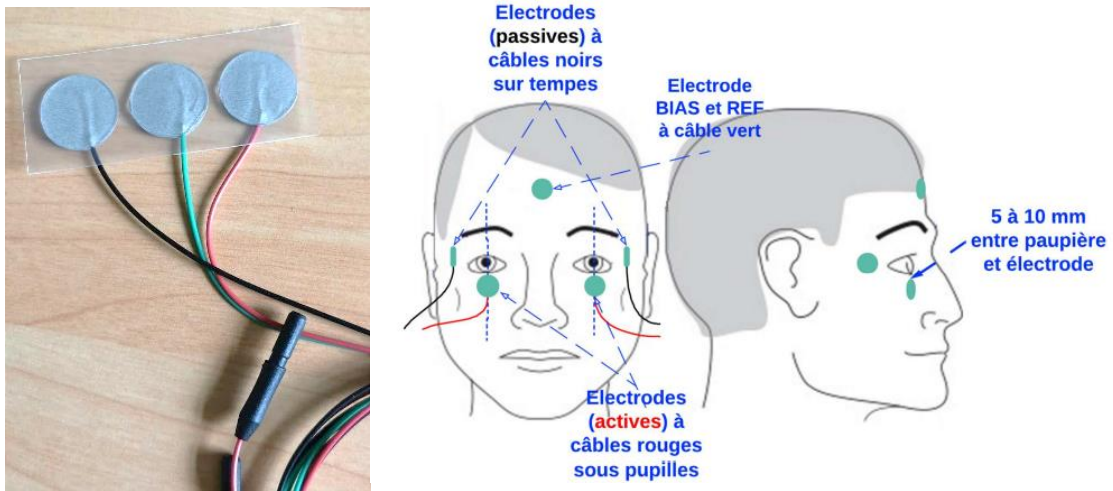
Les damiers alternants sont quant à eux projetés à l'aide d'un téléphone portable (iPhone XS, Apple) placé à l'intérieur du dispositif (Figure 42). Le damier alternant est projeté sur le téléphone à l'aide d'une application mobile qui communique avec l'ordinateur de l'étude via une connexion Bluetooth. La fréquence d'échantillonnage de l'écran du téléphone est de 512 Hz et le rythme d'inversion des cases noires et blanches du damier alternant est de 4 Hz soit 4 inversions par seconde.



**Figure 42. Photographies du téléphone associé au Retinaute® (Version 1.0).** La stimulation damiers (PERG/PEEG) est réalisée au moyen d'un téléphone portable (Apple, iPhone XS) placé à l'intérieur du dispositif. Le damier alternant est généré grâce à une application mobile qui communique avec l'ordinateur de l'étude via une connexion Bluetooth.

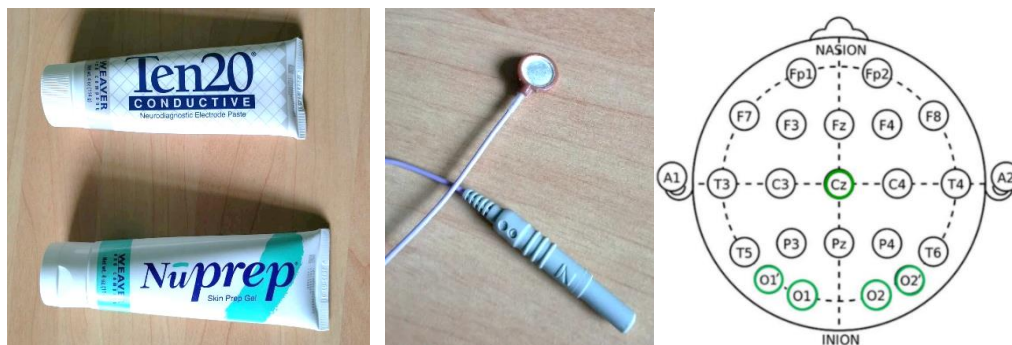
### 8.1.2.2. Recueil des paramètres ERG et EEG

Au niveau rétinien, le Retinaute® enregistre la réponse ERG grâce au placement de cinq électrodes cutanées. Plus spécifiquement, deux électrodes actives et trois électrodes de référence sont appliquées autour des yeux, sur le front et sur les tempes du participant. La Figure 43 illustre une photographie des électrodes cutanées utilisées au cours de l'étude ainsi que leurs placements sur le visage du participant pour le recueil des ondes ERG.



**Figure 43. Schéma du placement des électrodes ERG du Retinaute®.** Gauche : Photographie des électrodes cutanées gel (Natus®) utilisées pour le recueil des mesures ERG dans l'étude REVIPSY. Droite : Représentation schématique du placement des électrodes ERG sur le visage du participant. Les électrodes de référence sont appliquées sur le front et sur les tempes. Les électrodes actives sont positionnées juste en dessous des yeux et dans l'alignement de la pupille avec un espace compris entre 5 mm à 10 mm. Les électrodes sont directement reliées au boîtier d'acquisition du dispositif afin d'enregistrer et de recueillir les signaux électrophysiologiques.

Au niveau cortical, le recueil des signaux électrophysiologiques a été réalisé grâce au placement de 5 électrodes EEG à cupules sur le scalp du participant. Ces électrodes sont appliquées à l'aide d'un premier gel nettoyant (Nuprep, Micromed®) puis d'un second gel conducteur (Ten20, Micromed®) sur les zones occipitales et pariéto-occipitales du scalp. Plus précisément, une électrode de référence était placée sur la position  $C_z$  au milieu de la scissure longitudinale entre le nasion et l'inion. Puis, quatre autres électrodes actives ont été placées selon les positions  $O_1$ ,  $O_1'$ ,  $O_2$  et  $O_2'$  qui correspondent respectivement à  $PO_3$ ,  $O_1$ ,  $O_2$  et  $PO_4$  selon les normes internationales du système 10-20 pour l'EEG (Jasper, 1961). Ces positions ont été choisies afin de recueillir l'activité des premières aires visuelles corticales et notamment l'activité du CVP (Figure 44).



**Figure 44. Schéma du placement des électrodes EEG du Retinaute®.** Gauche : Photographie des gels de nettoyage (Nuprep, Micromed®) et de conduction (Ten20, Micromed®) utilisés pour le recueil des mesures EEG. Milieu : photographie d'une électrode cupule EEG utilisée lors de l'étude REVIPSY. Droite : Représentation schématique du placement des électrodes sur un scalp d'un participant en coupe axiale. Les 4 électrodes cupules actives du Retinaute® (vert) ont été placées sur les zones O<sub>1</sub>, O<sub>1'</sub>, O<sub>2</sub> et O<sub>2'</sub> qui correspondent respectivement aux positions des électrodes PO<sub>3</sub>, O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub> et PO<sub>4</sub> selon le système international 10-20 en EEG (Jasper, 1961). Une électrode de référence (C<sub>z</sub>) a été placée à mi-distance entre le nasion et l'inion.

Il convient de noter que le Retinaute® est un dispositif expérimental en cours de développement qui pourrait éveiller des questions quant à son utilisation chez des patients dans le cadre d'une étude clinique. À ce propos, le Comité de Protection des Personnes n°10 de Paris nous a demandé de réaliser une comparaison de ce dispositif innovant avec un dispositif ERG standard avant de débiter les inclusions.

Afin d'étudier la viabilité du dispositif innovant dans notre étude REVIPSY, nous avons donc évalué différents critères de conformité en ERG obtenus avec le Retinaute® de BioSerenity comparativement avec ceux obtenus avec le MonPackOne® de Metrovision. Ce dispositif standard pour la mesure de l'ERG a l'avantage d'être utilisé pour la stimulation, l'enregistrement et l'analyse du PERG ainsi que du fERG (McCulloch et al., 2019)(Figure 45). Les signaux ERG peuvent être enregistrés sur les deux yeux au moyen d'électrodes de Dawson, Trick and Litzkow (DTL) ou d'électrodes cutanées semblables à celles utilisées pour le Retinaute®.



**Figure 45. Photographies du MonPackOne® de Metrovision, figure tirée de <https://metrovision.fr>.** Le dispositif comprend un boîtier de stimulation et de branchement des électrodes (gauche) dans lequel est projeté des stimulations visuelles sous la forme de flashes ou de damiers alternants (droite). Le participant s'assied sur la chaise en face de la boîte rectangulaire et vient placer sa tête sur la mentonnière bleue prévue à cet effet. Il visualise les flashes ou les damiers alternants projetés à l'intérieur de la boîte. Le recueil des signaux ERG est effectué au moyen d'électrodes cutanées ou d'électrodes Dawson, Trick and Litzkow (DTL).

### 8.1.2.3. Vérifications des critères de conformité

Nous avons réalisé une comparaison entre le Retinaute® de BioSerenity avec le MonPackOne® de Metrovision sur la base des métriques de mesures ERG recueillies lors de l'examen DA3.0 fERG. En premier lieu, cet examen a l'avantage de fournir un pattern de réponses électrophysiologiques avec une faible variabilité inter- et intra- individuelle (Schwitzer et al., 2021). Deuxièmement, les ondes du fERG ont l'avantage d'avoir été très largement étudiées dans les troubles psychotiques, dont notamment dans les troubles du spectre de la schizophrénie (Bernardin et al., 2019; Demmin et al., 2018; Hébert et al., 2020a; Hosak et al., 2018). Ces points font ainsi du DA3.0 fERG un examen robuste afin de vérifier la conformité du Retinaute® de BioSerenity en comparaison au dispositif ERG MonPackOne® de Metrovision.

Dès lors, les trois premiers contrôles sains de l'étude REVIPSY se sont portés volontaires afin d'expérimenter un examen DA3.0 fERG du MonPackOne® en plus d'un examen DA3.0 fERG du Retinaute®. Une adaptation scotopique d'une durée de 10 minutes a été préalablement effectuée afin d'adapter l'œil à l'obscurité. Nous avons réalisé le recueil des signaux fERG avec des électrodes similaires, de même nature et de même longueur pour les deux dispositifs (Natus®, 1.5 mètre, patchs cutanés). En l'occurrence, l'intérêt associé à des électrodes cutanées de type gel, en comparaison à des électrodes Dawson, Trick and Litzkow (DTL) localisées dans les culs de sacs conjonctivaux, réside dans la facilité de pose pour l'expérimentateur et dans le confort pour les participants au moment des mesures. Les amplitudes et les latences de l'onde-a et de l'onde-b du DA3.0 fERG du Retinaute® et du MonPackOne® sont présentées dans la Figure 46.

Sujets/ Dispositifs	Examen DA 3.0 ERG	Retinaute	Retinaute	Moyenne Retinaute	MonPackOne	MonPackOne	Moyenne MonPackOne	$\Delta$	$\Delta \%$
		Œil Gauche	Œil Droit	<b>(OG+OD)/2</b>	Œil Gauche	Œil Droit	<b>(OG+OD) /2</b>		
T-DC-01 (F – 27 ans)	Amplitude onde-a ( $\mu$ V)	-39.42	-23.37	<b>-31.40</b>	-40.6	-46.9	<b>-43.75</b>	+12.35	+ 28.22
	Amplitude onde-b ( $\mu$ V)	33.17	24.30	<b>28.73</b>	24.8	29.4	<b>27.10</b>	+1.63	+ 6.01
	Latence onde-a (ms)	20.0	20.0	<b>20.0</b>	14.9	23.5	<b>19.2</b>	+0.8	+ 4.17
	Latence onde-b (ms)	41.0	42.0	<b>41.5</b>	38.0	38.0	<b>38.0</b>	+3.5	+ 9.21
T-FJ-03 (M – 24 ans)	Amplitude onde-a ( $\mu$ V)	-21.52	-26.98	<b>-24.25</b>	-27.1	-30.6	<b>-28.85</b>	+4.6	+ 15.94
	Amplitude onde-b ( $\mu$ V)	13.55	14.16	<b>13.86</b>	14.3	16.2	<b>15.25</b>	- 1.39	- 9.11
	Latence onde-a (ms)	18.0	16.0	<b>17.0</b>	17.3	17.7	<b>17.5</b>	- 0.5	- 2.86
T-LT-04 (M – 25 ans)	Latence onde-b (ms)	42.0	39.0	<b>40.5</b>	41.2	37.3	<b>39.25</b>	+1.25	+ 3.18
	Amplitude onde-a ( $\mu$ V)	-17.84	-12.78	<b>-15.31</b>	-14.1	-19.2	<b>-16.65</b>	+1.34	+ 8.05
	Amplitude onde-b ( $\mu$ V)	18.07	19.81	<b>18.94</b>	18.9	20.6	<b>19.75</b>	- 0.81	- 4.10
	Latence onde-a (ms)	20.0	21.0	<b>20.5</b>	20.3	17.8	<b>19.05</b>	+1.45	+ 7.61
	Latence onde-b (ms)	39.0	40.0	<b>39.5</b>	33.9	37.8	<b>35.85</b>	+3.65	+ 10.18

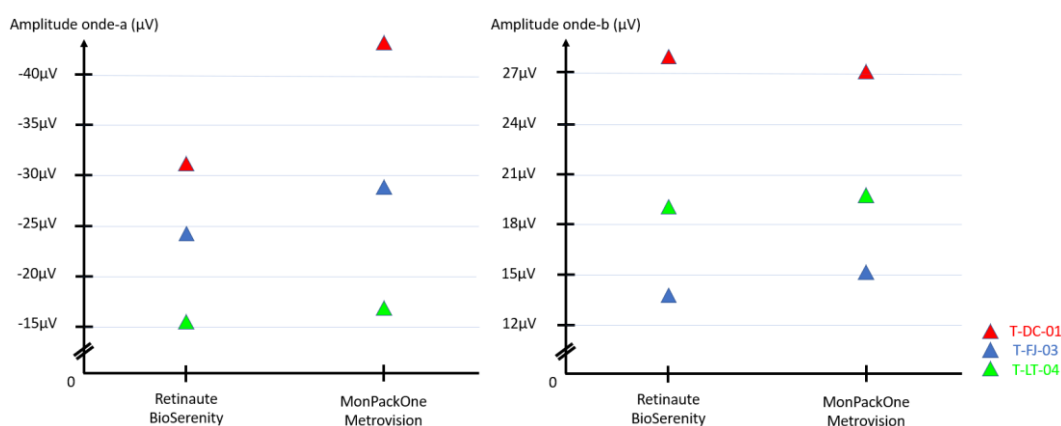
**Figure 46. Métriques de mesures fERG du Retinaute® et du MonPackOne®.** Les métriques obtenues en fERG comprennent les amplitudes et les latences de l'onde-a et de l'onde-b de l'examen DA3.0 fERG pour l'œil gauche et l'œil droit. Les mesures ont ensuite été moyennées sur les deux yeux. La différence ( $\Delta$ ) entre les deux dispositifs illustre la déviation du Retinaute® de BioSerenity en comparaison au MonPackOne® de Metrovision selon les unités standards d'amplitude ( $\mu$ V) ou de latence (ms) pour chaque onde. Cette différence a été ramenée en pourcentage où chaque couleur correspond à un intervalle. Colonne verte :  $[-10\% < \Delta < +10\%]$  ; Colonne jaune :  $[10\% < \Delta < 25\%]$  ; Colonne rouge :  $[\Delta > 25\%]$ .

En comparaison au dispositif MonPackOne®, nous remarquons dans la colonne [ $\Delta$ ] que les déviations associées aux métriques du Retinaute® sont dans 75% des cas (9  $\Delta$  / 12  $\Delta$ ) comprises dans l'intervalle  $[-10\% < \Delta < +10\%]$ .

Seulement deux valeurs sont comprises dans l'intervalle  $[10\% < \Delta < 25\%]$  (amplitude de l'onde-a du sujet TFJ03 (+15.94%) et latence de l'onde-b du sujet TLT04 (+10.18%)). De même, seulement une valeur est comprise dans l'intervalle  $[\Delta > 25\%]$  (amplitude de l'onde-a du sujet TDC01 (+28.22%)).

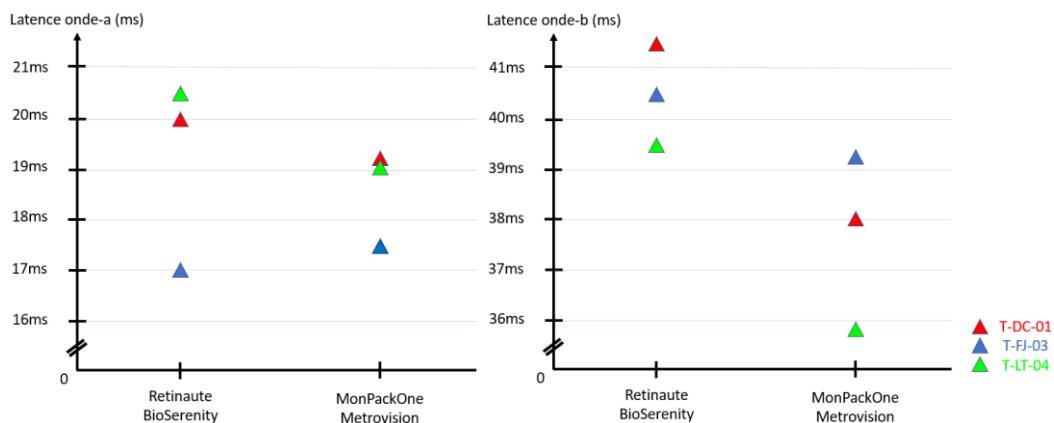
Les valeurs obtenues pour le Retinaute® sont dans 75% des cas plus élevées que pour le dispositif MonPackOne® de Metrovision (9 $\Delta$  positifs vs. 3 $\Delta$  négatifs).

Les valeurs individuelles des métriques associées à l'examen DA3.0 fERG sont présentées graphiquement dans la Figure 47 (amplitudes) et la Figure 48 (latences).



**Figure 47. Graphiques des amplitudes fERG du Retinaute® et du MonPackOne®.** La comparaison entre les deux dispositifs a été effectuée sur les amplitudes de l'onde-a et de l'onde-b (µV) obtenues au cours du DA3.0 fERG sur les trois premiers contrôles sains de l'étude.





**Figure 48. Graphiques des latences fERG du Retinaute® et du MonPackOne®.** La comparaison entre les deux dispositifs a été effectuée sur les latences de l'onde-a et de l'onde-b ( $\mu\text{V}$ ) obtenues au cours du DA3.0 fERG sur les trois premiers contrôles sains de l'étude.

Cette comparaison préliminaire entre le Retinaute® et le MonPackOne® nous a permis de voir que, malgré quelques déviations observées, les métriques ne semblaient pas varier drastiquement entre les deux dispositifs. Malgré cela, des défauts techniques ont été observés sur le Retinaute® au cours des maintenances réalisées au fur et à mesure des inclusions. Ces disparités portant sur le Retinaute® font partie intégrante de la partie du développement industriel associé au dispositif. Nous proposons ainsi d'ostensiblement les détailler dans la partie suivante.

#### 8.1.2.4. Maintenance du dispositif et tests de luminance

À mi-chemin des inclusions, nous avons réalisé une maintenance du Retinaute® afin de vérifier la luminance des stimulations au cours de la genèse des examens fERG. Ces tests ont été réalisés en laboratoire avec le luminancemètre de PiseoLab® (Westboro Photonics P501F, optique Kowa 5mm) dans le laboratoire Piseo, spécialisé dans l'innovation optique et photonique à Lyon. Le Tableau 12 répertorie les valeurs de luminance obtenues pour le Retinaute® de BioSerenity comparativement aux valeurs de luminance standards pour l'ERG de l'ISCEV (McCulloch et al., 2019).

**Tableau 12. Comparaison des valeurs de luminance obtenues pour le Retinaute® de BioSerenity en comparaison aux standards ERG de l'ISCEV (McCulloch et al., 2019). Les incertitudes sont exprimées en pourcentages à la suite des mesures de fiabilité test-retest mentionnées dans chaque intervalle.**

Examen	Valeur attendue	Standards ISCEV	Valeur réelle
DA0.01 fERG	0.025 cd.s/m <sup>2</sup>	[0.0063 ; 0.016] cd.s/m <sup>2</sup>	0.01 cd.s/m <sup>2</sup> [0.0084 ; 0.012] Incertitude mesurée : 16%
DA3.0 fERG	7.5 cd.s/m <sup>2</sup>	[6.7 ; 8.4] cd.s/m <sup>2</sup>	3.15 cd.s/m <sup>2</sup> [2.3 ; 3.9] Incertitude mesurée : 25%
LA3.0 fERG	3 cd.s/m <sup>2</sup>	[2.7 ; 3.4] cd.s/m <sup>2</sup>	1.26 cd.s/m <sup>2</sup> [0.95 ; 1.6] Incertitude mesurée : 25%
Flicker fERG	3 cd.s/m <sup>2</sup>	[2.7 ; 3.4] cd.s/m <sup>2</sup>	1.26 cd.s/m <sup>2</sup> [0.95 ; 1.6] Incertitude mesurée : 25%
Fond lumineux Photopique	30cd/m <sup>2</sup>	30cd/m <sup>2</sup>	15.6 cd/m <sup>2</sup> [13 ; 18] Incertitude mesurée : 16%
Damiers	100 cd/m <sup>2</sup>	80 cd/m <sup>2</sup>	72.2 cd.s/m <sup>2</sup> [60 ; 84] Incertitude mesurée : 16%

Les valeurs réelles de luminance fournies par le Retinaute® se situaient en dessous des seuils de référence énoncés par l'ISCEV. Cette plus faible valeur de luminance n'a engendré aucun risque clinique, diagnostique ou électrique pour les yeux des patients. La seule conséquence réside dans le fait que les résultats doivent tenir compte de la luminance réelle à analyser.

Compte tenu de ces éléments, nous sommes allés au bout du projet de recherche en prenant en compte ces valeurs réelles de luminance qui nous ont malgré tout permis de répondre à nos hypothèses concernant notre étude REVIPSY.



### 8.1.3. Hypothèses sur les mesures ERG et EEG

Les principales études menées en PERG chez les patients atteints de troubles schizophréniques mentionnent des anomalies portées sur l'onde N95 en comparaison aux contrôles sains (Bernardin et al., 2019). Au niveau cortical, des déficits concernant l'onde P100 en EEG ont été répertoriés dans les phases chroniques de psychose (Butler et al., 2007; D.-W. Kim et al., 2015; Remy et al., 2022). Dès lors, nous avons émis l'hypothèse que les ondes N95 en PERG et P100 en PEEG puissent être altérées chez les patients en phase précoce de psychose comparativement aux contrôles sains.

**Hypothèse 1 :** Une altération de l'onde N95 en PERG (amplitude ET/OU latence) ainsi que de l'onde P100 en PEEG (amplitude ET/OU latence) dans le groupe de patients en phase précoce de psychose en comparaison aux contrôles sains.

À ce propos, nous avons vu que les anomalies rétinienne, notamment du point de vue de l'onde N95, pouvaient entraîner des répercussions au niveau cortical, avec des déficits portés sur l'onde P100 dans les troubles ophtalmiques et neuropsychiatriques (El-Shazly et al., 2017; Heravian et al., 2011; Krasodomska et al., 2010). De plus, nous avons montré dans le chapitre précédent une association entre la latence de l'onde N95 en PERG et la latence de l'onde P100 en EEG chez des patients atteints de schizophrénie (Remy et al., 2022). Nous avons ainsi émis l'hypothèse d'une association entre les altérations des CGR avec l'onde N95 en PERG et les altérations du CVP avec l'onde P100 en PEEG chez les patients.

**Hypothèse 2 :** Une association entre les déficits portés sur l'onde N95 en PERG (amplitude ET/OU latence) et les déficits portés sur l'onde P100 en PEEG (amplitude ET/OU latence) dans le groupe de patients en phase précoce de psychose, non retrouvée chez les contrôles sains.

Concernant l'examen fERG, des altérations rétiniennes portant sur les photorécepteurs ont été répertoriées dans les troubles du spectre de la schizophrénie, notamment vis-à-vis de l'activité des cônes et des bâtonnets. Ces altérations étaient mentionnées sur l'onde-a et sur l'onde-b, tant dans les conditions scotopiques que photopiques (Balogh et al., 2008; Demmin et al., 2018). Nous avons ainsi émis l'hypothèse que des altérations similaires puissent être retrouvées chez les patients.

**Hypothèse 3 :** Une altération de l'onde-a ET/OU de l'onde-b (amplitude ET/OU latence) en conditions scotopiques (DA0.01 fERG / DA3.0fERG) ET/OU photopiques (LA3.0 fERG / LA3.0 Flicker) chez les patients en phase précoce de psychose comparativement aux contrôles sains.

Bien que la littérature évoque des résultats contradictoires concernant le fEEG dans les troubles du spectre de la schizophrénie, il subsiste des anomalies concernant l'amplitude et la latence des ondes N2 fEEG et P2 fEEG, considérées comme les plus robustes en comparaison aux autres ondes du fEEG (Rigaudière, 2010). Nous avons ainsi émis l'hypothèse que des anomalies concernant les ondes N2 fEEG et P2 fEEG puissent être retrouvées chez les patients en comparaison aux contrôles sains.

**Hypothèse 4 :** Des anomalies concernant les ondes N2 et P2 (amplitude ET/OU latence) obtenues en fEEG (DA0.01 fEEG / DA3.0 fEEG / LA3.0 fEEG) dans le groupe de patients en phase précoce de psychose en comparaison aux contrôles sains.

## 8.2. Matériels méthodes

### 8.2.1. Description de la population

Nous avons recruté 3 catégories de participants répartis en deux groupes. Le premier groupe comprenait des patients se situant en phase précoce de psychose (n = 13) et le second groupe comprenait des contrôles sains (n=20).

Concernant les patients en phase précoce de psychose, ces derniers ont été recrutés dans les services du CLIP ou du CPN au moyen de l'échelle d'évaluation clinique CAARMS avec la conclusion d'une psychose atténuée de fréquence ou d'intensité infraliminaire OU d'un BLIPS (Brief Limited Intermittent Psychosis) OU d'un seuil de traitement antipsychotique atteint pour le seuil de psychose (Yung et al., 2005).

Les contrôles sains ont été recrutés en population générale via une campagne de presse (flyers et affiches) ou via la diffusion de publications sur les réseaux sociaux (Facebook et LinkedIn). Ils ne présentaient aucun trouble actuel selon l'évaluation globale du MINI, aucun épisode maniaque/hypomaniaque, pas de trouble psychotique (vie entière et actuel), pas de trouble actuel selon la CIM-10, pas d'antécédents familiaux positifs (parents ou premier degré) pour des psychoses affectives, non-affectives ou des troubles affectifs majeurs. Ils n'ont pas montré d'usage régulier de substances psychotropes (benzodiazépines, hypnotiques, antidépresseurs, antipsychotiques, régulateurs de l'humeur, psychostimulants) durant les 12 derniers mois.

## 8.2.2. Déroutement de l'étude

L'étude s'est déroulée en deux visites. La 1<sup>ère</sup> visite comprenait la vérification des critères d'inclusion et la signature du consentement détaillant tous les aspects liés à la recherche. Les expériences ont été réalisées en accord avec le Comité de Protection des Personnes (CPP) n°10 de Paris, conformément à la déclaration d'Helsinki (World Medical Association, 2013). L'étude est enregistrée sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ID NCT05167396).

Puis, le clinicien en charge de l'étude et un neuropsychologue expérimenté ont effectué la passation des évaluations cliniques et neuropsychologiques. Le groupe témoin a fait l'objet d'une évaluation psychiatrique globale au moyen de la MINI (Sheehan et al., 1998). Cette évaluation permis d'exclure ou d'inclure la présence d'un épisode psychiatrique passé ou actuel.

Le groupe de patients en phase précoce de psychose a fait l'objet d'une évaluation CAARMS afin de définir l'ECHR-P ou la présence d'un PEP (Yung et al., 2005). La CAARMS a permis de recueillir les scores suivants :

- Troubles du Contenu de la pensée (côté de 0 à 6)
- Troubles du Contenu de la pensée, Fréquence & Durée (côté de 0 à 6)
- Troubles du Contenu de la pensée (intensité (%))
- Idées non-bizarres (côté de 0 à 6)
- Idées non-bizarres, Fréquence & Durée (côté de 0 à 6)
- Idées non-bizarres (intensité (%))
- Anomalies de perception (côté de 0 à 6)
- Anomalies de perception, Fréquence & Durée (côté de 0 à 6)

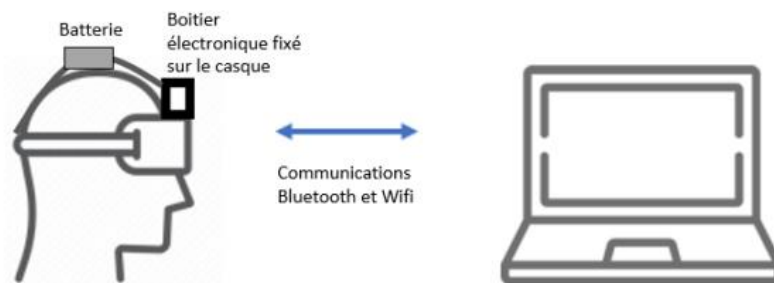
- Anomalies de perception (intensité (%))
- Discours désorganisé (côté de 0 à 6)
- Discours désorganisé, Fréquence & Durée (côté de 0 à 6)
- Discours désorganisé (intensité (%))

Chez tous les participants, le clinicien a effectué des tests de dépistage vis-à-vis de l'abus de cannabis avec le *Cannabis Use Disorder Test* (CUDIT), de l'alcool avec l'AUDIT et au regard d'autres substances avec le *Drug Abuse Screening Test* (DAST). Tous les participants ont effectué une évaluation neuropsychologique complète comprenant : la batterie VOSP-OBJECT et VOSP-SPACE (Warrington & James, 1991), la tâche de fluence verbale (Roussel & Godefroy, 2008), le subtest de la mémoire de travail avec le *Test for Attentional Performance* (TAP) (Zimmermann & Fimm, 2002), le test *Continuous Performance Task - AX* (CPTax) (J. D. Cohen et al., 1999), le test permettant d'estimer l'intelligence prémorbide avec le *National Adult Reading Test* (f-NART) (H. E. Nelson & O'Connell, 1978) et l'échelle d'évaluation des signes neurologiques mineurs (*Neurological Soft Signs* (NSS)) (Mechri et al., 2008).

Lors de la 2<sup>ème</sup> visite, les participants ont expérimenté des mesures ERG-EEG concomitantes avec le Retinaute® comprenant : un examen PERG-PEEG d'une durée de 4 minutes soit l'enregistrement de 1000 inversions de damiers, un examen DA0.01 et DA3.0 fERG-fEEG composés tous les deux de 16 flashes à faible et forte intensité avec une durée d'examen de 30 secondes et 2 minutes 20 secondes respectivement, d'un examen LA3.0 fERG-fEEG composés de 32 flashes à moyenne intensité d'une durée de 1 minute et d'un examen LA3.0 fERG-fEEG Flicker composés d'une rafale de flashes à moyenne intensité d'une durée 10 secondes. Tous les participants ont obtenu un bon d'achat multi-enseignes d'une valeur de 50€ à la fin de la 2<sup>ème</sup> visite.

### 8.2.3. Recueil et traitement des données ERG-EEG du Retinaute®

Les signaux électrophysiologiques du Retinaute® ont été recueillis grâce au moyennage des électrodes actives au niveau rétinien (œil gauche et œil droit) et au niveau cortical ( $O_1$ ,  $O_1$ ,  $O_2$  et  $O_2$ ). Ces signaux électrophysiologiques bruts ont par la suite été transmis à un ordinateur via un système de communication Bluetooth et au moyen d'une connexion sécurisée via un Cloud privé afin de maintenir la confidentialité des données des participants (Figure 49).



**Figure 49. Concept général du Retinaute® de BioSerenity.** Le casque est disposé sur la tête du participant et un boîtier d'acquisition fixé sur le casque permet de recueillir les signaux. Ces signaux sont ensuite transmis via un système de communication Bluetooth sur l'ordinateur de l'étude puis transférés sur un cloud sécurisé. Toutes les données enregistrées sont pseudonymisées et cryptées afin de maintenir la confidentialité des participants.

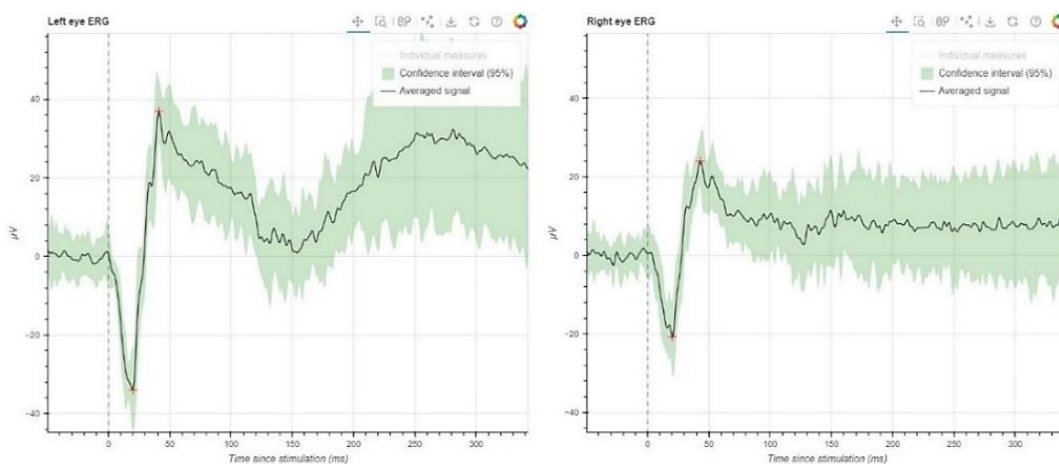
Une fois l'enregistrement terminé, le signal électrophysiologique moyenné est noyé sous une multitude de bruits environnants et d'artefacts liés à l'activité biologique non rétinienne ou corticale (mouvements des yeux, gestuelle, activité cardiaque...). Nous avons donc appliqué un filtrage spécifique sur les données de chaque examen ERG et EEG. Ce pré-traitement des données électrophysiologiques a été réalisé grâce à un programme MATLAB (Version R2022b) qui a permis d'améliorer l'aspect visuel des ondes électrophysiologiques de chaque examen, d'optimiser le rapport signal sur bruit et de limiter les artefacts. La synthèse des filtrages pour chaque examen électrophysiologique est présentée dans le Tableau 13.

**Tableau 13. Synthèse des filtrages appliqués aux données électrophysiologiques.** Les intervalles de filtrage pour chaque examen ont été déterminés selon les standards énoncés dans la littérature. RAA : Rejection Automatique des Artefacts.

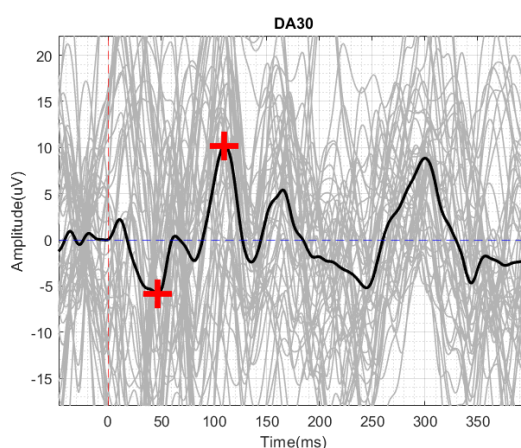
EXAMEN ERG / EEG	FILTRAGE	ONDES
PERG	[0.1 Hz – 100 Hz] + CB + RAA	N95 / P50
PEEG	[1 Hz – 100 Hz] + CB + RAA	P100
DA0.01 / DA3.0 fERG	[0.3 Hz – 300 Hz] + CB + RAA	Onde-a / Onde-b
LA3.0 fERG	[0.3 Hz – 300 Hz] + CB + RAA	Onde-a / Onde-b
LA3.0 Flicker fERG	[1 Hz – 300 Hz] + CB + RAA	Onde-a / Onde-b
DA0.01 fEEG DA3.0 fEEG LA3.0 fEEG	Fréquence d'échantillonnage = 1000 Hz  Notch = [50 Hz] + [57 Hz]  Passe-bande = [4 Hz – 63 Hz]  Débruitage = Transformée ondelettes  Extraction Epochs = [-50 ms ; +300 ms]  Correction de la Baseline = [-50 ms ; 0]  RAA = Analyse Composantes Principales  Moyennage epochs = [O <sub>1</sub> + O <sub>1'</sub> + O <sub>2</sub> + O <sub>2'</sub> ]  Détection des pics = [50 ms – 200 ms]	N2 / P2

Il convient de noter que nous avons appliqué la méthode d'Analyse par Composantes Principales (ACP) afin de réduire la complexité des enregistrements électrophysiologiques. L'ACP a notamment permis de simplifier la dimensionnalité des données, de faciliter l'analyse et d'identifier les ondes électrophysiologiques associées au signal fEEG.

Une fois ce filtrage de base réalisé, nous avons effectué un rejet manuel des artefacts sur MATLAB (Version R2022b) sur la base d'une inspection visuelle afin d'exclure les derniers artefacts restants. Les signaux ont ensuite été présentés sur l'interface du dispositif de l'entreprise (Retinaute® Desktop Dashboard) (Figure 50) ou sur l'interface MATLAB (Figure 51). L'amplitude ( $\mu\text{V}$ ) et la latence (ms) de chaque onde ont été automatiquement extraites selon le moyennage des valeurs individuelles.



**Figure 50. Signal fERG obtenu lors d'un examen DA3.0 fERG du Retinaute®.** La figure illustre un signal moyenné sur les deux yeux (courbe noire) du sujet TDC01. Le recueil des amplitudes et des latences a été automatiquement réalisé sur l'onde-a (1<sup>ère</sup> croix rouge ; 1<sup>ère</sup> déflexion négative en post-stimulation) et sur l'onde-b (2<sup>ème</sup> croix rouge ; 1<sup>ère</sup> déflexion positive en post-stimulation). Les valeurs individuelles (vert) sont également présentées sur les tracés.



**Figure 51. Signal fEEG obtenu lors d'un examen DA3.0 fEEG du Retinaute®.** La figure est tirée de l'interface MATLAB (R2022b) et illustre un signal moyenné obtenu sur les 4 électrodes actives placées sur les positions occipito-temporales (courbe noire) du sujet TDC01. Le recueil des amplitudes et des latences a été automatiquement réalisé sur l'onde N2 fEEG (1<sup>ère</sup> croix rouge) ainsi que sur l'onde P2 fEEG (2<sup>ème</sup> croix rouge). Les valeurs individuelles (courbes grises) sont également présentées sur les tracés.



Selon la pertinence des biomarqueurs les plus représentatifs de l'activité des photorécepteurs, des CGR et du CVP, nous avons tenté d'extraire :

- L'amplitude et la latence de l'onde N95 du PERG.
- L'amplitude et la latence de l'onde P100 du PEEG.
- L'amplitude et la latence de l'onde-b du DA0.01 fERG, car l'onde-a est très peu visible au cours de cet examen scotopique (McCulloch et al., 2019).
- L'amplitude et la latence de l'onde-a et de l'onde-b du DA3.0 fERG, LA3.0 fERG et LA3.0 Flicker fERG.
- L'amplitude et la latence des ondes N2 et P2 du DA0.01 fEEG, DA3.0 fEEG et LA3.0 fEEG, car elles sont considérées comme étant les plus robustes comparés aux ondes N1, P1, N3 et P3 du fEEG (Rigaudière, 2010).

#### **8.2.4. Analyses statistiques**

Les données ont été analysées avec le logiciel STATISTICA V.14 (Stat Soft Inc.). Étant donné notre faible effectif ( $n = 13$  patients en phase précoce de psychose vs.  $n = 20$  contrôles sains), nous avons réalisé des analyses descriptives et comparatives selon une absence de normalité, autrement dit avec des tests non-paramétriques. Les données qualitatives ont été décrites avec des fréquences et des pourcentages. Les variables quantitatives ont été reportées avec leurs médianes et leurs quartiles. Les données cliniques, socio-démographiques et neuropsychologiques ont été analysées avec un test U de Mann-Whitney (comparaison des médianes à 2 échantillons). Les données électrophysiologiques au niveau rétinien et cortical ont été moyennées sur les électrodes d'intérêts et ont été analysées avec un test U de Mann-Whitney (comparaison des médianes à 2 échantillons). Des tests  $r$  de rang de Spearman ont évalué les corrélations entre les différentes variables expérimentales. La significativité a été estimée à  $\alpha = 0,05$  pour l'ensemble des tests.

## 8.3. Résultats

### 8.3.1. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques

**Tableau 14. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des participants.** Les données sont présentées sous forme de médianes avec leurs 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles. DAST : Drug Abuse Screening Test ; AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test, CUDIT : Cannabis Use Disorder Test, VOSP : Visual Object and Space Perception, f-NART : National Adult Reading Test.

Données / Groupe	Patients (n=13)	Témoins (n=20)	p value
Nb. Femmes / Hommes (%)	4/9 (31/69)	10/10 (50/50)	p = 0.37
Âge en années	20 [19 : 26]	24 [21 : 25.5]	p = 0.25
Éducation en années	12 [11 : 13]	14.5 [13.5 : 16]	*p < .05
CUDIT	0 [0 : 2]	0 [0 : 0]	p = 0.12
AUDIT	5 [3 : 6]	2 [0.5 : 4.5]	*p < .05
Verres d'alcool par semaine	1 [1 : 4]	1 [0 : 2]	p = 0.23
Âge de début d'alcool	16 [15 : 17]	16 [14.5 : 17.5]	p = 0.53
Cigarettes par jour	9 [2 : 10]	0 [0 : 0]	*p < .05
Âge de début de tabac	16 [15 : 18]	16.5 [16 : 19]	p = 0.47
Âge de début de cannabis	16.5 [15 : 18]	-	-
Durée de la maladie en mois	7 [3 : 10]	-	-
Équivalence Olanzapine (mg/jour)	10.5 [3 : 15]	-	-
Équivalence Fluoxétine (mg/jour)	46.93 [22 : 52]	-	-
Fluence – P	21 [19 : 22]	24 [22 : 30.5]	*p < .05
Fluence – R	19 [16 : 22]	19.5 [16.5 : 23.5]	p = 0.45
Fluence – V	16 [14 : 17]	18 [15 : 20.5]	*p < .05
Fluence – Animaux	28 [26 : 34]	36 [28.5 : 39.5]	*p < .05
Fluence – Meubles	12 [11 : 16]	14.5 [10.5 : 19]	p = 0.28
Fluence – Fruits	19 [17 : 24]	22 [19 : 25]	p = 0.14
Score VOSP – OBJECT	89 [85 : 90]	89.5 [86 : 91.5]	p = 0.27
Score VOSP – SPACE	50 [49 : 50]	50 [49 : 50]	p = 0.97
TAP – Nombre d'omissions	2 [2 : 5]	1 [0 : 1]	*p < .05
Score f-NART	23 [21 : 26]	29 [26 : 32]	*p < .05
Score Quotient Intellectuel Prémorbide total estimé	102.7 [99.9 : 106.9]	111.2 [106.9 : 115.5]	*p < .05

## 8.3.2. Données électrophysiologiques

### 8.3.2.1. Données PERG

Nous avons tenté de recueillir les données électrophysiologiques du PERG, notamment vis-à-vis de l'amplitude et de la latence associées à l'activité de l'onde N95 au niveau rétinien, composante majoritairement représentative de l'activité des CGR (Froehlich & Kaufman, 1993). Néanmoins, bien que la stimulation et les méthodes d'acquisition des mesures aient été réalisées dans les meilleures conditions possibles, nous n'avons pas pu recueillir ces paramètres.

Et pour cause, l'un des problèmes majeurs répertorié sur cet examen a concerné la viabilité des électrodes cutanées qui ont engendré un rapport signal sur bruit trop faible pour extraire l'activité associée à l'onde N95 en PERG. En règle générale, le recueil des ondes du PERG est réalisé à l'aide d'électrodes de Dawson, Trick and Litzkow (DTL) localisées dans les culs de sac conjonctivaux. Ici, l'une des caractéristiques innovantes associées au dispositif Retinaute® a voulu que le recueil se fasse à l'aide d'électrodes cutanées et ce pour deux raisons. Premièrement, ce type d'électrodes appliquées directement sur la peau au moyen de petits patchs cutanés fait part d'une faible invasivité en comparaison à des électrodes de Dawson, Trick and Litzkow (DTL). Deuxièmement, l'utilisation de ces électrodes s'est avérée plus avantageuse en raison du port du casque de réalité virtuelle sur la tête des participants.

Finalement, seulement 25% des tracés ont été exploitables, ce qui n'a pas donné lieu à la réalisation d'analyses pertinentes pour notre étude.

### 8.3.2.2. Données PEEG

Contrairement au PERG, les analyses menées sur les tracés PEEG ont indiqué de bons niveaux de significativité en termes de rapport signal sur bruit. Nous avons ainsi pu extraire les caractéristiques associées aux amplitudes et aux latences des ondes N75, P100 et N135, principal motif retrouvé en PEEG en réponse à la projection de damiers alternants au niveau cortical (Rigaudière, 2010).

Les analyses n'ont pas montré de différence entre les groupes concernant l'amplitude de l'onde N75 ( $p = 0,54$  ; test U de Mann-Whitney), la latence de l'onde N75 ( $p = 0,82$  ; test U de Mann-Whitney), l'amplitude de l'onde P100 ( $p = 0,83$  ; test U de Mann-Whitney), la latence de l'onde P100 ( $p = 0,97$  ; test U de Mann-Whitney), l'amplitude de l'onde N135 ( $p = 0,10$  ; test U de Mann-Whitney) ou la latence de l'onde N135 ( $p = 0,30$  ; test U de Mann-Whitney).

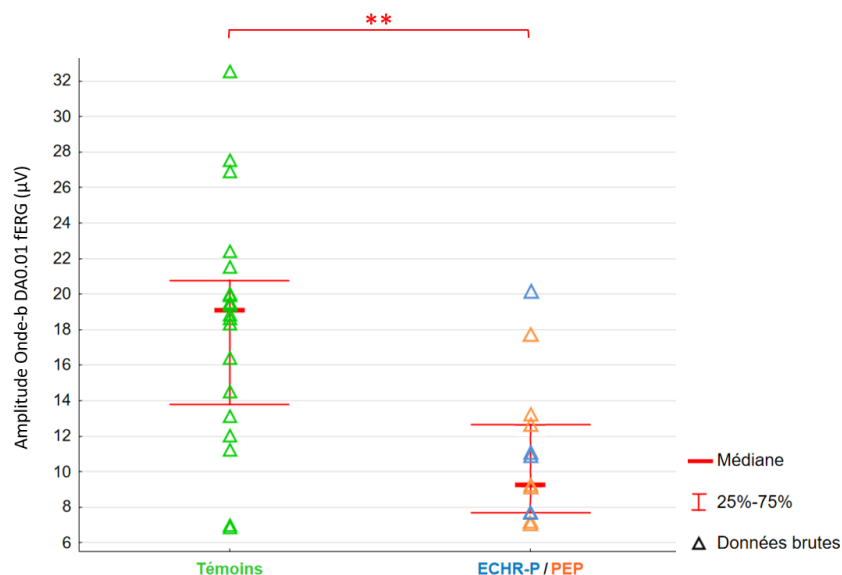
### 8.3.2.3. Données fERG

Les analyses menées sur les données rétiniennes lors des examens DA0.01 fERG, DA3.0 fERG et LA3.0 fERG ont montré des niveaux de rapport signal sur bruit exploitables pour l'extraction de l'amplitude et de la latence de l'onde-a et de l'onde-b.

#### a) Examen DA0.01 fERG (onde-b)

Les analyses ont montré une différence d'amplitude entre les groupes concernant l'onde-b de l'examen DA0.01 fERG ( $p < .01$  ; test U de Mann-Whitney), indiquant une diminution d'amplitude chez les patients en phase précoce de psychose (Médiane<sub>patients</sub> = 9,26  $\mu$ V [7.69 : 12.65]) en comparaison aux témoins (Médiane<sub>Témoins</sub> = 19.10  $\mu$ V [13.81 : 20.75]) (Figure 52).

Les analyses n'ont pas montré de différence entre les groupes concernant la latence de l'onde-b de l'examen DA0.01 fERG ( $p = 0,45$  ; test U de Mann-Whitney).

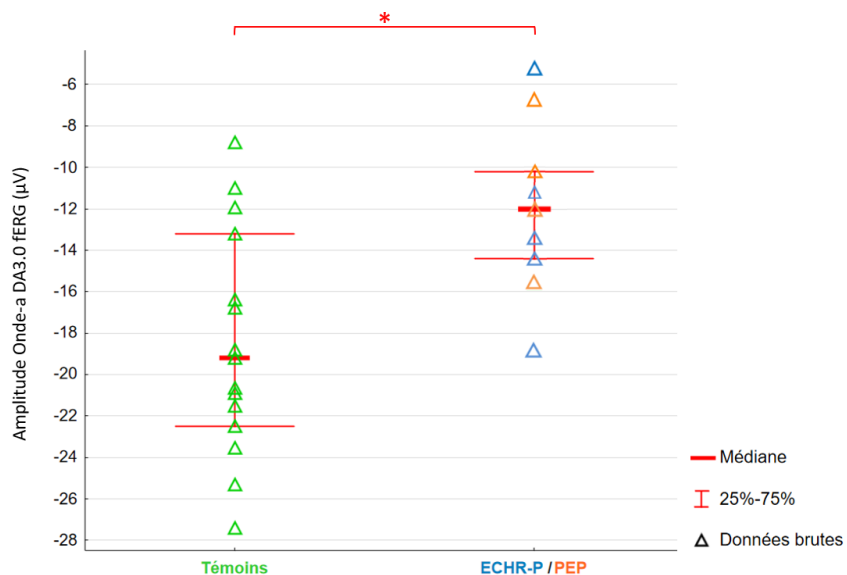


**Figure 52. Effet principal du facteur groupe sur l'amplitude de l'onde-b de l'examen DA0.01 fERG.** Les données obtenues dans chaque groupe ont été moyennées sur les deux yeux. Les médianes sont présentées avec leurs 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles (rouge). Vert : Groupe Témoins ; Bleu : Groupe État Clinique à Haut Risque de Psychose (ECHR-P) ; Orange : Groupe Premier Épisode Psychotique (PEP) ; \*\* $p < .01$ .

### b) Examen DA3.0 fERG (onde-a)

Les analyses ont montré une différence d'amplitude entre les groupes concernant l'amplitude de l'onde-a de l'examen DA3.0 fERG ( $p < .05$  ; test U de Mann-Whitney) indiquant une diminution d'amplitude chez les patients en phase précoce de psychose (Médiane patients =  $-12,02 \mu\text{V}$  [ $-14.39$  ;  $-10.22$ ]) en comparaison aux témoins (Médiane Témoins =  $-19,20 \mu\text{V}$  [ $-22.5$  ;  $-13.20$ ]) (Figure 53).

Les analyses n'ont pas montré de différence de latence entre les groupes concernant la latence de l'onde-a de l'examen DA3.0 fERG ( $p = 0,70$  ; test U de Mann-Whitney).

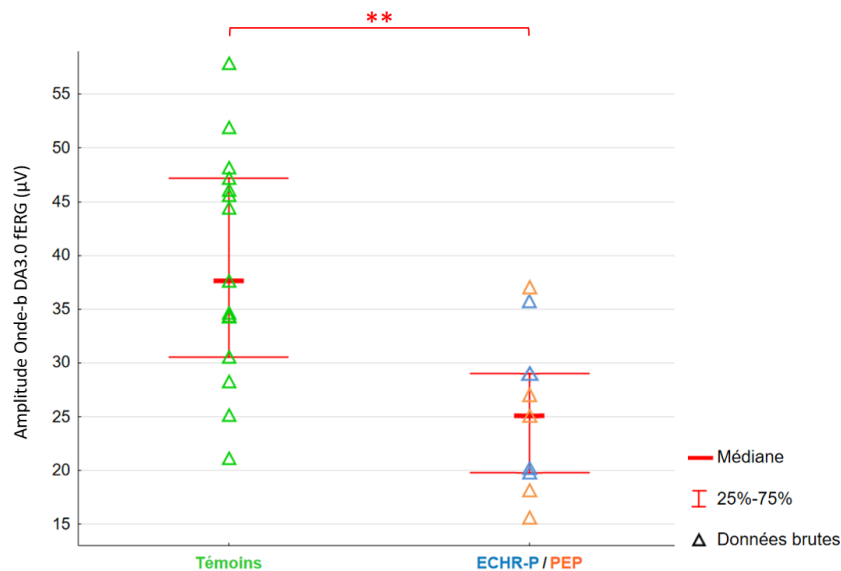


**Figure 53. Effet principal du facteur groupe sur l'amplitude de l'onde-a de l'examen DA3.0 fERG.** Les données obtenues dans chaque groupe ont été moyennées sur les deux yeux. Les médianes sont présentées avec leurs 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles (rouge). Vert : Groupe Témoin ; Bleu : Groupe État Clinique à Haut Risque de Psychose (ECHR-P) ; Orange : Groupe Premier Épisode Psychotique (PEP) ; \* $p < .05$ .

### c) Examen DA3.0 fERG (onde-b)

Les analyses ont montré une différence d'amplitude entre les groupes concernant l'amplitude de l'onde-b de l'examen DA3.0 fERG ( $p < .01$  ; test U de Mann-Whitney) indiquant une diminution d'amplitude chez les patients en phase précoce de psychose (Médiane  $_{patients} = 25.09 \mu V [19.79 : 29.01]$ ) en comparaison aux témoins (Médiane  $_{Témoin} = 37.60 \mu V [30.53 : 47.22]$ ) (Figure 54).

Les analyses n'ont pas montré de différence de latence entre les groupes concernant la latence de l'onde-b de l'examen DA3.0 fERG ( $p = 0,98$  ; test U de Mann-Whitney).



**Figure 54. Effet principal du facteur groupe sur l'amplitude de l'onde-b de l'examen DA3.0 fERG.** Les données obtenues dans chaque groupe ont été moyennées sur les deux yeux. Les médianes sont présentées avec leurs 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles (rouge). Vert : Groupe Témoin ; Bleu : Groupe État Clinique à Haut Risque de Psychose (ECHR-P) ; Orange : Groupe Premier Épisode Psychotique (PEP) ; \*\* $p < .01$ .

#### d) Examen LA3.0 fERG (onde-a)

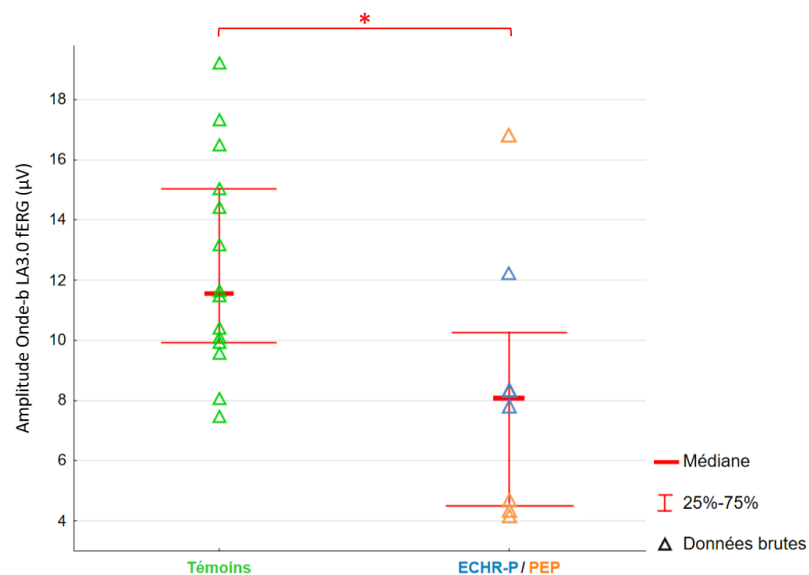
Les analyses n'ont montré aucune différence d'amplitude entre les groupes concernant l'amplitude de l'onde-a de l'examen LA3.0 fERG ( $p = 0,09$  ; test U de Mann-Whitney).

De même, aucune différence de latence entre les groupes n'a été retrouvée concernant la latence de l'onde-a de l'examen LA3.0 fERG ( $p = 0,97$  ; test U de Mann-Whitney).

#### e) Examen LA3.0 fERG (onde-b)

Les analyses ont montré une différence d'amplitude entre les groupes concernant l'amplitude de l'onde-b de l'examen LA3.0 fERG ( $p < .05$  ; test U de Mann-Whitney) indiquant une diminution d'amplitude chez les patients en phase précoce de psychose (Médiane <sub>patients</sub> = 8.06  $\mu\text{V}$  [4.47 : 10.27]) en comparaison aux témoins (Médiane <sub>Témoin</sub> = 11.56  $\mu\text{V}$  [9.93 : 15.03]) (Figure 55).

Les analyses n'ont pas montré de différence significative entre les groupes concernant la latence de l'onde-b de l'examen LA3.0 fERG ( $p = 0,86$  ; test U de Mann-Whitney).



**Figure 55. Effet principal du facteur groupe sur l'amplitude de l'onde-b de l'examen LA3.0 fERG.** Les données obtenues dans chaque groupe ont été moyennées sur les deux yeux. Les médianes sont présentées avec leurs 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles (rouge). Vert : Groupe Témoins ; Bleu : Groupe État Clinique à Haut Risque de Psychose (ECHR-P) ; Orange : Groupe Premier Épisode Psychotique (PEP) ; \* $p < .05$ .

#### f) Examen LA Flicker

Similairement au PERG, l'examen LA3.0 Flicker fERG n'a pas témoigné de bons niveaux de rapport signal sur bruit et de tracés exploitables pour les analyses. De ce fait, il n'a pas été possible d'extraire des informations pertinentes concernant l'amplitude et la latence de l'onde-a et de l'onde-b pour cet examen.



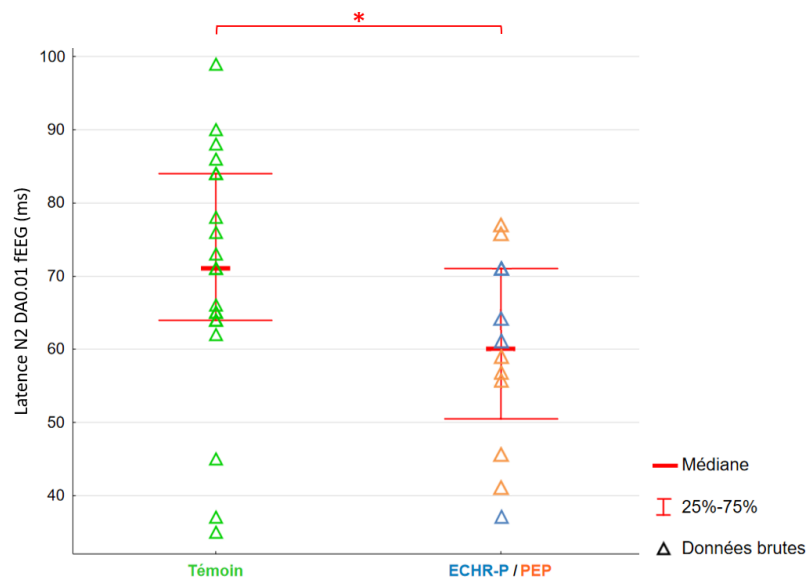
### 8.3.2.4. Données fEEG

Les analyses effectuées sur les données fEEG ont montré de bons niveaux de rapport signal sur bruit, ce qui nous a permis d'extraire l'amplitude et la latence des ondes N2 et P2 lors des examens DA0.01 fEEG, DA3.0 fEEG et LA3.0 fEEG.

#### a) Examen DA0.01 fEEG (ondes N2/P2)

Les analyses n'ont pas montré de différence significative entre les groupes concernant l'amplitude de l'onde N2 de l'examen DA0.01 fEEG ( $p = 0,85$  ; test U de Mann-Whitney).

Les analyses ont mis en évidence une différence entre les groupes concernant la latence de l'onde N2 de l'examen DA0.01 fEEG ( $p < .05$  ; test U de Mann-Whitney) indiquant une diminution de latence chez les patients (Médiane  $_{patients} = 60$  ms [50.5 : 71.0]) comparés aux témoins (Médiane  $_{Témoins} = 71$  ms [64.0 : 84.0]) (Figure 56).



**Figure 56. Effet principal du facteur groupe sur la latence de l'onde N2 de l'examen DA0.01 fEEG.** Les données obtenues dans chaque groupe ont été moyennées sur les quatre électrodes occipitales d'intérêts ( $O_1$ ,  $O_1$ ,  $O_2$ ,  $O_2$ ). Les médianes sont présentées avec leurs 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles (rouge). Vert : Groupe Témoins ; Bleu : Groupe État Clinique à Haut Risque de Psychose (ECHR-P) ; Orange : Groupe Premier Épisode Psychotique (PEP) ; \* $p < .05$ .

Les analyses n'ont pas montré de différence significative entre les groupes concernant l'amplitude de l'onde P2 de l'examen DA0.01 fEEG ( $p = 0,16$  ; test U de Mann-Whitney) ou sur la latence de l'onde P2 de l'examen DA0.01 fEEG ( $p = 0,33$  ; test U de Mann-Whitney).

#### b) Examen DA3.0 fEEG (ondes N2/P2)

Les analyses n'ont montré aucune différence significative entre les groupes sur l'amplitude de l'onde N2 de l'examen DA3.0 fEEG ( $p = 0,78$  ; test U de Mann-Whitney) ; sur la latence de l'onde N2 de l'examen DA3.0 fEEG ( $p = 0,31$  ; test U de Mann-Whitney) ; sur l'amplitude de l'onde P2 de l'examen DA3.0 fEEG ( $p = 0,47$  ; test U de Mann-Whitney) ou sur la latence de l'onde P2 de l'examen DA3.0 fEEG ( $p = 0,79$  ; test U de Mann-Whitney).

#### c) Examen LA3.0 fEEG (ondes N2/P2)

Les analyses n'ont pas montré de différence significative entre les groupes sur l'amplitude de l'onde N2 de l'examen LA3.0 fEEG ( $p = 0,27$  ; test U de Mann-Whitney) ; sur la latence de l'onde N2 de l'examen LA3.0 fEEG ( $p = 0,88$  ; test U de Mann-Whitney) ; sur l'amplitude de l'onde P2 de l'examen LA3.0 fEEG ( $p = 0,32$  ; test U de Mann-Whitney) ou sur la latence de l'onde P2 de l'examen LA3.0 fEEG ( $p = 0,17$  ; test U de Mann-Whitney).

### 8.3.3. Corrélations

#### 8.3.3.1. Variables électrophysiologiques et cliniques

Des corrélations entre les variables électrophysiologiques et cliniques ont été réalisées uniquement chez les patients en phase précoce de psychose, notamment vis-à-vis du score aux différents items de la CAARMS et des paramètres ERG et EEG.

Au niveau rétinien, les analyses de corrélations de rang de Spearman ont montré une corrélation négative entre l'amplitude de l'onde-b de l'examen LA3.0 fERG et le score aux items des troubles du contenu de la pensée (Fréquence & Durée) de l'échelle d'évaluation CAARMS ( $n = 13$  ;  $r = -0.75$  ;  $p < .05$ ). En d'autres termes, plus l'intensité des troubles du contenu de la pensée étaient sévères dans leurs fréquences et leurs durées, et moins l'amplitude de l'onde-b de l'examen LA3.0 fERG était grande.

Les analyses de corrélations de rang de Spearman ont également montré une corrélation négative entre l'amplitude de l'onde-b de l'examen DA0.01 fERG et le score aux items de la désorganisation du discours (Score global) de la CAARMS ( $n = 13$  ;  $r = -0.64$  ;  $p < .05$ ). Autrement dit, plus l'intensité de la désorganisation du discours était grande, et moins l'amplitude de l'onde-b de l'examen DA0.01 fERG était grande.

Les analyses n'ont pas montré de corrélation entre les traitements médicamenteux et les paramètres électrophysiologiques chez les patients, que ce soit au niveau rétinien ou cortical ( $p > .05$ ).

#### 8.3.3.2. Variables ERG et EEG

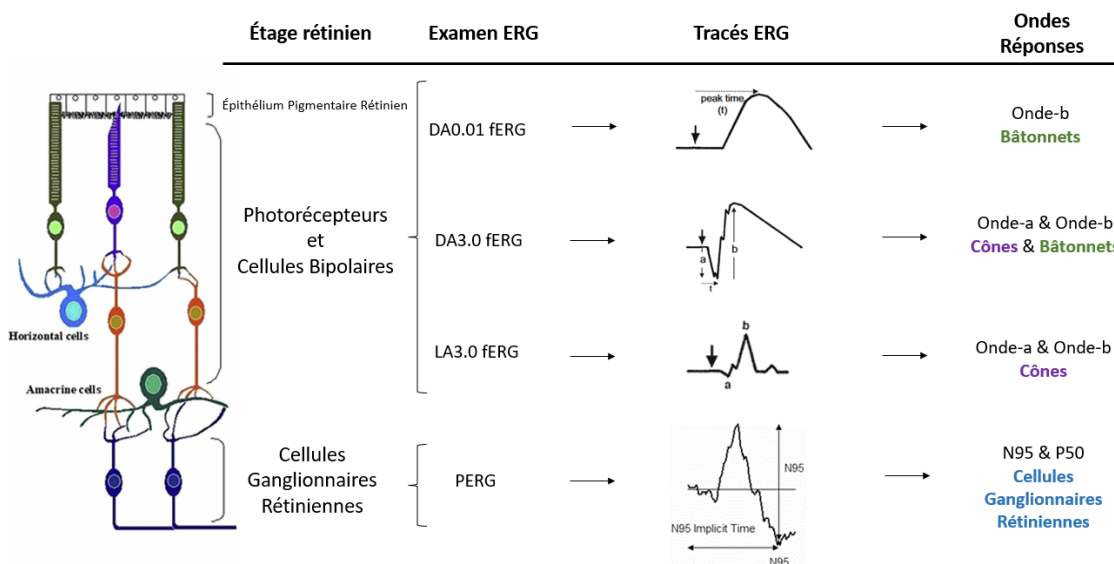
Les analyses de corrélations n'ont montré aucune corrélation entre les variables électrophysiologiques rétiniennes (fERG) et corticales (fEEG/PEEG).

## 8.4. Discussion

### 8.4.1. Altérations de la photosensibilité rétinienne dans les phases précoces de psychose

Nos analyses ont montré des altérations sur l'amplitude de l'onde-b des examens DA0.01 fERG, DA3.0 fERG et LA3.0 fERG ainsi qu'un déficit sur l'amplitude de l'onde-a de l'examen DA3.0 fERG chez les patients en phase précoce de psychose en comparaison aux témoins ( $p < .05$ ).

Ces résultats traduisent une atteinte de la photosensibilité rétinienne chez les patients et reflètent plus généralement un déficit mixte porté à la fois sur les cônes et les bâtonnets (Figure 57).



**Figure 57. Schéma des étages rétinien et des indicateurs associés en ERG, tirée de (Schwitzer et al., 2018) et de (McCulloch et al., 2015), adaptée.** La figure présente quatre tracés ERG définis selon les standards de l'ISCEV (McCulloch et al., 2015). Les flèches verticales illustrées en gras indiquent quand débute la stimulation flash. D'autres flèches verticales et horizontales indiquent comment mesurer l'amplitude ( $\mu\text{V}$ ) et la latence (ou temps implicite en ms) des ondes en post-stimulation.

Ces résultats appuient l'une de nos hypothèses principales du projet REVIPSY au regard des potentielles altérations sur l'onde-a et sur l'onde-b en conditions photopiques et scotopiques chez les patients en comparaison aux témoins. En outre, nos résultats sont cohérents avec ceux répertoriés dans la littérature concernant les troubles du spectre de la schizophrénie. Pour rappel, les principales études menées en fERG dans ces pathologies comprenaient des diminutions au regard de l'amplitude de l'onde-a et de l'onde-b, tant dans des conditions photopiques que scotopiques (Demmin et al., 2018; Hébert et al., 2015; Silverstein, Fradkin, et al., 2020).

Plus précisément, l'étude la plus marquante fût celle de (Hébert et al., 2015) qui a montré sur un large échantillon une diminution de l'amplitude de l'onde-a et de l'onde-b en conditions photopiques et scotopiques ainsi qu'une augmentation du temps implicite de l'onde-b en conditions photopiques chez 105 patients atteints de schizophrénie comparés à 150 contrôles (Hébert et al., 2015). Dans notre étude, les analyses n'ont pas montré de différence de temps implicite entre les groupes, suggérant ainsi un délai de neurotransmission intact. Étant donné le faible effectif de notre échantillon, il est maintenant nécessaire de répliquer ces résultats à une plus grande échelle.

Néanmoins, il est intéressant de noter qu'une atteinte concernant l'activité des bâtonnets au regard de l'onde-b reste prédominante chez nos patients. En effet, nous avons retrouvé une diminution d'amplitude de cette onde durant tous les examens (DA0.01 fERG, DA3.0 fERG et LA3.0 fERG). Ce résultat est cohérent avec la spécificité de l'altération de l'onde-b très vastement répertoriée dans les troubles du spectre de la schizophrénie (Demmin, Netser, et al., 2020). Selon de récentes études, une diminution spécifique associée à cette onde permettrait même de différencier un patient plutôt

qu'un autre, notamment dans le cas d'une comparaison entre un patient atteint de schizophrénie et un patient atteint d'un trouble bipolaire (Hébert et al., 2020b). Plus encore, une diminution de l'amplitude de l'onde-b semble être caractéristique de la schizophrénie (Hébert et al., 2020b), notamment lors de la phase aiguë du trouble (Adámek et al., 2022). Un déficit porté sur l'onde-b pourrait donc représenter un biomarqueur robuste des troubles du spectre de la schizophrénie et dans le cadre de nos recherches, des phases précoces des troubles psychotiques. Ce résultat, bien qu'encourageant, se doit d'être répliqué à une plus large échelle.

#### **8.4.2. CVP et phases précoces de psychose : vers l'hypothèse d'une hypersensibilité corticale ?**

Les analyses menées en PEEG n'ont pas indiqué de différence significative concernant l'onde P100 entre les groupes, ce qui rejette l'une de nos hypothèses principales concernant l'altération de cette onde chez les patients en comparaison aux témoins. La littérature mentionne toutefois un déficit de l'onde P100 très vastement répertorié dans les troubles du spectre de la schizophrénie, notamment lors de la présentation de tâches visuelles de bas-niveau (Butler et al., 2007; Knebel et al., 2011; Yeap et al., 2006) ou de damiers alternants (González-Hernández et al., 2014; Lalor et al., 2012). Plus précisément concernant les recherches ayant utilisé ce type de stimulations, l'étude menée par (Lalor et al., 2012) comprenait 29 patients atteints de schizophrénie et 18 contrôles, et celle de (González-Hernández et al., 2014) comprenait 48 patients atteints de schizophrénie et 55 contrôles. Dès lors, le PEEG se doit d'être davantage investigué dans les phases précoces de psychose avec une taille d'échantillon plus grande que dans notre présente étude. Ce point permettrait de confronter avec pertinence les résultats obtenus dans la littérature dans les phases de psychose chronique avec ceux obtenus durant les phases précoces de psychose.

Concernant les résultats obtenus en fEEG, nos analyses ont montré une diminution de la latence de l'onde N2 de l'examen DA0.01 fEEG chez les patients en phase précoce de psychose comparés aux témoins ( $p < .05$ ). Ce résultat permet de valider en partie l'une de nos hypothèses au regard des anomalies fEEG chez les patients. Aucune autre différence n'a été répertoriée concernant l'amplitude ou la latence de l'onde N2 fEEG ou de l'onde P2 fEEG des autres examens.

Ce résultat reste contradictoire au regard des précédentes études de la littérature qui ont montré une augmentation de latence de l'onde N2 chez des patients atteints de troubles du spectre schizophrénique en comparaison à des contrôles sains (Connolly et al., 1983; Shagass et al., 1965; Shagass & Schwartz, 1965). De même, seulement une étude n'a pas montré de différence significative (Katsanis et al., 1996). De telles contradictions dans les résultats pourraient être expliquées par le fait que la littérature concernant le fEEG est relativement ancienne avec une méthodologie employée qui demeure aujourd'hui obsolète. De plus, les stimulations utilisées différaient du point de vue des normes internationales actuellement utilisées selon l'ISCEV pour le fEEG (Odom et al., 2016). En l'occurrence, certaines études ont utilisé des stimulations flashes par pairs (Heninger & Speck, 1966; Speck et al., 1966) ou des stimulations par simples flashes (Vasconetto et al., 1971). Similairement, les anciennes études menées en fEEG mentionnent différentes méthodes de recueil des données où les participants pouvaient avoir les yeux ouverts (Rappaport et al., 1975) ou fermés (Saletu et al., 1975). Enfin, la durée de la stimulation flash, les intervalles inter-stimulus et le nom des ondes utilisées dans les anciennes nomenclatures variaient considérablement d'une étude à l'autre, rendant ainsi la comparaison et l'interprétation de nos résultats encore plus complexes.

Du point de vue de l'interprétation biologique, nous avons vu que les ondes N2 fEEG et P2 fEEG seraient considérées comme les plus robustes et les plus représentatives de l'activité du CVP en fEEG (Rigaudière, 2010). Ainsi, notre résultat concernant une augmentation de latence de l'onde N2 fEEG chez les patients suggère que le traitement de l'information visuelle au niveau du CVP semble plus rapide dans cette population comparativement aux témoins.

D'une manière intéressante, ce présent résultat vient confirmer ceux d'une étude comportementale menée par (Kéri & Benedek, 2007) chez des patients présentant un risque de psychose en comparaison à un groupe témoin. Dans cette étude comportementale utilisant des patches de Gabor biaisés vers le traitement magnocellulaire ou parvocellulaire, les auteurs ont retrouvé une sensibilité plus élevée des patients en condition magnocellulaire comparativement aux volontaires sains (Kéri & Benedek, 2007). Similairement, l'équipe de (Kiss et al., 2010) a répliqué ces résultats avec le même paradigme chez des patients ayant expérimenté un PEP en comparaison à un groupe contrôle (Kiss et al., 2010).

Ces résultats de la littérature sous-tendent ainsi une hypersensibilité du traitement d'entrée dans les phases précoces de psychose, qui semble ensuite s'atténuer progressivement avec l'avancée de la maladie. De telles découvertes permettraient également d'expliquer la dimension des symptômes positifs comme une intensité anormalement élevée de la perception visuelle associée à l'environnement ou un sentiment de surcharge émotionnelle chez les patients (Kéri & Benedek, 2007).



### 8.4.3. Lien entre les différents paramètres de l'étude

Concernant les liens entre les paramètres cliniques et électrophysiologiques, nous avons trouvé uniquement chez les patients une corrélation négative entre l'amplitude de l'onde-b de l'examen LA3.0 fERG et le score aux items des troubles du contenu de la pensée (Fréquence & Durée) de la CAARMS. Une corrélation négative a également été retrouvée entre l'amplitude de l'onde-b de l'examen DA0.01 fERG et le score aux items de la désorganisation du discours (Score global) de la CAARMS. Ces corrélations renforcent une potentielle association entre les caractéristiques cliniques du risque de psychose et certains paramètres ERG chez les patients.

Au regard de la littérature, des résultats similaires ont été récemment répertoriés par les équipes de (Maziade et al., 2022) chez des jeunes patients présentant un risque génétique de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de trouble dépressif. Les auteurs ont montré que la latence de l'onde-b des cônes était davantage retardée chez les jeunes patients ayant expérimenté des symptômes psychotiques. Plus encore, une augmentation de la latence de l'onde-b des cônes chez ces patients était associée à une détérioration du fonctionnement global indexé par le *Global Assessment Functioning* (GAF) (Maziade et al., 2022). Ainsi, l'ERG pourrait potentiellement avoir un lien avec les caractéristiques précliniques survenant à un âge précoce chez les patients avec une vulnérabilité à la psychose. Similairement, notre équipe a montré que les patients atteints de schizophrénie avec des HV étaient marqués par un dysfonctionnement des bâtonnets, reflété par une augmentation de la latence de l'onde-b de l'examen DA0.01 fERG, en comparaison à un groupe de patients sans HV (Bernardin et al., 2019). Dès lors, ces récents résultats énoncent les prémises d'un lien entre les anomalies électrophysiologiques rétinienne et certains symptômes de la psychose (Demmin et al., 2018; Youssef et al., 2019).

Concernant le lien entre les mesures électrophysiologiques rétiniennes et corticales, nos analyses n'ont pas montré de corrélation entre les paramètres ERG et EEG. En outre, nous n'avons pas pu recueillir l'activité associée à l'onde N95 en PERG afin d'investiguer sa potentielle association avec l'onde P100 en EEG. Ce point réfute ainsi l'une de nos hypothèses concernant une potentielle association entre les altérations rétiniennes et corticales chez les patients en phase précoce de psychose. Dans les troubles psychotiques chroniques, nous avons précédemment répertorié un lien entre le retard indiqué sur la latence de l'onde N95 et le retard mentionné sur la latence de l'onde P100 chez les patients atteints de schizophrénie (Remy, Bernardin, et al., 2023). Le PERG n'ayant pas fonctionné dans REVIPSY, il nous a été impossible de répliquer ces résultats afin de savoir si une telle association était possible dans les phases précoces de psychose. Des études supplémentaires avec un échantillon plus important se doivent d'être réalisées afin de confirmer ces résultats et clarifier l'impact des anomalies électrophysiologiques rétiniennes sur l'activité visuelle corticale dans cette population.

#### **8.4.4. Forces et limites de l'étude**

Concernant les principales forces de l'étude REVIPSY, l'investigation simultanée de l'activité électrophysiologique rétinienne et corticale chez des patients en phase précoce de psychose représente un paradigme de recherche récent et nouveau au regard de la littérature actuelle concernant l'étude de la fonction visuelle dans les troubles psychiatriques.

Un autre point fort de cette étude réside dans le recueil des paramètres électrophysiologiques en réponse à l'utilisation de stimulations visuelles de bas niveau telles que des flashes ou des damiers alternants. En outre, ces stimulations ont

l'avantage de ne pas faire intervenir des mécanismes attentionnels qui pourraient influencer sur l'activité de la fonction visuelle au niveau cortical. Bien que l'effet de l'attention sur la perception visuelle suscite toujours de nombreux débats, de récentes études ont montré que l'attention pourrait engendrer une diminution de la vigilance et un impact sur les processus visuels (Chidharom et al., 2021). De même, il existe de nombreuses connections qui exerceraient des feedbacks sur le cortex visuel et notamment le CVP, ce qui impacterait le traitement visuel durant les 100 premières millisecondes après l'apparition d'un stimulus (Bullier, 2001; Lamme & Roelfsema, 2000). Pour ces raisons, l'utilisation de stimulations visuelles composées de simples flashes ou de damiers alternants nous permet de mesurer d'une manière la plus efficiente possible l'activité associée aux premières aires visuelles corticales et de limiter au mieux l'implication de ces boucles de rétroactions sur le CVP.

Enfin, la plupart de nos résultats rétiniens et corticaux sont cohérents avec les résultats comportementaux et électrophysiologiques répertoriés dans la littérature chez des patients se situant en phase de psychose chronique ou chez des patients présentant un risque de vulnérabilité génétique à la psychose. Ce point renforce l'importance d'ajouter des biomarqueurs électrophysiologiques objectifs, fiables et reproductibles aux évaluations cliniques de routine. Cela permettrait notamment d'améliorer la physiopathologie des troubles et l'impact des différents stades cliniques sur le traitement d'entrée du signal visuel s'étendant de la rétine jusqu'au CVP.

Notre étude présente néanmoins certaines limites. En premier lieu, notre échantillon de sujets était faible et ces résultats préliminaires obtenus dans les phases précoces de psychose, bien qu'encourageants, se doivent d'être répliqués à une plus large échelle.

Deuxièmement, les paramètres de luminance pour la genèse des flashes et des fonds lumineux du Retinaute® déviaient des standards internationaux selon l'ISCEV. Des mesures ERG et EEG concomitantes doivent ainsi être réalisées avec des valeurs de luminance appropriées afin de confirmer ces résultats préliminaires.

Troisièmement, il existe des facteurs qui peuvent faire varier les paramètres électrophysiologiques comme l'effet des traitements médicamenteux. En l'occurrence, la plupart des médicaments antipsychotiques utilisés dans les troubles psychiatriques peuvent avoir un impact sur le traitement glutamatergique (Falkenberg et al., 2014) ou dopaminergique (Popova & Kuppenova, 2013) et par conséquent sur les ondes obtenues en ERG ou EEG (H. S. Lee & Kim, 2022). L'effet des médicaments sur la fonction électrophysiologique reste néanmoins controversé depuis que certaines études ont montré que l'altération des ondes répertoriées en fERG était indépendante de la médication ou de la dose d'antipsychotiques (Marmor et al., 1988; Moghimi et al., 2020; G. Schechter et al., 1987; Warner et al., 1999) notamment au stade aigu des troubles (Balogh et al., 2008). Les anomalies électrophysiologiques seraient ainsi présentes au-delà de l'effet de la médication (Hébert et al., 2017). De plus, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les traitements médicamenteux et les mesures ERG ou EEG, ce qui permet de limiter l'influence de ce paramètre dans nos analyses.

Un autre facteur tel que l'âge peut exercer une influence sur la variation des ondes en ERG et en EEG. En effet, les signaux électrophysiologiques seraient davantage stables chez les jeunes sujets (Resende et al., 2019; Samoto et al., 2021; Tomoda et al., 1991). Étant donné l'âge de notre échantillon et la faible différence entre les deux groupes (Médiane âge patients = 20 ans ; Médiane âge témoins = 24 ans), nous pouvons également limiter l'effet de ce facteur dans nos analyses.

Enfin, d'autres facteurs confondants ont été répertoriés dans les analyses avec des différences entre les groupes concernant le niveau socio-culturel (Médiane<sub>patients</sub> = 12 années [11 : 13] ; Médiane<sub>Témoins</sub> = 14.5 années [13.5 : 16] années],  $p < .05$ ) ; le score AUDIT (Médiane<sub>patients</sub> = 5 [3 : 6] ; Médiane<sub>Témoins</sub> = 2 [0.5 : 4.5],  $p < .05$ ) et le nombre de cigarettes consommées par jour (Médiane<sub>patients</sub> = 9 cigarettes/jour [2 : 10] ; Médiane<sub>Témoins</sub> = 0 cigarettes/jour [0 : 0]),  $p < .05$ ). Toutefois, le niveau socio-culturel a très peu d'influence sur une tâche visuelle de bas niveau composée de flashes ou de damiers. De même concernant le score AUDIT ou le nombre de cigarettes consommées par jour, nous avons volontairement demandé aux participants de ne pas consommer de l'alcool ou des cigarettes 72h avant l'expérience afin de limiter l'effet de ces substances. De plus, aucune dépendance et aucun autre abus n'a été retrouvé chez les patients, ce qui nous a permis de limiter l'effet de ces facteurs confondants dans les analyses.

#### **8.4.5. Conclusion de l'étude**

Nous avons investigué dans le projet REVIPSY les mesures électrophysiologiques rétiniennes et corticales dans les phases précoces de psychose grâce à un échantillon constitué de patients présentant un ECHR-P ou ayant expérimenté un PEP comparativement à des témoins. Nos résultats menés en ERG ont montré des altérations de la photosensibilité rétinienne chez les patients, notamment avec une diminution de l'amplitude de l'onde-b du DA0.01 fERG, du DA3.0 fERG et du LA3.0 fERG ainsi qu'une diminution de l'amplitude de l'onde-a de l'examen DA3.0 fERG. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature au regard de l'atteinte des cônes et des bâtonnets très largement répertoriée dans les troubles du spectre de la schizophrénie, avec notamment une spécificité concernant l'altération de l'onde-b dans les phases chroniques de psychose. Nos résultats menés en électrophysiologie corticale ont montré une tendance à une hyperactivation du CVP

chez les patients, reflétée par une diminution de la latence de l'onde N2 de l'examen DA0.01 fEEG. Cette découverte est également cohérente avec les résultats comportementaux obtenus lors de diverses tâches de perception de contraste ou de mouvement qui indiquent une hypersensibilité corticale dans cette population.

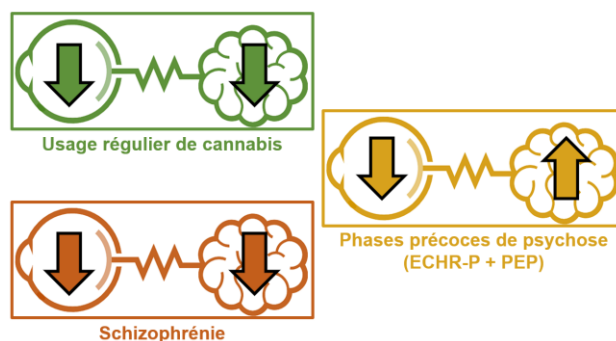
Ces résultats préliminaires obtenus avec le Retinaute® font partie d'une étude pilote avec un dispositif toujours en cours de développement. Malgré les disparités observées sur le dispositif, notamment au regard du faible rapport signal sur bruit obtenu sur quelques examens ainsi que des valeurs erronées de luminance lors de la genèse des flashes et des fonds lumineux, ces résultats préliminaires fournissent des indications pertinentes quant à la facilité d'utilisation et la robustesse des biomarqueurs électrophysiologiques dans le monitoring des patients atteints de troubles psychiatriques. Grâce à leurs similitudes du point de vue de la fonctionnalité et de la neurotransmission, l'étude de la fonction visuelle rétinienne et corticale en électrophysiologie permet d'introduire d'intéressantes perspectives de recherche en psychiatrie. L'intérêt de l'ERG et de l'EEG réside notamment dans la capacité à refléter des altérations typiques d'une pathologie, ce qui permettrait dans un futur proche d'améliorer l'aide à la décision clinique et d'optimiser le diagnostic chez les patients les plus à risque de transiter vers un trouble psychotique.

Nous proposons dans le chapitre final de nous intéresser à la synthèse des résultats de cette section scientifique. Nous discuterons des différentes atteintes répertoriées dans les nombreux troubles étudiés ainsi que de l'utilité de l'électrophysiologie visuelle pour les futurs enjeux en recherche clinique.

# Chapitre 9. Discussion générale autour de l'altération des fonctions visuelles rétiniennes et corticales dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les situations à risque de psychose

## 9.1. Synthèse des résultats

Ce travail de thèse présente une succession d'études mesurant la fonction visuelle en électrophysiologie chez des usagers réguliers de cannabis, chez des patients souffrant de schizophrénie et chez des patients se situant en phase précoce des troubles psychotiques. La Figure 58 reprend ces résultats ainsi que ceux d'études antérieures menées par notre équipe lorsqu'ils ont été mesurés sur la même cohorte.



Ondes ERG-EEG / Population	Rétine				Cortex Visuel Primaire		
	Onde-a photopique	Onde-b photopique	Onde-a scotopique	Onde-b scotopique	N95 PERG	P100 EEG	N2 flash EEG
Usage régulier de cannabis	↑ LAT	↑ LAT	↓ AMP ↑ LAT	↑ LAT	↑ LAT	↓ AMP ↑ LAT	N.R.
Phases précoces de Psychose (ECHR-P + PEP)	0	↓ AMP	↓ AMP	↓ AMP	N.R.	0	↓ LAT
Schizophrénie	↓ AMP	0	↓ AMP	↓ AMP	↑ LAT	↓ AMP ↑ LAT	N.R.

**Figure 58. Synthèse des principaux résultats de la section scientifique.** La figure illustre les résultats répertoriés en ERG et en EEG par notre équipe chez des usagers réguliers de cannabis et des patients atteints de schizophrénie (projet CAUSAMAP), et chez des patients en phase précoce de psychose (projet REVIPSY) en comparaison à des contrôles sains. Les données concernent l'activité des photorécepteurs (onde-a et onde-b en conditions scotopiques et photopiques), des CGR (N95 PERG) et du CVP (P100 PEEG et N2 fEEG) avec l'utilisation de stimulations visuelles de bas niveau telles que des flashes, des damiers alternants ou des réseaux présentés à différentes gammes de FS (Bernardin et al., 2019; Remy, Bernardin, et al., 2023; Remy et al., 2022; Schwitzer et al., 2014, 2016, 2018; Schwitzer, Schwan, Albuissou, et al., 2017). Schéma = flèche basse : hypoactivité ; flèche haute : hyperactivité. Tableau = AMP : amplitude ; LAT : latence ; 0 : absence de différence significative ; N.R. : non-réalisé.

Chez les usagers réguliers de cannabis au niveau rétinien, notre équipe avait précédemment démontré une augmentation de la latence de l'onde N95 en PERG (Schwitzer, Schwan, Albuisson, et al., 2017), témoignant d'un dysfonctionnement des CGR comparativement aux témoins. Notre équipe avait également répertorié des anomalies concernant l'amplitude et la latence de l'onde-a ainsi que de l'onde-b en conditions scotopiques et photopiques (Schwitzer et al., 2016, 2018), témoignant d'un déficit généralisé des photorécepteurs au regard des cônes et des bâtonnets ainsi que des cellules bipolaires qui leur sont associées.

Au niveau cortical, ce travail de thèse vient démontrer une diminution de l'amplitude de l'onde P100 en EEG chez les usagers réguliers de cannabis, notamment en réponse à des stimulations présentées à BFS et en mouvement. Cette dysfonction du CVP dans cette population semble ainsi davantage prononcée pour les stimulations spécifiques à la sensibilité du système visuel magnocellulaire (Remy et al., 2022).

Chez les patients souffrant de schizophrénie, notre équipe a précédemment répertorié une augmentation de la latence de l'onde N95 en PERG (Bernardin et al., 2019), illustrant une atteinte des CGR dans la maladie psychiatrique. Nos travaux antérieurs avaient également retrouvé une diminution de l'amplitude de l'onde-a en conditions scotopiques et photopiques ainsi qu'une diminution d'amplitude de l'onde-b en conditions scotopiques, témoignant d'une atteinte des photorécepteurs ainsi que des cellules bipolaires (Bernardin et al., 2019).

Au niveau cortical, nos travaux ont montré une diminution de l'amplitude de l'onde P100 et une augmentation de la latence de l'onde P100 en EEG chez les patients en comparaison aux témoins (Remy, Bernardin, et al., 2023). Contrairement à ce qui est retrouvé dans certaines études, les anomalies répertoriées sur l'onde P100 ont été



retrouvées quel que soit le type de stimulations et sans spécificité pour les stimulations biaisées envers le système visuel magnocellulaire. Ces mesures rétiniennes et corticales ayant eu lieu dans la même cohorte, il est important de noter que nous avons retrouvé un lien statistique entre la latence de l'onde N95 rétinienne et la latence de l'onde P100 corticale chez ces patients, témoignant ainsi d'une continuité entre l'atteinte rétinienne et l'atteinte corticale (Remy, Bernardin, et al., 2023). Chez ces patients, nous avons également retrouvé une association entre les anomalies du traitement rétinien avec la latence de l'onde N95 en PERG, les anomalies du traitement visuel cortical avec la latence de l'onde P100 en EEG et un déclin des performances cognitives visuelles évalué avec le score VOSP-OBJECT (Bernardin et al., 2023).

Dans les phases précoces de psychose, il convient de rappeler que les mesures électrophysiologiques au niveau rétinien et cortical ont eu lieu de manière concomitante et avec le même matériel de stimulation et de mesure (Retinaute®). À contrario, les tests avaient lieu successivement et avec des matériels différents dans l'étude menée sur la schizophrénie (MonPackOne® pour l'ERG et casque Micromed® pour l'EEG). Au niveau rétinien, seules les données flashes étaient exploitables et les résultats ont montré une diminution de l'amplitude de l'onde-a et de l'onde-b en conditions scotopiques et photopiques, témoignant d'une atteinte des photorécepteurs et des cellules bipolaires.

Au niveau cortical, nous avons retrouvé une diminution de la latence de l'onde N2 lors de l'examen DA0.01 fEEG, semblant témoigner d'une hyperexcitabilité au niveau du traitement visuel cortical. Nous n'avons pas retrouvé de lien statistique entre les performances rétiniennes et corticales. Inversement, il semble exister une dissociation entre l'activité rétinienne et corticale dans cette population.

## 9.2. Un dysfonctionnement rétinien

Parmi nos résultats antérieurs et ceux de ce travail de thèse, il est frappant de constater le dysfonctionnement rétinien commun aux trois populations. Ce dysfonctionnement touche à la fois les photorécepteurs responsables de la phototransduction, les cellules bipolaires et les CGR, dernier relai chargé de transmettre l'information visuelle aux structures subséquentes. Les CGR sont notamment utiles car à l'instar des neurones corticaux, elles véhiculent l'information sous la forme de potentiels d'action (Famiglietti & Kolb, 1976; Remington, 2012).

Il convient de rappeler que de nombreuses études menées en ERG dans les troubles psychotiques ont montré un dysfonctionnement rétinien associé à la perte de fonction des cellules rétiniennes (Balogh et al., 2008; Bernardin et al., 2019; Moghimi et al., 2020; Silverstein, Fradkin, et al., 2020). Pour rappel, les déficits répertoriés lors des examens fERG comprenaient des diminutions d'amplitudes et des augmentations de latences de l'onde-a et de l'onde-b dans les conditions scotopiques et photopiques. Selon de récentes études, ces anomalies pourraient accompagner les modifications structurelles retrouvées en imagerie rétinienne, notamment avec la TCO, ainsi que des modifications de vascularisations chez ces patients atteints de troubles psychotiques (Silverstein, Lai, et al., 2021).

Si nos résultats confirment ceux des études antérieures menées sur la schizophrénie, ils ajoutent une notion nouvelle : les dysfonctions rétiniennes pourraient être présentes dès les stades les plus précoces des troubles et notamment lors de l'exposition à des facteurs de risque d'aggravation psychotique comme un usage régulier de cannabis. Toutefois, l'analyse des performances rétiniennes au regard des performances corticales revêt plusieurs particularités que nous proposons maintenant d'examiner.

### **9.3. Pour en finir avec le traitement magnocellulaire dans la schizophrénie ?**

Comme nous l'avons décrit en introduction de ce document, il existe une littérature scientifique assez abondante commentant la présence d'un déficit spécifiquement magnocellulaire dès le thalamus visuel dans les troubles du spectre de la schizophrénie (Butler & Javitt, 2005; Javitt, 2009). Cette hypothèse reste néanmoins controversée car il est difficile de produire des méthodes de stimulation isolant parfaitement les courants magnocellulaires et parvocellulaires (Skottun & Skoyles, 2007). De plus, il n'existe à ce jour aucune technique électrophysiologique parfaitement fiable afin de mesurer directement l'activité thalamique associée aux deux voies visuelles.

En outre, nos résultats menés dans la schizophrénie ne vont pas dans le sens d'un déficit spécifiquement magnocellulaire. En effet, nous avons retrouvé une dysfonction visuelle corticale aussi bien avec des stimulations biaisées pour la voie visuelle magnocellulaire qu'avec des stimulations biaisées pour la voie visuelle parvocellulaire. Ces résultats offrent une explication alternative puisque nous voyons clairement une association entre les dysfonctions rétiniennes antérieures et le déficit de l'onde P100 qui en découle chez cette même population (Remy, Bernardin, et al., 2023). Il semblerait ainsi que les anomalies rétiniennes, présentes sur tous les types de lignées cellulaires, conduiraient à la genèse des anomalies corticales subséquentes.

Pourtant, les données concernant un biais magnocellulaire trouvé dans la schizophrénie existent bien et sont présentes dans la littérature. Dès lors, quelle signification leur donner ? Il nous semble d'autant plus important d'évoquer cette question car nos données obtenues chez les usagers de cannabis vont dans le sens

de celles trouvées chez les patients atteints de schizophrénie. En l'occurrence, nous avons retrouvé chez les usagers de cannabis une altération du fonctionnement rétinien sur plusieurs lignées cellulaires et une diminution de l'amplitude de l'onde P100 davantage prononcée pour les stimuli biaisés vers la voie visuelle magnocellulaire lors des réseaux présentés à BFS et en mouvement (Remy et al., 2022). Hors, il a été relevé à de nombreuses reprises que les activités des voies magnocellulaires et parvocellulaires étaient particulièrement difficiles à évaluer avec des stimulations comportementales (Skottun, 2000; Skottun & Skoyles, 2007). Il se pourrait néanmoins qu'un déficit visuel global puisse être d'abord mis en évidence sur des stimuli magnocellulaires pour des raisons techniques, car les paradigmes de stimulations vont être plus sensibles à certains artefacts comme par exemple les artefacts attentionnels (Skottun & Skoyles, 2007). Nous pourrions également émettre l'hypothèse que la perception magnocellulaire serait plus sensible aux anomalies de traitement et qu'elle serait plus facilement impactée que la voie parvocellulaire, elle aussi exposée.

Bien que la relation de cause à effet entre la rétine et le cortex visuel doit être considérée avec prudence, nos résultats semblent indiquer que la dysfonction du traitement rétinien précéderait la dysfonction du traitement visuel au niveau cortical. Cette dysfonction corticale s'exprimerait franchement, aussi bien avec des stimulations magnocellulaires que parvocellulaires chez des patients souffrant de schizophrénie exprimant un trouble bien établi avec des déficits marqués et des symptômes cliniques évidents. Elle pourrait également s'exprimer de manière plus subtile, uniquement avec des stimulations magnocellulaires chez des usagers réguliers de cannabis n'exprimant que très peu de symptômes. Dans cette interprétation, le dysfonctionnement magnocellulaire serait un potentiel témoin précurseur d'anomalies de la fonction visuelle. De futures études avec de larges populations stratifiées sur l'ancienneté et sur l'intensité de la maladie pourraient contribuer à répondre à cette question.

## **9.4. Une dissociation rétine-cortex dans les phases précoces de psychose**

Dans les phases précoces de psychoses, nos résultats concernant la potentielle dissociation entre la dysfonction rétinienne et l'hyperréactivité corticale est particulièrement intrigante et pourrait même sembler contre-intuitive. En effet, chez les usagers réguliers de cannabis et dans la schizophrénie, la dysfonction rétinienne semble suivie d'une dysfonction du traitement visuel au niveau cortical, avec une association statistique entre les deux étages visuels dans le cas de la schizophrénie (Remy, Bernardin, et al., 2023) . Dans les phases précoces de psychose, tout se passe comme si l'hyporéactivité rétinienne était suivie d'une hyperréactivité corticale. Nous devons évidemment prendre des précautions quant à l'interprétation de ce résultat provenant d'un faible nombre de patients (n=13). Néanmoins, il est important de relever que cette découverte correspond à deux résultats mentionnés dans la littérature.

En l'occurrence, même s'il existe pour l'instant très peu d'investigations sur l'étude de la fonction visuelle dans les phases précoces de psychose, (Kéri & Benedek, 2007) ont mesuré la réponse comportementale de 16 patients avec un risque élevé de psychose et de 20 volontaires sains en utilisant des patches de Gabor présentés à différentes gammes de FS. Les auteurs ont montré une augmentation des performances visuelles chez les individus à risque, notamment au regard des stimulations traitées principalement par la voie magnocellulaire (Kéri & Benedek, 2007). Ce résultat s'ajoute aux données de (Kiss et al., 2010) de la même équipe qui ont montré une performance accrue sur des stimulations visuelles présentées à BFS chez 20 patients non traités souffrant d'un premier épisode de schizophrénie comparativement à 20 contrôles sains (Kiss et al., 2010). Ces résultats vont ainsi dans le sens des nôtres au regard d'une potentielle hyperréactivité du système visuel cortical en aval du traitement rétinien.

De plus, il est important de noter un point fondamental : le caractère récent des troubles rencontrés chez nos patients en phase précoce de psychose. Bien que nous ne disposions pas de la donnée chiffrée individuellement pour chaque participant, la durée d'évolution des troubles était portée à moins de 6 mois et représentait un critère de recrutement majeur dans notre centre de soins. Cette durée est à comparer avec la durée d'évolution des troubles dans notre étude menée chez les patients atteints de schizophrénie (en moyenne 7,9 ans) et avec la durée moyenne d'exposition au cannabis dans notre étude menée chez les usagers réguliers de cannabis (en moyenne 9,3 ans). Notre interprétation globale serait donc la suivante : il se pourrait que les dysfonctionnements rétiniens, présents dès les stades les plus précoces des troubles psychotiques, génèreraient dans un premier temps une hyperréactivité corticale, visant à compenser le plus faible signal provenant de la rétine. Par la suite, et notamment avec l'avancée de la maladie, ce phénomène de compensation s'épuiserait et nous observerions une diminution de l'activité corticale. Ce phénomène pourrait aussi se produire dans notre étude chez les usagers régulier de cannabis avec une baisse de l'activité corticale présente plusieurs années après une exposition répétée au cannabis.

Évidemment, cette interprétation de nos résultats reste très spéculative. C'est la raison pour laquelle nous devons d'abord renforcer l'effectif de notre population et affiner l'exploration des différentes performances selon l'ancienneté des troubles. C'est le sens du programme PRIOR-ePSY récemment financé par l'ANR qui va nous permettre d'explorer les fonctions sensorielles dans les phases précoces de psychose chez des patients recrutés dans 4 centres différents.

Pour clore ce chapitre, nous proposons d'aborder l'utilité de nos techniques électrophysiologiques visuelles en recherche clinique et les futures perspectives qu'elles pourraient offrir chez les patients.

## **9.5. La fonction visuelle en électrophysiologie : vers une médecine de précision en psychiatrie ?**

L'une des problématiques à l'heure actuelle réside dans le fait qu'il existe peu de phénotypes cliniques et biologiques pour la psychose. En effet, les marqueurs génétiques, moléculaires et sanguins restent discutables au regard de l'hétérogénéité biologique et biochimique des troubles (Martins-de-Souza, 2012; Schwarz et al., 2010). Les biomarqueurs électrophysiologiques visuels pourraient ainsi apporter une part d'objectivité dans le diagnostic avec l'utilisation de mesures standardisées et de faibles variabilités inter- et intra-individuelles (Luck & Kappenman, 2011).

En l'occurrence, l'ajout de biomarqueurs électrophysiologiques en clinique permettrait d'améliorer notre compréhension sur les symptômes visuels présents chez les patients. L'intérêt de ces mesures réside également dans la possibilité d'un diagnostic différentiel et dans le lien décrit avec les symptômes psychotiques (Riecher-Rössler & Studerus, 2017; Yang et al., 2017). Pour exemple, l'équipe de (Hébert et al., 2020b) a récemment montré avec des niveaux élevés de sensibilité et de spécificité diagnostique qu'une baisse de l'amplitude de l'onde-b photopique avait pu différencier des patients atteints d'un trouble bipolaire de témoins, et différencier des patients atteints de schizophrénie de patients atteints de bipolarité (Hébert et al., 2020b). De même, l'équipe de (Demmin, Netser, et al., 2020) a montré que des réponses en fERG ont permis de distinguer des patients atteints de schizophrénie de témoins (Demmin et al. 2020). Puis, notre équipe a montré que les patients atteints de schizophrénie avec des HV avaient une augmentation de la latence de l'onde-b du DA0.01 fERG comparativement à des patients sans HV (Bernardin et al., 2019). Enfin, les équipes de (Maziade et al., 2022) et (Gagné et al., 2020) ont montré que la latence des cônes

était associée à un risque accru de psychose durant le prodrome (Gagné et al., 2020; Maziade et al., 2022).

Au regard des aspects médicamenteux, l'électrophysiologie visuelle aurait un intérêt afin d'évaluer la réponse au traitement (Mackintosh et al., 2020; Reeves et al., 2001). En effet, des agonistes dopaminergiques tels que le Lévodopa et des antagonistes dopaminergiques comme l'Halopéridol pourraient modifier la morphologie de l'onde-b et de l'onde OP1 en fERG (Bartel et al., 1990; Holopigian et al., 1994). Notre équipe a également montré dans la schizophrénie que les patients médicamenteux étaient marqués par des diminutions d'amplitudes concernant les ondes OP2 et OP3 (Bernardin, Schwitzer, Schwan, et al., 2021). Plus généralement, les traitements modifiant la fonction glutamatergique tendraient à réduire l'amplitude de l'onde-b en fERG (Bui et al., 2009). Les tracés EEG présenteraient également des différences entre des patients médicamenteux ou non (Mackintosh et al., 2020). Ces résultats témoignent de l'effet de la médication sur la fonction électrophysiologique visuelle, ce qui permettrait à terme d'isoler des biomarqueurs pertinents afin de prédire et de surveiller la réponse au traitement chez les patients (Moulard et al., 2022).

Enfin, il est intéressant de noter que des algorithmes de machine-learning appliqués à l'électrophysiologie amélioreraient la prédiction du risque psychotique. Pour exemple, (Gee & Cannon, 2011) ont montré que la combinaison entre la sévérité des symptômes positifs, un mauvais fonctionnement social et un risque génétique aurait un pouvoir prédictif supérieur à 80 % chez des patients avec un ECHR-P (Gee & Cannon, 2011). En ERG, l'équipe de (Manjur et al., 2022) a récemment relevé dans les troubles du spectre autistique des précisions de classifications diagnostiques de l'ordre de 86% et jusque 98% avec les meilleurs modèles de machine-learning (Manjur et al., 2022). L'application du machine-learning en EEG a également montré la



possibilité de prédire les expériences psychotiques (H. S. Lee & Kim, 2022; Taylor et al., 2021). Ces résultats ont été répliqués dans une plus large mesure avec des PEV visuels chez les patients (Laton et al., 2014; Neuhaus et al., 2011; Santos Febles et al., 2022).

En somme, l'ajout de biomarqueurs électrophysiologiques visuels aux évaluations cliniques de routine permettrait d'établir une médecine dite de « précision » en psychiatrie. Cette méthodologie aurait pour objectifs d'améliorer la prédiction du risque de psychose, les aspects pronostiques liés à la progression ou l'issue de la maladie ainsi que de monitorer voire de prédire la réponse au traitement dans de nombreuses pathologies psychiatriques (H. S. Lee & Kim, 2022; R. Peredo et al., 2022; Youssef et al., 2019). De par leurs stabilités et leurs reproductibilités (Sunderland et al., 2005), leurs faibles coûts et leurs facilités d'enregistrement (Javitt & Freedman, 2015; Luck et al., 2011), les indicateurs électrophysiologiques associés à la fonction visuelle permettraient de donner lieu à des interventions précoces plus efficaces en psychiatrie. À l'avenir, ces biomarqueurs conduiraient *in fine* à un meilleur résultat dans l'approche thérapeutique de soins durant différentes phases des troubles psychotiques (Barros et al., 2021; Lieberman et al., 2019; Schwitzer, Leboyer, & Schwan, 2022; Supakar et al., 2022).

## 9.6. Conclusion générale

L'exploration des mécanismes associés à la perception visuelle dans les troubles psychotiques et dans les situations à risque de psychose a été influencée par différentes visions et théories qui ont évolué au fil des années. L'essor des techniques électrophysiologiques rétiniennes et corticales a notamment permis d'améliorer nos connaissances portant sur la physiopathologie de ces troubles et de donner matière à bon nombre d'interprétations concernant les déficits survenant à différents relais du traitement de l'information visuelle. Ces pathologies semblent être caractérisées par l'apparition d'anomalies rétiniennes et corticales avec potentiellement un lien entre les deux types de mesures. Plus encore, les altérations rétiniennes dans la schizophrénie engendreraient d'importantes conséquences fonctionnelles au niveau des photorécepteurs et du nerf optique. Ces déficits impacteraient le traitement visuel cortical subséquent et la façon dont les patients interagissent avec leur environnement. Les phases précoces de psychose seraient quant à elles davantage marquées par des déficits rétinien avec une hyperréactivité corticale. En l'occurrence, les déficits corticaux surviendraient au fur et à mesure de l'avancée des troubles, soulignant ainsi l'importance de déceler les anomalies du traitement visuel rétinien en amont des anomalies visuelles corticales. C'est pourquoi, de nouveaux efforts de recherche devraient maintenant se concentrer sur l'impact des anomalies rétiniennes sur le traitement visuel cortical dans les phases précoces de psychose, notamment avec des dispositifs électrophysiologiques semblables au Retinaute® sollicitant l'utilisation de mesures standardisées et concomitantes en ERG et en EEG. L'intérêt de cette méthode de couplage permettrait d'une part d'améliorer nos connaissances concernant l'impact des anomalies rétiniennes sur la genèse des anomalies corticales, et d'autre part de mieux cibler le timing ainsi que la localisation des déficits constatés le long des voies visuelles dans divers troubles psychiatriques.

## Bibliographie

- A. Bosma, H. (2006). Introduction à la psychopathologie développementale. *L'orientation scolaire et professionnelle*, 35/2, Article 35/2. <https://doi.org/10.4000/osp.1097>
- Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Melle, I., Murray, R. M., & Pariante, C. M. (2014). A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 182. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00182>
- Adámek, P., Langová, V., & Horáček, J. (2022). Early-stage visual perception impairment in schizophrenia, bottom-up and back again. *Schizophrenia*, 8(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00237-9>
- Addington, J., Liu, L., Buchy, L., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Bearden, C. E., Mathalon, D. H., & McGlashan, T. H. (2015). North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): The Prodromal Symptoms. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 203(5), 328-335. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000290>
- Addington, J., Penn, D., Woods, S. W., Addington, D., & Perkins, D. O. (2008). Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 192(1), 67-68. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.039784>
- Albaugh, M. D., Ottino-Gonzalez, J., Sidwell, A., Lepage, C., Juliano, A., Owens, M. M., Chaarani, B., Spechler, P., Fontaine, N., Rioux, P., Lewis, L., Jeon, S., Evans, A., D'Souza, D., Radhakrishnan, R., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Quinlan, E. B., Conrod, P., ... IMAGEN Consortium. (2021). Association of Cannabis Use During Adolescence With Neurodevelopment. *JAMA Psychiatry*, 78(9), 1-11. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1258>

- Allott, K., van-der-El, K., Bryce, S., Parrish, E. M., McGurk, S. R., Hetrick, S., Bowie, C. R., Kidd, S., Hamilton, M., Killackey, E., & Velligan, D. (2020). Compensatory Interventions for Cognitive Impairments in Psychosis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(4), 869-883. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz134>
- Almeida, N. L., Fernandes, T. P., Lima, E. H., Sales, H. F., & Santos, N. A. (2020). Combined influence of illness duration and medication type on visual sensitivity in schizophrenia. *Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 42(1), 27-32. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0331>
- Amboni, M., Ricciardi, C., Adamo, S., Nicolai, E., Volzone, A., Erro, R., Cuoco, S., Cesarelli, G., Basso, L., D'Addio, G., Salvatore, M., Pace, L., & Barone, P. (2022). Machine learning can predict mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 13, 1010147. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1010147>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., Klier, C. M., Cotton, S. M., Harrigan, S. M., Mackinnon, A., McGorry, P. D., & Berger, G. E. (2010). Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders : A randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 146-154. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.192>
- Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., Klier, C. M., Schlögelhofer, M., Mossaheb, N., Werneck-Rohrer, S., Nelson, B., & McGorry, P. D. (2012). Emotion recognition in individuals at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 1030-1039. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr015>

- Anda, L., Brønnick, K. K., Johannessen, J. O., Joa, I., Kroken, R. A., Johnsen, E., Rettenbacher, M., Fathian, F., & Løberg, E.-M. (2019). Cognitive Profile in Ultra High Risk for Psychosis and Schizophrenia : A Comparison Using Coordinated Norms. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 695. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00695>
- Andreasen, N. C., Flaum, M., & Arndt, S. (1992). The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Archives of General Psychiatry*, *49*(8), 615-623. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820080023004>
- Anticevic, A., Haut, K., Murray, J. D., Repovs, G., Yang, G. J., Diehl, C., McEwen, S. C., Bearden, C. E., Addington, J., Goodyear, B., Cadenhead, K. S., Mirzakhani, H., Cornblatt, B. A., Olvet, D., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Belger, A., Seidman, L. J., ... Cannon, T. D. (2015). Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk. *JAMA Psychiatry*, *72*(9), 882-891. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0566>
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis : Examination of the evidence. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *184*, 110-117. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.2.110>
- Ascaso, F. J., Cruz, N., Modrego, P. J., Lopez-Anton, R., Santabábara, J., Pascual, L. F., Lobo, A., & Cristóbal, J. A. (2014). Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : An optical coherence tomography study. *Journal of Neurology*, *261*(8), 1522-1530. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7374-z>
- Ascaso, F. J., Rodriguez-Jimenez, R., Cabezón, L., López-Antón, R., Santabábara, J., De la Cámara, C., Modrego, P. J., Quintanilla, M. A., Bagney, A., Gutierrez, L., Cruz, N., Cristóbal, J. A., & Lobo, A. (2015). Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia : Influence of recent illness

episodes. *Psychiatry Research*, 229(1), 230-236.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.028>

Atilla, H., Tekeli, O., Ornek, K., Batioglu, F., Elhan, A. H., & Eryilmaz, T. (2006). Pattern electroretinography and visual evoked potentials in optic nerve diseases. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 13(1), 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.02.007>

Atkinson, J. (1992). Early visual development : Differential functioning of parvocellular and magnocellular pathways. *Eye*, 6(2), Article 2.  
<https://doi.org/10.1038/eye.1992.28>

Avram, M., Rogg, H., Korda, A., Andreou, C., Müller, F., & Borgwardt, S. (2021). Bridging the Gap ? Altered Thalamocortical Connectivity in Psychotic and Psychedelic States. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 706017.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.706017>

Azoulay, C., Chabert, C., Gortais, J., & Jeammet, P. (2005). *Processus de la schizophrénie*. <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/processus-schizophrenie>

Babhulkar, S., Kothari, R., & Khairkar, P. (2017). Atypical waveform morphology in schizophrenia-visual evoked potential as a promising endophenotype. *Industrial Psychiatry Journal*, 26(2), 155-161. [https://doi.org/10.4103/ipj.ipj\\_37\\_17](https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_37_17)

Bach, M., Brigell, M. G., Hawlina, M., Holder, G. E., Johnson, M. A., McCulloch, D. L., Meigen, T., & Viswanathan, S. (2013). ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Documenta Ophthalmologica*, 126(1), 1-7. <https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y>

Bach, M., & Heinrich, S. P. (2019). Acuity VEP: Improved with machine learning. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 139(2), 113-122.  
<https://doi.org/10.1007/s10633-019-09701-x>

- Balducci, C., Nurra, M., Pietropoli, A., Samanin, R., & Carli, M. (2003). Reversal of visual attention dysfunction after AMPA lesions of the nucleus basalis magnocellularis (NBM) by the cholinesterase inhibitor donepezil and by a 5-HT1A receptor antagonist WAY 100635. *Psychopharmacology*, *167*(1), 28-36. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1385-7>
- Balogh, Z., Benedek, G., & Kéri, S. (2008). Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *32*(1), 297-300. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.024>
- Balyen, L., & Peto, T. (2019). Promising Artificial Intelligence-Machine Learning-Deep Learning Algorithms in Ophthalmology. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, *8*(3), 264-272. <https://doi.org/10.22608/APO.2018479>
- Bannai, D., Lizano, P., Kasetty, M., Lutz, O., Zeng, V., Sarvode, S., Kim, L. A., Hill, S., Tamminga, C., Clementz, B., Gershon, E., Pearlson, G., Miller, J. B., & Keshavan, M. (2020). Retinal layer abnormalities and their association with clinical and brain measures in psychotic disorders: A preliminary study. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, *299*, 111061. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111061>
- Bar, M. (2004). Visual objects in context. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(8), 617-629. <https://doi.org/10.1038/nrn1476>
- Bar, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Dale, A. M., Hämäläinen, M. S., Marinkovic, K., Schacter, D. L., Rosen, B. R., & Halgren, E. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(2), 449-454. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507062103>
- Barnes, J., Boubert, L., Harris, J., Lee, A., & David, A. S. (2003). Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*(5), 565-574. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00182-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00182-3)

- Barros, C., Silva, C. A., & Pinheiro, A. P. (2021). Advanced EEG-based learning approaches to predict schizophrenia: Promises and pitfalls. *Artificial Intelligence in Medicine*, 114, 102039. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2021.102039>
- Bartel, B., Blom, M., Robinson, E., Van der Meyden, C., Sommers, D., & Becker, P. (1990). The effects of levodopa and haloperidol on flash and pattern ERGs and VEPs in normal humans. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 76(1). <https://doi.org/10.1007/BF00140498>
- Bassett, A. S., Scherer, S. W., & Brzustowicz, L. M. (2010). Copy number variations in schizophrenia: Critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *The American Journal of Psychiatry*, 167(8), 899-914. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09071016>
- Battistella, G., Fornari, E., Annoni, J.-M., Chtioui, H., Dao, K., Fabritius, M., Favrat, B., Mall, J.-F., Maeder, P., & Giroud, C. (2014). Long-term effects of cannabis on brain structure. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(9), 2041-2048. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.67>
- Bayer, T. A., Falkai, P., & Maier, W. (1999). Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: The basis of the « two hit hypothesis ». *Journal of Psychiatric Research*, 33(6), 543-548. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(99\)00039-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(99)00039-4)
- Beck, K., Studerus, E., Andreou, C., Egloff, L., Leanza, L., Simon, A. E., Borgwardt, S., & Riecher-Rössler, A. (2019). Clinical and functional ultra-long-term outcome of patients with a clinical high risk (CHR) for psychosis. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 62, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.08.005>
- Becker, H. E., Nieman, D. H., Wiltink, S., Dingemans, P. M., van de Fliert, J. R., Velthorst, E., de Haan, L., van Amelsvoort, T. A., & Linszen, D. H. (2010).



- Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode : Does psychosis result in cognitive deterioration ? *Psychological Medicine*, 40(10), 1599-1606. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000048>
- Bellivier, F., Geoffroy, P. A., Scott, J., Schurhoff, F., Leboyer, M., & Etain, B. (2013). Biomarkers of bipolar disorder: Specific or shared with schizophrenia ? *Frontiers in Bioscience*, 5, 845-863.
- Bentin, S., & Deouell, L. (2000). Structural encoding and identification in face processing: ERP evidence for separate mechanisms. *Cognitive neuropsychology*, 17, 35-55. <https://doi.org/10.1080/026432900380472>
- Berezovsky, A., Pereira, J. M., Salomão, S. R., Santos, V. R. dos, & Schor, P. (2008). Validation of a new fiber electrode prototype for clinical electroretinography. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 71, 316-320. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492008000300003>
- Bernardin, F. (2019). *Exploration du traitement de l'information visuelle au stade précoce et intégratif chez les patients souffrant de schizophrénie avec hallucinations visuelles* [These de doctorat, Université de Lorraine]. <https://www.theses.fr/2019LORR0039>
- Bernardin, F., Remy, I., Giersch, A., Schwan, R., Schwitzer, T., & Laprevote, V. (2023). Commentary : Visual Hallucinations in Psychosis: The Curious Absence of the Primary Visual Cortex. *Schizophrenia Bulletin*, sbad121. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad121>
- Bernardin, F., Schwan, R., Lalanne, L., Ligier, F., Angioi-Duprez, K., Schwitzer, T., & Laprevote, V. (2017). The role of the retina in visual hallucinations : A review of the literature and implications for psychosis. *Neuropsychologia*, 99, 128-138. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.03.002>
- Bernardin, F., Schwitzer, T., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Jansen, C., Schwan, R., & Laprevote, V. (2019). Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia

patients with or without visual hallucinations. *Schizophrenia Research*.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.007>

Bernardin, F., Schwitzer, T., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Ligier, F., Bourion-Bedes, S., Jansen, C., Schwan, R., & Laprevote, V. (2020). Retinal dysfunctions in a patient with a clinical high risk for psychosis and severe visual disturbances : A single case report. *Early Intervention in Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1111/eip.13103>

Bernardin, F., Schwitzer, T., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Ligier, F., Bourion-Bedes, S., Jansen, C., Schwan, R., & Laprevote, V. (2021). Retinal ganglion cell dysfunction is correlated with disturbed visual cognition in schizophrenia patients with visual hallucinations. *Psychiatry Research*, 298, 113780.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113780>

Bernardin, F., Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Ligier, F., Bourion-Bedes, S., Jansen, C., Giersch, A., & Laprevote, V. (2021). Altered central vision and amacrine cells dysfunction as marker of hypodopaminergic activity in treated patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 239, 134-141.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.11.049>

Bernardin, F., Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Ligier, F., Bourion-Bedes, S., Jansen, C., Giersch, A., & Laprevote, V. (2022). Altered central vision and amacrine cells dysfunction as marker of hypodopaminergic activity in treated patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 239, 134-141.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.11.049>

Bilder, R. M., Reiter, G., Bates, J., Lencz, T., Szeszko, P., Goldman, R. S., Robinson, D., Lieberman, J. A., & Kane, J. M. (2006). Cognitive development in schizophrenia : Follow-back from the first episode. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(2), 270-282.  
<https://doi.org/10.1080/13803390500360554>

- Birchwood, M., Todd, P., & Jackson, C. (1998). Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 172(33), 53-59.
- Biria, M., Tomescu, M. I., Custo, A., Cantonas, L. M., Song, K.-W., Schneider, M., Murray, M. M., Eliez, S., Michel, C. M., & Rihs, T. A. (2018). Visual processing deficits in 22q11.2 Deletion Syndrome. *NeuroImage. Clinical*, 17, 976-986. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.028>
- Biscetti, L., Lupidi, M., Luchetti, E., Eusebi, P., Gujar, R., Vergaro, A., Cagini, C., & Parnetti, L. (2021). Novel noninvasive biomarkers of prodromal Alzheimer disease: The role of optical coherence tomography and optical coherence tomography-angiography. *European Journal of Neurology*, 28(7), 2185-2191. <https://doi.org/10.1111/ene.14871>
- Bitanirwe, B. K. Y., & Woo, T.-U. W. (2011). Oxidative Stress in Schizophrenia: An Integrated Approach. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(3), 878-893. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.008>
- Bleuler, E., Ey, H., Viallard, A., Rancher, B., & Rondepierre, J.-P. (1993). *Dementia praecox ou groupe des schizophrénies; suivi de la conception d'Eugen Bleuler*. EPEL.
- Boeschoten, M. A., Kemner, C., Kenemans, J. L., & Engeland, H. van. (2005). The relationship between local and global processing and the processing of high and low spatial frequencies studied by event-related potentials and source modeling. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 24(2), 228-236. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.01.021>
- Bogaert, A. V. D., Schumacher, J., Schulze, T. G., Otte, A. C., Ohlraun, S., Kovalenko, S., Becker, T., Freudenberg, J., Jönsson, E. G., Mattila-Evenden, M., Sedvall, G. C., Czerski, P. M., Kapelski, P., Hauser, J., Maier, W., Rietschel, M., Propping, P., Nöthen, M. M., & Cichon, S. (2003). The DTNBP1 (Dysbindin) Gene Contributes to Schizophrenia, Depending on Family History of the

Disease. *American Journal of Human Genetics*, 73(6), 1438.  
<https://doi.org/10.1086/379928>

Boonstra, N., Klaassen, R., Sytema, S., Marshall, M., De Haan, L., Wunderink, L., & Wiersma, D. (2012). Duration of untreated psychosis and negative symptoms— A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophrenia Research*, 142(1-3), 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.017>

Boothe, R. G. (2002). *Perception of the Visual Environment*.  
<https://www.booktopia.com.au/perception-of-the-visual-environment-ronald-g-boothe/book/9780387987903.html>

Bora, E., Eryavuz, A., Kayahan, B., Sungu, G., & Veznedaroglu, B. (2006). Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Research*, 145(2-3), 95-103. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.11.003>

Bora, E., & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis : Do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 744-755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>

Bora, E., & Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia : Systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 144(1-3), 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.013>

Bossong, M. G., & Niesink, R. J. M. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 92(3), 370-385. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.010>

- Bötzel, K., Schulze, S., & Stodieck, S. R. G. (1995). Scalp topography and analysis of intracranial sources of face-evoked potentials. *Experimental Brain Research*, 104(1), 135-143. <https://doi.org/10.1007/BF00229863>
- Bouchard, J.-F., Casanova, C., Cécyre, B., & Redmond, W. J. (2016). Expression and Function of the Endocannabinoid System in the Retina and the Visual Brain. *Neural Plasticity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9247057>
- Bouskila, J., Javadi, P., Elkrief, L., Casanova, C., Bouchard, J.-F., & Ptito, M. (2016, février 8). *A Comparative Analysis of the Endocannabinoid System in the Retina of Mice, Tree Shrews, and Monkeys* [Research Article]. *Neural Plasticity*; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2016/3127658>
- Bousman, C. A., Cropley, V., Klauser, P., Hess, J. L., Pereira, A., Idrizi, R., Bruggemann, J., Mostaid, M. S., Lenroot, R., Weickert, T. W., Glatt, S. J., Everall, I. P., Sundram, S., Zalesky, A., Weickert, C. S., & Pantelis, C. (2018). Neuregulin-1 (NRG1) polymorphisms linked with psychosis transition are associated with enlarged lateral ventricles and white matter disruption in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 48(5), 801-809. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002173>
- Boyce, P. R. (2003). *Human Factors in Lighting, Second Edition (2<sup>e</sup> éd.)*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780203426340>
- Boyes, W. K., Degn, L., George, B. J., & Gilbert, M. E. (2018). Moderate perinatal thyroid hormone insufficiency alters visual system function in adult rats. *Neurotoxicology*, 67, 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.04.013>
- Bozzatello, P., Bellino, S., & Rocca, P. (2019). Predictive Factors of Treatment Resistance in First Episode of Psychosis : A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 67. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00067>

- Brandies, R., & Yehuda, S. (2008). The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 611-656. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.09.004>
- Brébion, G., Ohlsen, R. I., Pilowsky, L. S., & David, A. S. (2008). Visual hallucinations in schizophrenia: Confusion between imagination and perception. *Neuropsychology*, 22(3), 383-389. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.3.383>
- Broome, M. R., Matthiasson, P., Fusar-Poli, P., Woolley, J. B., Johns, L. C., Tabraham, P., Bramon, E., Valmaggia, L., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., Chitnis, X., & McGuire, P. K. (2009). Neural correlates of executive function and working memory in the « at-risk mental state ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 194(1), 25-33. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.046789>
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: A review of epidemiologic and translational studies. *The American Journal of Psychiatry*, 167(3), 261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
- Browne, S., Clarke, M., Gervin, M., Waddington, J. L., Larkin, C., & O'Callaghan, E. (2000). Determinants of quality of life at first presentation with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 176, 173-176. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.2.173>
- Broyd, S. J., Hell, H. H. van, Beale, C., Yücel, M., & Solowij, N. (2016). Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition—A Systematic Review. *Biological Psychiatry*, 79(7), 557-567. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002>
- Bubl, E., Ebert, D., Kern, E., van Elst, L. T., & Bach, M. (2012). Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 201, 151-158. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.100560>

- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Bach, M., & Tebartz van Elst, L. (2010). Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biological Psychiatry*, *68*(2), 205-208. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.009>
- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Riedel, A., Tebartz van Elst, L., & Bach, M. (2015). Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *265*(4), 343-350. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0573-x>
- Bubl, E., Werner, L., Liang, Y., Ebert, D., Friedel, E., Bubl, A., Bach, M., & van Elst, L. T. (2018). 7.3 EVALUATING THE NEUROBIOLOGICAL CORRELATES AND IMPACT OF TREATMENT ON COGNITIVE DYSFUNCTION IN ADHD AND SCHIZOPHRENIA BY MEANS OF THE PATTERN ELECTRORETINOGRAM. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(Suppl 1), S11-S12. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby014.025>
- Bui, B. V., Hu, R. G., Acosta, M. L., Donaldson, P., Vingrys, A. J., & Kalloniatis, M. (2009). Glutamate metabolic pathways and retinal function. *Journal of Neurochemistry*, *111*(2), 589-599. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06354.x>
- Bullier, J. (2001). Integrated model of visual processing. *Brain Research Reviews*, *36*(2), 96-107. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00085-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00085-6)
- Burke, W. (2002). The neural basis of Charles Bonnet hallucinations : A hypothesis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *73*(5), 535-541. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.5.535>
- Butler, P. D., Abeles, I. Y., Silverstein, S. M., Dias, E. C., Weiskopf, N. G., Calderone, D. C., & Sehatpour, P. (2013). An event-related potential examination of contour integration deficits in schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00132>

- Butler, P. D., Abeles, I. Y., Weiskopf, N. G., Tambini, A., Jalbrzikowski, M., Legatt, M. E., Zemon, V., Loughhead, J., Gur, R. C., & Javitt, D. C. (2009). Sensory contributions to impaired emotion processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(6), 1095-1107. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp109>
- Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, *18*(2), 151-157.
- Butler, P. D., Martinez, A., Foxe, J. J., Kim, D., Zemon, V., Silipo, G., Mahoney, J., Shpaner, M., Jalbrzikowski, M., & Javitt, D. C. (2007). Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain*, *130*(2), 417-430. <https://doi.org/10.1093/brain/awl233>
- Butler, P. D., Schechter, I., Zemon, V., Schwartz, S. G., Greenstein, V. C., Gordon, J., Schroeder, C. E., & Javitt, D. C. (2001). Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(7), 1126-1133. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1126>
- Butler, P. D., Silverstein, S. M., & Dakin, S. C. (2008). Visual Perception and Its Impairment in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*(1), 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.023>
- Butler, P. D., Zemon, V., Schechter, I., Saperstein, A. M., Hoptman, M. J., Lim, K. O., Revheim, N., Silipo, G., & Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *62*(5), 495-504. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.5.495>
- Byrne, M., Clafferty, B. A., Cosway, R., Grant, E., Hodges, A., Whalley, H. C., Lawrie, S. M., Owens, D. G. C., & Johnstone, E. C. (2003). Neuropsychology, genetic liability, and psychotic symptoms in those at high risk of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *112*(1), 38-48.
- Cabezón, L., Ascaso, F., Ramiro, P., Quintanilla, M., Gutierrez, L., Lobo, A., & Cristobal, J. (2012). Optical coherence tomography: A window into the brain of



schizophrenic patients. *Acta Ophthalmologica*, 90(s249), 0-0.  
<https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.T123.x>

Cadenhead, K. S., Serper, Y., & Braff, D. L. (1998). Transient versus sustained visual channels in the visual backward masking deficits of schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 43(2), 132-138. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00316-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00316-8)

Caharel, S. (2006). Etude des mécanismes de la reconnaissance des visages et de leurs dysfonctionnements chez des patients atteints de schizophrénie : Approche psychologique et électrophysiologique [Thesis, Rouen]. In <Http://www.theses.fr>. <http://www.theses.fr/2006ROUEL536>

Cai, H., Qu, Z., Li, Z., Zhang, Y., Hu, X., & Hu, B. (2020). Feature-level fusion approaches based on multimodal EEG data for depression recognition. *Information Fusion*, 59, 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2020.01.008>

Callaway, E. M., & Wiser, A. K. (1996). Contributions of individual layer 2-5 spiny neurons to local circuits in macaque primary visual cortex. *Visual Neuroscience*, 13(5), 907-922. <https://doi.org/10.1017/s0952523800009159>

Calzetti, S., Franchi, A., Taratufolo, G., & Groppi, E. (1990). Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53(2), 114-117.

Cameron, D. E. (1938). Early schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 95(3), 567-582. <https://doi.org/10.1176/ajp.95.3.567>

Campanella, S., Montedoro, C., Streel, E., Verbanck, P., & Rosier, V. (2006). Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients : An event-related potentials study. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 36(2), 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.04.005>

- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia : Historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(7), 1080-1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Cao, H., Chén, O. Y., Chung, Y., Forsyth, J. K., McEwen, S. C., Gee, D. G., Bearden, C. E., Addington, J., Goodyear, B., Cadenhead, K. S., Mirzakhani, H., Cornblatt, B. A., Carrión, R. E., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Belger, A., Seidman, L. J., Thermenos, H., ... Cannon, T. D. (2018). Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nature Communications*, *9*(1), 3836. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06350-7>
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, *20*(2), 140-144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x>
- Carlsson, A., Waters, N., & Carlsson, M. L. (1999). Neurotransmitter interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *249 Suppl 4*, 37-43. <https://doi.org/10.1007/pl00014183>
- Carpenter, W. T., Heinrichs, D. W., & Wagman, A. M. (1988). Deficit and nondéficit forms of schizophrenia : The concept. *The American Journal of Psychiatry*, *145*(5), 578-583. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.5.578>
- Carrión, R. E., Cornblatt, B. A., Burton, C. Z., Tso, I. F., Auther, A. M., Adelsheim, S., Calkins, R., Carter, C. S., Niendam, T., Sale, T. G., Taylor, S. F., & McFarlane, W. R. (2016). Personalized Prediction of Psychosis : External Validation of the NAPLS-2 Psychosis Risk Calculator With the EDIPPP Project. *The American Journal of Psychiatry*, *173*(10), 989-996. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15121565>
- Carrión, R. E., Demmin, D., Auther, A. M., McLaughlin, D., Olsen, R., Lencz, T., Correll, C. U., & Cornblatt, B. A. (2016). Duration of attenuated positive and negative

symptoms in individuals at clinical high risk : Associations with risk of conversion to psychosis and functional outcome. *Journal of psychiatric research*, 81, 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.021>

Carrión, R. E., McLaughlin, D., Auther, A. M., Olsen, R., Correll, C. U., & Cornblatt, B. A. (2015). The impact of psychosis on the course of cognition : A prospective, nested case-control study in individuals at clinical high-risk for psychosis. *Psychological Medicine*, 45(15), 3341-3354. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001233>

Cash, T. F., & Stack, J. J. (1973). Locus of control among schizophrenics and other hospitalized psychiatric patients. *Genetic Psychology Monographs*, 87(1), 105-122.

Castrogiovanni, P., Di Muro, A., Maremmani, I., Perossini, M., & Marazziti, D. (1989). Interaction between the serotonin and dopamine systems in humans: Preliminary findings. *Brain Research*, 504(1), 129-131. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91608-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91608-9)

Catalan, A., Salazar de Pablo, G., Aymerich, C., Damiani, S., Sordi, V., Radua, J., Oliver, D., McGuire, P., Giuliano, A. J., Stone, W. S., & Fusar-Poli, P. (2021). Neurocognitive Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(8), 859-867. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1290>

Celesia, G. G., Kaufman, D., & Cone, S. (1987). Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 68(3), 161-171. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(87\)90023-2](https://doi.org/10.1016/0168-5597(87)90023-2)

Celik, M., Kalenderoglu, A., Sevgi Karadag, A., Bekir Egilmez, O., Han-Almis, B., & Şimşek, A. (2016). Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness : Findings from spectral optic coherence

tomography. *European Psychiatry*, 32, 9-15.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.10.006>

Cermolacce, M., Micoulaud, J.-A., Naudin, J., & Vion-Dury, J. (2011). Electrophysiology and schizophrenic vulnerability: The P300 component as endophenotype candidate? *L'Encephale*, 37(5), 353-360.  
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.02.004>

Chambon, V., Baudouin, J.-Y., & Franck, N. (2006). The role of configural information in facial emotion recognition in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 44(12), 2437-2444. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.008>

Chan, M. K., Gottschalk, M. G., Haenisch, F., Tomasik, J., Ruland, T., Rahmoune, H., Guest, P. C., & Bahn, S. (2014). Applications of blood-based protein biomarker strategies in the study of psychiatric disorders. *Progress in Neurobiology*, 122, 45-72. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.08.002>

Chan, R. C. K., Chen, E. Y. H., & Law, C. W. (2006). Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naïve schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82(1), 51-64. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.020>

Chapman, J. (1966). Schizophrenia from the inside. *Mental Health (London)*, 25(2), 6-8.

Chapman, L. J., & Chapman, J. P. (1980). Scales for rating psychotic and psychotic-like experiences as continua. *Schizophrenia Bulletin*, 6(3), 477-489.

Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1978). Body-image aberration in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 87(4), 399-407.  
<https://doi.org/10.1037//0021-843x.87.4.399>

Charrier, N., Chevreur, K., & Durand-Zaleski, I. (2013). The cost of schizophrenia: A literature review. *L'Encephale*, 39 Suppl 1, S49-56.  
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.11.004>

- Chaumette, B., Kebir, O., Mam-Lam-Fook, C., Morvan, Y., Bourgin, J., Godsil, B. P., Plaze, M., Gaillard, R., Jay, T. M., & Krebs, M.-O. (2016). Salivary cortisol in early psychosis : New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 262-270. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.007>
- Chaychi, S., Polosa, A., & Lachapelle, P. (2015). Differences in Retinal Structure and Function between Aging Male and Female Sprague-Dawley Rats are Strongly Influenced by the Estrus Cycle. *PloS One*, 10(8), e0136056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136056>
- Chelian, S., & Srinivasa, N. (2013). *A spiking thalamus model for form and motion processing of images*. 1-6. <https://doi.org/10.1109/IJCNN.2013.6706790>
- Chen, G., Henter, I. D., & Manji, H. K. (2014). Looking ahead : Electroretinographic anomalies, glycogen synthase kinase-3, and biomarkers for neuropsychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 76(2), 86-88. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.005>
- Chen, R., Zhang, J., Fan, N., Teng, Z.-Q., Wu, Y., Yang, H., Tang, Y.-P., Sun, H., Song, Y., & Chen, C. (2013).  $\Delta$ 9-THC-caused synaptic and memory impairments are mediated through COX-2 signaling. *Cell*, 155(5), 1154-1165. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.042>
- Chen, Y. (2011). Abnormal Visual Motion Processing in Schizophrenia : A Review of Research Progress. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 709-715. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr020>
- Chen, Y., Levy, D. L., Sheremata, S., & Holzman, P. S. (2004). Compromised Late-Stage Motion Processing in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55(8), 834-841. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.12.024>
- Chen, Y., Levy, D. L., Sheremata, S., Nakayama, K., Matthysse, S., & Holzman, P. S. (2003). Effects of typical, atypical, and no antipsychotic drugs on visual contrast

- detection in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1795-1801. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1795>
- Chidharom, M., Krieg, J., Marques-Carneiro, E., Pham, B.-T., & Bonnefond, A. (2021). Investigation of electrophysiological precursors of attentional errors in schizophrenia : Toward a better understanding of abnormal proactive control engagement. *Journal of Psychiatric Research*, 140, 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.079>
- Chieffi, S. (2019). Dysfunction of Magnocellular/Dorsal Processing Stream in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reviews*, 15. <https://doi.org/10.2174/1573400515666190119163522>
- Chilla, G. S., Yeow, L. Y., Chew, Q. H., Sim, K., & Prakash, K. N. B. (2022). Machine learning classification of schizophrenia patients and healthy controls using diverse neuroanatomical markers and Ensemble methods. *Scientific Reports*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06651-4>
- Chouinard, V.-A., Shinn, A. K., Valeri, L., Chouinard, P. A., Gardner, M. E., Asan, A. E., Cohen, B. M., & Öngür, D. (2019). Visual hallucinations associated with multimodal hallucinations, suicide attempts and morbidity of illness in psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, 208, 196-201. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.02.022>
- Chu, E. M.-Y., Kolappan, M., Barnes, T. R. E., Joyce, E. M., & Ron, M. A. (2012). A window into the brain : An in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(1), 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.08.011>
- Clark, M. L., Waters, F., Vatskalis, T. M., & Jablensky, A. (2017). On the interconnectedness and prognostic value of visual and auditory hallucinations in first-episode psychosis. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 41, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.10.011>

CNUP, l'AESP et le CUNEA. (2016). *REFERENTIEL DE PSYCHIATRIE ET ADDICTOLOGIE* (2e édition). RABELAIS.

Cohen, J. D., Barch, D. M., Carter, C., & Servan-Schreiber, D. (1999). Context-processing deficits in schizophrenia: Converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *Journal of Abnormal Psychology*, *108*(1), 120-133. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.108.1.120>

Cohen, R. A. (2011). Extrastriate. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, & B. Caplan (Éds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (p. 1005-1006). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_1362](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1362)

Coleman, M. J., Cestnick, L., Krastoshevsky, O., Krause, V., Huang, Z., Mendell, N. R., & Levy, D. L. (2009). Schizophrenia patients show deficits in shifts of attention to different levels of global-local stimuli: Evidence for magnocellular dysfunction. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(6), 1108-1116. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp090>

Colizzi, M., McGuire, P., Pertwee, R. G., & Bhattacharyya, S. (2016). Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *64*, 359-381. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.010>

Collerton, D., Perry, E., & McKeith, I. (2005). Why people see things that are not there: A novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *The Behavioral and Brain Sciences*, *28*(6), 737-757; discussion 757-794. <https://doi.org/10.1017/S0140525X05000130>

Collin, G., Bauer, C. C. C., Anteraper, S. A., Gabrieli, J. D. E., Molokotos, E., Mesholam-Gately, R., Thermenos, H. W., Seidman, L. J., Keshavan, M. S., Shenton, M. E., & Whitfield-Gabrieli, S. (2021). Hyperactivation of Posterior Default Mode Network During Self-Referential Processing in Children at Familial High-Risk for Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 613142. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.613142>

- Colombo, F., Calesella, F., Mazza, M. G., Melloni, E. M. T., Morelli, M. J., Scotti, G. M., Benedetti, F., Bollettini, I., & Vai, B. (2022). Machine learning approaches for prediction of bipolar disorder based on biological, clinical and neuropsychological markers: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *135*, 104552. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104552>
- Connolly, J. F., Gruzelier, J. H., Manchanda, R., & Hirsch, S. R. (1983). Visual evoked potentials in schizophrenia. Intensity effects and hemispheric asymmetry. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *142*, 152-155. <https://doi.org/10.1192/bjp.142.2.152>
- Constable, P. A., Gaigg, S. B., Bowler, D. M., Jägle, H., & Thompson, D. A. (2016). Full-field electroretinogram in autism spectrum disorder. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, *132*(2), 83-99. <https://doi.org/10.1007/s10633-016-9529-y>
- Contreras, C. M., Garnica, R., Torres-Ruiz, A., Arenas, C., Marván, M. L., Lara, H., & Vázquez, M. (1990). Visual evoked potentials in a sample of schizophrenic patients. *Boletín De Estudios Medicos Y Biologicos*, *38*(1-2), 22-28.
- Copenhagen, D. R., & Jahr, C. E. (1989). Release of endogenous excitatory amino acids from turtle photoreceptors. *Nature*, *341*(6242), Article 6242. <https://doi.org/10.1038/341536a0>
- Corcoran, C. M., Keilp, J. G., Kayser, J., Klim, C., Butler, P. D., Bruder, G. E., Gur, R. C., & Javitt, D. C. (2015). Emotion recognition deficits as predictors of transition in individuals at clinical high risk for schizophrenia: A neurodevelopmental perspective. *Psychological Medicine*, *45*(14), 2959-2973. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000902>
- Cornblatt, B. A., Carrión, R. E., Auther, A., McLaughlin, D., Olsen, R. H., John, M., & Correll, C. U. (2015). Psychosis Prevention: A Modified Clinical High Risk Perspective From the Recognition and Prevention (RAP) Program. *The*



*American Journal of Psychiatry*, 172(10), 986-994.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.13121686>

Correll, C. U., Galling, B., Pawar, A., Krivko, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., Craig, T. J., Nordentoft, M., Srihari, V. H., Guloksuz, S., Hui, C. L. M., Chen, E. Y. H., Valencia, M., Juarez, F., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Brunette, M. F., Mueser, K. T., Rosenheck, R. A., ... Kane, J. M. (2018). Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 555-565. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0623>

Cortes-Briones, J. A., Tapia-Rivas, N. I., D'Souza, D. C., & Estevez, P. A. (2022). Going deep into schizophrenia with artificial intelligence. *Schizophrenia Research*, 245, 122-140. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.05.018>

Cotter, J., Bartholomeusz, C., Papas, A., Allott, K., Nelson, B., Yung, A. R., & Thompson, A. (2017). Examining the association between social cognition and functioning in individuals at ultra-high risk for psychosis. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(1), 83-92. <https://doi.org/10.1177/0004867415622691>

Croner, L. J., & Kaplan, E. (1995). Receptive fields of P and M ganglion cells across the primate retina. *Vision Research*, 35(1), 7-24. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)E0066-T](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)E0066-T)

Crow, T. J. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 137, 383-386.

Crow, T. J., MacMillan, J. F., Johnson, A. L., & Johnstone, E. C. (1986). A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 148, 120-127. <https://doi.org/10.1192/bjp.148.2.120>

- Crumlish, N., Whitty, P., Clarke, M., Browne, S., Kamali, M., Gervin, M., McTigue, O., Kinsella, A., Waddington, J. L., Larkin, C., & O'Callaghan, E. (2009). Beyond the critical period : Longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *194*(1), 18-24. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048942>
- Ćurčić-Blake, B., Bais, L., Sibeijn-Kuiper, A., Pijnenborg, H. M., Knegtering, H., Liemburg, E., & Aleman, A. (2017). Glutamate in dorsolateral prefrontal cortex and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia : A 1H MRS study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *78*, 132-139. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.020>
- Curcio, C. A., Sloan, K. R., Kalina, R. E., & Hendrickson, A. E. (1990). Human photoreceptor topography. *The Journal of Comparative Neurology*, *292*(4), 497-523. <https://doi.org/10.1002/cne.902920402>
- Dacey, D. (2004). 20 Origins of Perception : Retinal Ganglion Cell Diversity and the Creation of Parallel Visual Pathways. In M. S. Gazzaniga (Éd.), *The Cognitive Neurosciences iii* (p. 281). MIT Press.
- Daléry, J. (avec d'Amato Thierry, Saoud Mohamed, D'Amato Thierry, & Saoud Mohamed). (2012). *Pathologies schizophréniques / [sous la direction de] Jean Daléry, Thierry d'Amato, Mohamed Saoud*. Médecine sciences publications-Lavoisier.
- Damilou, A., Apostolakis, S., Thrapsanioti, E., Theleritis, C., & Smyrnis, N. (2016). Shared and distinct oculomotor function deficits in schizophrenia and obsessive compulsive disorder. *Psychophysiology*, *53*(6), 796-805. <https://doi.org/10.1111/psyp.12630>
- Daneault, J.-G., Stip, E., & Refer-O-Scope Group. (2013). Genealogy of instruments for prodrome evaluation of psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, *4*, 25. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00025>

- Darvas, F., Pantazis, D., Kucukaltun-Yildirim, E., & Leahy, R. M. (2004). Mapping human brain function with MEG and EEG: Methods and validation. *NeuroImage*, 23, S289-S299. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.014>
- Daskalakis, Z. J., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Fountain, S. I., & Chen, R. (2005). Reduced cerebellar inhibition in schizophrenia : A preliminary study. *The American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1203-1205. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.6.1203>
- Davies, C., Cipriani, A., Ioannidis, J. P. A., Radua, J., Stahl, D., Provenzani, U., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2018). Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: A network meta-analysis. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(2), 196-209. <https://doi.org/10.1002/wps.20526>
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia : A review and reconceptualization. *The American Journal of Psychiatry*, 148(11), 1474-1486. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>
- De Herdt, A., Wampers, M., Vancampfort, D., De Hert, M., Vanhees, L., Demunter, H., Van Bouwel, L., Brunner, E., & Probst, M. (2013). Neurocognition in clinical high risk young adults who did or did not convert to a first schizophrenic psychosis : A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 149(1-3), 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.017>
- de la Fuente-Sandoval, C., León-Ortiz, P., Favila, R., Stephano, S., Mamo, D., Ramírez-Bermúdez, J., & Graff-Guerrero, A. (2011). Higher levels of glutamate in the associative-striatum of subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(9), 1781-1791. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.65>

- Dealberto, M. J. (2007). Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both? *Medical Hypotheses*, 68(2), 259-267. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.07.040>
- Demmin, D. L., Davis, Q., Roché, M., & Silverstein, S. M. (2018). Electroretinographic anomalies in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 127(4), 417-428. <https://doi.org/10.1037/abn0000347>
- Demmin, D. L., Mote, J., Beaudette, D. M., Thompson, J. L., & Silverstein, S. M. (2020). Retinal functioning and reward processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 219, 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.06.019>
- Demmin, D. L., Netser, R., Roché, M. W., Thompson, J. L., & Silverstein, S. M. (2020). People with current major depression resemble healthy controls on flash Electroretinogram indices associated with impairment in people with stabilized schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 219, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.024>
- den Haan, J., Verbraak, F. D., Visser, P. J., & Bouwman, F. H. (2017). Retinal thickness in Alzheimer's disease : A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 6, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.014>
- Derrington, A. M., & Lennie, P. (1984). Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *The Journal of Physiology*, 357, 219-240.
- Dervaux, A., Bourdel, M.-C., Laqueille, X., & Krebs, M.-O. (2013). Neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence. *Addiction Biology*, 18(2), 214-221. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00261.x>
- Dervaux, A., Krebs, M.-O., & Laqueille, X. (2011). Is cannabis responsible for early onset psychotic illnesses? *Neuropsychiatry*, 1, 203-207. <https://doi.org/10.2217/NPY.11.31>

- Dervaux, A., & Laqueille, X. (2012). Cannabis : Use and dependence. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983), 41(12 Pt 1), 1233-1240. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.07.016>
- DeValois, R. L., & DeValois, K. K. (1990). *Spatial Vision*. OUP USA.
- Devos, D., Tir, M., Maurage, C. A., Waucquier, N., Defebvre, L., Defoort-Dhellemmes, S., & Destée, A. (2005). ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 65(7), 1107-1110. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000178896.44905.33>
- Dhande, O. S., & Huberman, A. D. (2014). Retinal ganglion cell maps in the brain : Implications for visual processing. *Current Opinion in Neurobiology*, 24(1), 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.08.006>
- Di Russo, F., Martínez, A., & Hillyard, S. A. (2003). Source analysis of event-related cortical activity during visuo-spatial attention. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991), 13(5), 486-499. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.5.486>
- Di Russo, F., Martínez, A., Sereno, M. I., Pitzalis, S., & Hillyard, S. A. (2002). Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Human Brain Mapping*, 15(2), 95-111. <https://doi.org/10.1002/hbm.10010>
- Diamond, A., Silverstein, S. M., & Keane, B. P. (2022). Visual system assessment for predicting a transition to psychosis. *Translational Psychiatry*, 12(1), 351. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02111-9>
- Diederich, N., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2014). *The pathology of hallucinations : One or several points of processing breakdown?* <https://doi.org/10.1002/9781118892794.ch12>
- Diederich, N. J., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2005). Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions : Focused review and a new integrative model. *Movement Disorders: Official Journal of*

*the Movement Disorder Society*, 20(2), 130-140.  
<https://doi.org/10.1002/mds.20308>

Dietz, A. G., Goldman, S. A., & Nedergaard, M. (2020). Glial cells in schizophrenia : A unified hypothesis. *The Lancet. Psychiatry*, 7(3), 272-281.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30302-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30302-5)

Doniger, G. M., Foxe, J. J., Murray, M. M., Higgins, B. A., & Javitt, D. C. (2002). Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59(11), 1011-1020.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.11.1011>

Dow, B. M. (1990). Nested Maps in Macaque Monkey Visual Cortex. In K. N. Leibovic (Éd.), *Science of Vision* (p. 84-124). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3406-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3406-7_4)

Dow, B. M., Snyder, A. Z., Vautin, R. G., & Bauer, R. (1981). Magnification factor and receptive field size in foveal striate cortex of the monkey. *Experimental Brain Research*, 44(2), 213-228. <https://doi.org/10.1007/BF00237343>

D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y.-T., Braley, G., Gueorguieva, R., & Krystal, J. H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals : Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1558-1572.  
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300496>

Du, Y., Fryer, S. L., Lin, D., Sui, J., Yu, Q., Chen, J., Stuart, B., Loewy, R. L., Calhoun, V. D., & Mathalon, D. H. (2018). Identifying functional network changing patterns in individuals at clinical high-risk for psychosis and patients with early illness schizophrenia : A group ICA study. *NeuroImage. Clinical*, 17, 335-346.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.018>

- Dudley, R., Taylor, P., Wickham, S., & Hutton, P. (2016). Psychosis, Delusions and the “Jumping to Conclusions” Reasoning Bias: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 652-665. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv150>
- Dufier, J. L. (1988). The Monoyer's decimal scale. *Journal Francais D'ophtalmologie*, 11(11), 793.
- Duhig, M., Patterson, S., Connell, M., Foley, S., Capra, C., Dark, F., Gordon, A., Singh, S., Hides, L., McGrath, J. J., & Scott, J. (2015). The prevalence and correlates of childhood trauma in patients with early psychosis. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(7), 651-659. <https://doi.org/10.1177/0004867415575379>
- Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Näätänen, R., Polich, J., Reinvang, I., & Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(11), 1883-1908. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
- Dyer, R. S., Jensen, K. F., & Boyes, W. K. (1987). Focal lesions of visual cortex—Effects on visual evoked potentials in rats. *Experimental Neurology*, 95(1), 100-115. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(87\)90010-0](https://doi.org/10.1016/0014-4886(87)90010-0)
- Earls, H. A., Curran, T., & Mittal, V. (2016). Deficits in Early Stages of Face Processing in Schizophrenia: A Systematic Review of the P100 Component. *Schizophrenia Bulletin*, 42(2), 519-527. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv096>
- Elkhazen, C., Chauchot, F., Canceil, O., Krebs, M.-O., & Baylé, F.-J. (2003). Prodromal symptoms of schizophrenia. *L'Encephale*, 29(6), 469-477.

- Ellison-Wright, I., & Bullmore, E. (2009). Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *108*(1-3), 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.021>
- El-Shazly, A. A. E.-F., Farweez, Y. A., Hamdi, M. M., & EL-Sherbiny, N. E. (2017). Pattern Visual Evoked Potential, Pattern Electroretinogram, and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Migraine during and after Aura. *Current Eye Research*, *42*(9), 1327-1332. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1319490>
- Epstein, K. A., Cullen, K. R., Mueller, B. A., Robinson, P., Lee, S., & Kumra, S. (2014). White matter abnormalities and cognitive impairment in early-onset schizophrenia-spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *53*(3), 362-372.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.12.007>
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U. H., & Gottesman, I. I. (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: The New York High-Risk Project. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(9), 1416-1422. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1416>
- Erlenmeyer-Kimling, L., Squires-Wheeler, E., Adamo, U. H., Bassett, A. S., Cornblatt, B. A., Kestenbaum, C. J., Rock, D., Roberts, S. A., & Gottesman, I. I. (1995). The New York High-Risk Project. Psychoses and cluster A personality disorders in offspring of schizophrenic parents at 23 years of follow-up. *Archives of General Psychiatry*, *52*(10), 857-865. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950220067013>
- Falkenberg, L. E., Westerhausen, R., Craven, A. R., Johnsen, E., Kroken, R. A., LØberg, E.-M., Specht, K., & Hugdahl, K. (2014). Impact of glutamate levels on neuronal response and cognitive abilities in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 576-584. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.014>



- Falret, J. P. (1854). *Leçons Cliniques de Médecine Mentale faites à l'Hospice et la Saltpêtre*. Baillière.
- Famiglietti, E. V., & Kolb, H. (1976). Structural basis for ON-and OFF-center responses in retinal ganglion cells. *Science*, *194*(4261), 193-195. <https://doi.org/10.1126/science.959847>
- Fan, N., Yang, H., Zhang, J., & Chen, C. (2010). Reduced expression of glutamate receptors and phosphorylation of CREB are responsible for in vivo Delta9-THC exposure-impaired hippocampal synaptic plasticity. *Journal of Neurochemistry*, *112*(3), 691-702. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06489.x>
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 528-548. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn187>
- Fernandes, T. M. P., Silverstein, S. M., Butler, P. D., Kéri, S., Santos, L. G., Nogueira, R. L., & Santos, N. A. (2019). Color vision impairments in schizophrenia and the role of antipsychotic medication type. *Schizophrenia Research*, *204*, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.09.002>
- Fernandes, T. P., Shaqiri, A., Brand, A., Nogueira, R. L., Herzog, M. H., Roinishvili, M., Santos, N. A., & Chkonia, E. (2019). Schizophrenia patients using atypical medication perform better in visual tasks than patients using typical medication. *Psychiatry Research*, *275*, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.008>
- Ferri, J., Ford, J. M., Roach, B. J., Turner, J. A., van Erp, T. G., Voyvodic, J., Preda, A., Belger, A., Bustillo, J., O'Leary, D., Mueller, B. A., Lim, K. O., McEwen, S. C., Calhoun, V. D., Diaz, M., Glover, G., Greve, D., Wible, C. G., Vaidya, J. G., ... Mathalon, D. H. (2018). Resting-state thalamic dysconnectivity in schizophrenia and relationships with symptoms. *Psychological Medicine*, *48*(15), 2492-2499. <https://doi.org/10.1017/S003329171800003X>

- Fišar, Z. (2023). Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 120, 110626. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110626>
- Fischer, J., & Whitney, D. (2014). Serial dependence in visual perception. *Nature Neuroscience*, 17(5), 738-743. <https://doi.org/10.1038/nn.3689>
- Fletcher, P. C., & Frith, C. D. (2009). Perceiving is believing : A Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/nrn2536>
- Foerster, A., Lewis, S., MJ, O., & Murray, R. (1991). Pre-morbid Adjustment and Personality in Psychosis : Effects of Sex and Diagnosis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 158, 171-176. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.2.171>
- Fontes, M. A., Bolla, K. I., Cunha, P. J., Almeida, P. P., Jungerman, F., Laranjeira, R. R., Bressan, R. A., & Lacerda, A. L. T. (2011). Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 198(6), 442-447. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.077479>
- Fountoulakis, K. N. (2010). Retinal response anomalies in patients with mental illness and high risk relatives. *Biological Psychiatry*, 68(2), e3; author reply e5. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.024>
- Foxe, J. J., Doniger, G. M., & Javitt, D. C. (2001). Early visual processing deficits in schizophrenia : Impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport*, 12(17), 3815-3820. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112040-00043>
- Foxe, J. J., Murray, M. M., & Javitt, D. C. (2005). Filling-in in schizophrenia : A high-density electrical mapping and source-analysis investigation of illusory contour

- processing. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 15(12), 1914-1927. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi069>
- French, P., & Morrison, A. (2004). *Early Detection and Cognitive Therapy for People at High Risk of Developing Psychosis: A Treatment Approach*. <https://doi.org/10.1002/9780470713259>
- Freud, E., Plaut, D. C., & Behrmann, M. (2016). 'What' Is Happening in the Dorsal Visual Pathway. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(10), 773-784. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.08.003>
- Friedel, E. B. N., Hahn, H.-T., Maier, S., Küchlin, S., Reich, M., Runge, K., Bach, M., Heinrich, S. P., Kornmeier, J., Endres, D., Ebert, D., Domschke, K., Tebartz van Elst, L., & Nickel, K. (2022). Structural and functional retinal alterations in patients with paranoid schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 12(1), 402. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02167-7>
- Froehlich, J., & Kaufman, D. I. (1993). The pattern electroretinogram : N95 amplitudes in normal subjects and optic neuritis patients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 88(2), 83-91. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(93\)90059-x](https://doi.org/10.1016/0168-5597(93)90059-x)
- Frommann, I., Pukrop, R., Brinkmeyer, J., Bechdorf, A., Ruhrmann, S., Berning, J., Decker, P., Riedel, M., Möller, H.-J., Wölwer, W., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Maier, W., & Wagner, M. (2011). Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis : Executive control impairment in the early--and additional memory dysfunction in the late--prodromal state. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 861-873. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp155>
- Fryer, S. L., Roach, B. J., Wiley, K., Loewy, R. L., Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2016). Reduced Amplitude of Low-Frequency Brain Oscillations in the Psychosis Risk Syndrome and Early Illness Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(9), 2388-2398. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.51>

- Fujimoto, J. G., Pitris, C., Boppart, S. A., & Brezinski, M. E. (2000). Optical coherence tomography: An emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 2(1-2), 9-25. <https://doi.org/10.1038/sj.neo.7900071>
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., & McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 220-229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472>
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seidman, L. J., Valmaggia, L., Cannon, T., Velthorst, E., De Haan, L., Cornblatt, B., Bonoldi, I., Birchwood, M., McGlashan, T., Carpenter, W., ... Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107-120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
- Fusar-Poli, P., Byrne, M., Badger, S., Valmaggia, L. R., & McGuire, P. K. (2013). Outreach and support in south London (OASIS), 2001-2011: Ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 28(5), 315-326. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.08.002>
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Borgwardt, S., Woods, S. W., Addington, J., Nelson, B., Nieman, D. H., Stahl, D. R., Rutigliano, G., Riecher-Rössler, A., Simon, A. E., Mizuno, M., Lee, T. Y., Kwon, J. S., Lam, M. M. L., Perez, J., Keri, S., Amminger, P., Metzler, S., ... McGuire, P. K. (2016). Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. *JAMA Psychiatry*, 73(2), 113-120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2324>
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., De Micheli, A., Rutigliano, G., Bonoldi, I., Tognin, S., Ramella-Cravaro, V., Castagnini, A., & McGuire, P. (2017). Diagnostic and

- Prognostic Significance of Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) in Individuals at Ultra High Risk. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 48-56. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw151>
- Fusar-Poli, P., Crossley, N., Woolley, J., Carletti, F., Perez-Iglesias, R., Broome, M., Johns, L., Tabraham, P., Bramon, E., & McGuire, P. (2011). White matter alterations related to P300 abnormalities in individuals at high risk for psychosis : An MRI-EEG study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 36(4), 239-248. <https://doi.org/10.1503/jpn.100083>
- Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A. R., Howes, O., Stieglitz, R.-D., Vita, A., McGuire, P., & Borgwardt, S. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis : A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 69(6), 562-571. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592>
- Fusar-Poli, P., Howes, O. D., Allen, P., Broome, M., Valli, I., Asselin, M.-C., Montgomery, A. J., Grasby, P. M., & McGuire, P. (2011). Abnormal prefrontal activation directly related to pre-synaptic striatal dopamine dysfunction in people at clinical high risk for psychosis. *Molecular Psychiatry*, 16(1), 67-75. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.108>
- Fusar-Poli, P., McGuire, P., & Borgwardt, S. (2012). Mapping prodromal psychosis : A critical review of neuroimaging studies. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 27(3), 181-191. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.06.006>
- Fusar-Poli, P., Nelson, B., Valmaggia, L., Yung, A. R., & McGuire, P. K. (2014). Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state : Impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 120-131. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs136>
- Fusar-Poli, P., Perez, J., Broome, M., Borgwardt, S., Placentino, A., Caverzasi, E., Cortesi, M., Veggiotti, P., Politi, P., Barale, F., & McGuire, P. (2007). Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis : A systematic review

and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(4), 465-484.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.11.006>

Fusar-Poli, P., Radua, J., McGuire, P., & Borgwardt, S. (2012). Neuroanatomical maps of psychosis onset: Voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naive VBM studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1297-1307.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr134>

Fusar-Poli, P., Rutigliano, G., Stahl, D., Davies, C., Bonoldi, I., Reilly, T., & McGuire, P. (2017). Development and Validation of a Clinically Based Risk Calculator for the Transdiagnostic Prediction of Psychosis. *JAMA Psychiatry*, 74(5), 493-500.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0284>

Fusar-Poli, P., Salazar de Pablo, G., Correll, C. U., Meyer-Lindenberg, A., Millan, M. J., Borgwardt, S., Galderisi, S., Bechdolf, A., Pfennig, A., Kessing, L. V., van Amelsvoort, T., Nieman, D. H., Domschke, K., Krebs, M.-O., Koutsouleris, N., McGuire, P., Do, K. Q., & Arango, C. (2020). Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention. *JAMA Psychiatry*, 77(7), 755-765. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4779>

Fusar-Poli, P., & Van Os, J. (2013). Lost in transition: Setting the psychosis threshold in prodromal research. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(3), 248-252.  
<https://doi.org/10.1111/acps.12028>

Gabrovska, V., Laws, K., Sinclair, J., & McKenna, P. (2003). Visual object processing in schizophrenia: Evidence for an associative agnostic deficit. *Schizophrenia research*, 59, 277-286. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00168-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00168-8)

Gagné, A.-M., & Hébert, M. (2011). Atypical pattern of rod electroretinogram modulation by recent light history: A possible biomarker of seasonal affective disorder. *Psychiatry Research*, 187(3), 370-374.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.010>

- Gagné, A.-M., Hébert, M., & Maziade, M. (2015). Revisiting visual dysfunctions in schizophrenia from the retina to the cortical cells : A manifestation of defective neurodevelopment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 62, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.04.007>
- Gagné, A.-M., Moreau, I., St-Amour, I., Marquet, P., & Maziade, M. (2020). Retinal function anomalies in young offspring at genetic risk of schizophrenia and mood disorder: The meaning for the illness pathophysiology. *Schizophrenia Research*, 219, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.06.021>
- Gajendran, M. K., Rohowetz, L. J., Koulen, P., & Mehdizadeh, A. (2022). Novel Machine-Learning Based Framework Using Electroretinography Data for the Detection of Early-Stage Glaucoma. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 869137. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.869137>
- Garner, B., Pariante, C. M., Wood, S. J., Velakoulis, D., Phillips, L., Soulsby, B., Brewer, W. J., Smith, D. J., Dazzan, P., Berger, G. E., Yung, A. R., van den Buuse, M., Murray, R., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2005). Pituitary Volume Predicts Future Transition to Psychosis in Individuals at Ultra-High Risk of Developing Psychosis. *Biological Psychiatry*, 58(5), 417-423. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.018>
- Gastinger, M. J., Tian, N., Horvath, T., & Marshak, D. W. (2006). Retinopetal Axons in Mammals: Emphasis on Histamine and Serotonin. *Current Eye Research*, 31(7-8), 655-667. <https://doi.org/10.1080/02713680600776119>
- Gauthier, M., Gauvin, M., Lina, J.-M., & Lachapelle, P. (2019). The effects of bandpass filtering on the oscillatory potentials of the electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica*, 138(3), 247-254. <https://doi.org/10.1007/s10633-019-09683-w>
- Gay, O., Plaze, M., Oppenheim, C., Mouchet-Mages, S., Gaillard, R., Olié, J.-P., Krebs, M.-O., & Cachia, A. (2013). Cortex morphology in first-episode psychosis

- patients with neurological soft signs. *Schizophrenia Bulletin*, 39(4), 820-829.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs083>
- Gee, D. G., & Cannon, T. D. (2011). Prediction of conversion to psychosis : Review and future directions. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 33(0 2), s129-s142.
- Gerbaldo, H., Thaker, G., Tittel, P. G., Layne-Gedge, J., Moran, M., & Demisch, L. (1992). Abnormal electroretinography in schizophrenic patients with a history of sun gazing. *Neuropsychobiology*, 25(2), 99-101.  
<https://doi.org/10.1159/000118816>
- Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2008). Serotonin research : Contributions to understanding psychoses. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(9), 445-453. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.06.006>
- Gifford, G., Crossley, N., Fusar-Poli, P., Schnack, H. G., Kahn, R. S., Koutsouleris, N., Cannon, T. D., & McGuire, P. (2017). Using neuroimaging to help predict the onset of psychosis. *NeuroImage*, 145(Pt B), 209-217.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.075>
- Girshkin, L., Matheson, S. L., Shepherd, A. M., & Green, M. J. (2014). Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 187-206.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.013>
- Giusti-Rodríguez, P., & Sullivan, P. F. (2013). The genomics of schizophrenia : Update and implications. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(11), 4557-4563.  
<https://doi.org/10.1172/JCI66031>
- Glenthøj, L. B., Fagerlund, B., Bak, N., Hjorthøj, C., Gregersen, M., Kristensen, T. D., Wenneberg, C., Krakauer, K., Ventura, J., Jepsen, J. R. M., & Nordentoft, M. (2018). Examining speed of processing of facial emotion recognition in individuals at ultra-high risk for psychosis : Associations with symptoms and



cognition. *Schizophrenia Research*, 195, 562-563.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.032>

Glezer, V. D. (1995). *Vision and Mind : Modeling Mental Functions*. Psychology Press.

Goldberg, T. E., Burdick, K. E., McCormack, J., Napolitano, B., Patel, R. C., Sevy, S. M., Goldman, R., Lencz, T., Malhotra, A. K., Kane, J. M., & Robinson, D. G. (2009). Lack of an inverse relationship between duration of untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 107(2-3), 262-266. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.003>

Gong, J., Liu, J., Shanguan, L., Zhang, Q., Peng, Z., Li, Z., Chen, C., & Shi, L. (2019). Childhood maltreatment impacts the early stage of facial emotion processing in young adults with negative schizotypy. *Neuropsychologia*, 134, 107215. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.107215>

González-Hernández, J. A., Pita-Alcorta, C., Castañeda, H., Trujillo-Barreto, N., & Scherbaum, W. A. (2009). BET differences among simultaneous evoked frequency band responses during early-stage visual processing distinguish schizophrenia from healthy subjects. *Neuroscience Letters*, 450(1), 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.10.109>

González-Hernández, J. A., Pita-Alcorta, C., Padrón, A., Finalé, A., Galán, L., Martínez, E., Díaz-Comas, L., Samper-González, J. A., Lencer, R., & Marot, M. (2014). Basic visual dysfunction allows classification of patients with schizophrenia with exceptional accuracy. *Schizophrenia Research*, 159(1), 226-233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.052>

Good, C. H., & Lupica, C. R. (2010). Afferent-specific AMPA receptor subunit composition and regulation of synaptic plasticity in midbrain dopamine neurons by abused drugs. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(23), 7900-7909. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1507-10.2010>

- Gooding, D. C., Miller, M. D., & Kwapil, T. R. (2000). Smooth pursuit eye tracking and visual fixation in psychosis-prone individuals. *Psychiatry Research*, 93(1), 41-54. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00113-X](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00113-X)
- Goodman, A. B. (1998). Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(13), 7240-7244. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.13.7240>
- Gottlob, I., Weghaupt, H., Vass, C., & Auff, E. (1989). Effect of levodopa on the human pattern electroretinogram and pattern visual evoked potentials. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, 227(5), 421-427. <https://doi.org/10.1007/BF02172892>
- Gould, M. S., Velting, D., Kleinman, M., Lucas, C., Thomas, J. G., & Chung, M. (2004). Teenagers' attitudes about coping strategies and help-seeking behavior for suicidality. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(9), 1124-1133. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000132811.06547.31>
- Gracitelli, C. P. B., Abe, R. Y., Diniz-Filho, A., Vaz-de-Lima, F. B., Paranhos, A., & Medeiros, F. A. (2015). Ophthalmology issues in schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 17(5), 28. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0569-x>
- Granö, N., Salmijärvi, L., Karjalainen, M., Kallionpää, S., Roine, M., & Taylor, P. (2015). Early signs of worry: Psychosis risk symptom visual distortions are independently associated with suicidal ideation. *Psychiatry Research*, 225(3), 263-267. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.031>
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the « right stuff »? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119-136. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>

- Gross, G., & Huber, G. (1985). Psychopathology of basic stages of schizophrenia in view of formal thought disturbances. *Psychopathology*, 18(2-3), 115-125. <https://doi.org/10.1159/000284224>
- Gross, G., Huber, G., Klosterkötter, J., & Linz, M. (1987). *BSABS : Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms Manual, Kommentar, Dokumentationsbogen*. Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-71776-5>
- Gruber, A. J., Calhoun, G. G., Shusterman, I., Schoenbaum, G., Roesch, M. R., & O'Donnell, P. (2010). More is less : A disinhibited prefrontal cortex impairs cognitive flexibility. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(50), 17102-17110. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4623-10.2010>
- Gründer, G., & Cumming, P. (2016). The dopamine hypothesis of schizophrenia : Current status. In *The neurobiology of schizophrenia* (p. 109-124). Elsevier Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801829-3.00015-X>
- Gschwandtner, U., Aston, J., Borgwardt, S., Drewe, M., Feinendegen, C., Lacher, D., Lanzarone, A., Stieglitz, R.-D., Riecher-Rössler, A., & Basel Early Detection of Psychosis Study - Früherkennung von Psychosen (FEPSY). (2003). Neuropsychological and neurophysiological findings in individuals suspected to be at risk for schizophrenia : Preliminary results from the Basel early detection of psychosis study - Früherkennung von Psychosen (FEPSY). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(2), 152-155. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00157.x>
- Guelfi, J. D., Crocq, M.-A., & American Psychiatric Association. (2003). *DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Masson.
- Guillin, O., Abi-Dargham, A., & Laruelle, M. (2007). Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *International Review of Neurobiology*, 78, 1-39. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78001-1](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78001-1)

- Guloksuz, S., van Nierop, M., Lieb, R., van Winkel, R., Wittchen, H.-U., & van Os, J. (2015). Evidence that the presence of psychosis in non-psychotic disorder is environment-dependent and mediated by severity of non-psychotic psychopathology. *Psychological Medicine*, *45*(11), 2389-2401. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000380>
- Gupta, T., Silverstein, S. M., Bernard, J. A., Keane, B. P., Papathomas, T. V., Pelletier-Baldelli, A., Dean, D. J., Newberry, R. E., Ristanovic, I., & Mittal, V. A. (2016). Disruptions in neural connectivity associated with reduced susceptibility to a depth inversion illusion in youth at ultra high risk for psychosis. *NeuroImage. Clinical*, *12*, 681-690. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.09.022>
- Gur, R. E., Petty, R. G., Turetsky, B. I., & Gur, R. C. (1996). Schizophrenia throughout life: Sex differences in severity and profile of symptoms. *Schizophrenia Research*, *21*(1), 1-12. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(96\)00023-0](https://doi.org/10.1016/0920-9964(96)00023-0)
- Haenschel, C., Bittner, R. A., Haertling, F., Rotarska-Jagiela, A., Maurer, K., Singer, W., & Linden, D. E. J. (2007). Contribution of impaired early-stage visual processing to working memory dysfunction in adolescents with schizophrenia: A study with event-related potentials and functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, *64*(11), 1229-1240. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.11.1229>
- Häfner, H., an der Heiden, W., Behrens, S., Gattaz, W. F., Hambrecht, M., Löffler, W., Maurer, K., Munk-Jørgensen, P., Nowotny, B., Riecher-Rössler, A., & Stein, A. (1998). Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *24*(1), 99-113. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033317>
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., an der Heiden, W., Munk-Jørgensen, P., Hambrecht, M., & Riecher-Rössler, A. (1998). The ABC Schizophrenia Study: A preliminary overview of the results. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *33*(8), 380-386. <https://doi.org/10.1007/s001270050069>

- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., & Riecher-Rössler, A. (1993). The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 162, 80-86. <https://doi.org/10.1192/bjp.162.1.80>
- Häfner, H., Riecher-Rössler, A., Maurer, K., Fätkenheuer, B., & Löffler, W. (1992). First onset and early symptomatology of schizophrenia : A chapter of epidemiological and neurobiological research into age and sex differences. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 242(2-3), 109-118. <https://doi.org/10.1007/BF02191557>
- Hamilton, H. K., Woods, S. W., Roach, B. J., Llerena, K., McGlashan, T. H., Srihari, V. H., Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2019). Auditory and Visual Oddball Stimulus Processing Deficits in Schizophrenia and the Psychosis Risk Syndrome : Forecasting Psychosis Risk With P300. *Schizophrenia Bulletin*, 45(5), 1068-1080. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby167>
- Hanitzsch, R., Küppers, L., & Flade, A. (2004). The effect of GABA and the GABA-uptake-blocker NO-711 on the b-wave of the ERG and the responses of horizontal cells to light. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, 242(9), 784-791. <https://doi.org/10.1007/s00417-004-0919-6>
- Harada, T., Harada, C., & Parada, L. F. (2007). Molecular regulation of visual system development: More than meets the eye. *Genes & Development*, 21(4), 367-378. <https://doi.org/10.1101/gad.1504307>
- Harter, M. R. (1970). Evoked cortical responses to checkerboard patterns : Effect of check-size as a function of retinal eccentricity. *Vision Research*, 10(12), 1365-1376. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(70\)90088-x](https://doi.org/10.1016/0042-6989(70)90088-x)

- Hartwick, A. T. E., Hamilton, C. M., & Baldrige, W. H. (2008). Glutamatergic calcium dynamics and deregulation of rat retinal ganglion cells. *The Journal of Physiology*, 586(14), 3425-3446. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.154609>
- Hasan, A., Nitsche, M. A., Rein, B., Schneider-Axmann, T., Guse, B., Gruber, O., Falkai, P., & Wobrock, T. (2011). Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation. *Behavioural Brain Research*, 224(1), 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.05.017>
- Hayes, J. F., Picot, S., Osborn, D. P. J., Lewis, G., Dalman, C., & Lundin, A. (2019). Visual Acuity in Late Adolescence and Future Psychosis Risk in a Cohort of 1 Million Men. *Schizophrenia Bulletin*, 45(3), 571-578. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby084>
- He, B.-S., Zhang, L.-Y., Pan, Y.-Q., Lin, K., Zhang, L.-L., Sun, H.-L., Gao, T.-Y., Su, T.-Q., Wang, S.-K., & Zhu, C.-B. (2016). Association of the DISC1 and NRG1 genetic polymorphisms with schizophrenia in a Chinese population. *Gene*, 590(2), 293-297. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.05.035>
- Hebart, M. N., & Hesselmann, G. (2012). What Visual Information Is Processed in the Human Dorsal Stream? *The Journal of Neuroscience*, 32(24), 8107-8109. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1462-12.2012>
- Hébert, M., Gagné, A.-M., Paradis, M.-E., Jomphe, V., Roy, M.-A., Mérette, C., & Maziade, M. (2010). Retinal response to light in young nonaffected offspring at high genetic risk of neuropsychiatric brain disorders. *Biological Psychiatry*, 67(3), 270-274. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.016>
- Hébert, M., Mérette, C., Gagné, A.-M., Paccalet, T., Moreau, I., Lavoie, J., & Maziade, M. (2020a). The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 87(3), 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.06.014>

- Hébert, M., Mérette, C., Gagné, A.-M., Paccalet, T., Moreau, I., Lavoie, J., & Maziade, M. (2020b). The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 87(3), 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.06.014>
- Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Émond, C., Gagné, A.-M., Sasseville, A., & Maziade, M. (2015). Light evoked potentials measured by electroretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 162(1-3), 294-295. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.030>
- Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Gagné, A.-M., & Maziade, M. (2017). Electroretinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression : Tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 75, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.12.002>
- Heckenlively, J. R., & Arden, G. B. (Éds.). (2006). *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision* (2<sup>e</sup> éd.). A Bradford Book.
- Heckers, S., Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tandon, R., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 11-14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.039>
- Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Waternaux, C., & Oepen, G. (1994). One hundred years of schizophrenia : A meta-analysis of the outcome literature. *The American Journal of Psychiatry*, 151(10), 1409-1416. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.10.1409>
- Hegd , J. (2018). Neural Mechanisms of High-Level Vision. *Comprehensive Physiology*, 8(3), 903-953. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160035>
- Heninger, G., & Speck, L. B. (1966). Visual Evoked Responses and Mental Status of Schizophrenics : During and After Phenothiazine Therapy. *Archives of General*

- Heravian, J., Daneshvar, R., Dashti, F., Azimi, A., Ostadi Moghaddam, H., Yekta, A. A., & Esmaily, H. (2011). Simultaneous pattern visual evoked potential and pattern electroretinogram in strabismic and anisometropic amblyopia. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, *13*(1), 21-26.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., & Rice, K. C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(5), 1932-1936. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.5.1932>
- Herrmann, M. J., Ellgring, H., & Fallgatter, A. J. (2004). Early-stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(5), 915-917. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.915>
- Hietala, J., Syvälahti, E., Vilkmán, H., Vuorio, K., Rökköläinen, V., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., Kuoppamáki, M., Eronen, E., Ruotsalainen, U., & Salokangas, R. K. (1999). Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *35*(1), 41-50. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(98\)00113-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00113-3)
- Hildebrand, G. D., & Fielder, A. (2011). *Anatomy and Physiology of the Retina*. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-12041-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-12041-1_2)
- Hill, M., Crumlish, N., Clarke, M., Whitty, P., Owens, E., Renwick, L., Browne, S., Macklin, E. A., Kinsella, A., Larkin, C., Waddington, J. L., & O'Callaghan, E. (2012). Prospective relationship of duration of untreated psychosis to psychopathology and functional outcome over 12 years. *Schizophrenia Research*, *141*(2-3), 215-221. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.013>
- Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first



- episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78(1), 27-34.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.010>
- Holder, G. E. (1987). Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *The British Journal of Ophthalmology*, 71(3), 166-171. <https://doi.org/10.1136/bjo.71.3.166>
- Holder, G. E. (1997). The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: A personal clinical review of 743 eyes. *Eye (London, England)*, 11 ( Pt 6), 924-934.  
<https://doi.org/10.1038/eye.1997.231>
- Holder, G. E. (2001). Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Progress in Retinal and Eye Research*, 20(4), 531-561. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(00\)00030-6](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(00)00030-6)
- Holder, G. E., Celesia, G. G., Miyake, Y., Tobimatsu, S., Weleber, R. G., & International Federation of Clinical Neurophysiology. (2010). International Federation of Clinical Neurophysiology : Recommendations for visual system testing. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(9), 1393-1409.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.010>
- Holopigian, K., Clewner, L., Seiple, W., & Kupersmith, M. J. (1994). The effects of dopamine blockade on the human flash electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 86(1), 1-10.  
<https://doi.org/10.1007/BF01224623>
- Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., & Wong, R. O. L. (2014). Functional architecture of the retina : Development and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 42, 44-84. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.06.003>
- Horiguchi, M., Suzuki, S., Kondo, M., Tanikawa, A., & Miyake, Y. (1998). Effect of glutamate analogues and inhibitory neurotransmitters on the electroretinograms

- elicited by random sequence stimuli in rabbits. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39(11), 2171-2176.
- Horton, H. K., & Silverstein, S. M. (2011). Visual Context Processing Deficits in Schizophrenia: Effects of Deafness and Disorganization. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 716-726. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr055>
- Horton, J. C., & Hoyt, W. F. (1991). The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 109(6), 816-824. <https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080060080030>
- Hosak, L., Sery, O., Sadykov, E., & Studnicka, J. (2018). Retinal abnormalities as a diagnostic or prognostic marker of schizophrenia. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 162(3), 159-164. <https://doi.org/10.5507/bp.2018.035>
- Hou, Y., Xia, H., He, T., Zhang, B., Qiu, G., & Chen, A. (2024). N2 Responses in Youths With Psychosis Risk Syndrome and Their Association With Clinical Outcomes: A Cohort Follow-Up Study Based on the Three-Stimulus Visual Oddball Paradigm. *American Journal of Psychiatry*, appi.ajp.20221013. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20221013>
- Howes, O. D., Bose, S. K., Turkheimer, F., Valli, I., Egerton, A., Valmaggia, L. R., Murray, R. M., & McGuire, P. (2011). Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: A prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *The American Journal of Psychiatry*, 168(12), 1311-1317. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010160>
- Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M.-C., Murray, R. M., Valli, I., Tabraham, P., Bramon-Bosch, E., Valmaggia, L., Johns, L., Broome, M., McGuire, P. K., & Grasby, P. M. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(1), 13-20. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.514>

- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1974). Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 158(3), 267-293. <https://doi.org/10.1002/cne.901580304>
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1977). Ferrier lecture—Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 198(1130), 1-59. <https://doi.org/10.1098/rspb.1977.0085>
- Huber, G., & Gross, G. (1989). The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recenti Progressi in Medicina*, 80(12), 646-652.
- Hugdahl, K., Craven, A. R., Nygård, M., Løberg, E.-M., Berle, J. Ø., Johnsen, E., Kroken, R., Specht, K., Andreassen, O. A., & Erslund, L. (2015). Glutamate as a mediating transmitter for auditory hallucinations in schizophrenia : A (1)H MRS study. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 252-260. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.015>
- Hughes, H. C., Nozawa, G., & Kitterle, F. (1996). Global precedence, spatial frequency channels, and the statistics of natural images. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(3), 197-230. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.3.197>
- Hui, C., Morcillo, C., Russo, D. A., Stochl, J., Shelley, G. F., Painter, M., Jones, P. B., & Perez, J. (2013). Psychiatric morbidity, functioning and quality of life in young people at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 148(1-3), 175-180. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.026>
- Hull, B. M., & Thompson, D. A. (1989). A review of the clinical applications of the pattern electroretinogram. *Ophthalmic & Physiological Optics: The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 9(2), 143-152. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.1989.tb00834.x>

- Humphreys, G. W. (2003). Conscious visual representations built from multiple binding processes : Evidence from neuropsychology. *Progress in Brain Research*, 142, 243-255. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)42017-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)42017-7)
- Humphreys, G. W., Romani, C., Olson, A., Riddoch, M. J., & Duncan, J. (1994). Non-spatial extinction following lesions of the parietal lobe in humans. *Nature*, 372(6504), 357-359. <https://doi.org/10.1038/372357a0>
- Huttenlocher, P. R., & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 387(2), 167-178. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971020\)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z)
- Ishikawa, K. (1968). Studies on the Visual Evoked Responses to Paired Light Flashes in Schizophrenics. *The Kurume Medical Journal*, 15(3), 153-167. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.15.153>
- Jablensky, A., & Sartorius, N. (1988). Is schizophrenia universal? *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 344, 65-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1988.tb09003.x>
- Jacob, M. S., Roach, B. J., Hamilton, H. K., Carrión, R. E., Belger, A., Duncan, E., Johannesen, J., Keshavan, M., Loo, S., Niznikiewicz, M., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Stone, W., Tsuang, M., ... Mathalon, D. H. (2021). Visual cortical plasticity and the risk for psychosis : An interim analysis of the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Research*, 230, 26-37. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.01.028>
- James, A. P., & Dasarathy, B. V. (2014). Medical image fusion : A survey of the state of the art. *Information Fusion*, 19, 4-19. <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2013.12.002>

- Jamison, J. A., Bush, R. A., Lei, B., & Sieving, P. A. (2001). Characterization of the rod photoresponse isolated from the dark-adapted primate ERG. *Visual Neuroscience*, *18*(3), 445-455. <https://doi.org/10.1017/s0952523801183112>
- Jardri, R., Thomas, P., Delmaire, C., Delion, P., & Pins, D. (2013). The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *23*(5), 1108-1117. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs082>
- Jasper, H. H. (1961). The Ten Twenty Electrode System : International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. *American Journal of EEG Technology*, *1*(1), 13-19. <https://doi.org/10.1080/00029238.1961.11080571>
- Javadi, P., Bouskila, J., Bouchard, J.-F., & Ptito, M. (2015). The endocannabinoid system within the dorsal lateral geniculate nucleus of the vervet monkey. *Neuroscience*, *288*, 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.029>
- Javitt, D. C. (2009). When doors of perception close : Bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, *5*, 249-275. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153502>
- Javitt, D. C., & Freedman, R. (2015). Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *172*(1), 17-31. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121691>
- Jeantet, C., Laprevote, V., Schwan, R., Schwitzer, T., Maillard, L., Lighezzolo-Alnot, J., & Caharel, S. (2019). Time course of spatial frequency integration in face perception : An ERP study. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *143*, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.07.001>
- Jeffries, A. M., Killian, N. J., & Pezaris, J. S. (2014). Mapping the primate lateral geniculate nucleus : A review of experiments and methods. *Journal of*

*physiology*, Paris, 108(1), 3-10.  
<https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.10.001>

Jerotic, S., Ignjatovic, Z., Silverstein, S. M., & Maric, N. P. (2020). Structural imaging of the retina in psychosis spectrum disorders : Current status and perspectives. *Current Opinion in Psychiatry*, 33(5), 476-483.  
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000624>

Jerotic, S., Ristic, I., Pejovic, S., Mihaljevic, M., Pavlovic, Z., Britvic, D., Ignjatovic, Z., Silverstein, S. M., & Maric, N. P. (2020). Retinal structural abnormalities in young adults with psychosis spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 98, 109825.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109825>

Jeste, S. S., Frohlich, J., & Loo, S. K. (2015). Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Neurology*, 28(2), 110-116. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000181>

Jia, H., Yang, J., Zhu, H., Liu, J., & Barnaby, N. (2015). Self-face recognition in the ultra-high risk for psychosis population. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(2), 126-132. <https://doi.org/10.1111/eip.12097>

Johnson, S. C., Lowery, N., Kohler, C., & Turetsky, B. I. (2005). Global-local visual processing in schizophrenia : Evidence for an early visual processing deficit. *Biological Psychiatry*, 58(12), 937-946.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.053>

Johnstone, E. C., Crow, T. J., Johnson, A. L., & MacMillan, J. F. (1986). The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. I. Presentation of the illness and problems relating to admission. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 148, 115-120. <https://doi.org/10.1192/bjp.148.2.115>

Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet (London,*

England), 344(8934), 1398-1402. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90569-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90569-x)

Jones, R., & Keck, M. J. (1978). Visual evoked response as a function of grating spatial frequency. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 17(7), 652-659.

Joseph, J., Bae, G., & Silverstein, S. M. (2013). Sex, symptom, and premorbid social functioning associated with perceptual organization dysfunction in schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, 4, 547. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00547>

Jung, T.-P., Makeig, S., Westerfield, M., Townsend, J., Courchesne, E., & Sejnowski, T. J. (2000). Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clinical Neurophysiology*, 111(10), 1745-1758. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00386-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00386-2)

Kammermann, J., Stieglitz, R.-D., & Riecher-Rössler, A. (2009). "Selbstscreen-Prodrom"– Ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Früherkennung von psychischen Erkrankungen und Psychosen. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 77(5), 278-284. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109227>

Kane, J. M., & Correll, C. U. (2010). Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 345-357. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/jkane>

Kantrowitz, J., & Javitt, D. C. (2012). Glutamatergic transmission in schizophrenia: From basic research to clinical practice. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(2), 96-102. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835035b2>

Kaplan, E. (2013). The M, P and K pathways of the Primate Visual System revisited. In *The New Visual Neurosciences*.

Kaplan, E., & Shapley, R. M. (1986). The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proceedings of the National*

*Academy of Sciences of the United States of America*, 83(8), 2755-2757.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.83.8.2755>

Katsanis, J., Iacono, W. G., & Beiser, M. (1996). Visual event-related potentials in first-episode psychotic patients and their relatives. *Psychophysiology*, 33(3), 207-217. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb00418.x>

Kauffmann, L., Ramanoël, S., & Peyrin, C. (2014). The neural bases of spatial frequency processing during scene perception. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8, 37. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00037>

Kaufman, D., & Celesia, G. G. (1985). Simultaneous recording of pattern electroretinogram and visual evoked responses in neuro-ophthalmologic disorders. *Neurology*, 35(5), 644-651. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.5.644>

Keane, B. P., Cruz, L. N., Paterno, D., & Silverstein, S. M. (2018). Self-Reported Visual Perceptual Abnormalities Are Strongly Associated with Core Clinical Features in Psychotic Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00069>

Kebir, O., Chaumette, B., Rivollier, F., Miozzo, F., Lemieux Perreault, L. P., Barhdadi, A., Provost, S., Plaze, M., Bourgin, J., ICAAR team, Gaillard, R., Mezger, V., Dubé, M.-P., & Krebs, M.-O. (2017). Methylomic changes during conversion to psychosis. *Molecular Psychiatry*, 22(4), 512-518. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.53>

Kempton, M. J., Bonoldi, I., Valmaggia, L., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2015). Speed of Psychosis Progression in People at Ultra-High Clinical Risk: A Complementary Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 622-623. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0094>

Kempton, M. J., & McGuire, P. (2015). How can neuroimaging facilitate the diagnosis and stratification of patients with psychosis? *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of*



Kéri, S., Antal, A., Szekeres, G., Benedek, G., & Janka, Z. (2002). Spatiotemporal visual processing in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 190-196. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.190>

Kéri, S., & Benedek, G. (2007). Visual contrast sensitivity alterations in inferred magnocellular pathways and anomalous perceptual experiences in people at high-risk for psychosis. *Visual Neuroscience*, 24(2), 183-189. <https://doi.org/10.1017/S0952523807070253>

Kéri, S., Kelemen, O., Janka, Z., & Benedek, G. (2005). Visual-perceptual dysfunctions are possible endophenotypes of schizophrenia: Evidence from the psychophysical investigation of magnocellular and parvocellular pathways. *Neuropsychology*, 19(5), 649-656. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.5.649>

Kéri, S., Kiss, I., Kelemen, O., Benedek, G., & Janka, Z. (2005). Anomalous visual experiences, negative symptoms, perceptual organization and the magnocellular pathway in schizophrenia: A shared construct? *Psychological Medicine*, 35(10), 1445-1455. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005398>

Keselman, H. J., & Rogan, J. C. (1980). Repeated measures F tests and psychophysiological research: Controlling the number of false positives. *Psychophysiology*, 17(5), 499-503. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1980.tb00190.x>

Keshavan, M. S., & Diwadkar, V. A. (2012). Schizophrenia as a developmental brain disorder. In *Clinical neuropsychological foundations of schizophrenia* (p. 27-53). Psychology Press.

Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Montrose, D. M., Rajarethinam, R., & Sweeney, J. A. (2005). Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review

- and update. *Schizophrenia Research*, 79(1), 45-57.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.004>
- Khalil, M. A., Saleh, A. A., Gohar, S. M., Khalil, D. H., & Said, M. (2017). Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 218, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.055>
- Khosravani, N., & Goodarzi, M. A. (2013). Patients with schizophrenia show deficits on spatial frequency doubling. *Vision Research*, 93, 49-53.  
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2013.10.007>
- Kidogami, Y., Yoneda, H., Asaba, H., & Sakai, T. (1991). P300 in first degree relatives of schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 6(1), 9-13.  
[https://doi.org/10.1016/0920-9964\(91\)90015-j](https://doi.org/10.1016/0920-9964(91)90015-j)
- Killackey, E., & Yung, A. R. (2007). Effectiveness of early intervention in psychosis. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(2), 121-125.  
<https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328017f67d>
- Kim, D., Wylie, G., Pasternak, R., Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2006). Magnocellular contributions to impaired motion processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.008>
- Kim, D.-W., Shim, M., Song, M. J., Im, C.-H., & Lee, S.-H. (2015). Early visual processing deficits in patients with schizophrenia during spatial frequency-dependent facial affect processing. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 314-321. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.020>
- Kim, H. S., Shin, N. Y., Jang, J. H., Kim, E., Shim, G., Park, H. Y., Hong, K. S., & Kwon, J. S. (2011). Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high risk. *Schizophrenia Research*, 130(1-3), 170-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.023>

- Kim, J., Norton, D., McBain, R., Ongur, D., & Chen, Y. (2013). Deficient biological motion perception in schizophrenia : Results from a motion noise paradigm. *Frontiers in Psychology, 4*, 391. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00391>
- Kim, J. T., Yun, C. M., Kim, S.-W., Oh, J., & Huh, K. (2016). The Effects of Alcohol on Visual Evoked Potential and Multifocal Electroretinography. *Journal of Korean Medical Science, 31*(5), 783-789. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.5.783>
- Kim, J.-I., & Kang, B.-H. (2019). Decreased retinal thickness in patients with Alzheimer's disease is correlated with disease severity. *PLoS One, 14*(11), e0224180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224180>
- Kinderman, P., & Bentall, R. P. (1997). Causal attributions in paranoia and depression : Internal, personal, and situational attributions for negative events. *Journal of Abnormal Psychology, 106*(2), 341-345. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.106.2.341>
- Kirby, E., Bandelow, S., & Hogervorst, E. (2010). Visual impairment in Alzheimer's disease : A critical review. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 21*(1), 15-34. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-080785>
- Kiss, I., Fábrián, A., Benedek, G., & Kéri, S. (2010). When doors of perception open : Visual contrast sensitivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 119*(3), 586-593. <https://doi.org/10.1037/a0019610>
- Klosterkötter, J., Ebel, H., Schultze-Lutter, F., & Steinmeyer, E. M. (1996). Diagnostic validity of basic symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 246*(3), 147-154. <https://doi.org/10.1007/BF02189116>
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry, 58*(2), 158-164. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.158>

- Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F., & Ruhrmann, S. (2008). Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258 Suppl 2, 74-84. <https://doi.org/10.1007/s00406-008-2010-5>
- Knable, M. B., Heinz, A., Raedler, T., & Weinberger, D. R. (1997). Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Research*, 75(2), 91-101. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(97\)00023-1](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(97)00023-1)
- Knebel, J.-F., Javitt, D. C., & Murray, M. M. (2011). Impaired early visual response modulations to spatial information in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, 193(3), 168-176. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.02.006>
- Koch, G., Ribolsi, M., Mori, F., Sacchetti, L., Codecà, C., Rubino, I. A., Siracusano, A., Bernardi, G., & Centonze, D. (2008). Connectivity between posterior parietal cortex and ipsilateral motor cortex is altered in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(9), 815-819. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.026>
- Koehler, K., & Sauer, H. (1984). Huber's basic symptoms: Another approach to negative psychopathology in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 25, 174-182. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(84\)90006-3](https://doi.org/10.1016/0010-440X(84)90006-3)
- Kolb, H., Fernandez, E., & Nelson, R. (Éds.). (1995). *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. University of Utah Health Sciences Center. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11530/>
- Kolb, H., Linberg, K. A., & Fisher, S. K. (1992). Neurons of the human retina: A Golgi study. *The Journal of Comparative Neurology*, 318(2), 147-187. <https://doi.org/10.1002/cne.903180204>
- Koropouli, E., Melanitis, N., Dimitriou, V. I., Grigoriou, A., Karavasilis, E., Nikita, K. S., Tzavellas, E., & Paparrigopoulos, T. (2020). New-Onset Psychosis Associated With a Lesion Localized in the Rostral Tectum: Insights Into Pathway-Specific

- Connectivity Disrupted in Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(5), 1296-1305.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa018>
- Koychev, I., El-Deredy, W., Haenschel, C., & Deakin, J. F. W. (2010). Visual information processing deficits as biomarkers of vulnerability to schizophrenia : An event-related potential study in schizotypy. *Neuropsychologia*, 48(7), 2205-2214.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.014>
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Chicago Medical Book Co.
- Krasodomska, K., Lubiński, W., Potemkowski, A., & Honczarenko, K. (2010). Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 121(2), 111-121. <https://doi.org/10.1007/s10633-010-9238-x>
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(4), 217-230.  
<https://doi.org/10.1038/nrn3008>
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (2013). The ventral visual pathway : An expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(1), 26-49.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.011>
- Krebs, M. O., Morvan, Y., Jay, T., Gaillard, R., & Kebir, O. (2014). Psychotomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 ( CNR1 ) variants in healthy students. *Molecular Psychiatry*, 19(4), Article 4.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2013.188>
- Krebs, M.-O. (2011). Nonspecific symptoms in the psychotic transition. *L'Encephale*, 37(4 Suppl 4), H10-14. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(11\)70027-6](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(11)70027-6)
- Krebs, M.-O. (2018). Détection et intervention précoce : Un nouveau paradigme. *ANNALES MEDICO PSYCHOLOGIQUES*, 176(1), 65-69.

- Krebs, M.-O., & CPNLF. (2015). *Signes précoces de schizophrénie*. Dunod.
- Krebs, M.-O., Magaud, E., Willard, D., Elkhazen, C., Chauchot, F., Gut, A., Morvan, Y., Bourdel, M.-C., & Kazes, M. (2014). Assessment of mental states at risk of psychotic transition: Validation of the French version of the CAARMS. *L'Encephale*, 40(6), 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.12.003>
- Krebs, M.-O., & Mouchet, S. (2007). Neurological soft signs and schizophrenia: A review of current knowledge. *Revue Neurologique*, 163(12), 1157-1168. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(07\)78400-X](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(07)78400-X)
- Kucharska, K., Mortimer, A., Tylec, A., & Czernikiewicz, A. (2012). Social Cognition and Visual Perception in Schizophrenia Inpatients Treated with First-and Second-Generation Antipsychotic Drugs. *Clinical schizophrenia & related psychoses*, 6, 14-20. <https://doi.org/10.3371/CSRP.6.1.2>
- Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., Goff, D., West, W. C., Williams, S. C. R., van der Kouwe, A. J. W., Salat, D. H., Dale, A. M., & Fischl, B. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(9), 878-888. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.878>
- Kurita, A., Murakami, M., Takagi, S., Matsushima, M., & Suzuki, M. (2010). Visual hallucinations and altered visual information processing in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(2), 167-171. <https://doi.org/10.1002/mds.22919>
- Kveraga, K., Boshyan, J., & Bar, M. (2007). Magnocellular Projections as the Trigger of Top-Down Facilitation in Recognition. *Journal of Neuroscience*, 27(48), 13232-13240. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3481-07.2007>
- Kwon, Y. H., Nelson, S. B., Toth, L. J., & Sur, M. (1992). Effect of stimulus contrast and size on NMDA receptor activity in cat lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 68(1), 182-196. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.1.182>

- Lahat, D., Adali, T., & Jutten, C. (2015). Multimodal Data Fusion : An Overview of Methods, Challenges, and Prospects. *Proceedings of the IEEE*, 103(9), 1449-1477. <https://doi.org/10.1109/JPROC.2015.2460697>
- Lalanne, L., Ferrand-Devouge, E., Kirchherr, S., Rauch, L., Koning, E., Speeg, C., Laprevote, V., & Giersch, A. (2017). Impaired contrast sensitivity at low spatial frequency in cannabis users with early onset. *European Neuropsychopharmacology*, 27(12), 1289-1297. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.09.006>
- Lalor, E. C., De Sanctis, P., Krakowski, M. I., & Foxe, J. J. (2012). Visual sensory processing deficits in schizophrenia : Is there anything to the magnocellular account? *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 246-252. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.022>
- Lamme, V. A., & Roelfsema, P. R. (2000). The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. *Trends in Neurosciences*, 23(11), 571-579. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01657-x](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01657-x)
- Landau, S. G., Buchsbaum, M. S., Carpenter, W., Strauss, J., & Sacks, M. (1975). Schizophrenia and stimulus intensity control. *Archives of General Psychiatry*, 32(10), 1239-1245. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760280037003>
- Landgraf, S., & Osterheider, M. (2013). "To see or not to see : That is the question." The "Protection-Against-Schizophrenia" (PaSZ) model: evidence from congenital blindness and visuo-cognitive aberrations. *Frontiers in Psychology*, 4, 352. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00352>
- Lång, U., Ramsay, H., Yates, K., Veijola, J., Gyllenberg, D., Clarke, M. C., Leacy, F. P., Gissler, M., & Kelleher, I. (2022). Potential for prediction of psychosis and bipolar disorder in Child and Adolescent Mental Health Services : A longitudinal register study of all people born in Finland in 1987. *World Psychiatry*, 21(3), 436-443. <https://doi.org/10.1002/wps.21009>

- Langdon, R., Ward, P. B., & Coltheart, M. (2010). Reasoning anomalies associated with delusions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 321-330. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn069>
- Laprevote, V., Heitz, U., Di Patrizio, P., Studerus, E., Ligier, F., Schwitzer, T., Schwan, R., & Riecher-Rössler, A. (2016). Why and how to treat psychosis earlier? *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 45(11), 992-1000. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.011>
- Laprevote, V., Schwitzer, T., Giersch, A., & Schwan, R. (2015). Flash electroretinogram and addictive disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 56, 264. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.04.005>
- Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T., & Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis : A systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 555-561. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.5>
- Larsen, K. M., Dzafic, I., Siebner, H. R., & Garrido, M. I. (2019). Alteration of functional brain architecture in 22q11.2 deletion syndrome—Insights into susceptibility for psychosis. *NeuroImage*, 190, 154-171. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.001>
- Laruelle, M. (2014). Schizophrenia : From dopaminergic to glutamatergic interventions. *Current Opinion in Pharmacology*, 14, 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.01.001>
- Laton, J., Van Schependom, J., Gielen, J., Decoster, J., Moons, T., De Keyser, J., De Hert, M., & Nagels, G. (2014). Single-subject classification of schizophrenia patients based on a combination of oddball and mismatch evoked potential paradigms. *Journal of the Neurological Sciences*, 347(1-2), 262-267. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.10.015>
- Lavoie, J., Maziade, M., & Hébert, M. (2014). The brain through the retina : The flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Progress in*



*Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 48, 129-134.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.020>

Le Galudec, M., Stephan, F., Mascret, R., Bourgin, J., & Walter, M. (2011). Early diagnosis in schizophrenia : A mission for the general practitioners? *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 40(1 Pt 1), 3-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.09.015>

Lecardeur, L., Meunier-Cussac, S., & Dollfus, S. (2013). Cognitive deficits in first episode psychosis patients and people at risk for psychosis : From diagnosis to treatment. *L'Encephale*, 39 Suppl 1, S64-71.  
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.10.011>

Lee, C.-T., Hsiao, C.-Y., Lee, J.-F., Chen, Y.-C., Nfor, O. N., Huang, J.-Y., Wang, L., Ho, C.-C., & Liaw, Y.-P. (2018). *Relationship between Schizophrenia and Low-Income Based on Age and Sex : Results from a Nation-wide Population-Based Longitudinal Study*. 8(3), 1000-1006.  
<https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000426>

Lee, H. S., & Kim, J. S. (2022). Implication of Electrophysiological Biomarkers in Psychosis : Focusing on Diagnosis and Treatment Response. *Journal of Personalized Medicine*, 12(1), 31. <https://doi.org/10.3390/jpm12010031>

Lee, J. J., Shin, N.-Y., Lee, Y., Lee, S.-K., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2016). Optic nerve integrity as a visuospatial cognitive predictor in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 31, 41-45.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.06.020>

Lee, J., Reavis, E. A., Engel, S. A., Altshuler, L. L., Cohen, M. S., Glahn, D. C., Nuechterlein, K. H., Wynn, J. K., & Green, M. F. (2019). fMRI evidence of aberrant neural adaptation for objects in schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapping*, 40(5), 1608-1617. <https://doi.org/10.1002/hbm.24472>

- Lee, J.-Y., Ahn, J., Oh, S., Shin, J. Y., Kim, Y. K., Nam, H., & Jeon, B. (2020). Retina thickness as a marker of neurodegeneration in prodromal lewy body disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(2), 349-354. <https://doi.org/10.1002/mds.27914>
- Lee, J.-Y., Kim, J. M., Ahn, J., Kim, H.-J., Jeon, B. S., & Kim, T. W. (2014). Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(1), 61-67. <https://doi.org/10.1002/mds.25543>
- Lee, J.-Y., Yoon, E. J., Lee, W. W., Kim, Y. K., Lee, J.-Y., & Jeon, B. (2016). Lateral geniculate atrophy in Parkinson's with visual hallucination : A trans-synaptic degeneration? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 31(4), 547-554. <https://doi.org/10.1002/mds.26533>
- Lee, S. Y., Bang, M., Kim, K. R., Lee, M. K., Park, J. Y., Song, Y. Y., Kang, J. I., Lee, E., & An, S. K. (2015). Impaired facial emotion recognition in individuals at ultra-high risk for psychosis and with first-episode schizophrenia, and their associations with neurocognitive deficits and self-reported schizotypy. *Schizophrenia Research*, 165(1), 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.03.026>
- Lee, S. Y., Namkoong, K., Cho, H. H., Song, D.-H., & An, S. K. (2010). Reduced visual P300 amplitudes in individuals at ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 486(3), 156-160. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.09.035>
- Léger, S. (2013, juillet 23). *Apprécier les qualités organoleptiques des aliments* [Text]. CCDMD. <https://www.ccdmd.qc.ca/catalogue/apprecier-les-qualites-organoleptiques-des-aliments>
- Lemey, C. (2018). Etats cliniques à haut risque de psychose : Dépistage et évaluation clinique. *French Journal of Psychiatry*, 1, S59. [https://doi.org/10.1016/S2590-2415\(19\)30145-X](https://doi.org/10.1016/S2590-2415(19)30145-X)

- Lencer, R., Trillenber-Krecker, K., Schwinger, E., & Arolt, V. (2003). Schizophrenia spectrum disorders and eye tracking dysfunction in singleton and multiplex schizophrenia families. *Schizophrenia Research*, 60(1), 33-45. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00165-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00165-2)
- Lepock, J. R., Mizrahi, R., Korostil, M., Bagby, R. M., Pang, E. W., & Kiang, M. (2018). Event-Related Potentials in the Clinical High-Risk (CHR) State for Psychosis : A Systematic Review. *Clinical EEG and Neuroscience*, 49(4), 215-225. <https://doi.org/10.1177/1550059418755212>
- Leruez, S., Annweiler, C., Etcharry-Bouyx, F., Verny, C., Beauchet, O., & Milea, D. (2012). Les troubles visuels au cours de la maladie d'Alzheimer. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 35(4), 308-311. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2011.11.003>
- Levit, R. A., Sutton, S., & Zubin, J. (1973). Evoked potential correlates of information processing in psychiatric patients. *Psychological Medicine*, 3(4), 487-494. <https://doi.org/10.1017/S0033291700054295>
- Li, B., Barnes, G. E., & Holt, W. F. (2005). The decline of the photopic negative response (PhNR) in the rat after optic nerve transection. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 111(1), 23-31. <https://doi.org/10.1007/s10633-005-2629-8>
- Lieberman, J. A., Small, S. A., & Girgis, R. R. (2019). Early Detection and Preventive Intervention in Schizophrenia : From Fantasy to Reality. *The American Journal of Psychiatry*, 176(10), 794-810. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19080865>
- Lin, A., Wood, S. J., Nelson, B., Brewer, W. J., Spiliotacopoulos, D., Bruxner, A., Broussard, C., Pantelis, C., & Yung, A. R. (2011). Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 132(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.014>

- Lin, A., Yung, A. R., Nelson, B., Brewer, W. J., Riley, R., Simmons, M., Pantelis, C., & Wood, S. J. (2013). Neurocognitive predictors of transition to psychosis: Medium- to long-term findings from a sample at ultra-high risk for psychosis. *Psychological Medicine*, 43(11), 2349-2360. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000123>
- Liu, J., Harris, A., & Kanwisher, N. (2002). Stages of processing in face perception: An MEG study. *Nature Neuroscience*, 5(9), 910-916. <https://doi.org/10.1038/nn909>
- Liu, Z., Tam, W.-C. C., Xue, Z., Yao, S., & Wu, D. (2004). Positive and negative symptom profile schizophrenia and abnormalities in the P300 component of the event-related potential: A longitudinal controlled study. *Psychiatry Research*, 132(2), 131-139. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.03.003>
- Livingstone, M., & Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: Anatomy, physiology, and perception. *Science*, 240(4853), 740-749. <https://doi.org/10.1126/science.3283936>
- Lizano, P., Bannai, D., Lutz, O., Kim, L. A., Miller, J., & Keshavan, M. (2020). A Meta-analysis of Retinal Cytoarchitectural Abnormalities in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 46(1), 43-53. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz029>
- Loebel, A. D., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D. I., Geisler, S. H., & Szymanski, S. R. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 149(9), 1183-1188. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.9.1183>
- London, A., Benhar, I., & Schwartz, M. (2013). The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nature Reviews. Neurology*, 9(1), 44-53. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.227>
- López-de-Eguileta, A., Lage, C., López-García, S., Pozueta, A., García-Martínez, M., Kazimierczak, M., Bravo, M., de Arcocha-Torres, M., Banzo, I., Jimenez-Bonilla,

- J., Cerveró, A., Goikoetxea, A., Rodríguez-Rodríguez, E., Sánchez-Juan, P., & Casado, A. (2020). Evaluation of choroidal thickness in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *PloS One*, *15*(9), e0239484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239484>
- Lopez-Gordo, M. A., Padilla, P., & Pelayo Valle, F. (2016). A proposal for bio-synchronized transmission of EEG/ERP data. *EURASIP Journal on Wireless Communications and Networking*, *2016*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s13638-016-0550-3>
- Luck, S. J., & Kappenman, E. S. (2011). *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. Oxford University Press.
- Luck, S. J., Mathalon, D. H., O'Donnell, B. F., Hämäläinen, M. S., Spencer, K. M., Javitt, D. C., & Uhlhaas, P. J. (2011). A roadmap for the development and validation of event-related potential biomarkers in schizophrenia research. *Biological Psychiatry*, *70*(1), 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.021>
- Luján, M. Á., Sotos, J. M., Aranda, A. T., & Borja, A. L. (2022). EEG Based Schizophrenia and Bipolar Disorder Classification by Means of Deep Learning Methods. *Journal of Biomedical Engineering and Biosciences (JBEB)*, *9*(1), 01-05.
- Lundqvist, T. (2005). Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *81*(2), 319-330. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.02.017>
- Lv, H., Wang, Z., Tong, E., Williams, L. M., Zaharchuk, G., Zeineh, M., Goldstein-Piekarski, A. N., Ball, T. M., Liao, C., & Wintermark, M. (2018). Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5527>

- Lysaker, P. H., Erickson, M. A., Buck, B., Buck, K. D., Olesek, K., Grant, M. L. A., Salvatore, G., Popolo, R., & Dimaggio, G. (2011). Metacognition and social function in schizophrenia : Associations over a period of five months. *Cognitive Neuropsychiatry*, 16(3), 241-255.  
<https://doi.org/10.1080/13546805.2010.530470>
- Mackintosh, A. J., Borgwardt, S., Studerus, E., Riecher-Rössler, A., de Bock, R., & Andreou, C. (2020). EEG Microstate Differences in Medicated vs. Medication-Naïve First-Episode Psychosis Patients. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 600606.  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.600606>
- Mam-Lam-Fook, C., Danset-Alexandre, C., Pedron, L., Amado, I., Gaillard, R., & Krebs, M.-O. (2017). Neuropsychology of subjects with ultra-high risk (UHR) of psychosis : A critical analysis of the literature. *L'Encephale*, 43(3), 241-253.  
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.02.001>
- Mandal, M. K., Pandey, R., & Prasad, A. B. (1998). Facial expressions of emotions and schizophrenia : A review. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 399-412.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033335>
- Manjur, S. M., Hossain, M.-B., Constable, P. A., Thompson, D. A., Marmolejo-Ramos, F., Lee, I. O., Skuse, D. H., & Posada-Quintero, H. F. (2022). Detecting Autism Spectrum Disorder Using Spectral Analysis of Electroretinogram and Machine Learning : Preliminary results. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2022*, 3435-3438.  
<https://doi.org/10.1109/EMBC48229.2022.9871173>
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1262-1269.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>

- Marin, I., & Kipnis, J. (2013). Learning and memory ... And the immune system. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 20(10), 601-606. <https://doi.org/10.1101/lm.028357.112>
- Marmor, M. F., Hock, P., Schechter, G., Pfefferbaum, A., Berger, P. A., & Maurice, R. (1988). Oscillatory potentials as a marker for dopaminergic disease. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 69(3), 255-261. <https://doi.org/10.1007/BF00154406>
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients : A systematic review. *Archives of General Psychiatry*, 62(9), 975-983. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.975>
- Martínez, A., Gaspar, P. A., Hillyard, S. A., Andersen, S. K., Lopez-Calderon, J., Corcoran, C. M., & Javitt, D. C. (2018). Impaired Motion Processing in Schizophrenia and the Attenuated Psychosis Syndrome : Etiological and Clinical Implications. *The American Journal of Psychiatry*, 175(12), 1243-1254. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18010072>
- Martínez, A., Hillyard, S. A., Bickel, S., Dias, E. C., Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2012). Consequences of magnocellular dysfunction on processing attended information in schizophrenia. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 22(6), 1282-1293. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr195>
- Martínez, A., Hillyard, S. A., Dias, E. C., Hagler, D. J., Butler, P. D., Guilfoyle, D. N., Jalbrzikowski, M., Silipo, G., & Javitt, D. C. (2008). Magnocellular Pathway Impairment in Schizophrenia : Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience*, 28(30), 7492-7500. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1852-08.2008>
- Martínez, A., Revheim, N., Butler, P. D., Guilfoyle, D. N., Dias, E. C., & Javitt, D. C. (2012). Impaired magnocellular/dorsal stream activation predicts impaired

- reading ability in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 2, 8-16.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.09.006>
- Martínez, A., Revheim, N., Butler, P. D., Guilfoyle, D. N., Dias, E. C., & Javitt, D. C. (2013). Impaired magnocellular/dorsal stream activation predicts impaired reading ability in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 2, 8-16.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.09.006>
- Martins-de-Souza, D. (2012). Proteomics tackling schizophrenia as a pathway disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 38(6), 1107-1108.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs094>
- Masland, R. H. (2012). The Neuronal Organization of the Retina. *Neuron*, 76(2), 266-280. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.002>
- Masson, E. (2014, novembre 8). *Impaired retinal processing in regular cannabis users : Potential benefit of electroretinogram as a biomark*. EM-Consulte.  
<https://www.em-consulte.com/article/936669/article/impaired-retinal-processing-in-regular-cannabis-us>
- Matías-Guiu, J. A., Cabrera-Martín, M. N., Valles-Salgado, M., Pérez-Pérez, A., Rognoni, T., Moreno-Ramos, T., Carreras, J. L., & Matías-Guiu, J. (2017). Neural Basis of Cognitive Assessment in Alzheimer Disease, Amnesic Mild Cognitive Impairment, and Subjective Memory Complaints. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 25(7), 730-740. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.02.002>
- Maunsell, J. H., Nealey, T. A., & DePriest, D. D. (1990). Magnocellular and parvocellular contributions to responses in the middle temporal visual area (MT) of the macaque monkey. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 10(10), 3323-3334.



- Maurage, C.-A., Ruchoux, M.-M., de Vos, R., Surguchov, A., & Destee, A. (2003). Retinal involvement in dementia with Lewy bodies : A clue to hallucinations? *Annals of Neurology*, *54*(4), 542-547. <https://doi.org/10.1002/ana.10730>
- Mayer-Gross, W. (1932). *Die Schizophrenie. (Handbuch der Geisteskrankheiten; Band 9, Spezieller Teil V) par Wilmanns, Karl (Hg.: Oswald Bumke): (1932) | Antiquariat Smock*. <https://www.abebooks.fr/edition-originale/Schizophrenie-Handbuch-Geisteskrankheiten-Band-Spezieller-Teil/31406101641/bd>
- Mayer-Gross, W., Slater, E., & Roth, M. (1960). *Clinical psychiatry, 2nd ed.* Williams and Wilkins.
- Mazer, J. A., Vinje, W. E., McDermott, J., Schiller, P. H., & Gallant, J. L. (2002). Spatial frequency and orientation tuning dynamics in area V1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(3), 1645-1650. <https://doi.org/10.1073/pnas.022638499>
- Maziade, M., Bureau, A., Jomphe, V., & Gagné, A. M. (2022). Retinal function and preclinical risk traits in children and adolescents at genetic risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *112*, 110432. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110432>
- Maziade, M., Paccalet, T., Gagné, A.-M., Gilbert, E., Lussier, D., Hébert, M., Jomphe, V., & Gingras, N. (2018). 7.2 ELECTRORETINOGRAPHIC ANOMALIES SEEN IN PATIENTS AFFECTED BY SCHIZOPHRENIA OR BIPOLAR DISORDER ARE DETECTABLE EARLY IN CHILDREN BORN TO AN AFFECTED PARENT: IMPLICATIONS FOR THE STAGING OF RISK STATUS IN CHILDHOOD-ADOLESCENCE. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(suppl\_1), S11. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby014.024>
- Maziade, M., & Silverstein, S. M. (2020). The place of the retina in psychiatry : Uniting neurobiological and neurodevelopmental research with clinical research in psychiatric disorders. *Schizophrenia Research*, *219*, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.028>

- McCarthy, R., & Warrington, E. K. (1990). The dissolution of semantics. *Nature*, 343(6259), 599. <https://doi.org/10.1038/343599a0>
- McClure, M. M., Romero, M. J., Bowie, C. R., Reichenberg, A., Harvey, P. D., & Siever, L. J. (2007). Visual-spatial learning and memory in schizotypal personality disorder: Continued evidence for the importance of working memory in the schizophrenia spectrum. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 22(1), 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.11.004>
- McCulloch, D. L., Kondo, M., Hamilton, R., Lachapelle, P., Messias, A. M. V., Robson, A. G., & Ueno, S. (2019). ISCEV extended protocol for the stimulus-response series for light-adapted full-field ERG. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 138(3), 205-215. <https://doi.org/10.1007/s10633-019-09685-8>
- McCulloch, D. L., Marmor, M. F., Brigell, M. G., Hamilton, R., Holder, G. E., Tzekov, R., & Bach, M. (2015). ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Documenta Ophthalmologica*, 130(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
- McDaid, D., Park, A.-L., Lemmi, V., Adelaja, B., & Knapp, M. (2016). *Growth in the use of early intervention for psychosis services: An opportunity to promote recovery amid concerns on health care sustainability*. <https://core.ac.uk/display/35438509>
- McGlashan, T. H. (1999). Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: Marker or determinant of course? *Biological Psychiatry*, 46(7), 899-907. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00084-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00084-0)
- McGorry, P. D. (2002). Early psychosis reform: Too fast or too slow? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(4), 249-251. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.2e010.x>

- McGorry, P. D. (2015). Early intervention in psychosis : Obvious, effective, overdue. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 203(5), 310-318. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000284>
- McGorry, P. D., Killackey, E., & Yung, A. (2008). Early intervention in psychosis : Concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 7(3), 148-156. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00182.x>
- McGorry, P. D., Nelson, B., Goldstone, S., & Yung, A. R. (2010). Clinical staging : A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 55(8), 486-497. <https://doi.org/10.1177/070674371005500803>
- McGorry, P., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S., & Jackson, H. (1996). EPPIC : An evolving system of early detection and OPTIMAL management. *Schizophrenia bulletin*, 22, 305-326. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.305>
- McGorry, P., Keshavan, M., Goldstone, S., Amminger, P., Allott, K., Berk, M., Lavoie, S., Pantelis, C., Yung, A., Wood, S., & Hickie, I. (2014). Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(3), 211-223. <https://doi.org/10.1002/wps.20144>
- McGorry, P., Yung, A., & Phillips, L. (2003). The « Close-in » or Ultra High-Risk Model : A Safe and Effective Strategy for Research and Clinical Intervention in Prepsychotic Mental Disorder. *Schizophrenia bulletin*, 29, 771-790. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007046>
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia : The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, 2(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-13>

- McGuire, P., Sato, J. R., Mechelli, A., Jackowski, A., Bressan, R. A., & Zugman, A. (2015). Can neuroimaging be used to predict the onset of psychosis? *The Lancet. Psychiatry*, 2(12), 1117-1122. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00308-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00308-9)
- McHugh, M. J., McGorry, P. D., Yung, A. R., Lin, A., Wood, S. J., Hartmann, J. A., & Nelson, B. (2017). Cannabis-induced attenuated psychotic symptoms: Implications for prognosis in young people at ultra-high risk for psychosis. *Psychological Medicine*, 47(4), 616-626. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002671>
- McLaren, J., Swift, W., Dillon, P., & Allsop, S. (2008). Cannabis potency and contamination: A review of the literature. *Addiction (Abingdon, England)*, 103(7), 1100-1109. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02230.x>
- McLean, B. F., Mattiske, J. K., & Balzan, R. P. (2017). Association of the Jumping to Conclusions and Evidence Integration Biases With Delusions in Psychosis: A Detailed Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), 344-354. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw056>
- McLoughlin, G., Makeig, S., & Tsuang, M. T. (2014). In search of biomarkers in psychiatry: EEG-based measures of brain function. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 165B(2), 111-121. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32208>
- Mechelli, A., Riecher-Rössler, A., Meisenzahl, E. M., Tognin, S., Wood, S. J., Borgwardt, S. J., Koutsouleris, N., Yung, A. R., Stone, J. M., Phillips, L. J., McGorry, P. D., Valli, I., Velakoulis, D., Woolley, J., Pantelis, C., & McGuire, P. (2011). Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: A multicenter study. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 489-495. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.42>

- Mechri, A., Slama, H., Bourdel, M.-C., Chebel, S., Mandhouj, O., Krebs, M.-O., & Gaha, L. (2008). Signes neurologiques mineurs chez les patients schizophrènes et leurs apparentés non malades. *L'Encéphale*, *34*, 483-489. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.08.009>
- Meehl, P. E. (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist*, *17*(12), 827-838. <https://doi.org/10.1037/h0041029>
- Mehraban, A., Samimi, S. M., Entezari, M., Seifi, M. H., Nazari, M., & Yaseri, M. (2016). Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, *254*(2), 365-371. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-2981-7>
- Melicher, T., Horacek, J., Hlinka, J., Spaniel, F., Tintera, J., Ibrahim, I., Mikolas, P., Novak, T., Mohr, P., & Hoschl, C. (2015). White matter changes in first episode psychosis and their relation to the size of sample studied: A DTI study. *Schizophrenia Research*, *162*(1-3), 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.029>
- Melle, I., Larsen, T. K., Haahr, U., Friis, S., Johannessen, J. O., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Rund, B. R., Vaglum, P., & McGlashan, T. (2004). Reducing the Duration of Untreated First-Episode Psychosis: Effects on Clinical Presentation. *Archives of General Psychiatry*, *61*(2), 143-150. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.2.143>
- Meng, H., Schimmelmann, B. G., Koch, E., Bailey, B., Parzer, P., Günter, M., Mohler, B., Kunz, N., Schulte-Markwort, M., Felder, W., Zollinger, R., Bürgin, D., & Resch, F. (2009). Basic symptoms in the general population and in psychotic and non-psychotic psychiatric adolescents. *Schizophrenia Research*, *111*(1-3), 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.001>
- Meppelink, A. M., de Jong, B. M., Renken, R., Leenders, K. L., Cornelissen, F. W., & van Laar, T. (2009). Impaired visual processing preceding image recognition in

- Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 11), 2980-2993. <https://doi.org/10.1093/brain/awp223>
- Meppelink, A. M., Koerts, J., Borg, M., Leenders, K. L., & van Laar, T. (2008). Visual object recognition and attention in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(13), 1906-1912. <https://doi.org/10.1002/mds.22270>
- Meredith, J. T., & Celesia, G. G. (1982). Pattern-reversal visual evoked potentials and retinal eccentricity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 53(3), 243-253. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(82\)90082-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(82)90082-7)
- Merigan, W. H., & Maunsell, J. H. R. (1993). How Parallel are the Primate Visual Pathways? *Annual Review of Neuroscience*, 16(1), 369-402. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.16.030193.002101>
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia : A meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315-336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>
- Metzler, S., Dvorsky, D., Wyss, C., Nordt, C., Walitza, S., Heekeren, K., Rössler, W., & Theodoridou, A. (2016). Neurocognition in help-seeking individuals at risk for psychosis : Prediction of outcome after 24 months. *Psychiatry Research*, 246, 188-194. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.08.065>
- Meyer-Lindenberg, A. (2010). From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 194-202. <https://doi.org/10.1038/nature09569>
- Mikanmaa, E., Grent-'t-Jong, T., Hua, L., Recasens, M., Thune, H., & Uhlhaas, P. J. (2019). Towards a neurodynamical understanding of the prodrome in schizophrenia. *NeuroImage*, 190, 144-153. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.026>

- Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D. R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M.-O., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Meyer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., ... Weinberger, D. (2016). Altering the course of schizophrenia : Progress and perspectives. *Nature Reviews. Drug Discovery*, *15*(7), 485-515. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
- Millar, J. K., Wilson-Annan, J. C., Anderson, S., Christie, S., Taylor, M. S., Semple, C. A., Devon, R. S., St Clair, D. M., Muir, W. J., Blackwood, D. H., & Porteous, D. J. (2000). Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, *9*(9), 1415-1423. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.9.1415>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia : Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, *70*(7), 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Cannon, T., Ventura, J., McFarlane, W., Perkins, D. O., Pearlson, G. D., & Woods, S. W. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms : Predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, *29*(4), 703-715. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007040>
- Milner, A. D., & Goodale, M. A. (2008). Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*, *46*(3), 774-785. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.005>
- Mishara, A. L. (2010). Klaus Conrad (1905–1961) : Delusional Mood, Psychosis, and Beginning Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(1), 9-13. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp144>

- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision : Two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6, 414-417. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90190-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90190-X)
- Mittal, V. A., Gupta, T., Keane, B. P., & Silverstein, S. M. (2015). Visual context processing dysfunctions in youth at high risk for psychosis : Resistance to the Ebbinghaus illusion and its symptom and social and role functioning correlates. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(4), 953-960. <https://doi.org/10.1037/abn0000082>
- Miyata, M., Kakeda, S., Yoneda, T., Ide, S., Okada, K., Adachi, H., & Korogi, Y. (2022). Optic radiation atrophy in Lewy body disease with visual hallucination on phase difference enhanced magnetic resonance images. *Scientific Reports*, 12, 18556. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21847-4>
- Moghaddam, B. (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*, 40(5), 881-884. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00757-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00757-8)
- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From revolution to evolution : The glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(1), 4-15. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>
- Moghimi, P., Torres Jimenez, N., McLoon, L. K., Netoff, T. I., Lee, M. S., MacDonald, A., & Miller, R. F. (2020). Electoretinographic evidence of retinal ganglion cell-dependent function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 219, 34-46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.09.005>
- Mollon, J., & Reichenberg, A. (2018). Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychological Medicine*, 48(3), 392-403. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001970>



- Molnár, Z., & Belgard, T. G. (2012). Transcriptional profiling of layers of the primate cerebral cortex. *Neuron*, 73(6), 1053-1055. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.007>
- Monnet-Tschudi, F., Hazekamp, A., Perret, N., Zurich, M.-G., Mangin, P., Giroud, C., & Honegger, P. (2008). Delta-9-tetrahydrocannabinol accumulation, metabolism and cell-type-specific adverse effects in aggregating brain cell cultures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 228(1), 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.11.007>
- Montag, C., Neuhaus, K., Lehmann, A., Krüger, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A., & Gallinat, J. (2012). Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(3), 217-226. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0250-2>
- Montero, V. M., & Zempel, J. (1986). The proportion and size of GABA-immunoreactive neurons in the magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus of the rhesus monkey. *Experimental Brain Research*, 62(1), 215-223. <https://doi.org/10.1007/BF00237420>
- Moore, T. H. M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R. E., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes : A systematic review. *Lancet (London, England)*, 370(9584), 319-328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3)
- Moreau de Tours, J.-J. (1804-1884). (1845). *Du hachisch et de l'aliénation mentale : Études psychologiques / par J. Moreau (de Tours),...* <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k768978>
- Morey, R. A., Inan, S., Mitchell, T. V., Perkins, D. O., Lieberman, J. A., & Belger, A. (2005). Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Archives of General Psychiatry*, 62(3), 254-262. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.254>

- Moskowitz, A., & Heim, G. (2011). Eugen Bleuler's Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A Centenary Appreciation and Reconsideration. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 471-479. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr016>
- Moulard, M., Cosker, E., Angioi-Duprez, K., Laprévotte, V., Schwan, R., & Schwitzer, T. (2022). Retinal markers of therapeutic responses in major depressive disorder : Effects of antidepressants on retinal function. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.022>
- Mukundan, C. R. (1986). Middle latency components of evoked potential responses in schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 21(11), 1097-1100. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(86\)90295-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(86)90295-7)
- Müller, P. L., Treis, T., Odainic, A., Pfau, M., Herrmann, P., Tufail, A., & Holz, F. G. (2020). Prediction of Function in ABCA4-Related Retinopathy Using Ensemble Machine Learning. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2428. <https://doi.org/10.3390/jcm9082428>
- Murray, R. M., Quigley, H., Quattrone, D., Englund, A., & Di Forti, M. (2016). Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids : Increasing risk for psychosis. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 15(3), 195-204. <https://doi.org/10.1002/wps.20341>
- Musselwhite, M. J., & Jeffreys, D. A. (1985). The influence of spatial frequency on the reaction times and evoked potentials recorded to grating pattern stimuli. *Vision Research*, 25(11), 1545-1555. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(85\)90125-7](https://doi.org/10.1016/0042-6989(85)90125-7)
- Myran, D. T., Harrison, L. D., Pugliese, M., Solmi, M., Anderson, K. K., Fiedorowicz, J. G., Perlman, C. M., Webber, C., Finkelstein, Y., & Tanuseputro, P. (2023). Transition to Schizophrenia Spectrum Disorder Following Emergency Department Visits Due to Substance Use With and Without Psychosis. *JAMA Psychiatry*, 80(11), 1169-1174. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.3582>

- Narr, K. L., Toga, A. W., Szeszko, P., Thompson, P. M., Woods, R. P., Robinson, D., Sevy, S., Wang, Y., Schrock, K., & Bilder, R. M. (2005). Cortical Thinning in Cingulate and Occipital Cortices in First Episode Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *58*(1), 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.043>
- Nasrallah, H., Tandon, R., & Keshavan, M. (2011). Beyond the facts in schizophrenia : Closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *20*(4), 317-327. <https://doi.org/10.1017/s204579601100062x>
- Nassi, J. J., & Callaway, E. M. (2009). Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(5), 360-372. <https://doi.org/10.1038/nrn2619>
- Nelson, B., Yuen, H. P., Wood, S. J., Lin, A., Spiliotacopoulos, D., Bruxner, A., Broussard, C., Simmons, M., Foley, D. L., Brewer, W. J., Francey, S. M., Amminger, G. P., Thompson, A., McGorry, P. D., & Yung, A. R. (2013). Long-term follow-up of a group at ultra high risk (« prodromal ») for psychosis : The PACE 400 study. *JAMA Psychiatry*, *70*(8), 793-802. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1270>
- Nelson, H. E., & O'Connell, A. (1978). Dementia : The estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *14*(2), 234-244. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(78\)80049-5](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(78)80049-5)
- Neuhaus, A. H., Popescu, F. C., Grozea, C., Hahn, E., Hahn, C., Opgen-Rhein, C., Urbanek, C., & Dettling, M. (2011). Single-subject classification of schizophrenia by event-related potentials during selective attention. *NeuroImage*, *55*(2), 514-521. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.038>
- Ngoo, Q. Z., Wan Hitam, W. H., & Ab Razak, A. (2019). Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, Electroretinogram and Visual Evoked Potential in

- Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Ophthalmology*, 2019, 6248185.  
<https://doi.org/10.1155/2019/6248185>
- Nguyen, D., Nguyen, H., Ong, H., Le, H., Ha, H., Duc, N. T., & Ngo, H. T. (2022). Ensemble learning using traditional machine learning and deep neural network for diagnosis of Alzheimer's disease. *IBRO Neuroscience Reports*, 13, 255-263.  
<https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.08.010>
- NICE Guidance. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: Prevention and management*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555203/>
- Nicholl, D., Akhras, K. S., Diels, J., & Schadrack, J. (2010). Burden of schizophrenia in recently diagnosed patients: Healthcare utilisation and cost perspective. *Current Medical Research and Opinion*, 26(4), 943-955.  
<https://doi.org/10.1185/03007991003658956>
- Nieman, D., Becker, H., van de Fliert, R., Plat, N., Bour, L., Koelman, H., Klaassen, M., Dingemans, P., Niessen, M., & Linszen, D. (2007). Antisaccade task performance in patients at ultra high risk for developing psychosis. *Schizophrenia Research*, 95(1-3), 54-60.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.06.022>
- Nieman, D. H., & McGorry, P. D. (2015). Detection and treatment of at-risk mental state for developing a first psychosis : Making up the balance. *The Lancet. Psychiatry*, 2(9), 825-834. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00221-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00221-7)
- Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Tuulio-Henriksson, A., & Lönqvist, J. K. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia : Evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 239-258.  
[https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00234-7](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00234-7)
- Nightingale, S., Mitchell, K. W., & Howe, J. W. (1986). Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subjects.

- Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 49(11), 1280-1287.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.49.11.1280>
- Nirody, J. A. (2014). Development of spatial coarse-to-fine processing in the visual pathway. *Journal of Computational Neuroscience*, 36(3), 401-414.  
<https://doi.org/10.1007/s10827-013-0480-6>
- Norman, R. M. G. (2014). Are the Effects of Duration of Untreated Psychosis Socially Mediated? *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 59(10), 518-522.
- Norman, R. M., & Malla, A. K. (2001). Duration of untreated psychosis: A critical examination of the concept and its importance. *Psychological Medicine*, 31(3), 381-400. <https://doi.org/10.1017/s0033291701003488>
- Nowak, L. G., Munk, M. H. J., Girard, P., & Bullier, J. (1995). Visual latencies in areas V1 and V2 of the macaque monkey. *Visual Neuroscience*, 12(2), 371-384.  
<https://doi.org/10.1017/S095252380000804X>
- Obayashi, C., Nakashima, T., Onitsuka, T., Maekawa, T., Hirano, Y., Hirano, S., Oribe, N., Kaneko, K., Kanba, S., & Tobimatsu, S. (2009). Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 120(8), 1525-1533.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.06.016>
- Ochi, H. (1996). A visual evoked potential study of atypical endogenous psychoses. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*, 63(1), 39-47.  
<https://doi.org/10.1272/jnms1923.63.39>
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis : A comprehensive literature review. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, 916198.  
<https://doi.org/10.1155/2012/916198>

- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Mizota, A., Tormene, A. P., & International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. (2016). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 133(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10633-016-9553-y>
- O'Donnell, B. F., Potts, G. F., Nestor, P. G., Stylianopoulos, K. C., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2002). Spatial frequency discrimination in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(4), 620-625. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.111.4.620>
- Oertel, V., Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V. G., Haenschel, C., Maurer, K., & Linden, D. E. J. (2007). Visual hallucinations in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research*, 156(3), 269-273. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.09.004>
- Ohiorhenuan, I. E., Mechler, F., Purpura, K. P., Schmid, A. M., Hu, Q., & Victor, J. D. (2014). Cannabinoid Neuromodulation in the Adult Early Visual Cortex. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087362>
- Oker, A., Del Goleto, S., Vignes, A., Passerieux, C., Roux, P., & Gouet, E.-B. (2019). Schizophrenia patients are impaired in recognition task but more for intentionality than physical causality. *Consciousness and Cognition*, 67, 98-107. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2018.11.007>
- Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A. M., Wood, S. J., Bullmore, E., & Lawrie, S. M. (2011). Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biological Psychiatry*, 70(1), 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.032>
- Oribe, N., Hirano, Y., Del Re, E., Mesholam-Gately, R. I., Woodberry, K. A., Ueno, T., Kanba, S., Onitsuka, T., Shenton, M. E., Spencer, K. M., & Niznikiewicz, M. A. (2020). Longitudinal evaluation of visual P300 amplitude in clinical high-risk

- subjects: An event-related potential study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 74(10), 527-534. <https://doi.org/10.1111/pcn.13083>
- Oribe, N., Hirano, Y., Kanba, S., del Re, E. C., Seidman, L. J., Mesholam-Gately, R., Spencer, K. M., McCarley, R. W., & Niznikiewicz, M. A. (2013). Early and late stages of visual processing in individuals in prodromal state and first episode schizophrenia: An ERP study. *Schizophrenia Research*, 146(1-3), 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.015>
- Osborne, K. J., Kraus, B., Curran, T., Earls, H., & Mittal, V. A. (2021). An Event-Related Potential Investigation of Early Visual Processing Deficits During Face Perception in Youth at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, sbab068. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab068>
- Osborne, N. N. (1981). Noradrenaline, a transmitter candidate in the retina. *Journal of Neurochemistry*, 36(1), 17-27. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1981.tb02372.x>
- Osmond, H. (1957). A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 66(3), 418-434. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x>
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1988). The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): Recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacology Bulletin*, 24(1), 97-99.
- Oxley, T., Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., de Castella, A., Daskalakis, Z. J., & Kulkarni, J. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation reveals abnormal plastic response to premotor cortex stimulation in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 56(9), 628-633. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.023>
- Paccalet, T., Gilbert, E., Berthelot, N., Marquet, P., Jomphe, V., Lussier, D., Bouchard, R.-H., Cliche, D., Gingras, N., & Maziade, M. (2016). Liability indicators aggregate many years before transition to illness in offspring descending from

- kindreds affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 175(1-3), 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.038>
- Palmer, S. (1999). *Vision Science : From Photons to Phenomenology* (Vol. 1).
- Pan, J., Zhou, Y., Xiang, Y., & Yu, J. (2018). Retinal nerve fiber layer thickness changes in Schizophrenia : A meta-analysis of case-control studies. *Psychiatry Research*, 270, 786-791. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.075>
- Pan, Y., Yao, J., & Wang, B. (2014). Association of dopamine D1 receptor gene polymorphism with schizophrenia : A meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1133-1139. <https://doi.org/10.2147/NDT.S63776>
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., Yung, A. R., Bullmore, E. T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P., & McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet (London, England)*, 361(9354), 281-288. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12323-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12323-9)
- Parisi, V., Restuccia, R., Fattapposta, F., Mina, C., Bucci, M. G., & Pierelli, F. (2001). Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(10), 1860-1867. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(01\)00620-4](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00620-4)
- Parker, D. M., Lishman, J. R., & Hughes, J. (1997). Evidence for the view that temporospatial integration in vision is temporally anisotropic. *Perception*, 26(9), 1169-1180. <https://doi.org/10.1068/p261169>
- Pasternak, O., Westin, C.-F., Bouix, S., Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Woo, T.-U. W., Petryshen, T. L., Mesholam-Gately, R. I., McCarley, R. W., Kikinis, R., Shenton, M. E., & Kubicki, M. (2012). Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset. *The Journal of*



- Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(48), 17365-17372. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2904-12.2012>
- Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(12), 947-957. <https://doi.org/10.1038/nrn2513>
- Pavlova, M., Birbaumer, N., & Sokolov, A. (2006). Attentional modulation of cortical neuromagnetic gamma response to biological movement. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 16(3), 321-327. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi108>
- Pearl, J. R., Heath, L. M., Bergey, D. E., Kelly, J. P., Smith, C., Laurino, M. Y., Weiss, A., Price, N. D., LaSpada, A., Bird, T. D., & Jayadev, S. (2017). Enhanced retinal responses in Huntington's disease patients. *Journal of Huntington's Disease*, 6(3), 237-247. <https://doi.org/10.3233/JHD-170255>
- Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry*, 58(11), 1039-1046. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.11.1039>
- Penttilä, M., Jääskeläinen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 205(2), 88-94. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.127753>
- Peppe, A., Stanzione, P., Pierelli, F., Stefano, E., Rizzo, P. A., Tagliati, M., & Morocutti, C. (1992). Low contrast stimuli enhance PERG sensitivity to the visual dysfunction in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(6), 453-457. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90051-i](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90051-i)

- Peredo, P., Am, G., E, G., M, H., M, M., & C, M. (2020, septembre). *Electroretinography may reveal cognitive impairment among a cohort of subjects at risk of a major psychiatric disorder*. *Psychiatry Research*; *Psychiatry Res.* <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113227>
- Peredo, R., Hébert, M., & Mérette, C. (2022). Developing a clinical decision tool based on electroretinogram to monitor the risk of severe mental illness. *BMC Psychiatry*, *22*(1), 718. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04375-3>
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J. A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia : A critical review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(10), 1785-1804. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1785>
- Perlini, C., Bellani, M., & Brambilla, P. (2012). Structural imaging techniques in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *126*(4), 235-242. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01868.x>
- Petzold, A., de Boer, J. F., Schippling, S., Vermersch, P., Kardon, R., Green, A., Calabresi, P. A., & Polman, C. (2010). Optical coherence tomography in multiple sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, *9*(9), 921-932. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70168-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70168-X)
- Peyrin, C., Chokron, S., Guyader, N., Gout, O., Moret, J., & Marendaz, C. (2006). Neural correlates of spatial frequency processing : A neuropsychological approach. *Brain Research*, *1073-1074*, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.051>
- Pogarell, O., Koch, W., Karch, S., Dehning, S., Müller, N., Tatsch, K., Poepperl, G., & Möller, H.-J. (2012). Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry*, *45 Suppl 1*, S36-41. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306313>

- Pokorny, V. J., Espensen-Sturges, T. D., Burton, P. C., Sponheim, S. R., & Olman, C. A. (2020). Aberrant Cortical Connectivity During Ambiguous Object Recognition Is Associated With Schizophrenia. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.09.018>
- Polli, L., Schwan, R., Albuissou, E., Malbos, L., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., & Schwitzer, T. (2020). Oscillatory potentials abnormalities in regular cannabis users: Amacrine cells dysfunction as a marker of central dopaminergic modulation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110083. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110083>
- Popova, E., & Kuppenova, P. (2013). Effects of dopamine receptor blockade on the intensity-response function of ERG b- and d-waves in dark adapted eyes. *Vision Research*, 88, 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2013.06.004>
- Porcelli, S., Bianchini, O., De Girolamo, G., Aguglia, E., Crea, L., & Serretti, A. (2016). Clinical factors related to schizophrenia relapse. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 20(2), 54-69. <https://doi.org/10.3109/13651501.2016.1149195>
- Porciatti, V., Alesci, R., Bagnoli, P., Signorini, G., & Raffaelli, A. (1989). Serotonin depletion modifies the pigeon electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 72(1), 93-100. <https://doi.org/10.1007/BF00155218>
- Postmes, L., Sno, H. N., Goedhart, S., van der Stel, J., Heering, H. D., & de Haan, L. (2014). Schizophrenia as a self-disorder due to perceptual incoherence. *Schizophrenia Research*, 152(1), 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.027>
- Pourtois, G., Dan, E. S., Grandjean, D., Sander, D., & Vuilleumier, P. (2005). Enhanced extrastriate visual response to bandpass spatial frequency filtered fearful faces: Time course and topographic evoked-potentials mapping. *Human Brain Mapping*, 26(1), 65-79. <https://doi.org/10.1002/hbm.20130>

- Prencipe, M., Perossini, T., Brancoli, G., & Perossini, M. (2020). The photopic negative response (PhNR): Measurement approaches and utility in glaucoma. *International Ophthalmology*, 40(12), 3565-3576. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01515-0>
- Pritchard, W., Sokhadze, E., & Houlihan, M. (2003). *Review Effects of nicotine and smoking on event-related potentials : A review.*
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., Mooney, R. D., Platt, M. L., White, L. E., Coquery, J.-M., Gailly, P., & Tajeddine, N. (2019). *Neurosciences.*
- Qian, H., & Ripps, H. (2001). The GABAC receptors of retinal neurons. *Progress in Brain Research*, 131, 295-308. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(01\)31024-5](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(01)31024-5)
- Ramsay, I. S. (2019). An Activation Likelihood Estimate Meta-analysis of Thalamocortical Dysconnectivity in Psychosis. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4(10), 859-869. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.04.007>
- Rapoport, J., Giedd, J., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: Update 2012. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1228-1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Rappaport, M., Hopkins, H. K., Hall, K., Belleza, T., & Hall, R. A. (1975). Schizophrenia and Evoked Potentials: Maximum Amplitude, Frequency of Peaks, Variability, and Phenothiazine Effects. *Psychophysiology*, 12(2), 196-207. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1975.tb01276.x>
- Rapport, L. J., Millis, S. R., & Bonello, P. J. (1998). Validation of the Warrington theory of visual processing and the Visual Object and Space Perception Battery. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 211-220. <https://doi.org/10.1076/jcen.20.2.211.1169>

- Raymond, S., Martin, M., Netillard, C., Mejat-Alder, E., Woronoff-Lemsi, M. C., & Tissot, E. (2009). Schizophrénie : Évaluation du coût de la prise en charge. *Journal d'économie médicale*, Volume 27(7), 421-433.
- Realmuto, G., Purple, R., Knobloch, W., & Ritvo, E. (1989). Electroretinograms (ERGs) in four autistic probands and six first-degree relatives. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 34(5), 435-439. <https://doi.org/10.1177/070674378903400513>
- Reavis, E. A., Lee, J., Wynn, J. K., Engel, S. A., Jimenez, A. M., & Green, M. F. (2017). Cortical Thickness of Functionally Defined Visual Areas in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 27(5), 2984-2993. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw151>
- Reeves, R. R., Struve, F. A., & Patrick, G. (2001). Does EEG predict response to valproate versus lithium in patients with mania? *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 13(2), 69-73. <https://doi.org/10.1023/a:1016611506740>
- Register-Brown, K., & Hong, L. E. (2014). Reliability and validity of methods for measuring the duration of untreated psychosis : A quantitative review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 160(1-3), 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.025>
- Remington, L. A. (2012). *Clinical anatomy and physiology of the visual system*. Elsevier/Butterworth-Heinemann. <http://site.ebrary.com/id/10500645>
- Remy, I., Bernardin, F., Ligier, F., Krieg, J., Maillard, L., Schwan, R., Schwitzer, T., & Laprévotte, V. (2023). Association between retinal and cortical visual electrophysiological impairments in schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 48(3), E171-E178. <https://doi.org/10.1503/jpn.220224>
- Remy, I., Schwitzer, T., Albuissou, É., Schwan, R., Krieg, J., Bernardin, F., Ligier, F., Lalanne, L., Maillard, L., & Laprevote, V. (2022). Impaired P100 among regular

cannabis users in response to magnocellular biased visual stimuli. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 113, 110437. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110437>

Remy, I., Tursini, K., Le Cam, S., Louis-Dorr, V., Malka-Mahieu, H., Schwan, R., Gross, G., Laprévotte, V., & Schwitzer, T. (2023). Subsequent and simultaneous electrophysiological investigation of the retina and the visual cortex in neurodegenerative and psychiatric diseases: What are the forecasts for the medicine of tomorrow? *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1167654. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1167654>

Renard, J., Vitalis, T., Rame, M., Krebs, M.-O., Lenkei, Z., Le Pen, G., & Jay, T. M. (2016). Chronic cannabinoid exposure during adolescence leads to long-term structural and functional changes in the prefrontal cortex. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 26(1), 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.11.005>

Resende, A. F., Sanvicente, C. T., Eshraghi, H., Garcia, A., Pickel, K., Zhang, Q., Waisbourd, M., & Jay Katz, L. (2019). Test-retest repeatability of the pattern electroretinogram and flicker electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 139(3), 185-195. <https://doi.org/10.1007/s10633-019-09707-5>

Revheim, N., Butler, P. D., Schechter, I., Jalbrzikowski, M., Silipo, G., & Javitt, D. C. (2006). Reading impairment and visual processing deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 238-245. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.022>

Ribolsi, M., Mori, F., Magni, V., Codecà, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Rubino, I. A., Siracusano, A., Bernardi, G., Centonze, D., & Koch, G. (2011). Impaired inter-hemispheric facilitatory connectivity in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 122(3), 512-517. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.08.013>

- Riecher-Rössler, A., Gschwandtner, U., Borgwardt, S., Aston, J., Pflüger, M., & Rössler, W. (2006). Early detection and treatment of schizophrenia : How early? *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 429, 73-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00722.x>
- Riecher-Rössler, A., Pflueger, M. O., Aston, J., Borgwardt, S. J., Brewer, W. J., Gschwandtner, U., & Stieglitz, R.-D. (2009). Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis: A 7-year follow-up. *Biological Psychiatry*, 66(11), 1023-1030. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.020>
- Riecher-Rössler, A., & Studerus, E. (2017). Prediction of conversion to psychosis in individuals with an at-risk mental state : A brief update on recent developments. *Current Opinion in Psychiatry*, 30(3), 209-219. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000320>
- Rigaudière, F. (2010). V-5 : Les POTENTIELS ÉVOQUÉS VISUELS corticaux (PEV). In F. Rigaudière, *OEIL ET PHYSIOLOGIE DE LA VISION*. Rigaudière(Florence). <https://doi.org/10.4267/oeiletphysiologiedelavision.120>
- Rigaudière, F., & Le Gargasson, J.-F. (2007). Explorations électrophysiologiques sensorielles : Électrorétinogramme, électro-oculogramme, potentiels évoqués visuels. *EMC - Ophtalmologie*, 4(1), 1-23. [https://doi.org/10.1016/S0246-0343\(07\)44448-3](https://doi.org/10.1016/S0246-0343(07)44448-3)
- Rigucci, S., Santi, G., Corigliano, V., Imola, A., Rossi-Espagnet, C., Mancinelli, I., De Pisa, E., Manfredi, G., Bozzao, A., Carducci, F., Girardi, P., & Comparelli, A. (2016). White matter microstructure in ultra-high risk and first episode schizophrenia : A prospective study. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 247, 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.11.003>
- Rivollier, F., Lotersztajn, L., Chaumette, B., Krebs, M.-O., & Kebir, O. (2014). Epigenetics of schizophrenia: A review. *L'Encephale*, 40(5), 380-386. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.06.005>

- Robson, A. G., Nilsson, J., Li, S., Jalali, S., Fulton, A. B., Tormene, A. P., Holder, G. E., & Brodie, S. E. (2018). ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 136(1), 1-26. <https://doi.org/10.1007/s10633-017-9621-y>
- Rodriguez-Jimenez, R., Blázquez, E., Lobo, A., & Santos, J. L. (2018). Usefulness of Optical Coherence Tomography Measures as Biomarkers in Schizophrenia. *Journal of Neurology & Neuromedicine*, 3(4). <https://www.jneurology.com/articles/usefulness-of-optical-coherence-tomography-measures-as-biomarkers-in-schizophrenia.html>
- Romm, K. L., Melle, I., Thoresen, C., Andreassen, O. A., & Rossberg, J. I. (2012). Severe social anxiety in early psychosis is associated with poor premorbid functioning, depression, and reduced quality of life. *Comprehensive Psychiatry*, 53(5), 434-440. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.06.002>
- Rossion, B., & Caharel, S. (2011). ERP evidence for the speed of face categorization in the human brain : Disentangling the contribution of low-level visual cues from face perception. *Vision Research*, 51(12), 1297-1311. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.04.003>
- Roussel, M., & Godefroy, O. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Evaluation en pratique clinique—GREFEX, Olivier Godefroy*. <https://www.decitre.fr/livres/fonctions-executives-et-pathologies-neurologiques-et-psychiatriques-9782353270378.html>
- Roy, A., Roy, M., & Smelson, D. A. (1998). Risperidone, ERG, and Cocaine Craving. *The American Journal on Addictions*, 7(1), 90-90. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.1998.tb00473.x>
- Roy, M., Roy, A., Williams, J., Weinberger, L., & Smelson, D. (1997). Reduced blue cone electroretinogram in cocaine-withdrawn patients. *Archives of General Psychiatry*, 54(2), 153-156. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830140065011>



- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., & Klosterkötter, J. (2003). Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, *36 Suppl 3*, S162-167. <https://doi.org/10.1055/s-2003-45125>
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K. R., Heinimaa, M., Linszen, D., Dingemans, P., Birchwood, M., Patterson, P., Juckel, G., Heinz, A., Morrison, A., Lewis, S., von Reventlow, H. G., & Klosterkötter, J. (2010). Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: Results from the prospective European prediction of psychosis study. *Archives of General Psychiatry*, *67*(3), 241-251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.206>
- Rutigliano, G., Valmaggia, L., Landi, P., Frascarelli, M., Cappucciati, M., Sear, V., Rocchetti, M., De Micheli, A., Jones, C., Palombini, E., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2016). Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *Journal of Affective Disorders*, *203*, 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.053>
- Saavedra, C., & Bougrain, L. (2012, octobre 10). *Processing Stages of Visual Stimuli and Event-Related Potentials*. The NeuroComp/KEOpS'12 workshop. <https://hal.inria.fr/hal-00756795>
- Saini, S. M., Mancuso, S. G., Mostaid, M. S., Liu, C., Pantelis, C., Everall, I. P., & Bousman, C. A. (2017). Meta-analysis supports GWAS-implicated link between GRM3 and schizophrenia risk. *Translational Psychiatry*, *7*(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.172>
- Saletu, B., Saletu, M., Itil, T. M., & Simeon, J. (1975). Brain Function Analysis in Childhood Psychosis: Evoked Responses. *Clinical Electroencephalography*, *6*(2), 44-53. <https://doi.org/10.1177/155005947500600201>

- Samani, N. N., Proudlock, F. A., Siram, V., Suraweera, C., Hutchinson, C., Nelson, C. P., Al-Uzri, M., & Gottlob, I. (2018). Retinal Layer Abnormalities as Biomarkers of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 44(4), 876-885. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx130>
- Samoto, D., Tanikawa, A., Suzuki, K., Tanaka, H., Mizuguchi, T., Shimada, Y., & Horiguchi, M. (2021). The effect of age on full-field electroretinograms recorded with skin electrodes. *Fujita Medical Journal*, 7(4), 117-121. <https://doi.org/10.20407/fmj.2020-006>
- Sánchez-Blázquez, P., Rodríguez-Muñoz, M., & Garzón, J. (2014). The cannabinoid receptor 1 associates with NMDA receptors to produce glutamatergic hypofunction: Implications in psychosis and schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00169>
- Santos Febles, E., Ontivero Ortega, M., Valdés Sosa, M., & Sahli, H. (2022). Machine Learning Techniques for the Diagnosis of Schizophrenia Based on Event-Related Potentials. *Frontiers in Neuroinformatics*, 16. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2022.893788>
- Saszik, S., & DeVries, S. H. (2012). A Mammalian Retinal Bipolar Cell Uses Both Graded Changes in Membrane Voltage and All-or-Nothing Na Spikes to Encode Light. *Journal of Neuroscience*, 32(1), 297-307.
- Sato, T., Yoneyama, T., Kim, H. K., & Suzuki, T. A. (1987). Effect of dopamine and haloperidol on the c-wave and light peak of light-induced retinal responses in chick eye. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 65(1), 87-95. <https://doi.org/10.1007/BF00162724>
- Sawada, K., Kanehara, A., Sakakibara, E., Eguchi, S., Tada, M., Satomura, Y., Suga, M., Koike, S., & Kasai, K. (2017). Identifying neurocognitive markers for outcome prediction of global functioning in individuals with first-episode and ultra-high-risk for psychosis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(5), 318-327. <https://doi.org/10.1111/pcn.12522>

- Sayers, J. (2001). The world health report 2001 — Mental health : New understanding, new hope. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(11), 1085.
- Schechter, G., Hock, P., Rodgers, K., Pfefferbaum, A., Marmor, M. F., & Berger, P. A. (1987). Electroretinographic assessment in schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 40, 746-751.
- Schechter, I., Butler, P. D., Silipo, G., Zemon, V., & Javitt, D. C. (2003). Magnocellular and parvocellular contributions to backward masking dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 64(2-3), 91-101. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(03\)00008-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(03)00008-2)
- Schechter, I., Butler, P. D., Zemon, V. M., Revheim, N., Saperstein, A. M., Jalbrzikowski, M., Pasternak, R., Silipo, G., & Javitt, D. C. (2005). Impairments in generation of early-stage transient visual evoked potentials to magno- and parvocellular-selective stimuli in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(9), 2204-2215. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.06.013>
- Schiller, P. H., & Malpeli, J. G. (1978). Functional specificity of lateral geniculate nucleus laminae of the rhesus monkey. *Journal of Neurophysiology*, 41(3), 788-797. <https://doi.org/10.1152/jn.1978.41.3.788>
- Schimmelmann, B. G., Huber, C. G., Lambert, M., Cotton, S., McGorry, P. D., & Conus, P. (2008). Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *Journal of Psychiatric Research*, 42(12), 982-990. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.12.001>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>

- Schmidt, S. J., Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., Riecher-Rössler, A., van der Gaag, M., Meneghelli, A., Nordentoft, M., Marshall, M., Morrison, A., Raballo, A., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2015). EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 30(3), 388-404. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.013>
- Schmolesky, M. T., Wang, Y., Hanes, D. P., Thompson, K. G., Leutgeb, S., Schall, J. D., & Leventhal, A. G. (1998). Signal timing across the macaque visual system. *Journal of Neurophysiology*, 79(6), 3272-3278. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.6.3272>
- Schneider, F., Gur, R. C., Koch, K., Backes, V., Amunts, K., Shah, N. J., Bilker, W., Gur, R. E., & Habel, U. (2006). Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 163(3), 442-447. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.442>
- Schönfeldt-Lecuona, C., Kregel, T., Schmidt, A., Kassubek, J., Dreyhaupt, J., Freudenmann, R. W., Connemann, B. J., Gahr, M., & Pinkhardt, E. H. (2020). Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophrenia Research*, 219, 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.022>
- Schönfeldt-Lecuona, C., Schmidt, A., Pinkhardt, E. H., Lauda, F., Connemann, B. J., Freudenmann, R. W., & Gahr, M. (2014). Optical Coherence Tomography (OCT)—A new diagnostic tool in psychiatry? *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 82(10), 566-571. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385024>
- Schrimpf, L. A., Aggarwal, A., & Lauriello, J. (2018). Psychosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY), 845-860. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000602>
- Schubert, E. W., Henriksson, K. M., & McNeil, T. F. (2005). A prospective study of offspring of women with psychosis : Visual dysfunction in early childhood

predicts schizophrenia-spectrum disorders in adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(5), 385-393. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00584.x>

Schultz, C. C., Wagner, G., Koch, K., Gaser, C., Roebel, M., Schachtzabel, C., Nenadic, I., Reichenbach, J. R., Sauer, H., & Schlösser, R. G. M. (2013). The visual cortex in schizophrenia: Alterations of gyrification rather than cortical thickness—a combined cortical shape analysis. *Brain Structure and Function*, 218(1), 51-58. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0374-1>

Schultze-Lutter, F. (2007). *Schizophrenia proneness instrument, adult version (SPI-A)*. G. Fioriti.

Schultze-Lutter, F. (2009). Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: The basic symptom concept. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 5-8. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn139>

Schultze-Lutter, F., Addington, J., Ruhrmann, S., & Klosterkötter, J. (avec Schultze-Lutter, F., Addington, J., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., & Gilberto Corbellini). (2011). Outil d'évaluation du risque schizophrénique, Version Adulte (OERS-A). In Gilberto Corbellini (Éd.), *Schultze-Lutter, F.; Addington, J.; Ruhrmann, S.; Klosterkötter, J (2011). Outil d'évaluation du risque schizophrénique, Version Adulte (OERS-A)*. Rome : Giovanni Fioriti Editore S.r.l. Giovanni Fioriti Editore S.r.l. <https://boris.unibe.ch/5861/>

Schultze-Lutter, F., Debbané, M., Theodoridou, A., Wood, S. J., Raballo, A., Michel, C., Schmidt, S. J., Kindler, J., Ruhrmann, S., & Uhlhaas, P. J. (2016). Revisiting the Basic Symptom Concept: Toward Translating Risk Symptoms for Psychosis into Neurobiological Targets. *Frontiers in Psychiatry*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2016.00009>

Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S. J., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., Riecher-Rössler, A., van der Gaag, M., Nordentoft, M., Raballo, A., Meneghelli, A., Marshall, M., Morrison, A., Ruhrmann, S., &

- Klosterkötter, J. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 30(3), 405-416. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Berning, J., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2010). Basic Symptoms and Ultrahigh Risk Criteria : Symptom Development in the Initial Prodromal State. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 182-191. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn072>
- Schwarz, E., Izmailov, R., Spain, M., Barnes, A., Mapes, J. P., Guest, P. C., Rahmoune, H., Pietsch, S., Leweke, F. M., Rothermundt, M., Steiner, J., Koethe, D., Kranaster, L., Ohrmann, P., Suslow, T., Levin, Y., Bogerts, B., van Beveren, N. J., McAllister, G., ... Bahn, S. (2010). Validation of a blood-based laboratory test to aid in the confirmation of a diagnosis of schizophrenia. *Biomarker Insights*, 5, 39-47. <https://doi.org/10.4137/bmi.s4877>
- Schwarzer, J. M., Meyhoefer, I., Antonucci, L. A., Kambeitz-Ilankovic, L., Surmann, M., Bienek, O., Romer, G., Dannlowski, U., Hahn, T., Korda, A., Dwyer, D. B., Ruef, A., Haas, S. S., Rosen, M., Lichtenstein, T., Ruhrmann, S., Kambeitz, J., Salokangas, R. K. R., Pantelis, C., ... PRONIA Consortium. (2022). The impact of visual dysfunctions in recent-onset psychosis and clinical high-risk state for psychosis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01385-3>
- Schwarzkopf, S. B., Chapman, R. M., Jimenez, M., Treglia, L., Kane, C. F., Lamberti, J. S., & Nasrallah, H. A. (1988). Familial and sporadic schizophrenia : Visual evoked potential differences. *Biological Psychiatry*, 24, 828-833. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90261-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90261-2)
- Schwitzer, T., Henrion, M.-L., Sarre, D., Albuissou, E., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Lalanne, L., Schwan, R., & Laprevote, V. (2019). Spatial localization of retinal anomalies in regular cannabis users: The relevance of the multifocal

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.013>

Schwitzer, T., Ingster-Moati, I., Angioi, K., Giersch, A., Schwan, R., & Laprevote, V. (2014). Impaired retinal processing in regular cannabis users : Potential benefit of electroretinogram as a biomark. *European Psychiatry*, 29(8, Supplement), 529-530. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.385>

Schwitzer, T., Lavoie, J., Giersch, A., Schwan, R., & Laprevote, V. (2015). The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research : A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 70, 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.09.003>

Schwitzer, T., Le Cam, S., Cosker, E., Vinsard, H., Leguay, A., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., Ranta, R., Schwan, R., & Dorr, V. L. (2022). Retinal electroretinogram features can detect depression state and treatment response in adults : A machine learning approach. *Journal of Affective Disorders*, 306, 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.025>

Schwitzer, T., Leboyer, M., Laprévotte, V., Louis Dorr, V., & Schwan, R. (2022). Using retinal electrophysiology toward precision psychiatry. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 65(1), e9. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.3>

Schwitzer, T., Leboyer, M., & Schwan, R. (2022). Retinal electrophysiological markers for precision medicine in psychiatry. *L'Encephale*, S0013-7006(22)00171-3. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2022.08.009>

Schwitzer, T., Robert, M. P., Giersch, A., Angioi-Duprez, K., Ingster-Moati, I., Pon-Monnier, A., Schwan, R., & Laprevote, V. (2016). Transient Retinal Dysfunctions after Acute Cannabis Use. *European Addiction Research*, 22(6), 287-291. <https://doi.org/10.1159/000446823>

- Schwitzer, T., Schwan, R., Albuisson, E., Bugin, C., Zech, G., Angioi-Duprez, K., Bernardin, F., & Laprévotte, V. (2021). Delayed on- and off-retinal responses of cones pathways in regular cannabis users : An On-Off flash electroretinogram case-control study. *Journal of Psychiatric Research*, 136, 312-318. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.02.033>
- Schwitzer, T., Schwan, R., Albuisson, E., Giersch, A., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., & Laprevote, V. (2017). Association Between Regular Cannabis Use and Ganglion Cell Dysfunction. *JAMA Ophthalmology*, 135(1), 54-60. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4761>
- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Lalanne, L., Albuisson, E., & Laprevote, V. (2018). Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users : The retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. *Journal of Psychiatric Research*, 103, 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.04.021>
- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Ingster-Moati, I., Lalanne, L., Giersch, A., & Laprevote, V. (2015). The cannabinoid system and visual processing : A review on experimental findings and clinical presumptions. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(1), 100-112. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.002>
- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Lalanne, L., Giersch, A., & Laprevote, V. (2019). Cannabis use and human retina : The path for the study of brain synaptic transmission dysfunctions in cannabis users. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 106, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.001>
- Schwitzer, T., Schwan, R., Bubl, E., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., & Laprevote, V. (2017). Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders : A review of evidences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 76, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.008>



- Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Meyer, E. C., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., Bearden, C. E., Christensen, B. K., Hawkins, K., Heaton, R., Keefe, R. S. E., Heinssen, R., Cornblatt, B. A., & North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group. (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: Relationship to family history and conversion to psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 67(6), 578-588. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.66>
- Shagass, C., & Schwartz, M. (1965). Visual cerebral evoked response characteristics in a psychiatric population. *The American Journal of Psychiatry*, 121(10), 979-987. <https://doi.org/10.1176/ajp.121.10.979>
- Shagass, C., Schwartz, M., & Krishnamoorti, S. R. (1965). Some psychologic correlates of cerebral responses evoked by light flash. *Journal of Psychosomatic Research*, 9(2), 223-231. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(65\)90036-X](https://doi.org/10.1016/0022-3999(65)90036-X)
- Shagass, C., Straumanis, J. J., Roemer, R. A., & Amadeo, M. (1977). Evoked potentials of schizophrenics in several sensory modalities. *Biological Psychiatry*, 12(2), 221-235.
- Shallice, T., Burgess, P. W., & Frith, C. D. (1991). Can the neuropsychological case-study approach be applied to schizophrenia? *Psychological Medicine*, 21(3), 661-673. <https://doi.org/10.1017/s0033291700022303>
- Shaw, C., & Cynader, M. (1986). Laminar distribution of receptors in monkey (*Macaca fascicularis*) geniculostriate system. *The Journal of Comparative Neurology*, 248(3), 301-312. <https://doi.org/10.1002/cne.902480302>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.

- Shen, L., Hu, X., Yacoub, E., & Ugurbil, K. (1999). Neural correlates of visual form and visual spatial processing. *Human Brain Mapping*, 8(1), 60-71.
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (2002). The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 357(1428), 1695-1708. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1161>
- Shi, D., Li, Y., Zhang, H., Yao, X., Wang, S., Wang, G., & Ren, K. (2021). Machine Learning of Schizophrenia Detection with Structural and Functional Neuroimaging. *Disease Markers*, 2021, 9963824. <https://doi.org/10.1155/2021/9963824>
- Shimoyama, I., Miyanaga, F., Nishizawa, S., Uemura, K., & Morita, Y. (1995). Statistical analysis of short-latency flash visual evoked cortical potentials with noncephalic reference. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 91(4), 363-370. <https://doi.org/10.1007/BF01214654>
- Shine, J. M., Halliday, G. M., Gilat, M., Matar, E., Bolitho, S. J., Carlos, M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2014). The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 35(5), 2206-2219. <https://doi.org/10.1002/hbm.22321>
- Shoham, N., Eskinazi, M., Hayes, J. F., Lewis, G., Theodorsson, M., & Cooper, C. (2021). Associations between psychosis and visual acuity impairment: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 144(1), 6-27. <https://doi.org/10.1111/acps.13330>
- Silbersweig, D. A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootenok, S., Seaward, J., McKenna, P., Chua, S. E., & Schnorr, L. (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378(6553), 176-179. <https://doi.org/10.1038/378176a0>

- Silverstein, S. M. (2016). Visual Perception Disturbances in Schizophrenia : A Unified Model. In M. Li & W. D. Spaulding (Éds.), *The Neuropsychopathology of Schizophrenia: Molecules, Brain Systems, Motivation, and Cognition* (p. 77-132). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-30596-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-30596-7_4)
- Silverstein, S. M., Berten, S., Essex, B., Kovács, I., Susmaras, T., & Little, D. M. (2009). An fMRI examination of visual integration in schizophrenia. *Journal of Integrative Neuroscience*, 8(2), 175-202. <https://doi.org/10.1142/s0219635209002113>
- Silverstein, S. M., Demmin, D. L., Schallek, J. B., & Fradkin, S. I. (2020). Measures of Retinal Structure and Function as Biomarkers in Neurology and Psychiatry. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 2, 100018. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2020.100018>
- Silverstein, S. M., Fradkin, S. I., & Demmin, D. L. (2020). Schizophrenia and the retina : Towards a 2020 perspective. *Schizophrenia Research*, 219, 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.09.016>
- Silverstein, S. M., & Keane, B. P. (2011a). Perceptual organization impairment in schizophrenia and associated brain mechanisms : Review of research from 2005 to 2010. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 690-699. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr052>
- Silverstein, S. M., & Keane, B. P. (2011b). Vision Science and Schizophrenia Research : Toward a Re-view of the Disorder Editors' Introduction to Special Section. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 681-689. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr053>
- Silverstein, S. M., Keane, B. P., & Corlett, P. R. (2021). Oculomics in Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin*, 47(3), 577-579. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab011>

- Silverstein, S. M., Lai, A., Green, K. M., Crosta, C., Fradkin, S. I., & Ramchandran, R. S. (2021). Retinal Microvasculature in Schizophrenia. *Eye and Brain*, 13, 205-217. <https://doi.org/10.2147/EB.S317186>
- Silverstein, S. M., Moghaddam, B., & Wykes, T. (Éds.). (2013). *Schizophrenia : Evolution and Synthesis*. MIT Press. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569656/>
- Silverstein, S. M., Seitz, A. R., Ahmed, A. O., Thompson, J. L., Zemon, V., Gara, M., & Butler, P. D. (2020). Development and Evaluation of a Visual Remediation Intervention for People with Schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Brain Science*, 5, e200017. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20200017>
- Silverstein, S. M., & Thompson, J. L. (2020). Progress, possibilities, and pitfalls in electroretinography research in psychiatry. *Biological Psychiatry*, 87(3), 202-203. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.10.028>
- Simon, A. E., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Velthorst, E., de Haan, L., & Fusar-Poli, P. (2013). Moving beyond transition outcomes : Meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Research*, 209(3), 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.004>
- Simon, A. E., Grädel, M., Cattapan-Ludewig, K., Gruber, K., Ballinari, P., Roth, B., & Umbricht, D. (2012). Cognitive functioning in at-risk mental states for psychosis and 2-year clinical outcome. *Schizophrenia Research*, 142(1-3), 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.09.004>
- Simon, A. E., Velthorst, E., Nieman, D. H., Linszen, D., Umbricht, D., & de Haan, L. (2011). Ultra high-risk state for psychosis and non-transition : A systematic review. *Schizophrenia Research*, 132(1), 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.002>

- Singh, S. P. (2010). Early intervention in psychosis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 196(5), 343-345. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.075804>
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J. H., Appels, M. C. M., & Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia : A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 71(2-3), 285-295. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.007>
- Sklar, A. L., Coffman, B. A., Haas, G., Ghuman, A., Cho, R., & Salisbury, D. F. (2020). Inefficient visual search strategies in the first-episode schizophrenia spectrum. *Schizophrenia Research*, 224, 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.09.015>
- Skosnik, P. D., Krishnan, G. P., Vohs, J. L., & O'Donnell, B. F. (2006). The effect of cannabis use and gender on the visual steady state evoked potential. *Clinical Neurophysiology*, 117(1), 144-156. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.09.024>
- Skottun, B. C. (2000). The magnocellular deficit theory of dyslexia : The evidence from contrast sensitivity. *Vision Research*, 40(1), 111-127. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(99\)00170-4](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(99)00170-4)
- Skottun, B. C. (2013). On using isoluminant stimuli to separate magno- and parvocellular responses in psychophysical experiments-a few words of caution. *Behavior Research Methods*, 45(3), 637-645. <https://doi.org/10.3758/s13428-012-0290-1>
- Skottun, B. C. (2015). On the use of spatial frequency to isolate contributions from the magnocellular and parvocellular systems and the dorsal and ventral cortical streams. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 56, 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.002>

- Skottun, B. C., & Skoyles, J. R. (2007). Contrast sensitivity and magnocellular functioning in schizophrenia. *Vision Research*, 47(23), 2923-2933. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2007.07.016>
- Skottun, B. C., & Skoyles, J. R. (2017). On separating the magnocellular from the parvocellular: Responses to two statements by Goodhew et al. *Attention, Perception & Psychophysics*, 79(7), 2233. <https://doi.org/10.3758/s13414-017-1386-6>
- Slapø, N., Jørgensen, K., Elvsåshagen, T., Nerland, S., Roelfs, D., Valstad, M., Timpe, C., Richard, G., Beck, D., Sæther, L. S., Werner, M., Lagerberg, T., Andreassen, O., Melle, I., Agartz, I., Westlye, L., Moberget, T., & Jönsson, E. (2021). *Relationship Between the Visual Evoked Potential and Structure in the Primary Visual Cortex in Healthy Individuals and in Patients with Severe Mental Disorders*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-990586/v1>
- Smeland, O. B., Bahrami, S., Frei, O., Shadrin, A., O'Connell, K., Savage, J., Watanabe, K., Krull, F., Bettella, F., Steen, N. E., Ueland, T., Posthuma, D., Djurovic, S., Dale, A. M., & Andreassen, O. A. (2020). Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Molecular Psychiatry*, 25(4), 844-853. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0332-x>
- Smid, H. G. O. M., Bruggeman, R., & Martens, S. (2013). Fragmented perception : Slower space-based but faster object-based attention in recent-onset psychosis with and without Schizophrenia. *PloS One*, 8(3), e59983. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059983>
- Speck, L. B., Dim, B., & Mercer, M. (1966). Visual evoked responses of psychiatric patients. *Archives of General Psychiatry*, 15(1), 59-63. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1966.01730130061010>

- Sperner-Unterweger, B., & Fuchs, D. (2015). Schizophrenia and psychoneuroimmunology : An integrative view. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(3), 201-206. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000153>
- Sprooten, E., Pappmeyer, M., Smyth, A. M., Vincenz, D., Honold, S., Conlon, G. A., Moorhead, T. W. J., Job, D., Whalley, H. C., Hall, J., McIntosh, A. M., Owens, D. C. G., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. M. (2013). Cortical thickness in first-episode schizophrenia patients and individuals at high familial risk : A cross-sectional comparison. *Schizophrenia Research*, 151(1-3), 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.024>
- Stefanatou, P., Karatosidi, C.-S., Tsompanaki, E., Kattoulas, E., Stefanis, N. C., & Smyrnis, N. (2018). Premorbid adjustment predictors of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 267, 249-255. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.029>
- Stephan, K. E., Friston, K. J., & Frith, C. D. (2009). Dysconnection in schizophrenia : From abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 509-527. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn176>
- Stevens, C. B., Cameron, D. A., & Stenkamp, D. L. (2011). Plasticity of photoreceptor-generating retinal progenitors revealed by prolonged retinoic acid exposure. *BMC Developmental Biology*, 11, 51. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-11-51>
- Stockman, A., & Sharpe, L. T. (2006). Into the twilight zone : The complexities of mesopic vision and luminous efficiency. *Ophthalmic & Physiological Optics: The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 26(3), 225-239. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2006.00325.x>
- Stone, J. M., Day, F., Tsagaraki, H., Valli, I., McLean, M. A., Lythgoe, D. J., O'Gorman, R. L., Barker, G. J., McGuire, P. K., & OASIS. (2009). Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis : Relationship to gray matter volume. *Biological Psychiatry*, 66(6), 533-539. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.006>

- Stouten, L. H., Veling, W., Laan, W., van der Helm, M., & van der Gaag, M. (2017). Psychosocial functioning in first-episode psychosis and associations with neurocognition, social cognition, psychotic and affective symptoms. *Early Intervention in Psychiatry*, *11*(1), 23-36. <https://doi.org/10.1111/eip.12210>
- Stringfield, S. J., & Torregrossa, M. M. (2021). Disentangling the lasting effects of adolescent cannabinoid exposure. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *104*, 110067. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110067>
- Studerus, E., Pappmeyer, M., & Riecher-Rössler, A. (2016). *Neurocognition and Motor Functioning in the Prediction of Psychosis* (Vol. 181, p. 116-132). <https://doi.org/10.1159/000440919>
- Sugranyes, G., de la Serna, E., Ilzarbe, D., Pariente, J. C., Borrás, R., Romero, S., Rosa, M., Baeza, I., Moreno, M. D., Bernardo, M., Vieta, E., & Castro-Fornieles, J. (2021). Brain structural trajectories in youth at familial risk for schizophrenia or bipolar disorder according to development of psychosis spectrum symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *62*(6), 780-789. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13321>
- Sui, J., Pearlson, G., Caprihan, A., Adali, T., Kiehl, K. A., Liu, J., Yamamoto, J., & Calhoun, V. D. (2011). Discriminating schizophrenia and bipolar disorder by fusing fMRI and DTI in a multimodal CCA+ joint ICA model. *NeuroImage*, *57*(3), 839-855. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.055>
- Sullivan, H. S. (1927). The onset of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *7*, 105-134. <https://doi.org/10.1176/ajp.84.1.105>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nature Reviews. Genetics*, *13*(8), 537-551. <https://doi.org/10.1038/nrg3240>



- Sunderland, T., Gur, R. E., & Arnold, S. E. (2005). The use of biomarkers in the elderly : Current and future challenges. *Biological Psychiatry*, *58*(4), 272-276. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.016>
- Supakar, R., Satvaya, P., & Chakrabarti, P. (2022). A deep learning based model using RNN-LSTM for the Detection of Schizophrenia from EEG data. *Computers in Biology and Medicine*, *151*(Pt A), 106225. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.106225>
- Szöke, A., Charpeaud, T., Galliot, A.-M., Vilain, J., Richard, J.-R., Leboyer, M., Llorca, P.-M., & Schürhoff, F. (2014). Rural-urban variation in incidence of psychosis in France : A prospective epidemiologic study in two contrasted catchment areas. *BMC Psychiatry*, *14*(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-78>
- Tanaka, S., Maezawa, Y., & Kirino, E. (2013). Classification of schizophrenia patients and healthy controls using p100 event-related potentials for visual processing. *Neuropsychobiology*, *68*(2), 71-78. <https://doi.org/10.1159/000350962>
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, « just the facts » what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, *102*(1-3), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
- Tanskanen, A., Taipale, H., Cannon, M., Cotter, D., & Tiihonen, J. (2021). Incidence of schizophrenia and influence of prenatal and infant exposure to viral infectious diseases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *143*(6), 487-494. <https://doi.org/10.1111/acps.13295>
- Taouali, W. (2012). *Modeling of neural populations for visuo-motor integration : Dynamics and decisions*.
- Taylor, J. A., Larsen, K. M., Dzafic, I., & Garrido, M. I. (2021). Predicting subclinical psychotic-like experiences on a continuum using machine learning. *NeuroImage*, *241*, 118329. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118329>

- Thorpe, S., Fize, D., & Marlot, C. (1996). Speed of processing in the human visual system. *Nature*, 381(6582), 520-522. <https://doi.org/10.1038/381520a0>
- Tolhurst, D. J. (1973). Separate channels for the analysis of the shape and the movement of moving visual stimulus. *The Journal of Physiology*, 231(3), 385-402. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010239>
- Tomoda, H., Celesia, G. G., Brigell, M. G., & Toleikis, S. (1991). The effects of age on steady-state pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Documenta Ophthalmologica*, 77(3), 201-211. <https://doi.org/10.1007/BF00161368>
- Tootell, R. B. H., & Nasr, S. (2017). Columnar Segregation of Magnocellular and Parvocellular Streams in Human Extrastriate Cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(33), 8014-8032. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0690-17.2017>
- Tootell, R. B., Hamilton, S. L., & Switkes, E. (1988). Functional anatomy of macaque striate cortex. IV. Contrast and magno-parvo streams. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 8(5), 1594-1609.
- Tootell, R. B., Silverman, M. S., Hamilton, S. L., Switkes, E., & De Valois, R. L. (1988). Functional anatomy of macaque striate cortex. V. Spatial frequency. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 8(5), 1610-1624.
- Torbus-Paluszczak, M., & Łabuz-Roszak, B. (2018). Optical coherence tomography in the diagnostics of neurodegenerative diseases. *Advances in Psychiatry and Neurology/Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 27(4), 334-342. <https://doi.org/10.5114/ppn.2018.80885>
- Toulopoulou, T., Goldberg, T. E., Mesa, I. R., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Stahl, D., Cherny, S. S., Sham, P., Faraone, S. V., Tsuang, M., Weinberger, D. R.,

- Seidman, L. J., & Murray, R. M. (2010). Impaired intellect and memory : A missing link between genetic risk and schizophrenia? *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 905-913. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.99>
- Tseng, H.-H., Roiser, J. P., Modinos, G., Falkenberg, I., Samson, C., McGuire, P., & Allen, P. (2016). Corticolimbic dysfunction during facial and prosodic emotional recognition in first-episode psychosis patients and individuals at ultra-high risk. *NeuroImage. Clinical*, 12, 645-654. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.09.006>
- Tseng, K. Y., Lewis, B. L., Hashimoto, T., Sesack, S. R., Kloc, M., Lewis, D. A., & O'Donnell, P. (2008). A neonatal ventral hippocampal lesion causes functional deficits in adult prefrontal cortical interneurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(48), 12691-12699. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4166-08.2008>
- Tsukamoto, Y., & Omi, N. (2016). ON Bipolar Cells in Macaque Retina : Type-Specific Synaptic Connectivity with Special Reference to OFF Counterparts. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10, 104. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00104>
- Türközer, H. B., Hasoğlu, T., Chen, Y., Norris, L. A., Brown, M., Delaney-Busch, N., Kale, E. H., Pamir, Z., Boyacı, H., Kuperberg, G., Lewandowski, K. E., Topçuoğlu, V., & Öngür, D. (2019). Integrated assessment of visual perception abnormalities in psychotic disorders and relationship with clinical characteristics. *Psychological Medicine*, 49(10), 1740-1748. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002477>
- Türközer, H. B., & Ross, D. A. (2021). Seeing Through Psychosis. *Biological Psychiatry*, 89(10), e51-e53. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.03.025>
- Tursini, K., Le Cam, S., Schwan, R., Gross, G., Angioi-Duprez, K., Conart, J.-B., Remy, I., Bernardin, F., Laprévotte, V., Knobloch, E., Ricaud, T., Rahnema, A., Louis-Dorr, V., & Schwitzer, T. (2022). Visual electrophysiology and neuropsychology in bipolar disorders : A review on current state and perspectives. *Neuroscience*

& *Biobehavioral Reviews*, 140, 104764.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104764>

Uchiyama, M., Nishio, Y., Yokoi, K., Hirayama, K., Imamura, T., Shimomura, T., & Mori, E. (2012). Pareidolias : Complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 8), 2458-2469.  
<https://doi.org/10.1093/brain/aws126>

Uhlhaas, P. J., Phillips, W. A., Schenkel, L. S., & Silverstein, S. M. (2006). Theory of mind and perceptual context-processing in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11(4), 416-436. <https://doi.org/10.1080/13546800444000272>

Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(2), 100-113.  
<https://doi.org/10.1038/nrn2774>

URC-ECO. (2021, septembre 6). *Recherche clinique et innovation à l'AP-HP*.  
<https://recherche-innovation.aphp.fr/urc-eco/>

Urwyler, P., Nef, T., Müri, R., Archibald, N., Makin, S. M., Collerton, D., Taylor, J.-P., Burn, D., McKeith, I., & Mosimann, U. P. (2016). Visual Hallucinations in Eye Disease and Lewy Body Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(5), 350-358. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.10.007>

Valipour, G., Saneei, P., & Esmailzadeh, A. (2014). Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia : A systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(10), 3863-3872. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1887>

van der Meer, F. J., Velthorst, E., Meijer, C. J., Machielsen, M. W. J., & de Haan, L. (2012). Cannabis use in patients at clinical high risk of psychosis : Impact on prodromal symptoms and transition to psychosis. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 5036-5044. <https://doi.org/10.2174/138161212802884762>

- Van Essen, D. C., Newsome, W. T., & Maunsell, J. H. (1984). The visual field representation in striate cortex of the macaque monkey: Asymmetries, anisotropies, and individual variability. *Vision Research*, *24*(5), 429-448. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(84\)90041-5](https://doi.org/10.1016/0042-6989(84)90041-5)
- Van Ommen, M., Invernizzi, A., Renken, R. J., Bruggeman, R., Cornelissen, F. W., & Laar, T. van. (2022). *Impaired functional connectivity in patients with psychosis and visual hallucinations* (p. 2022.05.06.22274666). medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.05.06.22274666>
- Van Sweden, B., Van Erp, M. G., & Bergen, E. (1997). Facilitation of early and masking of late cortical responses in dementia. *Acta Neurologica Belgica*, *97*(1), 22-27.
- Van Sweden, B., Van Erp, M. G., Mesotten, F., & Crevits, L. (1998). Impaired early visual processing in disorganised schizophrenia. *Acta Neurologica Belgica*, *98*(1), 17-20.
- van Erp, T. G. M., Walton, E., Hibar, D. P., Schmaal, L., Jiang, W., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Yao, N., Fukunaga, M., Hashimoto, R., Okada, N., Yamamori, H., Bustillo, J. R., Clark, V. P., Agartz, I., Mueller, B. A., Cahn, W., de Zwarte, S. M. C., Hulshoff Pol, H. E., ... Turner, J. A. (2018). Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biological Psychiatry*, *84*(9), 644-654. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.023>
- Vanni, S., Warnking, J., Dojat, M., Delon-Martin, C., Bullier, J., & Segebarth, C. (2004). Sequence of pattern onset responses in the human visual areas: An fMRI constrained VEP source analysis. *NeuroImage*, *21*(3), 801-817. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.047>
- van Os, J., Jones, P., Lewis, G., Wadsworth, M., & Murray, R. (1997). Developmental precursors of affective illness in a general population birth cohort. *Archives of*

*General Psychiatry*, 54(7), 625-631.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830190049005>

van Os, J., Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2004). Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2312-2314.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2312>

Varsamis, J., & Adamson, J. D. (1971). Early Schizophrenia. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 16(6), 487-497.  
<https://doi.org/10.1177/070674377101600604>

Vasconetto, C., Floris, V., & Morocutti, C. (1971). Visual evoked responses in normal and psychiatric subjects. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 31(1), 77-83. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(71\)90291-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(71)90291-4)

Viswanathan, S., Frishman, L. J., Robson, J. G., Harwerth, R. S., & Smith, E. L. (1999). The photopic negative response of the macaque electroretinogram : Reduction by experimental glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 40(6), 1124-1136.

Viswanathan, S., Frishman, L. J., Robson, J. G., & Walters, J. W. (2001). The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 42(2), 514-522.

Vlamings, P. H. J. M., Goffaux, V., & Kemner, C. (2009). Is the early modulation of brain activity by fearful facial expressions primarily mediated by coarse low spatial frequency information? *Journal of Vision*, 9(5), 12.1-13.  
<https://doi.org/10.1167/9.5.12>

Vollmer-Larsen, A., Handest, P., & Parnas, J. (2007). Reliability of measuring anomalous experience: The Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms. *Psychopathology*, 40(5), 345-348.  
<https://doi.org/10.1159/000106311>

- Wachtmeister, L. (1998). Oscillatory potentials in the retina : What do they reveal. *Progress in Retinal and Eye Research*, 17(4), 485-521. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(98\)00006-8](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(98)00006-8)
- Wagner, E., Luo, T., Sakai, Y., Parada, L. F., & Dräger, U. C. (2006). Retinoic acid delineates the topography of neuronal plasticity in postnatal cerebral cortex. *The European Journal of Neuroscience*, 24(2), 329-340. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04934.x>
- Walker, E. F., Savoie, T., & Davis, D. (1994). Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(3), 441-451. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.3.441>
- Waltmann, M., O'Daly, O., Egerton, A., McMullen, K., Kumari, V., Barker, G. J., Williams, S. C. R., & Modinos, G. (2019). Multi-echo fMRI, resting-state connectivity, and high psychometric schizotypy. *NeuroImage. Clinical*, 21, 101603. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.11.013>
- Wang, J., Mojumder, D. K., Yan, J., Xie, A., Standaert, R. F., Qian, H., Pepperberg, D. R., & Frishman, L. J. (2015). In vivo electroretinographic studies of the role of GABAC receptors in retinal signal processing. *Experimental Eye Research*, 139, 48-63. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.07.002>
- Wang, L., Shi, P., Xu, Z., Li, J., Xie, Y., Mitton, K., Drenser, K., & Yan, Q. (2014). Up-regulation of VEGF by retinoic acid during hyperoxia prevents retinal neovascularization and retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(7), 4276-4287. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14170>
- Warner, R., Laugharne, J., Peet, M., Brown, L., & Rogers, N. (1999). Retinal function as a marker for cell membrane omega-3 fatty acid depletion in schizophrenia : A pilot study. *Biological Psychiatry*, 45(9), 1138-1142. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00379-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00379-5)
- Warrington, E. K., & James, M. (1991). *The Visual Object and Space Perception Battery : VOSP*. Pearson.

- Wassef, A., Baker, J., & Kochan, L. D. (2003). GABA and schizophrenia : A review of basic science and clinical studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(6), 601-640. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000095349.32154.a5>
- Wässle, H. (2004). Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5(10), 747-757. <https://doi.org/10.1038/nrn1497>
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660-669. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
- Weinstein, A., Brickner, O., Lerman, H., Greemland, M., Bloch, M., Lester, H., Chisin, R., Mechoulam, R., Bar-Hamburger, R., Freedman, N., & Even-Sapir, E. (2008). Brain imaging study of the acute effects of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) on attention and motor coordination in regular users of marijuana. *Psychopharmacology*, 196(1), 119-131. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0940-7>
- White, C., Stirling, J., Hopkins, R., Morris, J., Montague, L., Tantam, D., & Lewis, S. (2009). Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 39(9), 1447-1456. <https://doi.org/10.1017/S003329170800514X>
- Williams, A. L., & Bohnsack, B. L. (2019). What's retinoic acid got to do with it? Retinoic acid regulation of the neural crest in craniofacial and ocular development. *Genesis (New York, N.Y.: 2000)*, 57(7-8), e23308. <https://doi.org/10.1002/dvg.23308>
- Wiltink, S., Velthorst, E., Nelson, B., McGorry, P. M., & Yung, A. R. (2015). Declining transition rates to psychosis : The contribution of potential changes in referral pathways to an ultra-high-risk service. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(3), 200-206. <https://doi.org/10.1111/eip.12105>



- Witkovsky, P. (2004). Dopamine and retinal function. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 108(1), 17-40. <https://doi.org/10.1023/b:doop.0000019487.88486.0a>
- Wölwer, W., Brinkmeyer, J., Stroth, S., Streit, M., Bechdorf, A., Ruhrmann, S., Wagner, M., & Gaebel, W. (2012). Neurophysiological correlates of impaired facial affect recognition in individuals at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 1021-1029. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr013>
- Wood, S. J., Pantelis, C., Proffitt, T., Phillips, L. J., Stuart, G. W., Buchanan, J. A., Mahony, K., Brewer, W., Smith, D. J., & McGorry, P. D. (2003). Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychological Medicine*, 33(7), 1239-1247. <https://doi.org/10.1017/s0033291703008067>
- Wood, S. J., Yung, A. R., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2011). Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders : From the at-risk mental state to chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 70(7), 619-625. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.034>
- Wood, S. M., Potts, G. F., Hall, J. F., Ulanday, J. B., & Netsiri, C. (2006). Event-related potentials to auditory and visual selective attention in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 60(1), 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.05.005>
- Woods, S. W., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., & McGlashan, T. H. (2009). Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis : Findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 894-908. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp027>
- Woodward, N. D., & Heckers, S. (2016). Mapping Thalamocortical Functional Connectivity in Chronic and Early Stages of Psychotic Disorders. *Biological Psychiatry*, 79(12), 1016-1025. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.026>

- Woodward, N. D., Karbasforoushan, H., & Heckers, S. (2012). Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *169*(10), 1092-1099. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010056>
- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki : Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Wright, C. E., Harding, G. F., & Orwin, A. (1986). The flash and pattern VEP as a diagnostic indicator of dementia. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, *62*(1), 89-96. <https://doi.org/10.1007/BF00140551>
- Wu, S. M., & Maple, B. R. (1998). Amino acid neurotransmitters in the retina : A functional overview. *Vision Research*, *38*(10), 1371-1384. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(97\)00296-4](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(97)00296-4)
- Wyatt, R. J., Damiani, L. M., & Henter, I. D. (1998). First-episode schizophrenia. Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *172*(33), 77-83.
- Wyatt-McElvain, K. E., Arruda, J. E., & Rainey, V. R. (2018). Reliability of the Flash Visual Evoked Potential P2 : Double-Stimulation Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *43*(2), 153-159. <https://doi.org/10.1007/s10484-018-9392-6>
- Xu, S., Humphreys, G. W., Mevorach, C., & Heinke, D. (2017). The involvement of the dorsal stream in processing implied actions between paired objects : A TMS study. *Neuropsychologia*, *95*, 240-249. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.12.021>
- Yang, C., Zhang, T., Li, Z., Heeramun-Aubeeluck, A., Liu, N., Huang, N., Zhang, J., He, L., Li, H., Tang, Y., Chen, F., Wang, J., & Lu, Z. (2017). Changes in event-related potentials in patients with first-episode schizophrenia and their siblings. *BMC Psychiatry*, *17*(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1189-7>

- Yeap, S., Kelly, S. P., Reilly, R. B., Thakore, J. H., & Foxe, J. J. (2009). Visual sensory processing deficits in patients with bipolar disorder revealed through high-density electrical mapping. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 34(6), 459-464.
- Yeap, S., Kelly, S. P., Sehatpour, P., Magno, E., Javitt, D. C., Garavan, H., Thakore, J. H., & Foxe, J. J. (2006). Early visual sensory deficits as endophenotypes for schizophrenia: High-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1180-1188. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1180>
- Yeap, S., Kelly, S. P., Thakore, J. H., & Foxe, J. J. (2008). Visual sensory processing deficits in first-episode patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 102(1-3), 340-343. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.026>
- Youssef, P., Nath, S., Chaimowitz, G. A., & Prat, S. S. (2019). Electroretinography in psychiatry: A systematic literature review. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 62, 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.09.006>
- Yu, J.-G., Feng, Y.-F., Xiang, Y., Huang, J.-H., Savini, G., Parisi, V., Yang, W.-J., & Fu, X.-A. (2014). Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: A meta-analysis. *PloS One*, 9(1), e85718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085718>
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996a). The initial prodrome in psychosis: Descriptive and qualitative aspects. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 30(5), 587-599. <https://doi.org/10.3109/00048679609062654>
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996b). The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 353-370. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.353>

- Yung, A. R., Nelson, B., Stanford, C., Simmons, M. B., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Phillips, L. J., Bechdolf, A., Buckby, J., & McGorry, P. D. (2008). Validation of « prodromal » criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis : 2 year follow-up. *Schizophrenia Research*, 105(1-3), 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.012>
- Yung, A. R., Nelson, B., Thompson, A., & Wood, S. J. (2010). The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research : Is it valid? *Schizophrenia Research*, 120(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.014>
- Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Francey, S., Harrigan, S., Patton, G. C., & Jackson, H. J. (1998). Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 172(33), 14-20.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk (« prodromal ») group. *Schizophrenia Research*, 60(1), 21-32. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00167-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00167-6)
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., & McGorry, P. D. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group : Psychopathology and clinical features. *Schizophrenia Research*, 67(2-3), 131-142. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00192-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00192-0)
- Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell'Olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., & Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis : The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(11-12), 964-971. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>
- Zhang, T. H., Li, H. J., Woodberry, K. A., Xu, L. H., Tang, Y. Y., Guo, Q., Cui, H. R., Liu, X. H., Chow, A., Li, C. B., Jiang, K. D., Xiao, Z. P., Seidman, L. J., & Wang, J. J. (2017). Two-year follow-up of a Chinese sample at clinical high risk for

- psychosis : Timeline of symptoms, help-seeking and conversion. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 26(3), 287-298. <https://doi.org/10.1017/S2045796016000184>
- Zhang, T., Yang, Y., Xu, L., Tang, X., Hu, Y., Xiong, X., Wei, Y., Cui, H., Tang, Y., Liu, H., Chen, T., Liu, Z., Hui, L., Li, C., Guo, X., & Wang, J. (2022). Inefficient integration during multiple facial processing in pre-morbid and early phases of psychosis. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 23(5), 361-373. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2011402>
- Zhang, T., Yi, Z., Li, H., Cui, H., Tang, Y., Lu, X., Xu, L., Qian, Z., Zhu, Y., Jiang, L., Chow, A., Li, C., Jiang, K., Xiao, Z., & Wang, J. (2016). Faux pas recognition performance in a help-seeking population at clinical high risk of psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(1), 71-78. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0615-z>
- Zhang, Z., Li, R., Lu, H., & Zhang, X. (2020). Systemic administration with tetrahydrocannabinol causes retinal damage in BALB/c mice. *Human & Experimental Toxicology*, 39(3), 290-300. <https://doi.org/10.1177/0960327119886037>
- Zhao, C., Zhu, J., Liu, X., Pu, C., Lai, Y., Chen, L., Yu, X., & Hong, N. (2018). Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia : A cross-sectional study at different stages of the disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 83, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.12.017>
- Zhuo, C., Xiao, B., Ji, F., Lin, X., Jiang, D., Tian, H., Xu, Y., Wang, W., & Chen, C. (2021). Patients with first-episode untreated schizophrenia who experience concomitant visual disturbances and auditory hallucinations exhibit co-impairment of the brain and retinas-a pilot study. *Brain Imaging and Behavior*, 15(3), 1533-1541. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00351-1>

- Ziermans, T. B., Schothorst, P. F., Schnack, H. G., Koolschijn, P. C. M. P., Kahn, R. S., van Engeland, H., & Durston, S. (2012). Progressive structural brain changes during development of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 519-530. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq113>
- Ziermans, T., de Wit, S., Schothorst, P., Sprong, M., van Engeland, H., Kahn, R., & Durston, S. (2014). Neurocognitive and clinical predictors of long-term outcome in adolescents at ultra-high risk for psychosis: A 6-year follow-up. *PLoS One*, 9(4), e93994. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093994>
- Zikidi, K., Gajwani, R., Gross, J., Gumley, A. I., Lawrie, S. M., Schwannauer, M., Schultze-Lutter, F., Fracasso, A., & Uhlhaas, P. J. (2020). Grey-matter abnormalities in clinical high-risk participants for psychosis. *Schizophrenia Research*, 226, 120-128. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.034>
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2002). A test battery for attentional performance. In *Applied Neuropsychology of Attention. Theory, Diagnosis and Rehabilitation* (p. 110-151).
- Zobor, D., Strasser, T., Zobor, G., Schober, F., Messias, A., Strauss, O., Batra, A., & Zrenner, E. (2015). Ophthalmological assessment of cannabis-induced persisting perception disorder: Is there a direct retinal effect? *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*, 130(2), 121-130. <https://doi.org/10.1007/s10633-015-9481-2>
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103-126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>

## **Annexes**





## **Annexe 1 : Article publié dans *Frontiers in Psychiatry***

**Remy, I.** and Tursini K., Le Cam, S., Louis-Dorr, V., Malka-Mahieu, H., Schwan, R., ... & Schwitzer, T. (2023). Subsequent and simultaneous electrophysiological investigation of the retina and the visual cortex in neurodegenerative and psychiatric diseases: what are the forecasts for the medicine of tomorrow?. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1167654.





## OPEN ACCESS

## EDITED BY

Leanne Chan,  
City University of Hong Kong,  
Hong Kong SAR, China

## REVIEWED BY

Stephen K. Agadagba,  
Centre for Eye and Vision Research Limited  
(CEVR), Hong Kong SAR, China  
Alexander Hunold,  
Ilmenau University of Technology, Germany

## \*CORRESPONDENCE

Thomas Schwitzer  
✉ thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr

†These authors have contributed equally to this work

RECEIVED 17 March 2023

ACCEPTED 18 May 2023

PUBLISHED 02 June 2023

## CITATION

Tursini K, Remy I, Le Cam S, Louis-Dorr V,  
Malka-Mahieu H, Schwan R, Gross G,  
Laprévôte V and Schwitzer T (2023)  
Subsequent and simultaneous  
electrophysiological investigation of the retina  
and the visual cortex in neurodegenerative and  
psychiatric diseases: what are the forecasts for  
the medicine of tomorrow?  
*Front. Psychiatry* 14:1167654.  
doi: 10.3389/fpsy.2023.1167654

## COPYRIGHT

© 2023 Tursini, Remy, Le Cam, Louis-Dorr,  
Malka-Mahieu, Schwan, Gross, Laprèvôte and  
Schwitzer. This is an open-access article  
distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The  
use, distribution or reproduction in other  
forums is permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s) are  
credited and that the original publication in this  
journal is cited, in accordance with accepted  
academic practice. No use, distribution or  
reproduction is permitted which does not  
comply with these terms.

# Subsequent and simultaneous electrophysiological investigation of the retina and the visual cortex in neurodegenerative and psychiatric diseases: what are the forecasts for the medicine of tomorrow?

Katelyne Tursini<sup>1,2,3†</sup>, Irving Remy<sup>1,2,4†</sup>, Steven Le Cam<sup>5</sup>,  
Valérie Louis-Dorr<sup>5</sup>, Hélène Malka-Mahieu<sup>2</sup>,  
Raymund Schwan<sup>1,3,6</sup>, Grégory Gross<sup>1,3</sup>, Vincent Laprèvôte<sup>1,4,6</sup>  
and Thomas Schwitzer<sup>1,3,6\*</sup>

<sup>1</sup>Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapeutique de Nancy, Laxou, France, <sup>2</sup>BioSerenity, Paris, France, <sup>3</sup>INSERM U1254, Université de Lorraine, IADI, Nancy, France, <sup>4</sup>INSERM U1114, Université de Strasbourg, Strasbourg, France, <sup>5</sup>CRAN, CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, Nancy, France, <sup>6</sup>Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Visual electrophysiological deficits have been reported in neurodegenerative disorders as well as in mental disorders. Such alterations have been mentioned in both the retina and the cortex, notably affecting the photoreceptors, retinal ganglion cells (RGCs) and the primary visual cortex. Interestingly, such impairments emphasize the functional role of the visual system. For this purpose, the present study reviews the existing literature with the aim of identifying key alterations in electroretinograms (ERGs) and visual evoked potentials electroencephalograms (VEP-EEGs) of subjects with neurodegenerative and psychiatric disorders. We focused on psychiatric and neurodegenerative diseases due to similarities in their neuropathophysiological mechanisms. Our research focuses on decoupled and coupled ERG/VEP-EEG results obtained with black-and-white checkerboards or low-level visual stimuli. A decoupled approach means recording first the ERG, then the VEP-EEG in the same subject with the same visual stimuli. The second method means recording both ERG and VEP-EEG simultaneously in the same participant with the same visual stimuli. Both coupled and decoupled results were found, indicating deficits mainly in the N95 ERG wave and the P100 VEP-EEG wave in Parkinson's, Alzheimer's, and major depressive disorder. Such results reinforce the link between the retina and the visual cortex for the diagnosis of psychiatric and neurodegenerative diseases. With that in mind, medical devices using coupled ERG/VEP-EEG measurements are being developed in order to further investigate the relationship between the retina and the visual cortex. These new techniques outline future challenges in mental health and the use of machine learning for the diagnosis of mental disorders, which would be a crucial step toward precision psychiatry.

## KEYWORDS

ERG=electroretinogram, EEG, VEP=visual evoked potential, psychiatry, neurodegenerative disease, retina, visual cortex (V1)



## 1. Introduction

Recent advances in neuroscience and psychiatry focus on the search and the development of relevant indicators that can accurately reflect brain condition in pathological states such as in neurodegenerative and psychiatric disorders. These indicators need to be sensitive to the pathophysiological processes and damage underlying neurodegenerative such as Parkinson and Alzheimer diseases as well as psychiatric disorders such as schizophrenia and bipolar disorders. Furthermore, both types of illnesses displayed dysfunctions in neurotransmission, inflammation, autoimmunity, and neurodegeneration (1). Of all the areas of interest, the use of visual electrophysiological methods to evaluate visual function is of particular relevance. Visual electrophysiology, including retinal and cortical measurements, provides information about the functional properties of neural networks in the visual pathway from the retina to the brain. Visual pathway neurons display similarities to brain neurons in terms of function, damage, and response. Thus, examining the neural functioning of the visual pathway can help in the understanding of pathophysiological brain conditions including psychiatric disorders. Accordingly, the next part of this review will describe the potential value and the evidence for combining several electrophysiological indicators.

## 2. Potential value and evidence for combining several electrophysiological indicators

### 2.1. Anatomy of the visual pathway and relevant indicators for investigating neuropsychiatric disorders

The study of visual function is of particular interest for several reasons. Interestingly, both retina and brain share the same neurodevelopmental origin at embryological stage. Indeed, both structures have the same embryonic origin and derive from the diencephalon (2). Moreover, the retina and the visual cortex share an anatomical link with the optic nerve (3). The retina and the brain also share the same main neurotransmitters, such as glutamate, dopamine, serotonin, and  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) (4). Interestingly, the pathophysiological processes expressed in the brain such as neurotransmission anomalies, neuroinflammation and neurodegeneration, also occur in the retina in cases of neurodegenerative and psychiatric disorders (5). In view of all these developmental, anatomical and functional similarities between the retina and the brain, some authors claim that the retina is considered to be a window onto the brain and is relevant in neuroscience research (2).

Each layer of the retina has a specific importance in visual processing. The first layer is made up of photoreceptors, named rods and cones. Rods are specialized for night vision and spatial contrast whereas cones are responsible for daylight and color vision (6). The second layer is composed of bipolar cells, divided into cone bipolar cells and rod bipolar cells. Interneurons such as horizontal cells are also located between photoreceptors and bipolar cells (2). Other interneurons called amacrine cells may also act as local integrators and modulate the signal transmitted by bipolar cells to retinal ganglion

cells (RGCs), which form the final layer of retinal neurons. RGCs are divided into M and P cells. M cells represent about 15% of retinal RGCs while P cells can represent up to 80% of all RGCs (7, 8). The distribution of M cells is mainly present in the peripheral retina, whereas the distribution of P cells is mainly present in the central retina and superimposed on that of the cones (9). Thus, P cells are sensitive to color while M cells are more specialized in contrast. These cells will give, respectively, the magnocellular and parvocellular pathways in the lateral geniculate nucleus LGN (10).

Interestingly, the phototransduction takes place in the retinal photoreceptor cells and this process enables us to study the electrical activity of the retina. For this, we can use electrophysiological methods such as an electroretinogram (ERG), which records the electrical response of different retinal layers. Such activity is recorded in response to the projection of visual stimuli such as flashes with the flash-ERG (fERG) or alternating black-and-white checkerboards with the pattern-ERG (PERG) (6). Use of this method sheds light on the physiological and pathological processes present in the retina. That is why the retina may offer an insight of what is happening downstream in the brain. One of its major advantages resides in the fact that the response of different retinal cells can be isolated from the fERG and the PERG. For instance, rod response can be explored with the Dark-Adapted 0.01 exam, using the b-wave (6). This procedure allows the projection of a sequence of 16 low intensity flashes in dark conditions in order to investigate in more detail the scotopic system, i.e., the rods and the associated bipolar cells (6). Similarly, the PERG examination is particularly suitable for investigating the N95 and the P50 waves. The N95 wave corresponds to a negative wave which appears at approximately 95 ms post-stimulation. The P50 wave corresponds to a positive wave which appears at approximately 50 ms post-stimulation. These waves correspond to the activity of the RGCs, notably with regards to the N95 wave (11).

The M and P RGCs project to the magnocellular and parvocellular layers which form the optic nerve. Both layers transmit visual information to the subsequent brain structure in the thalamus, the LGN, which is the first-order relay of visual information to the cortex (12). Unlike ERG, which targets the activity of various retinal layers, it is almost impossible to isolate the activity of the LGN in electrophysiology (13). However, LGN axons form neural projections called optic radiations, which create the connection between the LGN and the primary visual cortex (V1). Thus, V1 activity can be investigated using visual evoked potentials (VEP) in EEG (VEP-EEG) with the same stimuli as for ERG. Hence, electrophysiological biomarkers in the visual cortex focus on early components, such as P100 in VEP-EEG. This wave reflects primary visual characteristics such as brightness and contrast and also emphasizes V1 activity. By extension from the retina to the brain, this wave also makes a functional link with the RGCs and the N95 wave (14, 15).

Investigation of retinal and cortical electrophysiological biomarkers would appear to be a powerful tool for the diagnosis of neurodegenerative disorder such as Parkinson and Alzheimer diseases as well as psychiatric disorders such as schizophrenia and bipolar disorders. For instance, major retinal outcomes in psychiatric disorders showed that photoreceptor and retinal ganglion cell response in patients with neurodegenerative diseases such as Huntington's disease, Alzheimer's disease (AD) and schizophrenia was delayed compared to control subjects (16–18). Such results highlight a gradual reduction in the transmission of visual information in



patients under both scotopic and photopic conditions (19). In the visual cortex, visual sensory processing during low-level visual tasks such as spatial frequency gratings, flashes and visual contour tasks has been highlighted in neurodegenerative disorder such as Alzheimer and psychiatric diseases such as schizophrenia and bipolar disorders with substantially reduced amplitude of the P100 wave (20–23). That is why, visual dysfunctions are considered as one of early symptoms in neurodegenerative diseases (24) and also in psychiatric disease (25). All in all, such results provide continuity between retinal and cortical abnormalities in neurodegenerative and psychiatric disorders and also bring to light relevant research perspectives regarding the potential value of combining several indicators in clinical research (Figure 1).

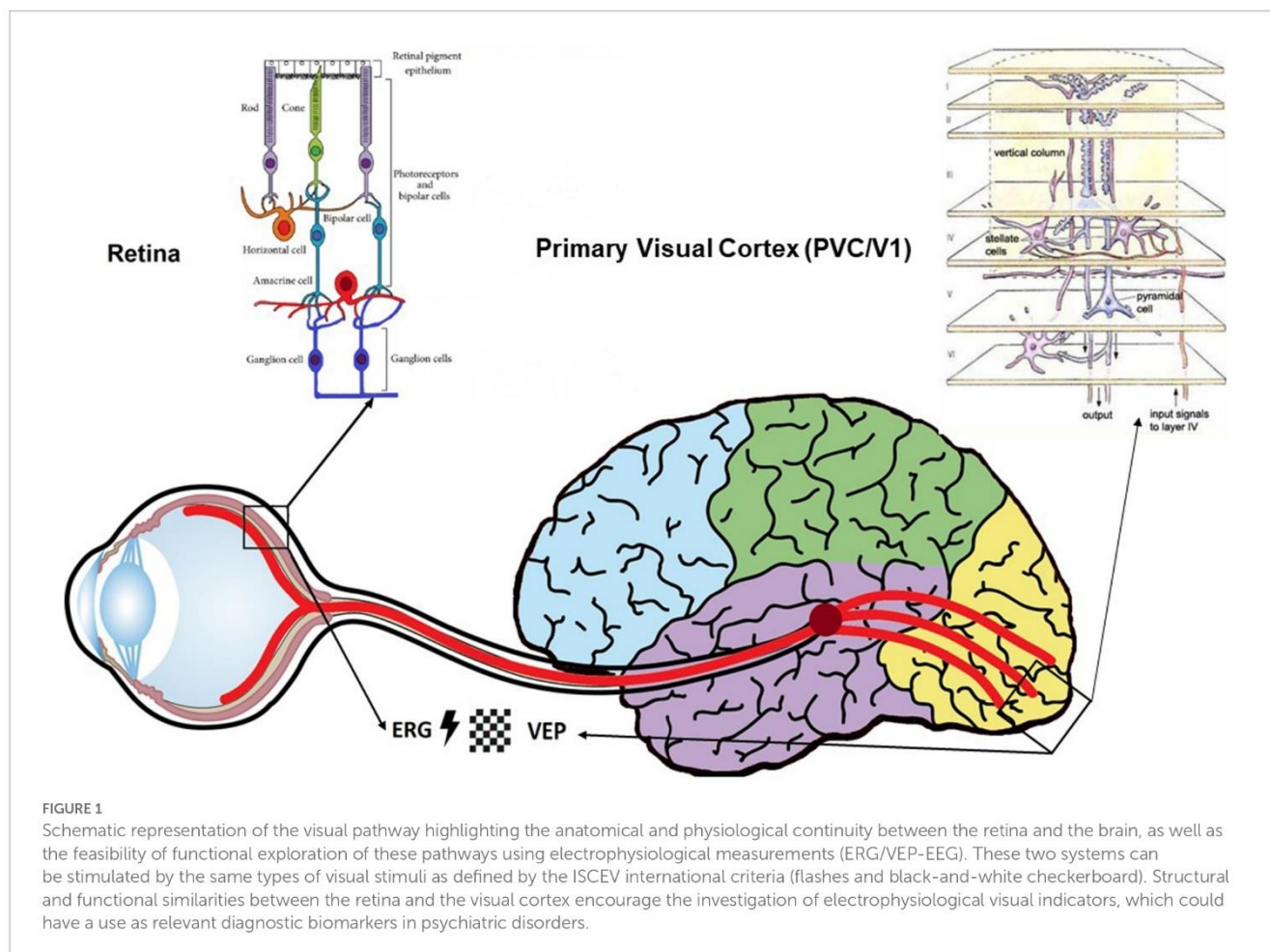
## 2.2. Potential value of gathering various visual indicators in clinical research

At present time, one of the major problems identified in routine clinical practice is the lack of objectivity in diagnosis. For this reason, the addition of new approaches such as electrophysiological indicators to routine clinical assessments facilitates diagnosis and ultimately improves data robustness *via* the development of additional and specific biomarkers of a psychiatric illness (1). Furthermore, electrophysiological visual indicators such as ERG and VEP-EEG offer a high level of objectivity, specificity and sensitivity (26). Moreover,

they could provide a multitude of endophenotypes which, in addition to other techniques, would enable the creation of homogeneous subgroups of patients within a pathology or even the differentiation of one disease from another (27–29).

From a methodological and practical point of view, the use of electrophysiological indicators is relatively cost-effective, easy to record compared to other research methods, such as imaging, which often take up a lot of space and are of limited use in clinical practice. Moreover, they have the advantage of reflecting the objective measurement of normal biological or pathological processes, being valid, specific, and measured in a way that is easily reproducible between different categories of subjects (30). Although there is intra- and inter-individual variability, electrophysiological measurements benefit from a standardized methodology that allows the collection of similar plots between different subjects. Linked to the visual system, electrophysiology can map the flow of the visual signal extending from the retina to cortical regions. In short, both electrophysiological methods such as ERG and VEP-EEG are relevant because they reflect the neurophysiological underpinnings of pathophysiological processes, making it possible to isolate relevant indicators at the retinal and the visual cortical stages (31).

Such arguments underline that both ERG and VEP-EEG approaches could pave the way for creating new indicators in research, and hence contribute to the development of precision medicine in psychiatry. This would enable the creation of a





personalized medical model and improve clinical decisions, treatments, or practices for subgroups of patients in place of a single medication model. In the future, one of the scientific and clinical challenges would be to contribute to the medical diagnosis of patients, which would allow, in addition to other preclinical signs, to make an earlier diagnosis (32).

For this purpose, our research focused on ERG and VEP-EEG measurements performed in neurodegenerative and psychiatric disorders. Indeed, there is a frequent transition from psychiatric disorders to neurodegenerative disorders. Moreover, the pathophysiological hypothesis of neurodegeneration remains within the realms of psychiatric conditions when many psychiatric symptoms are part of the clinical picture of neurodegenerative disorders. The literature mentions two methods for recording ERG and VEP-EEG. The first involves decoupling, which means recording first the ERG, then the VEP-EEG in the same subject with the same stimuli, for instance with flashes or black-and-white checkerboards. The second is a coupled approach, where both ERG and VEP-EEG are recorded simultaneously in the same participant with the same stimuli. The advantage of coupled measurements allows to investigate the continuity of the visual signal along the visual pathways from the retina to V1 and thus to precisely localize the deficits. Optionally, it is possible thanks to coupled measurements to isolate the time response between the retina and the visual cortex. That is why the goal of this present review is to discover the main indicators found in ERG and VEP-EEG, in both coupled and decoupled measurements and to determine the main components affected in neurodegenerative and psychiatric diseases. Finally, we will address the potential value of adding such measurements, in combination with advanced machine-learning algorithms, to routine clinical assessments with the aim of creating new biomarkers for clinical research.

### 3. Materials and methods

In order to thoroughly explore the literature on visual electrophysiological (retinal and cortical) indicators in psychiatric disorders, a search for relevant articles was conducted in the Pubmed and Google Scholar databases using the following keywords (“flash electroretinogram” OR “pattern electroretinogram” OR “retinal electrophysiological measurements” OR “electroencephalogram” OR “visual evoked potentials” OR “visual electrophysiology”) AND (“psychiatric disorders” OR “mental disorders” OR “schizophrenia” OR “psychotic disorders” OR “mood disorders” OR “bipolar disorders” OR “depressive disorders” OR “Alzheimer’s” OR “Parkinson’s disease”). All results up to April 1st, 2023, were examined for the selection process. Relevant publications were chosen *via* individual independent selection of titles by the authors: IR, KT, TS and VL. The articles selected had to be written in English and be related to the topic of the review. Additionally, a manual search was performed on the bibliography of each selected article.

### 4. Results

One of the first articles which investigated decoupled ERG and VEP-EEG techniques was Nightingale et al. (33) in 36 patients aged 63 years with Parkinson’s disease (PD) compared to 28 matched

control subjects. Interestingly, the patients showed a significant reduction in PERG responses as reflected in the positive peak (PP1), which corresponds nowadays to the P50 ERG wave, and the second negative peak (PN2), which corresponds nowadays to the N95 ERG wave. Reductions were also found with regards to the P100 wave in VEP-EEG. Moreover, there was a significant inverse correlation between P100 latency and PERG amplitude independent of the age or sex of the patients. Thus, retinal disorders can affect the characteristics of the VEP-EEG at cortical level. According to the authors, PERG measurement may be particularly relevant to the investigation concerning a retinal origin of an abnormal VEP-EEG in PD (33).

Similarly, with coupled ERG and VEP-EEG measurements, Calzetti et al. (34) investigated the N95 ERG wave, the P50 ERG wave and the P100 VEP-EEG wave in 9 patients aged 64 years with early-stage PD of 6 months’ duration compared to 12 healthy controls. Stimuli were either transient PERG/VEP-EEG presented at different spatial and temporal frequencies. Authors showed a significant increase in PERG latency in the patients compared to the controls, with stimuli presented at 2.44c/d spatial frequency and 5.4 reversals per second. They also found reductions in VEP-EEG amplitudes and increased VEP-EEG latencies under the same condition between patients and controls. This VEP-EEG result was also found with transient and steady-state visual responses at different spatial frequencies. The authors suggested that PERG and VEP-EEG abnormalities can be highlighted in early-stage PD and appear to be stimulus-feature dependent. These changes in electrophysiological waves at both retinal and visual cortical level could provide a suitable basis for representing pathophysiological indicators of this neurodegenerative disorder (34).

With regards to Alzheimer’s disease, research using ERG and VEP-EEG is more recent. For instance, Krasodomska et al. (35) measured left eye activity using PERG and VEP-EEG measurements in 30 early-stage AD patients with a mean age of 73 years compared to 30 controls. Interestingly, they explored the retino-cortical time (RCT), which corresponds to the time difference between the cortical response and the retinal response. Firstly, patients displayed retinal ganglion cell dysfunctions, reflected by an increase in P50 ERG latency and reductions in P50 and N95 ERG amplitudes. Secondly, they reported an increase in P100 VEP-EEG latency as well as a significant increase in RCT in patients compared to controls (35). According to the authors, beta-amyloid and amyloid deposits in the retina and the optic nerve partly explain the cause of such electrophysiological deficits observed in Alzheimer’s patients. These deficits could also be provoked by deficits in retinal neurotransmitters, notably acetylcholine.

A more recent study by Ngoo et al. (36) investigated decoupled retinal and visual cortical electrophysiological measurements, studying right eye activity using PERG and VEP-EEG in 25 AD patients and 25 healthy controls. They also used optical coherence tomography (OCT) to investigate whether structural anomalies were present in the Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL). Interestingly, the P50 ERG latency, the P50 ERG amplitude and the N95 ERG amplitude were correlated with RNFL thickness reduction in the average, superior and inferior quadrant in patients compared to controls. Results also indicated significant reduction of VEP-EEG amplitude and increased P100 and N130 VEP-EEG latencies in the visual cortex. According to the authors, the use of ERG and VEP-EEG combined

with OCT would provide a better understanding of visual dysfunctions early in the visual pathway in AD patients (36).

In psychiatric disorders, only one study investigated both retinal and cortical electrophysiological measurements. This study was conducted by Bubl et al. (37) who investigated ERG and VEP-EEG responses in 40 patients with major depressive disorder (MDD) and 28 healthy controls. The analysis was performed not in the spatial domain but in the frequency domain, using a Fast Fourier Transform (FFT). The authors used checkerboard visual stimuli of 0.51° check size with 12.5 reversals per second (12.5Hz) and a contrast of 3 to 80%. The results showed a reduction in VEP-EEG amplitude compared to healthy subjects. PERG amplitude and VEP-EEG amplitude were reduced to approximately 50 and 75%, respectively, in patients compared to controls. Interestingly, these results were correlated with the intensity of the depression, suggesting that deficits in electrophysiological measurements are correlated with the clinical symptomatology of the pathology, at both retinal and cortical level (37). Despite the relevant findings of this study, the frequency domain analysis poses a limitation for comparison with other results in the spatial domain.

Overall, the studies show increases in latency and decreases in amplitude, both in the ERG and in the VEPs. Indeed, we find decreases in P50 and N95 amplitudes at the retinal level and decreases in P100 amplitude at the cortical level in Parkinson's and Alzheimer's disease. All these results have been summarized in Table 1.

## 5. Discussion

Using coupled and decoupled ERG and VEP-EEG studies, this review investigated which electrophysiological visual indicators are relevant in neurodegenerative and psychiatric diseases. Major results indicated deficits in both retinal and cortical measurements obtained using a decoupled technique. Such abnormalities are reflected in a decrease in PERG amplitude in the retina, such as in the N95 and the P50 ERG waves, and increased VEP-EEG latency in the visual cortex, such as in the P100 VEP-EEG wave, which could reflect retinal and cortical visual abnormalities. However, there are some factors that may influence the reproducibility of the electrophysiological waves.

### 5.1. Influence of several factors on electrophysiological parameters

#### 5.1.1. Neurodegeneration

Some pathophysiological mechanisms linked to the disease can be mapped in electrophysiological plots, thereby improving predictions about the disease. For example, a drop in the level of neurotransmitters initiates a neurodegenerative process and could have an incidence on the electrophysiological waves in psychiatric diseases (37–40). By way of illustration, electrophysiological

TABLE 1 Summary of the coupled and decoupled PERG and VEP-EEG results found in the literature for pattern stimulation.

Coupled (C) Decoupled (D)	Population	Results for patients compared to HC					Comments	Authors
		PERG		VEP – EEG				
		P50	N95	P100	N1	N135		
D	36 PD patients 28 HC	↓AMP	↓AMP	↓AMP ↑LAT	NA	NA	Inverse correlation between P100 latency and P50 amplitude/ N95 amplitude	Nightingale et al. (33)
C	9 PD patients 12 HC	↑LAT	↑LAT	↓AMP ↑LAT	↓AMP ↑LAT	NA	↓VEP-EEG with transient and steady-state responses at different spatial frequencies	Calzetti et al. (34)
D	30 AD patients 30 HC	↓AMP ↑LAT	↓AMP	↑LAT	NA	NA	↑RCT in patients compared to controls	Krasodomska et al. (35)
D	15 AD patients 15 HC	↓AMP ↑LAT	↓AMP	↓AMP ↑LAT	NA	↓AMP ↑LAT	Combined OCT and ERG/VEP-EEG recording ↓RNFL thickness correlated with PERG measurements	Ngoo et al. (36)
D	40 MDD patients 28 HC	↓AMP (~75%)		↓AMP (~50%)			Fast Fourier Transform analysis (FFT) Checkerboards visual stimuli at High Frequency	Bubl et al. (37)

AD, Alzheimer's Disease; PD, Parkinson's Disease; MDD, Major Depressive Disorder; HC, Healthy Controls; FFT, Fast Fourier Transform; PERG, Pattern Electroretinogram; VEP-EEG, Visual Evoked Potentials in EEG; RCT, Retino-Cortical-Time; N, sample size; NA, non-Applicable.



alterations in AD are probably due to fibrillar neurodegeneration and the deposit of amyloid proteins, which causes degeneration of the optic nerve and therefore impacts the function of the RGCs. Parisi et al. (18) also argued that neural toxicity and RGCs dysfunction in ERG studies were mediated by abnormalities in neurotransmitters such as acetylcholine in AD. Similarly, PD is characterized by electrophysiological anomalies which can be caused by the destruction of dopamine neurons in the retina and the brain. The reverse is true where dopaminergic treatments such as L-Dopa can also influence retinal function (41–43). Such assumptions were also supported in dementia with Lewy body disease, where reduced a-wave and b-wave amplitude appears to be linked to a loss in dopamine cells (44). In sum, electrophysiological measurements could act as functional biosignatures for investigation of neurodegeneration and neural network activity (1).

### 5.1.2. Medication

The influence of medication such as dopaminergic antagonists may have an impact on electrophysiological measurements and could be of use as a treatment response indicator in psychiatric diseases. Indeed, in schizophrenia, antipsychotics play an important role in the ERG waves, with studies such as that by Bernardin et al. (26) having pointed out the link between ERG parameters and dopaminergic implication. Similarly, dopamine treatment, in particular D2-class dopamine antagonists, could change the amplitude and suprathreshold of the components of the fERG exam such as the b-wave (45). In mice models, the knockout of dopaminergic type 1 and type 2 receptors indicated a decrease in b-wave amplitude (46). Interestingly, the model was developed to suggest the role of GABA (including GABA-dopamine interactions) in schizophrenia (47). Many studies also confirmed the role of genetic deletion of various receptors such as GABAR and their potential impact on the ERG components such as the b-wave (48). Similarly, glutamate is one of the main neurotransmitters involved in vertical retinal neurotransmission (49). In the psychiatric field, antipsychotics for schizophrenia emphasize glutamatergic treatment (50, 51), which may also have an impact on the ERG waves (52, 53).

However, these theories remain controversial since various studies have shown that alterations in the cone response and in other ERG waves were independent of medication or the dose of antipsychotic medication (42, 54, 55), particularly in the acute stage of the disease (56). Furthermore, other studies using dopaminergic antagonists, serotonergic antagonists and dopaminergic administration had no effect on ERG waves (57, 58), which could suggest that electrophysiological anomalies are present above and beyond the effect of medication (59).

### 5.1.3. Variation factors on electrophysiological measurements

Although electrophysiological abnormalities were identifiable in psychiatric diseases, it is important to bear in mind that such findings could be influenced in a minor way by other factors unrelated to the pathology, which is also represent a limitation. Age or sex gender may be a consideration in the influence of these electrophysiological parameters (33). For instance, age might impact the perception of spatial frequency as early as the retina and upstream to the visual cortex (60) due to the loss of visual cells (61). Similarly, sex gender and

notably hormones could influence retinal and cortical visual function (62–64).

## 5.2. Why is it important to add new indicators in clinical research?

Adding electrophysiological indicators such as ERG and VEP-EEG to routine medical assessments would improve the prognosis in psychiatric disorders. Furthermore, such measurements could enhance data robustness, improve the performance of current pathophysiological biomarkers, and increase our understanding of the localization and timing of potential electrophysiological deficits along the entire visual pathway. In short, finding strong biomarkers that will allow clinicians and psychiatrists to develop precision psychiatry will undoubtedly advance research (1, 2, 65).

Secondly, ERG and VEP-EEG visual dysfunctions would also exist in a more comprehensive spectrum of psychosis (66, 67) encompassing addictive substance use and subgroups of subjects at high risk for mental disorders (29, 68–70). Accordingly, adding further indicators such as coupled ERG and VEP-EEG measurements would predict vulnerabilities for later transition to a psychiatric disorder, particularly for bipolar disorders and schizophrenia (1, 71). Thus, the clinical applications of combined ERG and VEP-EEG methods are intended to highlight biomarkers of mental disorders, which will be useful in solving current clinical problems in terms of differential diagnosis, early detection, prediction of response to treatment, or clustering of clinical populations into homogeneous groups (72). One of the perspectives will be to orient the diagnosis towards electrophysiological signatures in mental health, while considering the patient's care pathway in terms of personalized, predictive, participative, and preventive medicine. In fact, studies emphasize the strong link between the retina and the brain. Moreover, ophthalmologic manifestations often precede symptoms in the brain, indicating that eye investigations could offer a means of early diagnosis in many diseases (5). Coupled ERG and VEP-EEG methods could offer the possibility of strengthening the link between visual retinal and visual cortical measures, instead of recording these parameters alone. In addition, coupled ERG and VEP-EEG measurements could prevent the loss of important information between the retinal and cortical stages along the visual pathways. This point is in accordance with the study of Cesia et al. (61) and Krasodomska et al. (35) with regards to the RCT which could bring more precise information about the neuronal communication at the level of visual pathways between the retina and the visual cortex. Today, considerable and growing research efforts are therefore being made to improve current indicators and also to identify new ones in psychiatric illnesses.

In the future, the simultaneous acquisition of ERG and VEP-EEG measurements will undoubtedly provide additional information. This kind of combined data integrates both the very early retinal level as well as the primary visual brain areas in the occipital cortex. These two visual levels carrying different but complementary information on the same phenomena. Rather than such integrative treatment consisting of analyzing each modality, separately and combining the results at a second stage, it is more efficient to consider the data set as a whole to capture in full more complex relationships within the data. This could be resumed by the assumption of Aristotle who said that “the whole is greater than the sum of the parts.” Such fusion methodologies have



already been proven to increase the sensitivity of the methods in various fields (73) and in particular in medical applications (74). In this perspective, the fusion of data acquired in response to different stimuli, each revealing different signatures of alterations in the system under examination, are likely to be helpful in discriminating disorders (75). Such advances are also possible thanks to signal processing and machine learning, which are tools of particular interest for the extraction of robust biomarkers from multimodal data, due to their ability to collate and combine information.

This review concerning coupled electrophysiological measurements has many strengths. To the best of our knowledge, this is the first review which summarized coupled and decoupled results of visual electrophysiological parameters in neurodegenerative and psychiatric diseases. Previously, only studies presenting ERG or VEP-EEG results alone were published. Second, although these methods are relatively old, the development of precision psychiatry on these measures may bring to light interesting new research perspectives regarding this current research topic in psychiatry. This review has also limitations. For instance, there were very few results regarding coupled or decoupled results and methodology associated to the results are outdated. In the same way, we noticed that some parameters can influence the electrophysiological measurements, but it also can be a strength by providing evidence of the effect of the medication treatments in various psychiatric disorders.

## 6. Conclusion

Electrophysiological measures related to the visual system are of particular interest for mental health, especially if added to other indicators in routine clinical assessments. The literature mainly showed deficits in N95 ERG wave and P100 VEP-EEG wave obtained with coupled and decoupled ERG/VEP-EEG measurements in PD, AD, and major depressive disorder. Although several factors — such as age, sex gender and medication — influence electrophysiological

data, the present results reveal the challenge of including additional electrophysiological indicators associated with the visual system in clinical research. For instance, coupled ERG and VEP-EEG measurements with the help of machine learning techniques are also required to improve precision medicine and to accurately establish the location of abnormalities along the visual pathway. The advantages they offer will improve patient management in healthcare services and optimize the clinical diagnosis of various neurodegenerative and psychiatric pathologies such as PD, AD, schizophrenia and bipolar disorders to create precision medicine.

## Author contributions

TS, VL, VL-D, and RS were responsible for the research concept and design. KT, IR, HM-M, and GG participated in all bibliographic research. KT, IR, TS, and SC drafted the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## Conflict of interest

KT, IR, and HM-M were employed by BioSerenity.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## References

- Schwitzer T, Leboyer M, Lapr votte V, Louis Dorr V, Schwan R. Using retinal electrophysiology toward precision psychiatry. *Eur Psychiatry*. (2022) 65:e9. doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.3
- Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res*. (2014) 42:44–84. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.06.003
- Famiglietti EV, Kolb H. Structural basis for ON- and OFF-center responses in retinal ganglion cells. *Science*. (1976) 194:193–5. doi: 10.1126/science.959847
- Wässle H. Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci*. (2004) 5:747–57. doi: 10.1038/nrn1497
- London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. (2013) 9:44–53. doi: 10.1038/nrneurol.2012.227
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. (2015) 130:1–12. doi: 10.1007/s10633-014-9473-7
- Dacey DM. The mosaic of midget ganglion cells in the human retina. *J Neurosci*. (1993) 13:5334–55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-12-05334.1993
- Perry VH, Oehler R, Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*. (1984) 12:1101–23. doi: 10.1016/0306-4522(84)90006-x
- Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol*. (1992) 318:147–87. doi: 10.1002/cne.903180204
- Croner LJ, Kaplan E. Receptive fields of P and M ganglion cells across the primate retina. *Vis Res*. (1995) 35:7–24. doi: 10.1016/0042-6989(94)E0066-T
- Froehlich J, Kaufman DI. The pattern electroretinogram: N95 amplitudes in normal subjects and optic neuritis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. (1993) 88:83–91. doi: 10.1016/0168-5597(93)90059-x
- Milner AD, Goodale MA. Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*. (2008) 46:774–85. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.005
- DeValois RL, DeValois KK. *Spatial Vision*. New York, NY: OUP (1990). 396 p.
- Hubel DH, Wiesel TN. Ferrier lecture - functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc. R. Soc. B: Biol. Sci.* (1977) 198:1–59. doi: 10.1098/rspb.1977.0085
- Kremers J, McKeefry DJ, Murray IJ, Parry NRA. Developments in non-invasive visual electrophysiology: a review. *Vis Res*. (2020) 174:50–6. doi: 10.1016/j.visres.2020.05.003
- Silverstein SM, Fradkin SI, Demmin DL. Schizophrenia and the retina: towards a 2020 perspective. *Schizophr Res*. (2020) 219:84–94. doi: 10.1016/j.schres.2019.09.016
- Pearl JR, Heath LM, Bergey DE, Kelly JP, Smith C, Laurino MY, et al. Enhanced retinal responses in Huntington's disease patients. *J Huntingtons Dis*. (2017) 6:237–47. doi: 10.3233/JHD-170255
- Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol*. (2001) 112:1860–7. doi: 10.1016/s1388-2457(01)00620-4



19. Bernardin F, Schwitzer T, Angioi-Duprez K, Giersch A, Jansen C, Schwan R, et al. Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophr Res.* (2020) 219:47–55. doi: 10.1016/j.schres.2019.07.007
20. Butler PD, Martinez A, Foxe JJ, Kim D, Zemon V, Silipo G, et al. Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain.* (2007) 130:417–30. doi: 10.1093/brain/awl233
21. Yeap S, Kelly SP, Reilly RB, Thakore JH, Foxe JJ. Visual sensory processing deficits in patients with bipolar disorder revealed through high-density electrical mapping. *J Psychiatry Neurosci.* (2009) 34:1180–4882.
22. Knebel J-F, Javitt DC, Murray MM. Impaired early visual response modulations to spatial information in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res.* (2011) 193:168–76. doi: 10.1016/j.psychres.2011.02.006
23. Kirby E, Bandelow S, Hogervorst E. Visual impairment in Alzheimer's disease: a critical review. *J Alzheimers Dis.* (2010) 21:15–34. doi: 10.3233/JAD-2010-080785
24. Leruez S, Annweiler C, Etcharry-Bouyx F, Verny C, Beauchet O, Milea D. Les troubles visuels au cours de la maladie d'Alzheimer. *J Fr Ophthalmol.* (2012) 35:308–11. doi: 10.1016/j.jfo.2011.11.003
25. Bernardin F, Schwitzer T, Angioi-Duprez K, Giersch A, Ligier F, Bourion-Bedes S, et al. Altered central vision and amacrine cells dysfunction as marker of hypodopaminergic activity in treated patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* (2022) 239:134–41. doi: 10.1016/j.schres.2021.11.049
26. Bernardin F, Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Ligier F, Bourion-Bedes S, et al. Altered central vision and amacrine cells dysfunction as marker of hypodopaminergic activity in treated patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* (2022) 239:134–41. doi: 10.1016/j.schres.2021.11.049
27. Tursini K, Le Cam S, Schwan R, Gross G, Angioi-Duprez K, Conart J-B, et al. Visual electrophysiology and neuropsychology in bipolar disorders: a review on current state and perspectives. *Neurosci Biobehav Rev.* (2022) 140:104764. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104764
28. Hébert M, Mérette C, Gagné A-M, Paccalet T, Moreau I, Lavoie J, et al. The Electroretinogram may differentiate schizophrenia from bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* (2020) 87:263–70. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.06.014
29. Youssef P, Nath S, Chaimowitz GA, Prat SS. Electroretinography in psychiatry: a systematic literature review. *Eur Psychiatry.* (2019) 62:97–106. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.09.006
30. Sunderland T, Gur RE, Arnold SE. The use of biomarkers in the elderly: current and future challenges. *Biol Psychiatry.* (2005) 58:272–6. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.016
31. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol.* (2009) 120:1883–908. doi: 10.1016/j.clinph.2009.07.045
32. Williams LM. *Precision Psychiatry: Using Neuroscience Insights to Inform Personally Tailored, Measurement-Based Care.* Washington, DC: American Psychiatric Pub (2021). 302 p.
33. Nightingale S, Mitchell KW, Howe JW. Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subjects. *J Neurosurg Psychiatry.* (1986) 49:1280–7. doi: 10.1136/jnnp.49.11.1280
34. Calzetti S, Franchi A, Taratufolo G, Groppi E. Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (1990) 53:114–7. doi: 10.1136/jnnp.53.2.114
35. Krasodomska K, Lubinski W, Potemkowski A, Honczarenko K. Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol.* (2010) 121:111–21. doi: 10.1007/s10633-010-9238-x
36. Ngoo QZ, Wan Hitam WH, Ab RA. Evaluation of retinal nerve Fiber layer thickness, Electroretinogram and visual evoked potential in patients with Alzheimer's disease. *J Ophthalmol.* (2019) 2019:6248185–7. doi: 10.1155/2019/6248185
37. Bubl E, Kern E, Ebert D, Riedel A, Tebartz van Elst L, Bach M. Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* (2015) 265:343–50. doi: 10.1007/s00406-014-0573-x
38. Castrogiovanni P, Di Muro A, Maremmanni I, Perossini M, Marazziti D. Interaction between the serotonin and dopamine systems in humans: preliminary findings. *Brain Res.* (1989) 504:129–31. doi: 10.1016/0006-8993(89)91608-9
39. Hanitzsch R, Küppers L, Flade A. The effect of GABA and the GABA-uptake-blocker NO-711 on the b-wave of the ERG and the responses of horizontal cells to light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* (2004) 242:784–91. doi: 10.1007/s00417-004-0919-6
40. Porciatti V, Alessi R, Bagnoli P, Signorini G, Raffaelli A. Serotonin depletion modifies the pigeon electroretinogram. *Doc Ophthalmol.* (1989) 72:93–100. doi: 10.1007/BF00155218
41. Gottlob I, Weghaupt H, Vass C, Auff E. Effect of levodopa on the human pattern electroretinogram and pattern visual evoked potentials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* (1989) 227:421–7. doi: 10.1007/BF02172892
42. Marmor MF, Hock P, Schechter G, Pfefferbaum A, Berger PA, Maurice R. Oscillatory potentials as a marker for dopaminergic disease. *Doc Ophthalmol.* (1988) 69:255–61. doi: 10.1007/BF00154406
43. Peppe A, Stanzone P, Pierelli F, Stefano E, Rizzo PA, Tagliati M, et al. Low contrast stimuli enhance PERG sensitivity to the visual dysfunction in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* (1992) 82:453–7. doi: 10.1016/0013-4694(92)90051-1
44. Devos D, Tir M, Maurage CA, Waucquier N, Defebvre L, Defoort-Dhellemmes S, et al. ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* (2005) 65:1107–10. doi: 10.1212/01.wnl.0000178896.44905.33
45. Popova E, Kuponova P. Effects of dopamine receptor blockade on the intensity-response function of ERG b- and d-waves in dark adapted eyes. *Vis Res.* (2013) 88:22–9. doi: 10.1016/j.visres.2013.06.004
46. Chen G, Henter ID, Manji HK. Looking ahead: electroretinographic anomalies, glycogen synthase kinase-3, and biomarkers for neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* (2014) 76:86–8. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.005
47. Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol.* (2003) 23:601–40. doi: 10.1097/01.jcp.0000095349.32154.a5
48. Wang J, Mojumder DK, Yan J, Xie A, Standaert RF, Qian H, et al. In vivo electroretinographic studies of the role of GABAC receptors in retinal signal processing. *Exp Eye Res.* (2015) 139:48–63. doi: 10.1016/j.exer.2015.07.002
49. Wu SM, Maple BR. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vis Res.* (1998) 38:1371–84. doi: 10.1016/S0042-6989(97)00296-4
50. Falkenberg LE, Westerhausen R, Craven AR, Johnsen E, Kroken RA, Loberg E-M, et al. Impact of glutamate levels on neuronal response and cognitive abilities in schizophrenia. *NeuroImage.* (2014) 4:576, 576–84. doi: 10.1016/j.nicl.2014.03.014
51. Kantrowitz J, Javitt DC. Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice. *Curr Opin Psychiatry.* (2012) 25:96–102. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835035b2
52. Lee IO, Skuse DH, Constable PA, Marmolejo-Ramos F, Olsen LR, Thompson DA. The electroretinogram b-wave amplitude: a differential physiological measure for attention deficit hyperactivity disorder and autism Spectrum disorder. *J Neurodev Disord.* (2022) 14:30. doi: 10.1186/s11689-022-09440-2
53. Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, Tanikawa A, Miyake Y. Effect of glutamate analogues and inhibitory neurotransmitters on the electroretinograms elicited by random sequence stimuli in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (1998) 39:2171–6.
54. Warner R, Laugharne J, Peet M, Brown L, Rogers N. Retinal function as a marker for cell membrane omega-3 fatty acid depletion in schizophrenia: a pilot study. *Biol Psychiatry.* (1999) 45:1138–42. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00379-5
55. Moghimi P, Torres Jimenez N, McLoon LK, Netoff TI, Lee MS, MacDonald A, et al. Electroretinographic evidence of retinal ganglion cell-dependent function in schizophrenia. *Schizophr Res.* (2020) 219:34–46. doi: 10.1016/j.schres.2019.09.005
56. Balogh Z, Benedek G, Kéri S. Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* (2008) 32:297–300. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.08.024
57. Roy A, Roy M, Smelson DA. Risperidone, ERG, and cocaine craving. *Am J Addict.* (1998) 7:90–0. doi: 10.1111/j.1521-0391.1998.tb00473.x
58. Sato T, Yoneyama T, Kim HK, Suzuki TA. Effect of dopamine and haloperidol on the c-wave and light peak of light-induced retinal responses in chick eye. *Doc Ophthalmol.* (1987) 65:87–95. doi: 10.1007/BF00162724
59. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, Gagné A-M, Maziade M. Electroretinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression: tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* (2017) 75:10–5. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.12.002
60. Tomoda H, Celesia GG, Brigell MG, Toleikis S. The effects of age on steady-state pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol.* (1991) 77:201–11. doi: 10.1007/BF00161368
61. Celesia GG, Kaufman D, Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* (1987) 68:161–71. doi: 10.1016/0168-5597(87)90023-2
62. Boyes WK, Degen L, George BJ, Gilbert ME. Moderate perinatal thyroid hormone insufficiency alters visual system function in adult rats. *Neurotoxicology.* (2018) 67:73–83. doi: 10.1016/j.neuro.2018.04.013
63. Chaychi S, Polosa A, Lachapelle P. Differences in retinal structure and function between aging male and female Sprague-Dawley rats are strongly influenced by the estrus cycle. *PLoS One.* (2015) 10:e0136056. doi: 10.1371/journal.pone.0136056
64. Jägle H, Heine J, Kurtenbach A. L:M-cone ratio estimates of the outer and inner retina and its impact on sex differences in ERG amplitudes. *Doc Ophthalmol.* (2006) 113:105–13. doi: 10.1007/s10633-006-9019-8
65. Lavoie J, Maziade M, Hébert M. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* (2014) 48:129–34. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.020
66. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, Émond C, Gagné A-M, Sasseville A, et al. Light evoked potentials measured by electroretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia. *Schizophr Res.* (2015) 162:294–5. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.030

67. Hébert M, Gagné A-M, Paradis M-E, Jomphe V, Roy M-A, Mérette C, et al. Retinal response to light in young nonaffected offspring at high genetic risk of neuropsychiatric brain disorders. *Biol Psychiatry*. (2010) 67:270–4. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.016
68. Remy I, Schwitzer T, Albuissou É, Schwan R, Krieg J, Bernardin F, et al. Impaired P100 among regular cannabis users in response to magnocellular biased visual stimuli. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. (2022) 113:110437. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110437
69. Adams SA, Nasrallah HA. Multiple retinal anomalies in schizophrenia. *Schizophr Res*. (2018) 195:3–12. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.018
70. Gagné A-M, Moreau I, St-Amour I, Marquet P, Maziade M. Retinal function anomalies in young offspring at genetic risk of schizophrenia and mood disorder: the meaning for the illness pathophysiology. *Schizophr Res*. (2020) 219:19–24. doi: 10.1016/j.schres.2019.06.021
71. Maziade M, Raynaud J-P. Transformer les pratiques entre la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et la psychiatrie de l'adulte pour une réelle prévention. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. (2021) 69:401–9. doi: 10.1016/j.neurenf.2021.10.003
72. McLoughlin G, Makeig S, Tsuang MT. In search of biomarkers in psychiatry: EEG-based measures of brain function. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. (2014) 165:111–21. doi: 10.1002/ajmg.b.32208
73. Lahat D, Adali T, Jutten C. Multimodal data fusion: an overview of methods, challenges, and prospects. *Proc IEEE*. (2015) 103:1449–77. doi: 10.1109/JPROC.2015.2460697
74. James AP, Dasarthy BV. Medical image fusion: a survey of the state of the art. *Inf Fusion*. (2014) 19:4–19. doi: 10.1016/j.inffus.2013.12.002
75. Cai H, Qu Z, Li Z, Zhang Y, Hu X, Hu B. Feature-level fusion approaches based on multimodal EEG data for depression recognition. *Inf Fusion*. (2020) 59:127–38. doi: 10.1016/j.inffus.2020.01.008



## **Annexe 2 : Article publié dans *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry***

**Remy I**, Schwitzer T, Albuissou É, Schwan R, Krieg J, Bernardin F, Ligier F, Lalanne L, Maillard L, Laprevote V. « Impaired P100 among regular cannabis users in response to magnocellular biased visual stimuli. » *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022 Mar 8;113:110437. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110437. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34520807.

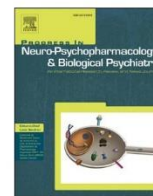






Contents lists available at ScienceDirect

# Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pnp](http://www.elsevier.com/locate/pnp)

## Impaired P100 among regular cannabis users in response to magnocellular biased visual stimuli

Irving Remy<sup>a,b,n</sup>, Thomas Schwitzer<sup>a,l,m</sup>, Éliane Albuissou<sup>c,h,i</sup>, Raymund Schwan<sup>a,l,m</sup>,  
Julien Krieg<sup>a,b</sup>, Florent Bernardin<sup>a,b</sup>, Fabienne Ligier<sup>d,e,f</sup>, Laurence Lalanne<sup>b,g</sup>,  
Louis Maillard<sup>j,k</sup>, Vincent Laprevote<sup>a,b,l,\*</sup>

<sup>a</sup> Centre Psychothérapique de Nancy, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy, Laxou F-54520, France

<sup>b</sup> INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, F-67200, France

<sup>c</sup> Unité de méthodologie, Gestion des données statistiques, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, DRCI, Département MPI, UMDS, F-54000 Nancy, France

<sup>d</sup> Centre Psychothérapique de Nancy, Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Laxou F-54520, France

<sup>e</sup> Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Equipe MICS, F-54000, France

<sup>f</sup> Université de Lorraine, EA 4432 InterPsy, Equipe PRISME, F-54000, France

<sup>g</sup> Unité de Psychiatrie et d'Addictologie, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, F-67200, France

<sup>h</sup> Université de Lorraine, Faculté de Médecine, Département du Grand Est de Recherche en Soins Primaires (DEGERESP), F-54000 Nancy, France

<sup>i</sup> Université de Lorraine, CNRS, Institut Élie-Cartan de Lorraine, F-54000 Nancy, France

<sup>j</sup> Université de Lorraine, CNRS, CRAN, UMR 7039, F-54500, Nancy, France

<sup>k</sup> Service de Neurologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Nancy F-54000, France

<sup>l</sup> Université de Lorraine, Faculté de Médecine, Vandœuvre-lès-Nancy F-54505, France

<sup>m</sup> Université de Lorraine, IADI, INSERM U1254, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54511, France

<sup>n</sup> BioSerenity - 47, Boulevard de l'Hôpital, ICM-IPEPS, 75013, Paris, France

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Cannabis

EEG

Low spatial frequency

Magnocellular

Visual evoked potentials

P100

### ABSTRACT

Regular cannabis using causes vision impairment by affecting human retinal neurotransmission. However, studies less considered its impact on the subsequent visual cortical processing, key feature for the integration of the visual signal in brain. We aimed at investigating this purpose in regular cannabis users using spatial frequencies and temporal frequencies filtered visual stimuli.

We recruited 45 regular cannabis users and 25 age-matched controls. We recorded visual evoked potentials during the projection of low spatial frequency (0.5 cycles/degree) or high spatial frequency gratings (15 cycles/degree), which were presented statically (0 Hz) or dynamically (8 Hz). We analyzed the amplitude, latency, and area under the curve of both P100 and N170, best EEG markers for early visual processing. Data were compared between groups by repeated measures ANCOVA.

Results showed a significant decrease in P100 amplitude among regular cannabis users in low spatial frequency ( $F(1,67) = 4.43; p = 0.04$ ) and in dynamic condition ( $F(1,67) = 4.35; p = 0.04$ ). Analysis also reported a decrease in P100 area under the curve in regular cannabis users to low spatial frequency ( $F(1,67) = 4.31; p = 0.04$ ) and in dynamic condition ( $F(1,67) = 7.65; p < 0.01$ ). No effect was found on P100 latency, N170 amplitude, latency, or area under the curve.

We found alteration of P100 responses to low spatial frequency and dynamic stimuli in regular cannabis users. This result could be interpreted as a preferential magnocellular impairment where such deficit could be linked to glutamatergic dysfunction. As mentioned in the literature, visual and electrophysiological anomalies in schizophrenia are related to a magnocellular dysfunction. Further studies are needed to clarify electrophysiological deficits in both populations.

\* Corresponding author at: Centre Psychothérapique de Nancy, Centre Hospitalier Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy, 1 rue du Dr Archambault, F-54520 Laxou, France.

E-mail address: [Vincent.LAPREVOTE@cpn-laxou.com](mailto:Vincent.LAPREVOTE@cpn-laxou.com) (V. Laprevote).

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110437>

Received 12 May 2021; Received in revised form 30 August 2021; Accepted 8 September 2021

Available online 11 September 2021

0278-5846/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.



*Clinical trials registration:* Electrophysiological Study of the Functioning of Magnocellular Visual Pathway in Regular Cannabis Users (CAUSA MAP). [NCT 02864680; ID 2013-A00097-38]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864680?cond=Cannabis&cntry=FR&draw=2&rank=1>

## 1. Introduction

Cannabis is the third most frequently used drug worldwide after tobacco and alcohol and its regular consumption has numerous consequences on physical and mental health, notably with addiction and psychosis (Moore et al., 2007). Moreover, regular cannabis use has repercussions on cognition because it can impair verbal learning, memory, attention and executive functions (Broyd et al., 2016). Beside these effects on integrated cognitive functions, evidence is emerging concerning the impact of cannabis use at lower level, such as on early visual processing. As the endocannabinoid system is composed of ligands and both CB1 and CB2 receptors in animal and human retinas (Bouskila et al., 2016), our team found retinal dysfunctions in the ganglion cells (Schwitzer et al., 2017), the bipolar cells (Schwitzer et al., 2018) and the amacrine cells (Polli et al., 2020). Such retinal impairments thus raise questions about the subsequent stages of visual processing in the thalamus and the visual cortex.

It is interesting to note that the endocannabinoid system is involved in the visual thalamus among several species, including humans (Herkenham et al., 1990). More precisely, cannabinoid receptors are expressed in the lateral geniculate nucleus (LGN) – the first ganglion relay of visual information (DeValois and DeValois, 1990). Animal studies have therefore shown the modulating role of the endocannabinoid system on LGN neuronal activity (Bouchard et al., 2016). Meanwhile, CB1 and CB2 receptors have been detected in the primary (V1) and the secondary (V2) visual cortex in animals and humans (Herkenham et al., 1990; Yoneda et al., 2013). Ohiorhenuan et al. (Ohiorhenuan et al., 2014) thus showed that a cannabinoid agonist could modify the functioning of V1 and V2 in primates. Although imaging and event-related potential studies support the idea of a visual cortical dysfunction related to regular cannabis use (Skosnik et al., 2006; Weinstein et al., 2008), less is known about the functional consequences of both thalamus and early cortical visual processing in regular cannabis users.

At subcortical and cortical levels, the visual system is anatomically and functionally segregated into different visual pathways. The subcortical magnocellular and parvocellular pathways begin in the retina and project, via the LGN, to different layers of V1 where the endocannabinoid system is widely present (Glass et al., 1997; Sherman and Guillery, 2002). Functionally, these layers are involved in the encoding of visual images by separately processing spatial frequency and temporal frequency information (Derrington and Lennie, 1984). Indeed, the magnocellular pathway is preferentially sensitive to low spatial frequencies and movements, while the parvocellular pathway is preferentially sensitive to high spatial frequencies, but not to movements (Milner and Goodale, 2008). Spatial frequencies and movements can therefore be used to bias visual processing toward magnocellular or parvocellular pathways, although it should be noted that these characteristics cannot specifically select one path over the other (Skottun, 2015). In a human behavioral study, Lalanne et al. (Lalanne et al., 2017) showed that the contrast sensitivity to low spatial frequency (LSF) gratings of regular cannabis users with early-onset consumption was impaired compared to controls. This result could be interpreted as an effect of a regular cannabis use on magnocellular visual processing. However, the effect of regular cannabis use remains unclear in terms of the localization and timing of potential deficits in visual cortical processing. This issue should now be explored with EEG recording.

Visual event-related potentials constitute a direct approach that provides information about the neural functioning of the visual system. P100 and N170 are respectively generated in the occipito-temporal and parieto-temporal regions (Bötzel et al., 1995). They mainly reflect the

primary visual cortex activity and are hence pertinent markers for early visual cortical processing in EEG. The endogenous N170 would be involved in high-level operations, for instance face processing while the exogenous P100 emphasizes low-levels characteristics (Rossion and Caharel, 2011). Additionally, P100 is associated with the global processing and initial stage of visual processing (Liu et al., 2002), would be sensitive to LSF and movements and can thereupon be considered as a marker of elementary stimulus feature processing (Pourtois et al., 2005). Based on these VEP characteristics, this study aims to investigate the early visual cortical processing across different spatial and temporal frequencies such as gratings in regular cannabis users compared to controls. Cognizant of the behavioral LSF deficit, we hypothesize that P100 in regular cannabis users would be especially altered in response to LSF stimuli. Since LSF are sensitive to movement (Tolhurst, 1973), we used both temporal frequencies (TF): static (0 Hz) and dynamic (8 Hz) and postulated that such a decrease in P100 amplitude would be visible in dynamic condition. Since Area Under the Curve (AUC) reflects cumulated amplitude values, we assumed similar results between P100 AUC and P100 amplitude.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Clinical assessments and participants ethic statement

We recruited participants from the general population from February 2014 to June 2016 as a part of the CAUSAMAP project (Cannabis Use And Magnocellular Processing) which set out to study the neurotoxic effects of cannabis on human vision. We planned to match two cannabis users to one control, because of unknown variances and heterogenous performances. Both groups were age- and sex- matched. Not all EEG plots were usable due to artifacts in the recording. The final recruitment hence involved 45 regular cannabis users ( $n = 45$ , mean age = 25.13 years, SD = 6.27) and 25 controls ( $n = 25$ , mean age = 25.6 years, SD = 5.68). All participants were between 18 and 50 years old. They were medication-free except for contraceptives. They provided a detailed background of psychoactive medications and their medical history. All participants had a normal fundoscopic examination and normal or corrected-to-normal visual acuity verified by the Monoyer chart. They had no history of ophthalmic pathology, visual symptoms, eye infection, glaucoma, progressive retinal disease, or media opacity. They had a psychiatric assessment using the MINI 5.0 (Sheehan et al., 1998), and presented no current or past psychiatric disorders. Alcohol use was not an exclusion criterion to facilitate recruitment, but patients whose Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) indicated alcohol dependence were excluded. The inclusion criteria for regular cannabis users were a statement of at least 7 cannabis consumptions per week during the previous month, a positive urine-test for tetrahydrocannabinol, and a negative urine test (Nal von Minden) for cannabis, buprenorphine, benzodiazepines, cocaine, opiates, amphetamines, and methadone, plus abstinence from cannabis use for less than 12 h to limit cognitive bias. The inclusion criteria for controls were no history of any illicit substance consumption, a negative urine test for tetrahydrocannabinol and no consumption of tobacco.

Participants received €100 in vouchers. They signed consent forms detailing all aspects of research in compliance with the Helsinki declaration (World Medical Association, 2013). All experiments were performed in accordance with the protection of persons committee of Nancy Regional University Hospital Center (2013-A00097-38 CPP 13.02.02). The study was registered on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ID NCT02864680).



## 2.2. Visual stimuli and experimental procedure

Stimuli were black and white sinusoidal vertical Gabor gratings and were presented at a size of 6 degrees of visual angle. We choose LSF and High Spatial Frequency (HSF) gratings corresponding to a SF of 0.5 cycles per degree (cpd) and 15 cpd respectively, because these were better able to stimulate the magnocellular and parvocellular pathways (Butler et al., 2001). The gratings had a light/dark contrast of 80% and were presented against an isoluminant grey field. Both types of gratings were presented at two different TF conditions. In dynamic condition, black and white stripes alternated at a frequency of 8 Hz. In static condition, the stripes did not alternate (0 Hz). 20% of the stimuli were control stimuli at a contrast of 0% and were invisible. A total of five stimuli were used: LSF-static, LSF- dynamic, HSF-static, HSF-dynamic and control stimuli.

Fig. 1 shows experimental procedure with both stimuli in LSF and HSF. Gratings were generated using the VSG system (Cambridge Research System). 300 stimuli were projected onto a CRT screen with a sampling rate of 120 Hz, in an electrically shielded room with no surrounding light. The participants sat on a chair at a distance of 57 cm. During each trial, a central fixation cross was displayed during 500 ms to 800 ms and allowed participants to maintain their attention in the central zone of the screen. A randomized grating presentation was then centrally presented for 500 ms. During the following blank screen lasting 1500 ms, participants had to indicate via a response button if they had seen a grating, which also correspond to the behavior measure. Each trial was separated by a supplementary blank of 1500 ms. The entire procedure consisted of 300 trials in total with 60 trials per stimulus condition and was divided into 2 blocks of 150 trials.

## 2.3. EEG recording and processing

EEG recording was performed by Ag/AgCl electrodes using a 64-electrode Micromed® headset (10–10 system, QuickCap; Compumedics Neuroscan®) referenced to both ear lobes. The signal was recorded at a sampling rate of 512 Hz (SD64 Headbox, Micromed®, Italy) with a bandwidth from 0.15 Hz to 200 Hz. Electrode impedances were kept below 10 kΩ. Vertical and horizontal ocular electrodes were used for eye-artifact rejection. Each epoch was created with 1000 ms pre-stimulus and lasted for 1000 ms post-stimulus for each modality of SF relative to the stimulus onset. The data acquired were processed with Brain Vision Analyzer 2.0® software (Brain Products GmbH, Munich, Germany). The raw EEG signal was bandpass-filtered (0.5 Hz–40 Hz). Artifact rejection for noise, eyes blinking, muscular activity and non-biological component was performed using independent component analysis (ICA) (Jung et al., 2000). A manual artifact rejection was based on visual inspection to exclude the last remaining artifacts. Data collection focused on 3 pairs of interest electrodes in the left (O<sub>1</sub>, PO<sub>3</sub>, PO<sub>7</sub>) and the right hemisphere (O<sub>2</sub>, PO<sub>4</sub>, PO<sub>8</sub>). A grand average on all

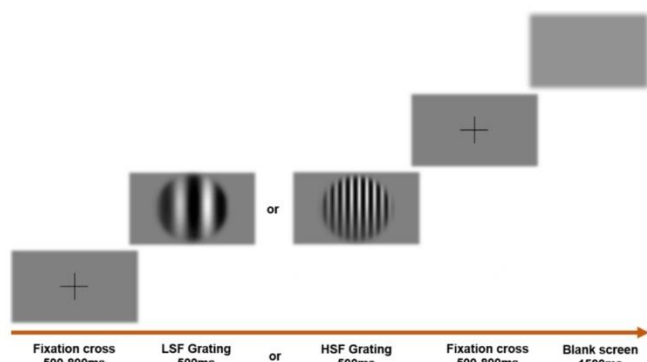


Fig. 1. Representation of the experimental procedure with both LSF and HSF gratings presented during the study.

conditions determined the aspects of amplitude peaks. A root mean square (RMS) value calculation determined a temporal window for the extraction of each component amplitude. Consequently, the P100 and N170 amplitude peaks were extracted with intervals of 28 ms and 38 ms respectively around the maximum peak. Latencies were extracted based on their mean appearance on the grand average. Therefore, P100 latency was determined at 113 ms for regular cannabis users and 113 ms for controls. N170 latency was determined at 184 ms for regular cannabis users and 181 ms for controls. Concerning AUC, BrainVision extracted the surface equal to the amplitude multiplied by the latency around each maximum component peak.

## 2.4. Statistical analysis

The data were analyzed using STATISTICA 10 (Stat Soft Inc.). Both descriptive and comparative analyses were conducted according to the nature and distribution of the variables (normality assessed by Shapiro-Wilk test). Qualitative variables are described with frequencies and percentages; quantitative variables were reported with the mean and standard deviation (SD). Since the sociodemographic and clinical characteristics followed a normal distribution given the non-significant Shapiro-Wilk test, the differences between groups were analyzed using an independent sample Student *t*-test. Given behavioral and EEG data followed a normal distribution, indicated by a non-significant Shapiro-Wilk test, and did not differ in variances following a non-significant Levene test, we used parametric tests. Among cofounding factors, the relevant differences between groups were years of education, AUDIT score, and number of alcohol uses per week. Education level had very little influence on a low-level visual task as SF perception, so it was not retained as a cofactor. AUDIT was strongly correlated with the number of alcohol uses per week and this latter was the most significant factor in the parametric tests. Thus, only the number of alcohols uses per week was retained as a continuous predictor. Behavioral data consisted of 2\*2 factors ANCOVA (TF [dynamic/static] x SF [LSF/HSF]). EEG variables were analyzed using 2\*3\*2\*2 factors ANCOVA (Hemisphere [left/right] x Electrodes [O<sub>1/2</sub>, PO<sub>3/4</sub>, PO<sub>7/8</sub>] x TF [dynamic/static] x SF [LSF/HSF]). We used a Greenhouse-Geisser correction to account for sphericity violations (Keselman and Rogan, 1980). A Fisher's Least Square Difference (LSD) test was used in post-hoc to specify differences between conditions. Pearson R- tests assessed correlations between experimental variables. For all tests, the significance was  $\alpha = 0.05$ .

## 2.5. Data availability statement

The data are not publicly available due to information that could compromise the privacy of research participants. Nevertheless, for the verification of research results supporting the findings of this present study, raw EEG data and processed data are fully available from the corresponding author, upon reasonable request. Given EEG data were analyzed on BrainVision 2.0 software, raw EEG data and exported VEP characteristics can therefore be provided respectively in .trc and in .txt format or in .csv format with an anonymous participant code.

## 3. Results

### 3.1. Population characteristics

Sociodemographic and clinical characteristics of the participants are summarized in Table 1.

Differences were noted concerning education ( $p < 0.05$ ), number of alcohols uses per week ( $p < 0.05$ ) and AUDIT Score ( $p < 0.05$ ). Since cannabis is mixed in cigarettes, 38 of 45 regular cannabis users were tobacco smokers. None of them were tobacco dependent.



**Table 1**  
Sociodemographic and clinical characteristics of the participants.

	Regular Cannabis users (n = 45)	Controls (n = 25)	p value t-test
Number of women/Number of men (%)	10/35 (22/78)	6/19 (24/76)	n.s.
Age (years)	25.13 [6.27]	25.6 [5.68]	n.s.
Education (years)	13.27 [2.16]	14.88 [1.39]	*p < 0.05
AUDIT score	7.07 [4.74]	3.48 [2.84]	*p < 0.05
No. alcohol uses/week	7.32 [8.37]	1.92 [2.53]	*p < 0.05
Fagerström score	2.02 [2.20]	0 [0]	NA
No. cigarettes/day	6.74 [6.46]	0 [0]	NA
CAST score	4.09 [1.16]	0 [0]	NA
No. joints/week	26.04 [21.18]	0 [0]	NA
Grams of cannabis/week	5.30 [3.93]	0 [0]	NA
Age first cannabis use	15.80 [1.73]	0 [0]	NA
Cannabis use duration	9.33 [6.16]	0 [0]	NA

Data are presented as mean unless otherwise is indicated. Standard deviation is in brackets. n.s.: not significant, NA: not applicable, AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test score, CAST: Cannabis Abuse Screening Test Score.

**3.2. Behavioral data**

[Supplementary Table 1: Reaction time of participants between experimental conditions].

Regular cannabis users and controls displayed respectively a mean reaction time of 434.94 ms (*SD* = 93.17 ms) and 389.77 ms (*SD* = 86.59 ms). The ANCOVA showed a significant main group effect ( $F(1,67) = 4.59; p = 0.04$ ) indicating a longer reaction time in regular cannabis users than controls. Analysis did not mention an effect of the continuous predictor ( $F(1,67) = 0.65; p = 0.42$ ). Analysis revealed a main SF effect ( $F(1,67) = 11.67; \epsilon = 1.00; p < 0.01$ ) explained by a shorter reaction time to LSF gratings (*mean* = 402.21 ms; *SD* = 31.24 ms) than HSF gratings (*mean* = 420.51 ms; *SD* = 34.48 ms).

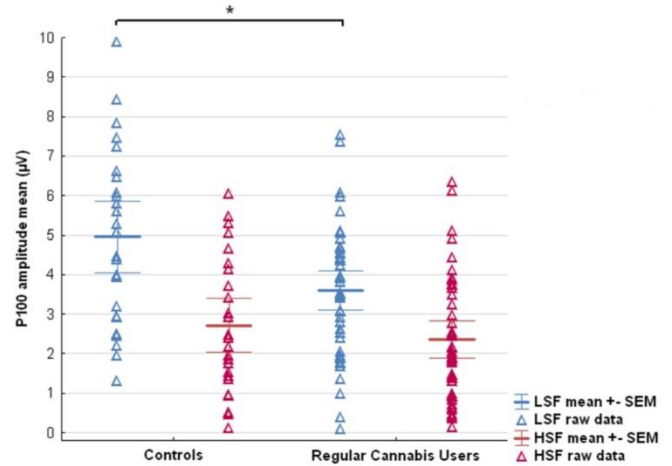
**3.3. Electrophysiological results**

[Supplementary Fig. 1 & Supplementary Table 2: EEG plots and Average VEP characteristics of participants across experimental conditions].

**3.3.1. P100 amplitude**

The mean P100 amplitude in regular cannabis users and controls was respectively 2.93  $\mu\text{V}$  (*SD* = 1.59  $\mu\text{V}$ ) and 3.81  $\mu\text{V}$  (*SD* = 1.78  $\mu\text{V}$ ). ANCOVA showed a tendency concerning a main group effect ( $F(1,67) = 3.82; p = 0.053$ ). We found no effect of the continuous predictor ( $F(1,67) = 0.001; p = 0.97$ ). A main hemisphere effect ( $F(1,67) = 4.53; \epsilon = 1.00; p = 0.04$ ) highlighted a larger P100 amplitude in the right hemisphere (*mean* = 3.55  $\mu\text{V}$ ; *SD* = 1.70  $\mu\text{V}$ ) than the left hemisphere (*mean* = 3.19  $\mu\text{V}$ ; *SD* = 1.43  $\mu\text{V}$ ). Analysis indicated a main electrodes effect ( $F(2,134) = 48.42; \epsilon = 0.98; p < 0.001$ ) explained by a greater P100 amplitude for  $O_1/O_2$  (*mean* = 4.25  $\mu\text{V}$ ; *SD* = 1.46  $\mu\text{V}$ ) than  $PO_3/PO_7$  (*mean* = 2.61  $\mu\text{V}$ ; *SD* = 1.20  $\mu\text{V}$ ) or  $PO_4/PO_8$  (*mean* = 3.27  $\mu\text{V}$ ; *SD* = 1.18  $\mu\text{V}$ ). A main SF effect was found ( $F(1,67) = 39.33; \epsilon = 1.00; p < 0.001$ ). The P100 amplitude was higher for LSF gratings (*mean* = 4.29  $\mu\text{V}$ ; *SD* = 1.66  $\mu\text{V}$ ) than HSF gratings (*mean* = 2.46  $\mu\text{V}$ ; *SD* = 1.68  $\mu\text{V}$ ). Most interestingly, ANCOVA revealed a SF\*Group interaction ( $F(1,67) = 4.43; \epsilon = 1.00; p = 0.04$ ). Mean P100 amplitude was significantly lower among regular cannabis users than controls in response to LSF gratings, as shown by a significant LSD Fisher test ( $p < 0.01$ ) on LSF\*Group interaction (Fig. 2).

A main TF effect ( $F(1,67) = 6.32; \epsilon = 1.00; p = 0.01$ ) showed a greater P100 amplitude for dynamic gratings (*mean* = 3.52  $\mu\text{V}$ ; *SD* = 1.46  $\mu\text{V}$ ) than static gratings (*mean* = 3.23  $\mu\text{V}$ ; *SD* = 1.53  $\mu\text{V}$ ). More,



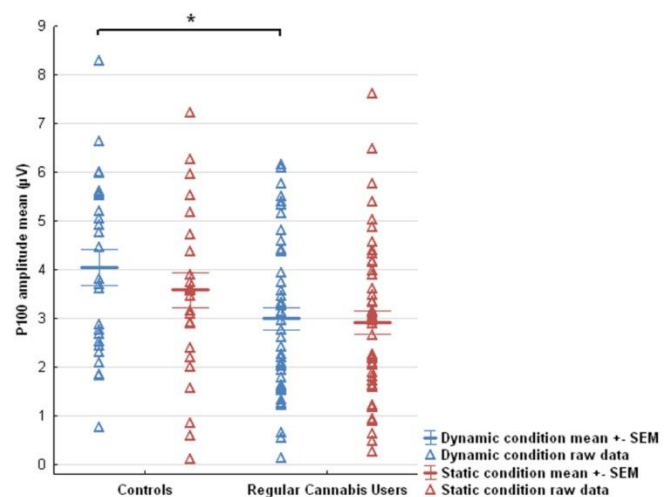
**Fig. 2.** Spatial Frequency\*Group interaction on P100 amplitude. Data were obtained from the average activity of the 3 pairs of interest electrodes ( $O_1/O_2$ ,  $PO_3/PO_4$ ,  $PO_7/PO_8$ ) on LSF and HSF stimuli in both groups. The difference in P100 amplitude on LSF stimuli between regular cannabis users and controls is significant. Means are displayed with their standard error mean (SEM).

ANCOVA evidenced a significant TF\*Group interaction ( $F(1,67) = 4.35; \epsilon = 1.00; p = 0.04$ ). The exploration of this interaction by LSD Fisher test mentioned that the mean P100 amplitude elicited by dynamic condition was significantly lower in regular cannabis users compared to controls ( $p < 0.05$ ). This interaction is in Fig. 3.

Topographical maps of P100 activity across conditions in both groups is in Fig. 4.

**3.3.2. P100 area under the curve (AUC)**

The mean P100 AUC of regular cannabis users and controls was respectively 51.91  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  (*SD* = 39.17  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) and 76.41  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  (*SD* = 46.56  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ). ANCOVA analysis revealed a main group effect ( $F(1,67) = 4.23; p = 0.04$ ) highlighting a lower P100 AUC in regular cannabis users than controls. We found no effect of the continuous predictor ( $F(1,67) = 0.11; p = 0.74$ ). A main electrodes effect ( $F(2,134) = 43.99; \epsilon = 0.98; p < 0.001$ ) reported a larger P100 AUC for  $O_1/O_2$  (*mean* = 83.46  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ; *SD* = 36.54  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) than  $PO_3/PO_7$  (*mean* = 45.91  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ; *SD* =



**Fig. 3.** Temporal Frequency\*Group interaction on P100 amplitude. Data were obtained from the average activity of the 3 pairs of interest electrodes ( $O_1/O_2$ ,  $PO_3/PO_4$ ,  $PO_7/PO_8$ ) on Static and Dynamic conditions among both groups. The difference in P100 amplitude on dynamic condition between regular cannabis users and controls is significant. Means are displayed with their standard error mean (SEM).



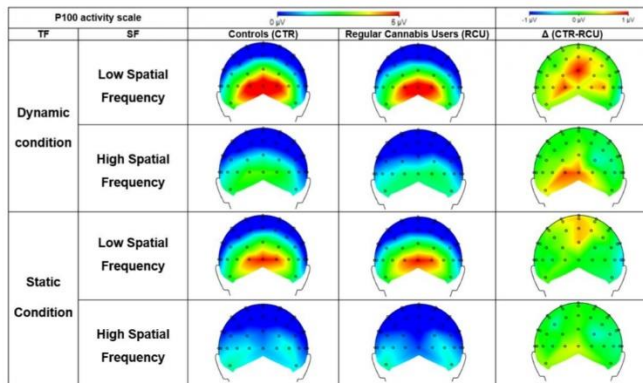


Fig. 4. Topographical maps of P100 activity across experimental conditions in both groups. Subtraction of the topography between groups is shown by  $\Delta$  column. SF: Spatial Frequency; TF: Temporal Frequency.

30.28  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) or  $\text{PO}_4/\text{PO}_8$  ( $\text{mean} = 62.53 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ;  $SD = 28.77 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ). Analysis exhibited a main SF effect ( $F(1,67) = 51.25$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p < 0.001$ ) explained by a greater P100 AUC for LSF gratings ( $\text{mean} = 94.90 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ;  $SD = 46.42 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) than HSF gratings ( $\text{mean} = 33.04 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ;  $SD = 24.69 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ). More importantly, ANCOVA highlighted a SF\*Group interaction ( $F(1,67) = 4.31$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p = 0.04$ ) where mean P100 AUC was lower in regular cannabis users than controls in response to LSF gratings, as demonstrated a significant LSD Fisher test ( $p < 0.01$ ). A main TF effect ( $F(1,67) = 13.74$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p < 0.001$ ) indicated a higher P100 AUC for dynamic gratings ( $\text{mean} = 69.51 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ;  $SD = 36.59 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) than static gratings ( $\text{mean} = 58.43 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ;  $SD = 38.43 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ). Besides, a TF\*Group interaction ( $F(1,67) = 7.65$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p < 0.01$ ) reflected a lower P100 AUC in regular cannabis users compared to controls in dynamic condition, as illustrated a significant LSD Fisher test ( $p < 0.01$ ).

### 3.3.3. P100 latency

The mean P100 latency of regular cannabis users and controls was respectively 112.73 ms ( $SD = 5.14$  ms) and 113.49 ms ( $SD = 5.11$  ms). ANOVA analysis failed to show a main group effect ( $F(1,67) = 0.11$ ;  $p = 0.74$ ). We found no effect of the continuous predictor ( $F(1,67) = 0.40$ ;  $p = 0.53$ ). A main SF effect ( $F(1,67) = 10.64$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p < 0.01$ ) put in evidence a shorter P100 latency for LSF gratings ( $\text{mean} = 111.91$  ms,  $SD = 5.58$  ms) compared to HSF gratings ( $\text{mean} = 114.23$  ms,  $SD = 5.43$  ms). ANCOVA did not reveal any SF\*Group interaction ( $F(1,67) = 2.8$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p = 0.10$ ) or any TF\*Group interaction ( $F(1,67) = 2.72$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p = 0.10$ ).

### 3.3.4. P100 correlations

Correlations were measures to determine the influence of experimental and clinical factors. Pearson analysis showed a strong correlation between the mean P100 AUC and the mean P100 amplitude ( $r = 0.97$ ,  $p < 0.001$ ). The analysis failed to show any correlation between the mean P100 latency and the mean P100 AUC ( $r = 0.21$ ,  $p = 0.09$ ). Analysis did not mention any correlation between the mean P100 amplitude, and the number of alcohol uses per week ( $r = -0.08$ ,  $p = 0.49$ ), or the number of cigarettes consumed daily ( $r = -0.12$ ;  $p = 0.33$ ) or the cannabis consumption in grams per week ( $r = -0.18$ ,  $p = 0.24$ ).

### 3.3.5. N170 amplitude

The mean N170 amplitude of regular cannabis users and controls was respectively  $-4.24 \mu\text{V}$  ( $SD = 2.93 \mu\text{V}$ ) and  $-3.34 \mu\text{V}$  ( $SD = 2.40 \mu\text{V}$ ). ANCOVA failed to find any main group effect ( $F(1,67) = 0.78$ ;  $p = 0.38$ ). We found no effect of the continuous predictor ( $F(1,67) = 0.99$ ;  $p = 0.32$ ). A main SF effect ( $F(1,67) = 24.83$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p < 0.001$ ) indicated a larger N170 amplitude for HSF gratings ( $\text{mean} = -4.64 \mu\text{V}$ ,  $SD = -2.79 \mu\text{V}$ ) than LSF gratings ( $\text{mean} = -3.02 \mu\text{V}$ ,  $SD = -2.25 \mu\text{V}$ ). We found no SF\*Group interaction ( $F(1,67) = 0.54$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p = 0.47$ ) or

TF\*Group interaction ( $F(1,67) = 2.10$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p = 0.15$ ).

### 3.3.6. N170 AUC

The mean N170 AUC of regular cannabis users and controls were respectively  $-106.02 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ( $SD = 101.96 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ) and  $-68.91 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$  ( $SD = 77.40 \mu\text{V}\cdot\text{ms}$ ). ANCOVA failed to find a main group effect ( $F(1,67) = 1.34$ ;  $p = 0.25$ ) or an effect of the continuous predictor ( $F(1,67) = 0.80$ ;  $p = 0.38$ ). It did not reveal any SF\*Group interaction ( $F(1,67) = 0.82$ ;  $\epsilon = 1.00$ ,  $p = 0.37$ ) or TF\*Group interaction ( $F(1,67) = 1.67$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p = 0.20$ ).

### 3.3.7. N170 latency

The mean N170 latency of regular cannabis users and controls was respectively 185.41 ms ( $SD = 6.97$  ms) and 182.69 ms ( $SD = 7.18$  ms). ANCOVA analysis failed to find any main group effect ( $F(1,67) = 3.09$ ;  $p = 0.08$ ). It did not find an effect of the continuous predictor ( $F(1,67) = 0.77$ ;  $p = 0.38$ ). Analysis indicated a main TF effect ( $F(1,67) = 15.80$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p < 0.001$ ) explained by a shorter N170 latency for static gratings ( $\text{mean} = 182.26$  ms,  $SD = 7.17$  ms) than dynamic gratings ( $\text{mean} = 185.69$  ms,  $SD = 6.06$  ms). It did not reveal any SF\*Group interaction ( $F(1,67) = 0.12$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p = 0.73$ ) or TF\*Group interaction ( $F(1,67) = 1.33$ ;  $\epsilon = 1.00$ ;  $p = 0.25$ ).

## 4. Discussion

This study set out to compare early visual cortical processing in regular cannabis users and controls. Thus, we measured P100 and N170 responses thanks to LSF and HSF gratings presented statically or dynamically. We showed that regular cannabis users presented a decrease in both P100 amplitude and P100 AUC, particularly to LSF and dynamic stimuli. We found no difference on P100 latency or N170 amplitude, AUC, or latency. It is important to note that our stimulation method is consistent with the literature regarding controls. Indeed, P100 is primarily sensitive to LSF and dynamic information whereas N170 is thought to be more implicated in HSF and static information.

Our results complement the behavioral findings of Lalanne et al. (Lalanne et al., 2017). With similar gratings, regular cannabis users with early-onset consumption had a low-level visual deficiency, reflected by behavioral abnormalities exclusively on LSF gratings with 0.5 cpd. Our results build on these previous findings by providing a physiological substrate to these behavioral results. In our study, the decreased P100 amplitude in response to LSF and dynamic stimuli could be interpreted as a preferential magnocellular system alteration among regular cannabis users. Indeed, although the P100 has been shown to arise from generator in the ventral and dorsal visual streams, this component seems to have a dorsal stream dominance reflected by the magnocellular pathway activity (Doniger et al., 2002; Javitt, 2009). Furthermore, while the parvocellular pathway is primarily sensitive to HSF and static information, the magnocellular pathway is thought to be involved in LSF, dynamic information and in movement processing by the modulation of dynamic TF condition (Livingstone and Hubel, 1988; Tootell et al., 1988). At this stage, this preferential magnocellular alteration probably has no real impact on the vision of regular cannabis users. This potential deficit could nevertheless have consequences during complex visual tasks requiring the processing of moving images, such as driving, or during tasks involving the processing of spatial frequencies, such as face perception or distance vision.

One possible explanation for such visual dysfunction could be due to the effect of cannabinoids on glutamatergic neurotransmission. In fact, cannabis ability to disrupt glutamate signaling is well demonstrated. For instance, high cannabis exposure induces an altered glutamate release by reducing the activity of glutamate enzymes such as glutamic acid decarboxylase and glutamine synthetase (Monnet-Tschudi et al., 2008). It also impairs long-term synaptic plasticity by altering the expression and function of AMPA and NMDA receptors and by disrupting the expression of glutamate transporters such as GLUT1 and GLAST (Chen



et al., 2013; Fan et al., 2010; Good and Lupica, 2010).

It must be borne in mind that Schwitzer et al. (Schwitzer et al., 2017) indicated a delay in the retinal ganglion cell response shown by an increase in N95 pattern electroretinography implicit time. Since glutamate is one of the main neurotransmitters released by these cells during the retinal neurotransmission and because cannabis acts on the glutamatergic transmission in the central nervous system (Schwitzer et al., 2015; Wu and Maple, 1998), such retinal anomalies may be linked to dysfunctions in retinal glutamatergic transmission. As the retinal tracts project through the LGN to the primary visual cortex (Sherman and Guillery, 2002), literature also mentions that a regular cannabis use tends to reduce the levels of glutamate-derived metabolites in both cortical and subcortical human brain regions (Colizzi et al., 2016). Our cortical anomalies could therefore be interpreted as a direct consequence of retinal impairment in regular cannabis users and share a common interpretation regarding a glutamatergic alteration. However, the current study does not provide a direct link between retinal and cortical damage. Further coupled ERG-EEG studies should give us more precise information about the location of this alteration.

These cortical dysfunctions could also be explained by the involvement of glutamate on the magnocellular system. Indeed, glutamate is present in the LGN synaptic terminals of several species, in higher proportions in the magnocellular system than in the parvocellular system (Montero and Zempel, 1986; Shaw and Cynader, 1986). Glutamate receptors such as NMDA and AMPA in the magnocellular system also play a very important role in the decrease of the visual response (Balducci et al., 2003; Kwon et al., 1992). More interestingly, it has been shown anatomically that the endocannabinoid system in the dorsal layers of the LGN could represent a site of neuromodulatory action in normal vision. Indeed, the high level of CB1R in the dorsal magnocellular layers of the LGN could explain some of the behavioral effects of cannabinoids related to the integrity of the dorsal visual pathway, which is involved in visuo-spatial localization and motion perception (Javadi et al., 2015). All in all, one possible interpretation would be that regular cannabis use could generate disturbances in the magnocellular system and damage early visual processing.

Interestingly, cannabis use is associated with an increased risk factor of schizophrenia, particularly in early-age consumers (Moore et al., 2007; Arseneault et al., 2002). First, we note that our findings concerning magnocellular dysfunction are similar to those seen in this psychotic disorder (Kim et al., 2006; Martínez et al., 2012; Javitt, 2009). Second with P100 amplitude, Obayashi et al. (Obayashi et al., 2009) and Kim et al. (Kim et al., 2015) highlighted low-level visual information deficits to LSF in schizophrenia. More, Butler et al. (Butler et al., 2007) explored the neurophysiological correlates of such deficits by finding a P100 decrease in response to magnocellular-biased isolated check stimuli. Third, the glutamatergic system dysfunction in schizophrenia seems to be as pronounced as in regular cannabis users through differences in expression, function and receptors maturation (Falkenberg et al., 2014; Moghaddam and Javitt, 2012). All in all, these results indicate pervasive LSF integration and magnocellular dysfunctions, therefore impacting early visual processing in schizophrenia. Further studies in schizophrenia patients could reveal similar electrophysiological disorders to those of regular cannabis users and allow us to learn more about the mechanisms underlying the disease.

To the best of our knowledge, the present study is the first to investigate the impact of regular cannabis use on cortical SF processing using electrophysiological measurements. This technique provides objective and reproducible results, enables us to improve previous findings, and increases understanding of the cannabis impact at cortical level. Besides, there is also strong correspondence between the outcomes measured using both SF and TF biased stimuli.

The first limitation of our study was that a majority of our participants were tobacco users, which makes it difficult to draw conclusions about each compound. However, we do not find any correlations between cigarettes consumed daily and P100 amplitude. Moreover, it

should be noted that smoking nicotine would not affect P100 amplitude in studies using visual modality tasks : in such case only P100 latency would be altered (Pritchard et al., 2003). Second, although the analysis found no effect of alcohol, this limitation must be considered because regular cannabis users consumed far more alcohol than controls. However, this continuous predictor has no effect on analysis. Further investigation of alcohol users without cannabis consumption could presumably address this question. Finally, it is extremely difficult to produce stimulation methods specific to the magnocellular system. First because our method of stimulation cannot specifically select one path over the other, but rather preferentially. Second, because V1 contains layers of magnocellular and parvocellular cells (4C alpha and 4C beta) (Callaway and Wiser, 1996), and the separation of both systems with a scalp EEG is quite unreachable. However, magnocellular system seems to be involved during low-contrast stimuli recording because of its projection mainly to the dorsal stream. The dissociation of the two systems can therefore be achieved with the stimuli used. Interpretation of results should be cautious and still require replication studies.

## 5. Conclusion

In conclusion, we compared brain electrophysiological measurements in response to SF filtered visual gratings with different TF. Our results showed a decrease in both P100 amplitude, specifically to LSF and in dynamic conditions among regular cannabis users than controls. These findings could be interpreted as preferential magnocellular dysfunction caused by impaired glutamatergic neurotransmission. Our results bring to light interesting research perspectives on schizophrenia, a pathology apparently marked by physiological mechanisms similar to those encountered in regular cannabis users. Further electrophysiological studies could conceivably reveal common abnormalities in both populations and would enable us to better understand the onset of psychiatric illness, especially in populations with mental health disorders who use cannabis at a very young age.

## Role of the funding source

This study was supported by grant ANR-12-SAMA-0016-01 from the French National Research Agency and by the French Mission Interministérielle contre les Drogues et les Conduites Addictives. The funding sources have no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

## Contributors

VL, JK, TS, LM and RS were responsible for the study concept and design. VL, JK, TS, LM, RS and FB contributed to the inclusion of participants, the completion of clinical evaluations and the acquisition of EEG data. VL, JK and IR performed the pre-processing and the processing of EEG data. VL, JK, EA, FL, LL, and IR assisted with data analysis and interpretation of findings. EA validated the results of the statistical analyses. IR drafted the manuscript. SBB provided critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors reviewed content and approved final version for publication.

## Ethical statement of the participants

All participants signed consent forms detailing all aspects of research in compliance with the Helsinki declaration (World Medical Association, 2013). All experiments were performed in accordance with the protection of persons committee of Nancy Regional University Hospital Center (2013-A00097-38 CPP 13.02.02). The study was registered on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ID NCT02864680).



## Declaration of Competing Interest

The authors have no conflict of interest to disclose, either on competing financial or non-financial interests in relation to the work described.

## Acknowledgements

We thank all members of the CAUSAMAP study group: Éliane Albuissou, Centre Hospitalier Régional Universitaire Nancy; Karine Angioi-Duprez, Service d'ophtalmologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire Nancy; Marc Borie, Centre Hospitalier Régional Universitaire Nancy; Stéphanie Caharel, PhD, INTERPSY, Université Lorraine; Paolo Di Patrizio, MD, PhD, Université Lorraine; Anne Giersch, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg; Philip Gorwood, MD, PhD, Centre de Psychiatrie et Neurosciences; Coline Jeantet, INTERPSY, Université Lorraine; Julien Krieg Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1114, Strasbourg; Laurence Lalanne, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg; Joëlle Lighezzolo-Alnot, PhD, INTERPSY, Université Lorraine; Valérie Louis Dorr, MD, PhD, Centre de Recherche en Automatique de Nancy, Centre national de la recherche scientifique, Unité mixte de recherche 7039; Louis Maillard, MD, PhD, Centre de Recherche en Automatique de Nancy, Centre national de la recherche scientifique, Unité mixte de recherche 7039, and Nicolas Ramoz, MD, PhD, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110437>.

## References

- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325, 1212–1213.
- Balducci, C., Nurra, M., Pietropoli, A., Samanin, R., Carli, M., 2003. Reversal of visual attention dysfunction after AMPA lesions of the nucleus basalis magnocellularis (NBM) by the cholinesterase inhibitor donepezil and by a 5-HT1A receptor antagonist WAY 100635. *Psychopharmacology* 167, 28–36. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1385-7>.
- Bötzel, K., Schulze, S., Stodieck, S.R.G., 1995. Scalp topography and analysis of intracranial sources of face-evoked potentials. *Exp. Brain Res.* 104, 135–143. <https://doi.org/10.1007/BF00229863>.
- Bouchard, J.-F., Casanova, C., Cécylre, B., Redmond, W.J., 2016. Expression and function of the endocannabinoid system in the retina and the visual brain. *Neural Plast.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9247057>.
- Bouskila, J., Javadi, P., Elkrief, L., Casanova, C., Bouchard, J.-F., Ptitto, M., 2016. A comparative analysis of the endocannabinoid system in the retina of mice, tree shrews, and monkeys [WWW document]. *Neural Plast.* <https://doi.org/10.1155/2016/3127658>.
- Broyd, S.J., van Hell, H.H., Beale, C., Yücel, M., Solowij, N., 2016. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition—a systematic review. *Biol. Psychiatry* 79, 557–567. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002>.
- Butler, P.D., Schechter, I., Zemon, V., Schwartz, S.G., Greenstein, V.C., Gordon, J., Schroeder, C.E., Javitt, D.C., 2001. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 158, 1126–1133. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1126>.
- Butler, P.D., Martinez, A., Foxe, J.J., Kim, D., Zemon, V., Silipo, G., Mahoney, J., Shpaner, M., Jalbrzikowski, M., Javitt, D.C., 2007. Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain* 130, 417–430. <https://doi.org/10.1093/brain/awl233>.
- Callaway, E.M., Wiser, A.K., 1996. Contributions of individual layer 2-5 spiny neurons to local circuits in macaque primary visual cortex. *Vis. Neurosci.* 13, 907–922. <https://doi.org/10.1017/s095252380009159>.
- Chen, R., Zhang, J., Fan, N., Teng, Z.-Q., Wu, Y., Yang, H., Tang, Y.-P., Sun, H., Song, Y., Chen, C., 2013. Δ9-THC-caused synaptic and memory impairments are mediated through COX-2 signaling. *Cell* 155, 1154–1165. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.042>.
- Colizzi, M., McGuire, P., Pertwee, R.G., Bhattacharyya, S., 2016. Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: a systematic review of human and animal evidence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 64, 359–381. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.010>.
- Derrington, A.M., Lennie, P., 1984. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *J. Physiol.* 357, 219–240.
- DeValois, R.L., DeValois, K.K., 1990. *Spatial Vision* (OUP USA).
- Doniger, G.M., Foxe, J.J., Murray, M.M., Higgins, B.A., Javitt, D.C., 2002. Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 1011–1020. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.11.1011>.
- Falkenberg, L.E., Westerhausen, R., Craven, A.R., Johnsen, E., Kroken, R.A., Loberg, E.-M., Specht, K., Hugdahl, K., 2014. Impact of glutamate levels on neuronal response and cognitive abilities in schizophrenia. *NeuroImage Clin.* 4, 576–584. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.014>.
- Fan, N., Yang, H., Zhang, J., Chen, C., 2010. Reduced expression of glutamate receptors and phosphorylation of CREB are responsible for in vivo Delta9-THC exposure-impaired hippocampal synaptic plasticity. *J. Neurochem.* 112, 691–702. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06489.x>.
- Glass, M., Dragunow, M., Faull, R.L., 1997. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 77, 299–318. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(96\)00428-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(96)00428-9).
- Good, C.H., Lupica, C.R., 2010. Afferent-specific AMPA receptor subunit composition and regulation of synaptic plasticity in midbrain dopamine neurons by abused drugs. *J. Neurosci.* 30, 7900–7909. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1507-10.2010>.
- Herkenham, M., Lynn, A.B., Little, M.D., Johnson, M.R., Melvin, L.S., de Costa, B.R., Rice, K.C., 1990. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87, 1932–1936. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.5.1932>.
- Javadi, P., Bouskila, J., Bouchard, J.-F., Ptitto, M., 2015. The endocannabinoid system within the dorsal lateral geniculate nucleus of the vervet monkey. *Neuroscience* 288, 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.029>.
- Javitt, D.C., 2009. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 5, 249–275. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153502>.
- Jung, T.-P., Makeig, S., Westerfield, M., Townsend, J., Courchesne, E., Sejnowski, T.J., 2000. Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clin. Neurophysiol.* 111, 1745–1758. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00386-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00386-2).
- Keselman, H.J., Rogan, J.C., 1980. Repeated measures F tests and psychophysiological research: controlling the number of false positives. *Psychophysiology* 17, 499–503. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1980.tb00190.x>.
- Kim, D., Wylie, G., Pasternak, R., Butler, P.D., Javitt, D.C., 2006. Magnocellular contributions to impaired motion processing in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 82, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.008>.
- Kim, D.-W., Shim, M., Song, M.J., Im, C.-H., Lee, S.-H., 2015. Early visual processing deficits in patients with schizophrenia during spatial frequency-dependent facial affect processing. *Schizophr. Res.* 161, 314–321. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.020>.
- Kwon, Y.H., Nelson, S.B., Toth, L.J., Sur, M., 1992. Effect of stimulus contrast and size on NMDA receptor activity in cat lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 68, 182–196. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.1.182>.
- Lalanne, L., Ferrand-Devouge, E., Kirchlert, S., Rauth, L., Koning, E., Speeg, C., Laprevote, V., Giersch, A., 2017. Impaired contrast sensitivity at low spatial frequency in cannabis users with early onset. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 27, 1289–1297. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.09.006>.
- Liu, J., Harris, A., Kanwisher, N., 2002. Stages of processing in face perception: an MEG study. *Nat. Neurosci.* 5, 910–916. <https://doi.org/10.1038/nm909>.
- Livingstone, M., Hubel, D., 1988. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 240, 740–749. <https://doi.org/10.1126/science.3283936>.
- Martínez, A., Hillyard, S.A., Bickel, S., Dias, E.C., Butler, P.D., Javitt, D.C., 2012. Consequences of magnocellular dysfunction on processing attended information in schizophrenia. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* (22), 1282–1293. <https://doi.org/10.1093/cercor/blr195>.
- Milner, A.D., Goodale, M.A., 2008. Two visual systems re-viewed. *Neuropsychol. Consciousn. Percept. Insights Hindsight* 46, 774–785. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.005>.
- Moghaddam, B., Javitt, D., 2012. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 37, 4–15. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>.
- Monnet-Tschudi, F., Hazekamp, A., Perret, N., Zurich, M.-G., Mangin, P., Giroud, C., Honegger, P., 2008. Delta-9-tetrahydrocannabinol accumulation, metabolism and cell-type-specific adverse effects in aggregating brain cell cultures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 228, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.11.007>.
- Montero, V.M., Zempel, J., 1986. The proportion and size of GABA-immunoreactive neurons in the magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus of the rhesus monkey. *Exp. Brain Res.* 62, 215–223. <https://doi.org/10.1007/BF00237420>.
- Moore, T.H.M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R.E., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G., 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet Lond. Engl.* 370, 319–328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3).
- Obayashi, C., Nakashima, T., Onitsuka, T., Maekawa, T., Hirano, Y., Hirano, S., Oribe, N., Kaneko, K., Kamba, S., Tobimatsu, S., 2009. Decreased spatial frequency sensitivities



- for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 120, 1525–1533. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.06.016>.
- Ohiorhenuan, I.E., Mechler, F., Purpura, K.P., Schmid, A.M., Hu, Q., Victor, J.D., 2014. Cannabinoid neuromodulation in the adult early visual cortex. *PLoS One* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087362>.
- Polli, L., Schwan, R., Albuissou, E., Malbos, L., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., Schwitzer, T., 2020. Oscillatory potentials abnormalities in regular cannabis users: Amacrine cells dysfunction as a marker of central dopaminergic modulation. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 110083. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110083>.
- Pourtois, G., Dan, E.S., Grandjean, D., Sander, D., Vuilleumier, P., 2005. Enhanced extrastriate visual response to bandpass spatial frequency filtered fearful faces: time course and topographic evoked potentials mapping. *Hum. Brain Mapp.* 26, 65–79. <https://doi.org/10.1002/hbm.20130>.
- Pritchard, W., Sokhadze, E., Houlihan, M., 2003. *Review Effects of Nicotine and Smoking on Event-Related Potentials: A Review*.
- Rossion, B., Caharel, S., 2011. ERP evidence for the speed of face categorization in the human brain: disentangling the contribution of low-level visual cues from face perception. *Vis. Res.* 51, 1297–1311. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.04.003>.
- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Ingster-Moati, I., Lalanne, L., Giersch, A., Laprevote, V., 2015. The cannabinoid system and visual processing: a review on experimental findings and clinical presumptions. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 25, 100–112. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.002>.
- Schwitzer, T., Schwan, R., Albuissou, E., Giersch, A., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., 2017. Association between regular Cannabis use and ganglion cell dysfunction. *JAMA Ophthalmol.* 135, 54–60. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4761>.
- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Lalanne, L., Albuissou, E., Laprevote, V., 2018. Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: the retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. *J. Psychiatr. Res.* 103, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.jpsyires.2018.04.021>.
- Shaw, C., Cynader, M., 1986. Laminar distribution of receptors in monkey (*Macaca fascicularis*) geniculostriate system. *J. Comp. Neurol.* 248, 301–312. <https://doi.org/10.1002/cne.902480302>.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59, 22–33.
- Sherman, S.M., Guillery, R.W., 2002. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 357, 1695–1708. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1161>.
- Skosnik, P.D., Krishnan, G.P., Vohs, J.L., O'Donnell, B.F., 2006. The effect of cannabis use and gender on the visual steady state evoked potential. *Clin. Neurophysiol.* 117, 144–156. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.09.024>.
- Skottun, B.C., 2015. On the use of spatial frequency to isolate contributions from the magnocellular and parvocellular systems and the dorsal and ventral cortical streams. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 56, 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.002>.
- Tolhurst, D.J., 1973. Separate channels for the analysis of the shape and the movement of moving visual stimulus. *J. Physiol.* 231, 385–402. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010239>.
- Tootell, R.B., Silverman, M.S., Hamilton, S.L., Switkes, E., De Valois, R.L., 1988. Functional anatomy of macaque striate cortex. V. Spatial frequency. *J. Neurosci.* 8, 1610–1624.
- Weinstein, A., Brickner, O., Lerman, H., Greenland, M., Bloch, M., Lester, H., Chisin, R., Mechoulam, R., Bar-Hamburger, R., Freedman, N., Even-Sapir, E., 2008. Brain imaging study of the acute effects of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) on attention and motor coordination in regular users of marijuana. *Psychopharmacology* 196, 119–131. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0940-7>.
- World Medical Association, 2013. World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
- Wu, S.M., Maple, B.R., 1998. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vis. Res.* 38, 1371–1384. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(97\)00296-4](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(97)00296-4).
- Yoneda, T., Kameyama, K., Esumi, K., Dainyo, Y., Watanabe, M., Hata, Y., 2013. Developmental and visual input-dependent regulation of the CB1 cannabinoid receptor in the mouse visual cortex. *PLoS One* 8, e53082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053082>.

### **Annexe 3 : Article publié dans *Journal of Psychiatry & Neuroscience***

**Remy I**, Bernardin F, Ligier F, Krieg J, Maillard L, Schwan R, Schwitzer T, Laprévotte V. « *Association between retinal and cortical visual electrophysiological impairments in schizophrenia.* » J Psychiatry Neurosci. 2023 May 19;48(3):E171-E178. DOI : 10.1503/jpn.220224 ; PMID : 37208126 ; PMCID : PMC10205822.





# Association between retinal and cortical visual electrophysiological impairments in schizophrenia

Irving Remy, PhD; Florent Bernardin, PhD; Fabienne Ligier, MD, PhD; Julien Krieg, PhD; Louis Maillard, MD, PhD; Raymund Schwan, MD, PhD; Thomas Schwitzer, MD, PhD; Vincent Laprévotte, MD, PhD

**Background:** Electrophysiological impairments in the magnocellular visual system have been reported among patients with schizophrenia, but previous theories proposed that these deficits may begin in the retina. We therefore sought to evaluate the potential contribution of the retina by comparing retinal and cortical visual electrophysiological impairments between patients with schizophrenia and healthy controls. **Methods:** We recruited patients with schizophrenia and age- and sex-matched healthy controls. We recorded the P100 amplitude and latency using electroencephalography (EEG) while projecting low (0.5 cycles/degree) or high (15 cycles/degree) spatial frequency gratings at a temporal frequency of 0 Hz or 8 Hz. We compared the P100 results with previous results for retinal ganglion cell activity (N95) in these participants. We analyzed data using repeated-measures analysis of variance and correlation analyses. **Results:** We recruited 21 patients with schizophrenia and 29 age- and sex-matched healthy controls. Results showed decreased P100 amplitude and increased P100 latency among patients with schizophrenia compared with healthy controls ( $p < 0.05$ ). Analyses reported the main effects of spatial and temporal frequency but no interaction effects of spatial or temporal frequency by group. Moreover, correlation analysis indicated a positive association between P100 latency and previous retinal results for N95 latency in the schizophrenia group ( $p < 0.05$ ). **Discussion:** Alterations in the P100 wave among patients with schizophrenia are consistent with the deficits in early visual cortical processing shown in the literature. These deficits do not seem to correspond to an isolated magnocellular deficit but appear to be associated with previous retinal measurements. Such an association emphasizes the role of the retina in the occurrence of visual cortical abnormalities in schizophrenia. Studies with coupled electroretinography–EEG measurements are now required to further explore these findings. **Clinical trials registration:** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864680>

## Introduction

Sensory distortions are an integral part of the complex experience of schizophrenia.<sup>1,2</sup> This point has been reported in relation to vision since it was first characterized by Kraepelin and Bleuler<sup>3</sup> and is also commonly described in first-person accounts from patients.<sup>4</sup> As knowledge of visual function has developed over the last few decades, visual science studies have reported numerous abnormalities in visual processing among patients with schizophrenia, including colour vision;<sup>5</sup> recognition of objects, images or faces;<sup>6,7</sup> and contrast sensitivity.<sup>8</sup> Electrophysiology, particularly visual evoked potential (VEP) testing, is a key method for highlighting the nature of such visual deficits.

Studies of VEPs have focused on the P100 wave, which provides reliable information about the integrity of early visual cortical processing and, in particular, the primary visual cortex.<sup>9</sup> Compared with other VEPs, P100 does not appear to

be as sensitive to patient motivational issues or clinical status as more integrative components.<sup>10,11</sup> This marker is therefore of considerable importance to highlight deficits related to the early cortical integration of low-level visual stimuli.<sup>12,13</sup> Reports in the literature showed decreased P100 amplitude in schizophrenia during various visual tasks, such as contour processing,<sup>14</sup> fragmented images<sup>15</sup> and perception of simple stimuli.<sup>11</sup> These results highlight a deficit in early cortical visual processing in psychiatric illness.<sup>16,17</sup> With reference to spatial vision, P100 impairments were found in response to low spatial frequency (LSF) information.<sup>18,19</sup> As the magnocellular and parvocellular visual system are preferentially sensitive to the processing of LSF and high spatial frequency (HSF) information,<sup>20,21</sup> an LSF deficit could be representative of a preferential magnocellular impairment in schizophrenia.<sup>19,22</sup> It should be noted that such visual stimuli cannot specifically activate one pathway over another,<sup>23</sup> but SFs remain a useful experimental tool for

**Correspondence to:** V. Laprévotte, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie du Grand Nancy, Centre Psychothérapeutique de Nancy, 1, rue du Dr Archambault, F-54520 Laxou, France; [vincent.laprevotte@cpn-laxou.com](mailto:vincent.laprevotte@cpn-laxou.com)

Submitted Dec. 8, 2022; Revised Jan. 31, 2023; Accepted Feb. 20, 2023

**Cite as:** *J Psychiatry Neurosci* 2023 May 19;48(3). doi: 10.1503/jpn.220224



biasing visual processing toward the magnocellular and the parvocellular visual systems. Studies discussing this potential magnocellular dysfunction in schizophrenia suggest that such a deficit could be driven by early stages of visual processing, such as in the retina or the visual thalamus,<sup>22</sup> thus calling into question the origin of P100 alterations.

Furthermore, the literature reports electrophysiological retinal anomalies in schizophrenia.<sup>24,25</sup> The most pertinent results indicated both photopic and scotopic alterations in flash electroretinography (ERG) measurements affecting the a-wave and b-wave, thereby highlighting altered cone and rod responses.<sup>1,26,27</sup> More recently, using pattern ERG, our team reported a longer N95 latency among patients with schizophrenia compared with controls.<sup>1,28</sup> As N95 almost exclusively represents retinal ganglion cell (RGC) activity<sup>29,30</sup> and is considered to be the best marker of these cells,<sup>31</sup> this provides evidence for a delay in retinal visual transmission caused by RGC dysfunction. This finding of RGC dysfunction was also supported by Moghimi and colleagues<sup>24</sup> and Demmin and colleagues<sup>32</sup> using the photonegative response in flash ERG. As RGCs are the last retinal layers that make the first link to subsequent brain regions, impaired retinal function may affect both subcortical and cortical visual signals.<sup>33</sup>

Retinal abnormalities may affect visual cortical processing in ophthalmic diseases<sup>34</sup> and neurodegenerative disorders.<sup>35,36</sup> For instance, Krasodomska and colleagues<sup>37</sup> reported an increased P50 latency, a decrease in N95 and P50 amplitudes, and an increased P100 latency in 30 patients with early-stage Alzheimer disease. Similarly, Heravian and colleagues<sup>38</sup> found reductions in the P50 and P100 amplitudes and an increased P100 latency in 40 patients with anisometropic amblyopia. More recently, El-Shazly and colleagues<sup>39</sup> reported an increased N95 latency, a decrease in N95 amplitude, a prolonged P100 latency and a decreased P100 amplitude in 60 patients with migraine during aura. Retinal abnormalities may therefore have consequences for visual cortical processing, especially for the P100 wave. With that in mind, in a previous study, our group explored retinal function among patients with schizophrenia and found a delay in N95 latency compared with controls.<sup>1</sup> These results suggest an association between retinal dysfunction and subsequent visual processing in schizophrenia. Exploring P100 activity among patients with schizophrenia could provide a way of identifying deficits in early visual cortical processing and could increase understanding of the possible link between retinal and cortical abnormalities in schizophrenia.

The primary goal of this study was to explore early visual cortical processing among patients with schizophrenia compared with healthy controls. Given the theories in the literature supporting a preferential magnocellular impairment in schizophrenia, we sought to measure the amplitude and latency of P100 using electroencephalography (EEG), in response to stimuli biased toward the magnocellular or parvocellular system, such as SF gratings.<sup>40,41</sup> Based on previous literature, we hypothesized that we would see P100 alterations, specifically in the magnocellular-biased condition. As a second objective, we sought to compare these cortical results

with previous retinal results from the same patients to explore a possible association between both electrophysiological measurements.<sup>1</sup>

## Methods

### *Clinical assessments and participant ethics statement*

This study is part of the CAUSAMAP (Cannabis Use and Magnocellular Processing) project, which aims to examine the neurotoxic effect of cannabis on human vision. We recruited patients with schizophrenia and age- and sex-matched healthy controls. All participants underwent an ERG as well as an EEG on the same day. They provided a detailed psychoactive drug and medical history. All participants had a general psychiatric assessment using the Mini International Neuropsychiatric Interview 5.0.<sup>42</sup> Alcohol or cannabis disorder was not an exclusion criterion for recruitment, but we excluded patients with an Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) or Cannabis Abuse Screening Test (CAST) score indicating alcohol or cannabis dependence. We chose this criterion because cannabis could have a confounding effect on both retinal and cortical measurements.<sup>43,44</sup>

Patients with schizophrenia fulfilled the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR) Axis I Disorders criteria for schizophrenia. They were clinically stable on antipsychotic medication and had no history of neurologic disease. Their urine toxicology test for illicit drug or opiate substitution treatment use was negative. Healthy controls had no actual or past psychiatric disorder, no family or personal history of schizophrenia or bipolar disorder, no history of neurologic disease, no alcohol or cannabis dependence and no history of ophthalmic disease or visual symptoms.

Participants received €100 in vouchers. They signed informed consent detailing all aspects of the research in compliance with the Helsinki declaration.<sup>45</sup> All experiments were performed in compliance with the Ethics Committee of Nancy Regional University Hospital Center (2013-A00097–38 CPP 13.02.02). The study was first registered on Aug. 12, 2016, and is available on clinicaltrials.gov (ID NCT02864680).

### *Experimental procedure, recording and EEG data processing*

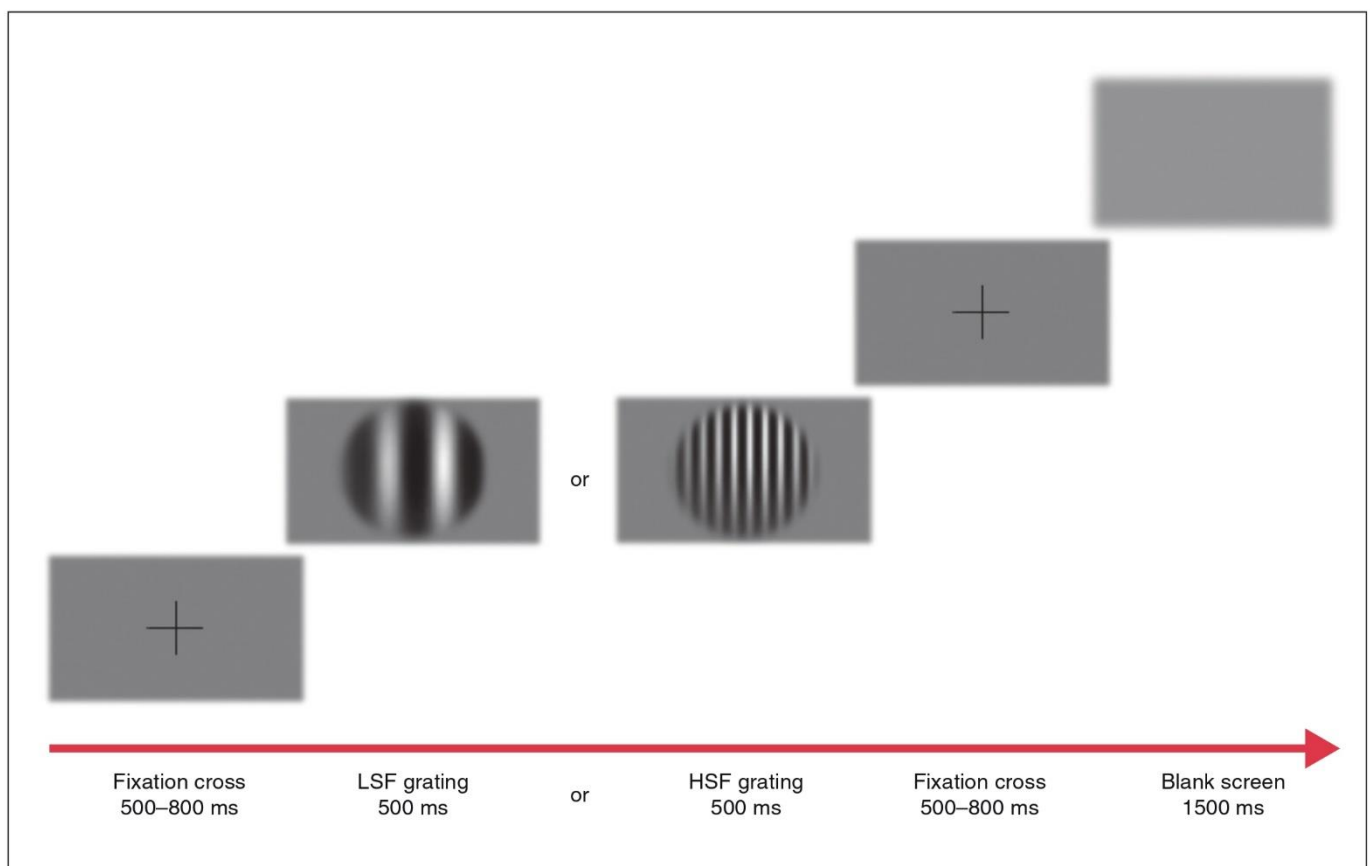
We used the method described previously by our team.<sup>43</sup> Stimuli were generated using the Visual Stimulus Generator system (Cambridge Research System). They consisted of black and white, sinusoidal, vertical Gabor gratings at 6° of visual angle.<sup>41</sup> We chose LSF and HSF gratings (0.5 and 15 cycles per degree, respectively) to preferentially stimulate the magnocellular and parvocellular pathways.<sup>46,47</sup> The gratings had a light and dark contrast of 80% and were presented against an isoluminant grey background. Both types of gratings were presented under 2 different temporal frequency (TF) conditions. In the dynamic condition, which preferentially stimulates activity in the magnocellular pathway,<sup>21</sup> black and white stripes alternated sinusoidally at a frequency of 8 Hz. In the static condition, the stripes did not

alternate (0 Hz). Overall, 20% of the stimuli were invisible control stimuli at a contrast of 0%. We used 5 stimuli, namely LSF–static, LSF–dynamic, HSF–static, HSF–dynamic and control stimuli.

Figure 1 shows the experimental procedure. A total of 300 stimuli were projected onto a cathode-ray tube screen with a sampling rate of 120 Hz in an electrically shielded room with no surrounding light. The participants sat on a chair at a distance of 57 cm from the screen. In each trial, a central fixation cross was displayed for 500–800 ms, allowing participants to maintain their attention on the central zone of the screen. A randomized grating was then presented centrally for 500 ms. A blank screen followed, lasting 1500 ms, during which time participants had to indicate via a response button if they had seen a grating. This task was designed to maintain participants' attention. Each trial was separated by a supplementary blank screen of 1500 ms. The entire procedure consisted of 300 trials (60 trials per stimulus condition) and was divided into 2 blocks of 150 trials.

For EEGs, recording was performed with Ag/AgCl electrodes using a 64-electrode Micromed headset (10–10 system, QuickCap; Compumedics Neuroscan), with both ear lobe electrodes as reference. The signal was recorded at a sampling rate of 512 Hz (SD64 Headbox, Micromed) with a bandwidth from 0.15 Hz to 200 Hz. We kept electrode impedances below 10 k $\Omega$ . We used vertical and horizontal ocu-

lar electrodes for eye-artifact rejection. Each epoch included 1000 ms prestimulus and lasted to 1000 ms poststimulus for each SF modality. We processed data with Brain Vision Analyzer 2.0 software (Brain Products GmbH). We used a band-pass filter on the raw EEG signal (0.5–40 Hz). We performed artifact rejection for noise, eyes blinking, muscular activity and nonbiological components using independent component analysis.<sup>48</sup> We conducted a manual artifact rejection based on visual inspection to exclude the last remaining artifacts. We excluded the participant from the study if more than 10% of the trials had to be removed. To limit bias, the person who decided to exclude the participants was blinded to the group, and this action was performed before the VEP averaging. Thereafter, data collection focused on 3 pairs of electrodes in the left (O1, PO3, PO7) and right (O2, PO4, PO8) hemispheres. An overall average across all conditions determined the global aspect of peak P100 amplitude. To determine a temporal time window for the extraction of the P100 amplitude, we calculated the root mean square by squaring the peak amplitude of the sine wave, dividing it by 2 and taking the square root of that value. Consequently, we extracted the P100 peak with a 28 ms interval around the maximum peak. We extracted the P100 latency based on its mean appearance on the overall average. As a result, P100 latency was determined at 116 ms for patients with schizophrenia and 113 ms for healthy controls.



**Figure 1:** Representation of the experimental procedure, with both low (LSF) and high (HSF) spatial frequency gratings.



### Experimental procedure, recording and ERG data processing

Detailed information about the stimulation and recording processes for the ERG has been provided previously.<sup>49</sup> Briefly, we used the MonPackOne system (Metrovision) for stimulation, recording and analysis. We explored RGC function using pattern reversal checkerboard stimuli, according to standards of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision.<sup>31</sup> Pattern ERG markers were the N95 and P50 waves.

### Statistical analysis

We analyzed data using STATISTICA (version 10.0). We conducted both descriptive and comparative analyses according to the nature and the distribution of the variables, assessing normality using the Shapiro–Wilk test. We used frequencies and percentages for categorical variables, and means and standard deviations (SDs) for continuous variables. Since sociodemographic and clinical characteristics followed a normal distribution, given the nonsignificant Shapiro–Wilk test, we analyzed the differences between groups using an independent sample *t* test. Given that behavioural and EEG data followed a normal distribution, as indicated by a nonsignificant Shapiro–Wilk test, and their variances did not differ according to a nonsignificant Levene test, we used parametric tests. We analyzed behavioural data using  $2 \times 2$  analysis of variance (ANOVA), whereby the 2 factors were TF (dynamic or static) and SF (LSF or HSF). We analyzed P100 amplitude and latency using  $2 \times 3 \times 2 \times 2$  ANOVA (hemisphere [left or right]  $\times$  electrodes [ $O_{1/2}$ ,  $PO_{3/4}$ ,  $PO_{7/8}$ ]  $\times$  TF [dynamic or static]  $\times$  SF

[LSF or HSF]). We used Pearson *r* coefficients to assess correlations between experimental variables. More detail on statistical analysis of pattern ERGs was described by Bernardin and colleagues.<sup>1</sup> For all tests, we used an  $\alpha$  value of 0.05 to determine statistical significance.

### Results

We recruited 26 patients with schizophrenia and 30 age- and sex-matched healthy controls. All participants underwent an ERG as well as an EEG on the same day. However, not all electrophysiological plots were usable owing to artifacts in the recording. Our final sample consisted of 21 patients with schizophrenia (mean age 29.00 yr, standard deviation [SD] 8.15 yr) and 29 healthy controls (mean age 25.89 [SD 5.49] yr). All participants were aged 19–46 years. Fundoscopic examination was normal and visual acuity was normal or corrected to normal, as verified using the Monoyer chart. Among the 21 patients with schizophrenia, 2 were cannabis users without dependence and 12 were alcohol users without dependence. Sociodemographic and clinical characteristics of the participants are summarized in Table 1.

### Behavioural data

Patients with schizophrenia and healthy controls had mean reaction times of 595.15 (SD 46.60) ms and 393.01 (SD 14.87) ms, respectively. The ANOVA analysis showed a significant main effect of group ( $F_{1,47} = 22.98$ ,  $p < 0.01$ ), indicating a higher mean reaction time among patients with schizophrenia, compared with healthy controls, regardless of the type of stimuli.

**Table 1: Participant sociodemographic and clinical characteristics**

Characteristic	Mean $\pm$ SD*		<i>p</i> value
	Healthy controls <i>n</i> = 29	Patients with schizophrenia <i>n</i> = 21	
Sex			0.25
No. (%) female	8 (28)	3 (14)	
No. (%) male	21 (72)	18 (86)	
Age, yr, mean	25.89 $\pm$ 5.49	29.00 $\pm$ 8.15	0.12
Education, yr	15.03 $\pm$ 1.57	12.05 $\pm$ 1.40	< 0.01
AUDIT score	3.35 $\pm$ 2.69	2.43 $\pm$ 3.41	0.47
Disease duration, mo	NA	94.67 $\pm$ 93.21	–
Fagerström score	NA	2.19 $\pm$ 2.77	–
CAST score	NA	0.43 $\pm$ 1.36	–
PANSS Global	NA	65.24 $\pm$ 13.40	–
PANSS Positive	NA	14.48 $\pm$ 4.31	–
PANSS Negative	NA	18.29 $\pm$ 5.57	–
PANSS General	NA	32.48 $\pm$ 6.76	–
Chlorpromazine equivalent, mg/d	NA	544.55 $\pm$ 241.29	–
Diazepam equivalent, mg/d	NA	1.56 $\pm$ 9.64	–

AUDIT = Alcohol Use Disorders Identification Test; CAST = Cannabis Abuse Screening Test; NA = not applicable; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale.

\*Unless indicated otherwise.

## EEG results

### P100 amplitude

The mean P100 amplitude was 2.25 (SD 0.52)  $\mu\text{V}$  among patients with schizophrenia and 3.42 (SD 0.62)  $\mu\text{V}$  among healthy controls. The ANOVA analysis showed a main effect of group ( $F_{1,48} = 7.88, p < 0.01$ ), indicating a lower P100 amplitude among patients with schizophrenia than among healthy controls (Figure 2).

A main SF effect ( $F_{1,48} = 51.34, p < 0.001$ ) highlighted a larger P100 amplitude for LSF gratings (mean 3.80 [SD 1.94]  $\mu\text{V}$ ) compared with HSF gratings (mean 1.89 [SD 1.49]  $\mu\text{V}$ ). The interaction of SF by group was not significant ( $F_{1,48} = 0.04, p = 0.85$ ). Analysis indicated a main effect of TF ( $F_{1,48} = 8.79, p < 0.01$ ) explained by a greater P100 amplitude for the dynamic condition (mean 3.02 [SD 1.51]  $\mu\text{V}$ ) compared with the static condition (mean 2.67 [SD 1.49]  $\mu\text{V}$ ). The interaction of TF by group was not significant ( $F_{1,48} = 1.17, p = 0.29$ ). No main effect was found for other variables.

### P100 latency

The mean P100 latency was 117.04 (SD 2.65) ms among patients with schizophrenia and 112.46 (SD 2.31) ms among healthy controls. The ANOVA analysis showed a main effect of group ( $F_{1,48} = 6.45, p < 0.05$ ) indicating a longer P100

latency among patients with schizophrenia than healthy controls (Figure 3).

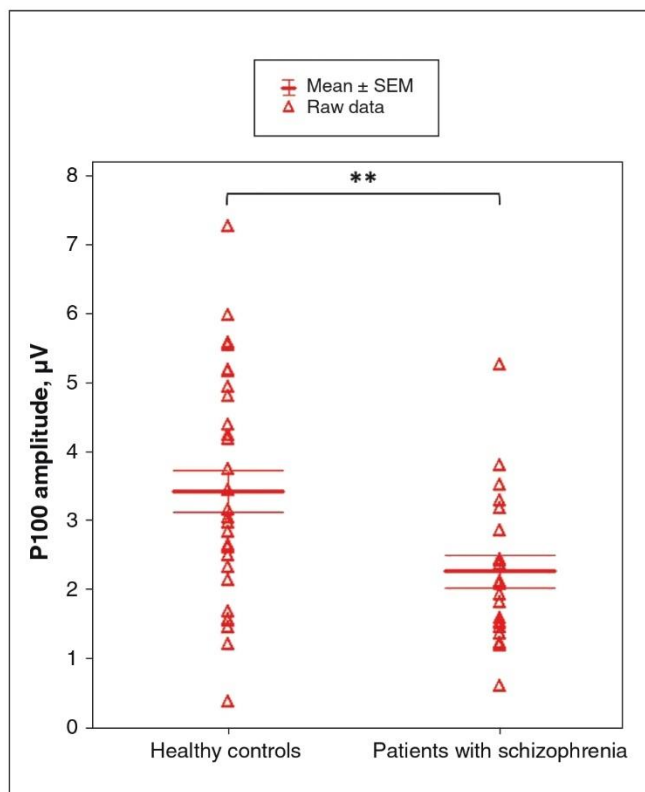
Analysis exhibited a main SF effect ( $F_{1,48} = 17.89, p < 0.001$ ) explained by a shorter P100 latency for LSF gratings (mean 112.72 [SD 7.04] ms) than HSF gratings (mean 116.72 [SD 6.85] ms). The interaction of SF by group was not significant ( $F_{1,48} = 0.34, p = 0.56$ ). No main effect was found for other variables.

### P100 correlation analysis

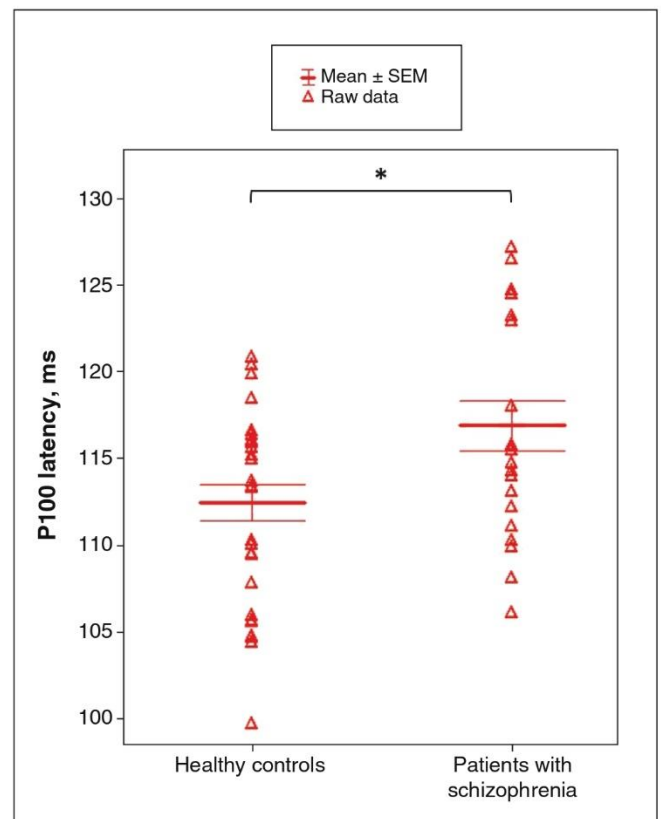
Among both patients with schizophrenia and healthy controls, we did not observe correlations between P100 amplitude and latency on the one hand ( $n = 50, r = -0.01, p = 0.92$ ), and between P100 amplitude or latency and CAST score, AUDIT score, number of joints per week and medication use on the other hand ( $p > 0.05$ ).

### Pattern ERG results

Pattern ERG results were previously described by Bernardin and colleagues.<sup>1</sup> The main result was a significant effect of group for N95 latency ( $F_{1,54} = 18.0, p < 0.001$ ) indicating a longer N95 latency among patients with schizophrenia (mean 95.7 [SD 7.5] ms) than among healthy controls (mean 88.4 [SD 5.4] ms).



**Figure 2:** Main group effect on P100 amplitude between patients with schizophrenia and healthy controls. Data were obtained from the average activity of 3 pairs of electrodes (O1/O2, PO3/PO4, PO7/PO8). Means are displayed with their standard error (SEM).  $**p < 0.01$ .



**Figure 3:** Main group effect on P100 latency between patients with schizophrenia and healthy controls. Data were obtained from the average activity of 3 pairs of electrodes (O1/O2, PO3/PO4, PO7/PO8). Means are displayed with their standard error (SEM).  $*p < 0.05$ .



### Association between EEG and pattern ERG results

We found a strong and a positive correlation between the N95 latency and the P100 latency among patients with schizophrenia ( $n = 21$ ,  $r = 0.85$ ,  $p < 0.05$ ). Thus, the longer the N95 latency, the longer the P100 latency among patients with schizophrenia. No other significant correlations were found ( $p > 0.05$ ).

### Discussion

The first aim of this study was to explore visual cortical processing among patients with schizophrenia compared with healthy controls, with stimuli biased toward the magnocellular or the parvocellular system. We found decreased P100 amplitude and increased P100 latency among patients with schizophrenia compared with healthy controls. These P100 alterations in the schizophrenia group are consistent with the findings of other studies, which reported impairments in the very first step of early visual cortical processing and, in particular, the primary visual cortex.<sup>12,50</sup> Analysis also indicated greater P100 amplitude and shorter P100 latency for LSF stimuli and the dynamic condition, consistent with the sensitivity of the magnocellular system to LSF information and movements.<sup>21</sup> Despite this, our P100 results failed to find any interactions in SF or TF by group. Such results undermine the case for alterations in the magnocellular visual system in schizophrenia, although this is well described in the literature.

A study by Butler and colleagues,<sup>22</sup> conducted in a very similar setting, reported a decrease in P100 in response to magnocellular-biased stimuli. In our study, patients were younger (mean 29.0 [SD 8.2] yr v. mean 35.9 [SD 2.2] yr), with half as long a duration of illness (mean 94.67 [SD 93.21] mo v. mean 16.7 [SD 1.8] yr) and used an average dose of antipsychotic medications that was nearly 3 times smaller (mean 544.55 [SD 241.29] mg/d v. 1365.4 [SD 157.7] mg/d). In this regard, the literature indicates that visual abnormalities in schizophrenia may be more pronounced with age, duration, stage and severity of the illness.<sup>51</sup> Similarly, the use of antipsychotic medication may impair visual performance, including contrast perception, to a greater extent than without the use of antipsychotic medication.<sup>52</sup> For instance, a recent study by Almeida and colleagues<sup>53</sup> found greater deficits in contrast sensitivity among patients with longer duration of illness. These deficits were also related to the combined effect of duration of illness and the use of atypical antipsychotic medications. In short, magnocellular alteration could be a delayed process in schizophrenia, influenced by treatment and disease progression. Similar to previous studies, we hypothesize that these late visual deficits are preceded by early abnormalities in visual processing that begin in the retina or thalamus because these are the only subcortical visual relays.<sup>22</sup>

A second aim of this study was to compare the present cortical results with previous retinal results obtained from the same patients to see if an association existed between both visual stages.<sup>1</sup> Correlation analysis showed a positive association between N95 latency in the retina and P100 latency in the cortex among patients with schizophrenia, which was not found in the control group. This result also supports previous

studies that hypothesized that retinal abnormalities could have cortical repercussions in ophthalmic and neurologic disorders such as anisometropic amblyopia,<sup>38</sup> Alzheimer disease<sup>37</sup> and migraine,<sup>39</sup> as evidenced by multiple N95 and P100 wave abnormalities. This potential association between N95 latency and P100 latency in the present study may support the existence of a link between retinal and cortical visual electrophysiological impairments in psychiatric disorders. Therefore, visual impairments may begin in the retina and contribute to deficits further along the visual pathways.

Our findings raise potential arguments for a relationship between retinal and cortical visual abnormalities in psychosis. More specifically, our findings describe an association between N95 latency on pattern ERG and P100 latency on EEG and, thus, makes the case for retinal contributions to P100 abnormalities. This potential link would suggest that retinal abnormalities could have repercussions for cortical visual processing in schizophrenia. Electrophysiology provides good objectivity, reliability and reproducibility in results, especially in low-level visual measures with poor sensitivity to attentional factors. As visual deficits are associated with severe psychopathology, a poor prognosis and a high risk of death in schizophrenia, electrophysiology could improve the therapeutic management of patients.<sup>54,55</sup>

### Limitations

Although we found no interaction effects of magnocellular- or parvocellular-biased stimuli, these results should be tempered by the fact that the gratings are only an experimental model that cannot completely activate 1 pathway over another and can therefore lack specificity.<sup>23</sup> Moreover, since RGCs are separated into M-type and P-type cells, which lead to the cortex via magnocellular and parvocellular pathways, respectively,<sup>56,57</sup> a deficit of M-type cells may occur as early as the retina. Samani and colleagues<sup>58</sup> found a decrease in retinal contrast sensitivity to LSF among patients with schizophrenia compared with controls and hypothesized that these alterations may signify a disease-related loss of magnocellular ganglion cells already visible in the retina. Studies also report neurotransmission abnormalities in RGCs, particularly with respect to *N*-methyl-D-aspartate receptors, thus implying a magnocellular dysfunction in schizophrenia.<sup>24</sup> On a further point, the fact that N95 retinal amplitude was normal among patients with schizophrenia, whereas P100 cortical amplitude is abnormal, raises the possibility that retinal abnormalities do not fully explain the P100 amplitude deficit. Indeed, other mechanisms could be involved in the retina and beyond. For example, the activity of the central retina, in particular the photoreceptors and rods, could contribute to the delay in N95 latency or P100 latency. Although our previous results showed alterations in cone and rod responses,<sup>1</sup> we found no significant correlations between the a-wave and b-wave, or the N95 or P100 waves. Other research is also raising interest in components linked to the retinotectal pathway in the beginning of psychotic disorders.<sup>59</sup>

Although we did not observe any differences between groups in terms of clinical characteristics, substance use must be considered. Indeed, Schwitzer and colleagues<sup>44</sup> found an



increase in N95 latency among people who used cannabis regularly compared with healthy controls. At the cortical level, we recently found a P100 impairment among people who used cannabis regularly in response to the same stimuli as described in this study.<sup>43</sup> Similarly, smoking nicotine would appear to affect P100 latency in studies using visual modality tasks,<sup>60</sup> and alcohol may induce a P100 latency delay, even among healthy individuals.<sup>61</sup> Nevertheless, we found no correlations between the amount of cannabis, cigarettes or alcohol consumed daily and the P100 results. Moreover, only 2 patients were cannabis users and did not show dependence. Additional studies involving patients with schizophrenia without substance use are necessary. Although we investigated the same patients as in our previous retina study,<sup>1</sup> stimuli were different for both electrophysiological methods, measures were decoupled and we did not investigate all ERG examinations, such as those related to cone or rod response. However, the stimuli used assessed low-level visual processing for both techniques, allowing us to compare the N95 and P100 waves with each other. Overall, ERG examinations and simultaneous ERG-EEG recordings are required to further clarify these findings.

## Conclusion

Electrophysiological deficits that affect early visual processing among patients with schizophrenia have become increasingly well established in recent years, particularly regarding the retina and the visual cortex. We previously reported alterations in N95 latency in the retina among patients with schizophrenia. Looking at the cortex, the present results showed an alteration affecting P100 amplitude and latency in the same patients. These alterations were not specific to visual stimuli that were strongly biased toward the magnocellular system, a hypothesis that is supported in the psychiatric illness. Moreover, we showed specific associations between N95 retinal latency and P100 cortical latency in patients, involving a link between the alterations of both visual stages. Based on our findings, we suggest that deficits in cortical processing are partially driven by RGC dysfunction. Our results reinforce the role of the retina in the occurrence of cortical visual deficits in psychosis and suggest that cortical abnormalities could potentially be caused by retinal abnormalities in schizophrenia. Further studies with simultaneous and comparable electrophysiological methods are now necessary to confirm the association between both visual stages. The use of reliable, objective and reproducible electrophysiological measures to routine clinical assessments, such as ERG and EEG, would considerably improve diagnosis and patient follow-up in health services, and would increase the prevention and early detection of mental illness.

**Acknowledgement:** The authors thank all members of the CAUSAMAP study group.

**Affiliations:** From the Centre Psychothérapique de Nancy, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy, Laxou, France (Remy, Bernardin, Krieg, Schwan, Schwitzer, Laprèvote); the INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France (Remy, Bernardin, Krieg, Laprèvote); the Centre Psychothérapique

de Nancy, Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Laxou, France (Ligier); the Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, Equipe MICS, Nancy, France (Ligier); the Université de Lorraine, CNRS, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France (Maillard); the Service de Neurologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Nancy, France (Maillard); the Université de Lorraine, IADI, INSERM U1254, Vandœuvre-lès-Nancy, France (Schwan, Schwitzer); BioSerenity, 47 Boulevard de l'Hôpital, ICM-IPEPS, Paris, France (Remy).

**Competing interests:** Vincent Laprèvote reports travel support from Boehringer Ingelheim France and Janssen-Cilag. No other competing interests were declared.

**Content licence:** This is an Open Access article distributed in accordance with the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4.0) licence, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided that the original publication is properly cited, the use is noncommercial (i.e., research or educational use), and no modifications or adaptations are made. See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

**Contributors:** Julian Krieg, Louis Maillard, Raymond Schwan, Thomas Schwitzer and Vincent Laprèvote contributed to the conception and design of the work. All of the authors contributed to the acquisition, analysis and interpretation of data. Irving Remy, Florent Bernardin and Vincent Laprèvote drafted the manuscript. All of the authors revised it critically for important intellectual content, gave final approval of the version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

**Data sharing:** The data are not publicly available because the information could compromise the privacy of research participants. Nevertheless, raw electroencephalography data and processed data are fully available from the corresponding author, upon reasonable request, for the verification of research results supporting the findings of this present study.

**Funding:** This study was supported by grant ANR-12-SAMA-0016-01 from the French National Research Agency and by the French Mission Interministérielle contre les Drogues et les Conduites Addictives. The funding sources have no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data; preparation, review or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

## References

- Bernardin F, Schwitzer T, Angioi-Duprez K, et al. Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophr Res* 2020;219:47-55.
- Javitt DC, Freedman R. Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2015;172:17-31.
- Javitt DC. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2009;5:249-75.
- Chapman J. Schizophrenia from the inside. *Ment Health (Lond)* 1966;25:6-8.
- Fernandes TMP, Silverstein SM, Butler PD, et al. Color vision impairments in schizophrenia and the role of antipsychotic medication type. *Schizophr Res* 2019;204:162-70.
- Schneider F, Gur RC, Koch K, et al. Impairment in the specificity of emotion processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:442-7.
- Oker A, Del Goletto S, Vignes A, et al. Schizophrenia patients are impaired in recognition task but more for intentionality than physical causality. *Conscious Cogn* 2019;67:98-107.
- Kéri S, Antal A, Szekeres G, et al. Spatiotemporal visual processing in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:190-6.
- Liu J, Harris A, Kanwisher N. Stages of processing in face perception: an MEG study. *Nat Neurosci* 2002;5:910-6.
- Johnson SC, Lowery N, Kohler C, et al. Global-local visual processing in schizophrenia: evidence for an early visual processing deficit. *Biol Psychiatry* 2005;58:937-46.



11. Yeap S, Kelly SP, Sehatpour P, et al. Early visual sensory deficits as endophenotypes for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1180-8.
12. Earls HA, Curran T, Mittal V. Deficits in early stages of face processing in schizophrenia: a systematic review of the P100 component. *Schizophr Bull* 2016;42:519-27.
13. Jeantet C, Laprevote V, Schwan R, et al. Time course of spatial frequency integration in face perception: an ERP study. *Int J Psychophysiol* 2019;143:105-15.
14. Foxe JJ, Murray MM, Javitt DC. Filling-in in schizophrenia: a high-density electrical mapping and source-analysis investigation of illusory contour processing. *Cereb Cortex* 2005;15:1914-27.
15. Doniger GM, Foxe JJ, Murray MM, et al. Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1011-20.
16. Butler PD, Javitt DC. Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:151-7.
17. Foxe JJ, Doniger GM, Javitt DC. Early visual processing deficits in schizophrenia: impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport* 2001;12:3815-20.
18. Lee JS, Park G, Song MJ, et al. Early visual processing for low spatial frequency fearful face is correlated with cortical volume in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;12:1-14.
19. Martínez A, Hillyard SA, Bickel S, et al. Consequences of magnocellular dysfunction on processing attended information in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2012;22:1282-93.
20. Derrington AM, Lennie P. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurons in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol* 1984;357:219-40.
21. Milner AD, Goodale MA. Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia* 2008;46:774-85.
22. Butler PD, Martínez A, Foxe JJ, et al. Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain* 2007;130:417-30.
23. Skottun BC, Skoyles JR. Contrast sensitivity and magnocellular functioning in schizophrenia. *Vision Res* 2007;47:2923-33.
24. Moghimi P, Torres Jimenez N, McLoon LK, et al. Electoretinographic evidence of retinal ganglion cell-dependent function in schizophrenia. *Schizophr Res* 2020;219:34-46.
25. Demmin DL, Davis Q, Roché M, et al. Electoretinographic anomalies in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2018;127:417-28.
26. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, et al. Light evoked potentials measured by electoretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;162:294-5.
27. Warner R, Laugharne J, Peet M, et al. Retinal function as a marker for cell membrane omega-3 fatty acid depletion in schizophrenia: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;45:1138-42.
28. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV standard for full-field clinical electoretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol* 2015;130:1-12.
29. Froehlich J, Kaufman DI. The pattern electoretinogram: N95 amplitudes in normal subjects and optic neuritis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;88:83-91.
30. Hull BM, Thompson DA. A review of the clinical applications of the pattern electoretinogram. *Ophthalmic Physiol Opt* 1989;9:143-52.
31. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electoretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol* 2013;126:1-7.
32. Demmin DL, Netser R, Roché MW, et al. People with current major depression resemble healthy controls on flash Electoretinogram indices associated with impairment in people with stabilized schizophrenia. *Schizophr Res* 2020;219:69-76.
33. Silverstein SM, Fradkin SI, Demmin DL. Schizophrenia and the retina: towards a 2020 perspective. *Schizophr Res* 2020;219:84-94.
34. Atilla H, Tekeli O, Ornek K, et al. Pattern electoretinography and visual evoked potentials in optic nerve diseases. *J Clin Neurosci* 2006;13:55-9.
35. Nightingale S, Mitchell KW, Howe JW. Visual evoked cortical potentials and pattern electoretinograms in Parkinson's disease and control subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1280-7.
36. Calzetti S, Franchi A, Taratufolo G, et al. Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:114-7.
37. Krasodomska K, Lubinski W, Potemkowski A, et al. Pattern electoretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol* 2010;121:111-21.
38. Heravian J, Daneshvar R, Dashti F, et al. Simultaneous pattern visual evoked potential and pattern electoretinogram in strabismic and anisometropic amblyopia. *Iran Red Crescent Med J* 2011;13:21-6.
39. El-Shazly AAE-F, Farweez YA, Hamdi MM, et al. Pattern visual evoked potential, pattern electoretinogram, and retinal nerve fiber layer thickness in patients with migraine during and after aura. *Curr Eye Res* 2017;42:1327-32.
40. Bullier J. Integrated model of visual processing. *Brain Res Rev* 2001;36:96-107.
41. DeValois RL, Burke P, DeValois KK. Spatial vision. Oxford University Press on Demand; 1990.
42. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33.
43. Remy I, Schwitzer T, Albuissou É, et al. Impaired P100 among regular cannabis users in response to magnocellular biased visual stimuli. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2022;113:110437.
44. Schwitzer T, Schwan R, Albuissou E, et al. Association between regular cannabis use and ganglion cell dysfunction. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:54-60.
45. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4.
46. Atkinson J. Early visual development: differential functioning of parvocellular and magnocellular pathways. *Eye (Lond)* 1992;6:129-35.
47. Butler PD, Schechter I, Zemon V, et al. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1126-33.
48. Jung T-P, Makeig S, Westerfield M, et al. Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1745-58.
49. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, et al. Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: the retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. *J Psychiatr* 2018;103:75-82.
50. Tanaka S, Maezawa Y, Kirino E. Classification of schizophrenia patients and healthy controls using p100 event-related potentials for visual processing. *Neuropsychobiology* 2013;68:71-8.
51. Joseph J, Bae G, Silverstein SM. Sex, symptom, and premorbid social functioning associated with perceptual organization dysfunction in schizophrenia. *Front Psychol* 2013;4:547.
52. Chen Y, Levy DL, Sheremata S, et al. Effects of typical, atypical, and no antipsychotic drugs on visual contrast detection in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:1795-801.
53. Almeida NL, Fernandes TP, Lima EH, et al. Combined influence of illness duration and medication type on visual sensitivity in schizophrenia. *Braz J Psychiatry* 2020;42:27-32.
54. Clark ML, Waters F, Vatskalis TM, et al. On the interconnectedness and prognostic value of visual and auditory hallucinations in first-episode psychosis. *Eur Psychiatry* 2017;41:122-8.
55. Chouinard V-A, Shinn AK, Valeri L, et al. Visual hallucinations associated with multimodal hallucinations, suicide attempts and morbidity of illness in psychotic disorders. *Schizophr Res* 2019;208:196-201.
56. Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: the organization of the retina and visual system*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11530/> (accessed 2020 Apr. 2).
57. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, et al. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res* 2014;42:44-84.
58. Samani NN, Proudlock FA, Siram V, et al. Retinal layer abnormalities as biomarkers of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018;44:876-85.
59. Koropouli E, Melanitis N, Dimitriou VI, et al. New-onset psychosis associated with a lesion localized in the rostral tectum: insights into pathway-specific connectivity disrupted in psychosis. *Schizophr Bull* 2020;46:1296-305.
60. Pritchard W, Sokhadze E, Houlihan M. Effects of nicotine and smoking on event-related potentials. *Nicotine Tob Res* 2004;6:961-84.
61. Kim JT, Yun CM, Kim S-W, et al. The effects of alcohol on visual evoked potential and multifocal electoretinography. *J Korean Med Sci* 2016;31:783-9.



## **Annexe 4 : Article publié dans *Schizophrenia Bulletin***

Bernardin F, **Remy I**, Giersch A, Schwan R, Schwitzer T, Laprevote V. Commentary :  
« *Visual Hallucinations in Psychosis : The Curious Absence of the Primary Visual Cortex* ». Schizophr Bull. 2023 Aug 23:sbad121. DOI : 10.1093/schbul/sbad121. Epub  
ahead of print. PMID : 37611909.



## Commentary: Visual Hallucinations in Psychosis: The Curious Absence of the Primary Visual Cortex

Florent Bernardin<sup>1,2,\*</sup>, Irving Remy<sup>1,2</sup>, Anne Giersch<sup>2</sup>, Raymund Schwan<sup>1,3,4</sup>, Thomas Schwitzer<sup>1,3,4</sup>, and Vincent Laprevote<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Centre Psychothérapique de Nancy, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy, Laxou, France; <sup>2</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM U1114, Pôle de Psychiatrie, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Université de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>3</sup>Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France; <sup>4</sup>University of Lorraine, IADI, INSERM U1254, Nancy, France

\*To whom correspondence should be addressed; Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, 1, rue du Dr Archambault, F-54 520 Laxou, France; tel. +33 3 83 28 08 63, e-mail: [florent.bernardin@cpn-laxou.com](mailto:florent.bernardin@cpn-laxou.com)

**Key words:** Visual Hallucinations/Retina/Psychosis/Schizophrenia/Visual cortex

### Commentary On

van Ommen MM, van Laar T, Renken R, Cornelissen FW, and Bruggeman R. Visual Hallucinations in Psychosis: The Curious Absence of the Primary Visual Cortex. *Schizophr Bull.* 2023 Feb 24;49(Supplement\_1):S68-S81. doi: 10.1093/schbul/sbac140. PMID: 36840543; PMCID: PMC9960034.

Van Ommen et al.<sup>1</sup> showed those visual hallucinations (VH) in patients with psychosis result from activations of the higher-order visual areas but that there is no activation of V1.<sup>2</sup> However, there is still debate about V1 implication in VH. Two previous case studies showed a similar result,<sup>3,4</sup> while in Jardri et al.,<sup>5</sup> V1 was found to be activated in some individuals.

Van Ommen et al's study contributes to the existing results regarding the connectivity dysfunction of the dorsal attention network, the default mode network, and the ventral attention network. The latter would help to switch between dorsal attention network and default mode network,<sup>6,7</sup> although this may also involve the frontoparietal network.<sup>8,9</sup> In a previous review of the literature, we underlined several limitations of various models of VH including the model by Shine et al insofar as they fail to consider alterations affecting early visual structures such as the retina<sup>10</sup> or the retinal ganglion cell axons and optic nerve.<sup>11,12</sup> Indeed, numerous studies have shown that structural alterations of the retina are associated with VH in neurological disorders.<sup>11–18</sup> Our team showed that functional alterations of the retina related to

basic visual symptoms in a patient at-risk for psychosis<sup>19</sup> and with VH in psychosis.<sup>20</sup> Such deficits were selectively linked to object perception impairments in patients with VH.<sup>21</sup> Altered visual processing in schizophrenia may in fact start in the very early stages of visual processing including the retina and the visual thalamus.<sup>22,23</sup> Similar visual impairments in neurological and psychiatric disorders are thought to contribute to the risk of VH.<sup>24–28</sup>

Following the deafferentation hypothesis, deterioration of visual information at the retinal stage could contribute to both altered bottom-up sensory input, altered visual cognition, and the emergence of VH.<sup>29</sup> Studying retinal function in parallel with primary visual cortical areas measuring electroretinography (ERG) and visual evoked potential in EEG, respectively could help to understand the missing link between retinal dysfunction, V1 and psychosis. Based on this idea, the literature reported alterations in both the P50 and N95 ERG waves as well as the P100 wave in ophthalmologic disorders<sup>30,31</sup> and neurological disorders,<sup>25,32,33</sup> thus emphasizing the link between retinal ganglion cell and V1 dysfunction. Interestingly, our team recently reported a correlation between increased N95 latency of retinal ganglion cells' responses (RGC) and increased P100 latency in schizophrenia patients compared to healthy controls.<sup>34</sup> Such an association emphasizes the role of the retina in the occurrence of visual cortical dysfunction in schizophrenia. It should be stressed that such dysfunction may represent a vulnerability to hallucinations without being directly involved during hallucinations. Second, it may also be possible that the complex VH reported Van Ommen et al's study to represent a special case of VH. VH can be more primitive and patients have difficulties to describe it.<sup>35</sup> It is



an open question if the retina and visual cortex are more involved in the latter case. In any case, a second look at the retina and visual cortex is warranted.

In this commentary, we propose to further explore the association between retinal and visual cortical dysfunction in schizophrenia. In order to investigate the potential link between retinal and visual cortical measurements, we used the data cited above<sup>34</sup> with the same population as in Bernardin et al, but we performed new analyses by taking P100 recordings into account. The schizophrenia patient group<sup>34</sup> was divided into two groups: patients with VH (VH+,  $N = 9$ ) and without VH (VH-,  $N = 12$ ). To be noted, there were no differences between VH+ and VH- patients regarding medication or clinical characteristics. Patients completed the Visual Object Space Perception battery (VOSP). It is composed of two indices: VOSP-Object and VOSP-Space, assessing perceptual processes in the ventral and dorsal pathways, respectively.<sup>36</sup> The VOSP-Object Index includes a recognition of visually degraded capital letters and three silhouettes recognition subtests. The VOSP-Space index includes point counting, position discrimination, location decision subtests, and a 3D analysis subtest. Performance pattern of patients with schizophrenia has similarities with visual agnosia in neurological disorders<sup>37</sup> and it can discriminate patients with or without VH in Parkinson's disease.<sup>24</sup> The VOSP can thus help to explore the links between visual dysfunction and VH.<sup>27</sup>

We conducted a regression analysis on P100 and N95 amplitudes and latencies. Since retinal tracts project to the primary visual cortex, and then to pre-striated areas such as the ventral visual pathway, retina impairments should reflect in the VOSP object score,<sup>38</sup> which was factored into the analyses. In the VH+ group, linear regressions showed significant correlations between N95 latency and P100 latency ( $n = 9$ ;  $r = 0.77$ ;  $P < .05$ ) on the one hand and object perception performance (Visual

Object and Space Perception Battery, VOSP) and P100 latency on the other, ( $n = 9$ ;  $r = -0.41$ ;  $P < .05$ ). In the VH+ group, we had previously shown a significant relationship between N95 latency and the VOSP object score ( $r = -0.58$ ,  $P < .05$ ).<sup>21</sup> A mediation analysis was used to verify if P100 cortical latency is a mediator of N95 latency acting on the VOSP score in patients with VH. The only mediation reaching statistical significance (ie, taking into account confidence intervals) was the one including the mediator [P100 latency]: Effect 0.3477; BootLLCI 0.2559; BootULCI 2,16,  $P < .005$  (figure 1).

To the best of our knowledge, the link between retina and V1 dysfunction has not yet been demonstrated in psychiatric disorders. Our analysis indicates relations between both N95 PERG latency, P100 latency, and the VOSP object score: Delays in the retina (longer N95 PERG latency) are associated with cerebral delays (longer P100 latency) which, in turn, are related to reduced visual cognition performance. Nevertheless, the relationship should be considered with caution. The power of our mediation analysis is limited by the number of subjects suffering from VH in our study ( $N = 9$ ) and although quite encouraging, this result should be considered as preliminary. Other hypotheses remain to be considered such as van Ommen et al's global widespread reduced responsivity of the central nervous system, including retina, due to different physiopathology mechanisms documented in schizophrenia.<sup>39-41</sup> Our hypothesis and van Ommen et al's could be both parts of a double-hit scenario. We can neither discard the possibility of an overall effect of the severity of illness, as documented in patients with VH.<sup>42</sup>

Hence, linking ERG, visual evoked potential, and VOSP could fill in the gaps for the putative role of retinal alterations as a risk factor for developing VH in cognitive models of VH.<sup>10</sup> Among these models, the Activation Input Modulation model<sup>43</sup> makes the assumption that retinal processing alterations cause a dysregulation of

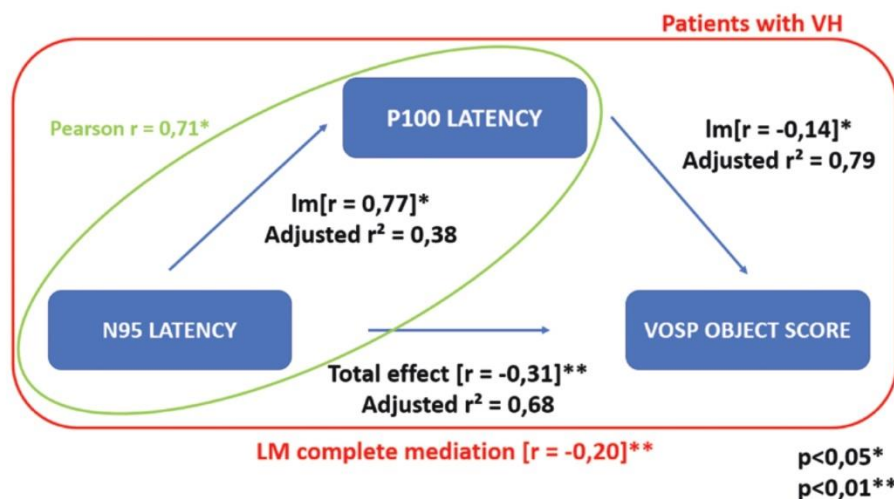


Fig. 1. Mediation analysis between EEG results from Rémy et al (2023)<sup>4</sup> and previous PERG results from Bernardin et al (2020)<sup>5</sup>.



the input dimension, leading to impaired visual processing and disinhibition or release of internally generated visual images. This hypothesis fits very well with VH in Parkinson's disease.<sup>44</sup> Our results further suggest the involvement of both the retina and the early visual cortical area in the risk of developing VH in psychosis.

## Funding

This study was supported by a French National Research Agency (ANR) Grant (ANR-12-SAMA-0016-01) and by the French Mission Interministérielle de Lutte Contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA). ANR and MILDECA had no role in the design and implementation of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication.

## References

- van Ommen M, Invernizzi A, Renken RJ, Bruggeman R, Cornelissen FW, van Laar T. Impaired functional connectivity in patients with psychosis and visual hallucinations. *medRxiv*. 2022;2022-05.
- van Ommen MM, van Laar T, Renken R, Cornelissen FW, Bruggeman R. Visual hallucinations in psychosis: the curious absence of the primary visual cortex. *Schizophr Bull*. 2023;49(suppl\_1):S68–S81.
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*. 1995;378(6553):176–179.
- Oertel V, Rotarska-Jagiela A, van de Ven VG, Haenschel C, Maurer K, Linden DE. Visual hallucinations in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*. 2007;156(3):269–273.
- Jardri R, Thomas P, Delmaire C, Delion P, Pins D. The neurodynamic organization of modality-dependent hallucinations. *Cereb Cortex*. 2013;23(5):1108–1117.
- Menon GJ. Complex visual hallucinations in the visually impaired: a structured history-taking approach. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(3):349–355.
- Shine JM, Halliday GM, Gilat M, et al. The role of dysfunctional attentional control networks in visual misperceptions in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(5):2206–2219.
- Spreng RN, Grady CL. Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *J Cognit Neurosci*. 2010;22(6):1112–1123.
- Smallwood J, Tipper C, Brown K, et al. Escaping the here and now: evidence for a role of the default mode network in perceptually decoupled thought. *Neuroimage*. 2013;69:120–125.
- Bernardin F, Schwan R, Lalanne L, et al. The role of the retina in visual hallucinations: a review of the literature and implications for psychosis. *Neuropsychologia*. 2017;99:128–138.
- Miyata M, Kakeda S, Yoneda T, et al. Optic radiation atrophy in Lewy body disease with visual hallucination on phase difference enhanced magnetic resonance images. *Sci Rep*. 2022;12(1):18556.
- Lee JJ, Shin NY, Lee Y, Lee SK, Sohn YH, Lee PH. Optic nerve integrity as a visuospatial cognitive predictor in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;31:41–45.
- Maurage CA, Ruchoux MM, de Vos R, Surguchov A, Destee A. Retinal involvement in dementia with Lewy bodies: a clue to hallucinations? *Ann Neurol*. 2003;54(4):542–547.
- Kurita A, Murakami M, Takagi S, Matsushima M, Suzuki M. Visual hallucinations and altered visual information processing in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2010;25(2):167–171.
- Lee JY, Kim JM, Ahn J, Kim HJ, Jeon BS, Kim TW. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2014;29(1):61–67.
- Lee JY, Yoon EJ, Lee WW, Kim YK, Lee JY, Jeon B. Lateral geniculate atrophy in Parkinson's with visual hallucination: a trans-synaptic degeneration? *Mov Disord*. 2016;31(4):547–554.
- Uchiyama M, Nishio Y, Yokoi K, et al. complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2458–2469.
- Urwyler P, Nef T, Muri R, et al. Visual hallucinations in eye disease and lewy body disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(5):350–358.
- Bernardin F, Schwitzer T, Angioi-Duprez K, et al. Retinal dysfunctions in a patient with a clinical high risk for psychosis and severe visual disturbances: a single case report. *Early Interv Psychiatry*. 2021;15(6):1784–1788.
- Bernardin F, Schwitzer T, Angioi-Duprez K, et al. Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophr Res*. 2020;219:47–55.
- Bernardin F, Schwitzer T, Angioi-Duprez K, et al. Retinal ganglion cell dysfunction is correlated with disturbed visual cognition in schizophrenia patients with visual hallucinations. *Psychiatry Res*. 2021;298:113780.
- Butler PD, Martinez A, Foxe JJ, et al. Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain*. 2007;130(Pt 2):417–430.
- Samani NN, Proudlock FA, Siram V, et al. Retinal layer abnormalities as biomarkers of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2018;44(4):876–885.
- Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003;41(5):565–574.
- Krasodomska K, Lubiński W, Potemkowski A, Honczarenko K. Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol*. 2010;121(2):111–121.
- Meppelink AM, de Jong BM, Renken R, Leenders KL, Cornelissen FW, van Laar T. Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain*. 2009;132(Pt 11):2980–2993.
- Meppelink AM, Koerts J, Borg M, Leenders KL, van Laar T. Visual object recognition and attention in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2008;23(13):1906–1912.
- Postmes L, Sno HN, Goedhart S, van der Stel J, Heering HD, de Haan L. Schizophrenia as a self-disorder due to perceptual incoherence. *Schizophr Res*. 2014;152(1):41–50.
- Burke W. The neural basis of Charles Bonnet hallucinations: a hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(5):535–541.
- Heravian J, Daneshvar R, Dashti F, et al. Simultaneous pattern visual evoked potential and pattern electroretinogram in

- strabismic and anisometropic amblyopia. *Iran Red Crescent Med J*. 2011;13(1):21–26.
31. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye (Lond)*. 1997;11 ( Pt 6)(Pt 6):924–934.
  32. Calzetti S, Franchi A, Taratufolo G, Groppi E. Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(2):114–117.
  33. El-Shazly AAE, Farweez YA, Hamdi MM, El-Sherbiny NE. Pattern visual evoked potential, pattern electroretinogram, and retinal nerve fiber layer thickness in patients with migraine during and after aura. *Curr Eye Res*. 2017;42(9):1327–1332.
  34. Remy I, Bernardin F, Ligier F, et al. Association between retinal and cortical visual electrophysiological impairments in schizophrenia. *JPN*. 2023;48(3):E171–E178.
  35. Giersch A, Huard T, Park S, Rosen C. The strasbourg visual scale: a novel method to assess visual hallucinations. *Front Psychiatry*. 2021;12:685018.
  36. Rapport LJ, Millis SR, Bonello PJ. Validation of the warrington theory of visual processing and the visual object and space perception battery. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20(2):211–220.
  37. Gabrovska VS, Laws KR, Sinclair J, McKenna PJ. Visual object processing in schizophrenia: evidence for an associative agnostic deficit. *Schizophr Res*. 2003;59(2-3):277–286.
  38. Mishkin M, Ungerleider LG, Macko KA. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends Neurosci*. 1983;6:414–417.
  39. Sperner-Unterwieser B, Fuchs D. Schizophrenia and psychoneuroimmunology: an integrative view. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(3):201–206.
  40. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, et al; Karolinska Schizophrenia Project. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the enhancing neuro imaging genetics through meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*. 2018;84(9):644–654.
  41. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):272–281.
  42. Chouinard VA, Shinn AK, Valeri L, et al. Visual hallucinations associated with multimodal hallucinations, suicide attempts and morbidity of illness in psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2019;208:196–201.
  43. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord*. 2005;20(2):130–140.
  44. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. The pathology of hallucinations: one or several points of processing breakdown? *The Neuroscience of Visual Hallucinations*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014:281–306.





Université

de Strasbourg

# Irving REMY

**Les fonctions visuelles rétiniennes et corticales  
dans les troubles du spectre de la schizophrénie  
et les situations à risque de psychose**

École doctorale

Sciences de la vie

et de la santé | ED 414

Université de Strasbourg

## Résumé

Les troubles psychotiques sont caractérisés par d'importantes conséquences fonctionnelles avec des preuves émergentes concernant l'altération des fonctions visuelles de bas niveau. Le lien anatomique et fonctionnel entre la rétine et le cortex visuel a notamment permis d'émettre des hypothèses quant à l'association entre les altérations des deux étages visuels. Nous avons investigué les mesures électrophysiologiques visuelles rétiniennes et corticales dans les troubles du spectre de la schizophrénie et dans les situations à risque de psychose dont l'usage régulier de cannabis et les phases précoces de psychose font partie intégrante. Les résultats ont mentionné des altérations portant sur la plupart des cellules rétiniennes et des déficits au regard du cortex visuel primaire, avec un lien potentiel entre les deux types de mesures dans la schizophrénie. L'intérêt des biomarqueurs électrophysiologiques réside également dans le lien décrit avec les symptômes de la psychose, ce qui incite ainsi à les utiliser davantage en pratique clinique à des fins d'améliorations diagnostiques.

**Mots clés** = *Électrophysiologie Visuelle ; Rétine ; Cortex Visuel Primaire (CVP) ; Troubles du spectre de la Schizophrénie ; État Clinique à Haut Risque de Psychose (ECHR-P)*

## Abstract

Psychotic disorders are characterized by severe functional consequences, with emerging evidence of impairment in low-level visual functions. Most notably, the anatomical and functional link between the retina and the visual cortex led to hypotheses concerning the association between alterations in both visual stages. We investigated retinal and cortical visual electrophysiological measurements in schizophrenia spectrum disorders and situations at risk of psychosis, of which regular cannabis use and early phases of psychosis are an integral part. The results highlighted alterations in most retinal cells and deficits in the primary visual cortex, with a potential link between both measures in schizophrenia. The relevance of electrophysiological biomarkers also lies in the link described with psychotic symptoms, motivating them to be used more widely in clinical practice to improve diagnosis.

**Keywords** = *Visual Electrophysiology, Retina, Primary Visual Cortex (PVC), Schizophrenia Spectrum Disorders (SSDs), Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P)*