



HAL
open science

Intérêt du bruit de fond rétinien comme marqueur de la potentialisation de la neurotoxicité chez les usagers réguliers de cannabis et d'alcool

Alice Lucas, Audrey Thirion

► To cite this version:

Alice Lucas, Audrey Thirion. Intérêt du bruit de fond rétinien comme marqueur de la potentialisation de la neurotoxicité chez les usagers réguliers de cannabis et d'alcool. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932214

HAL Id: hal-01932214

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932214>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Alice LUCAS et Audrey THIRION

le 8 juin 2018 à Nancy

**Intérêt du bruit de fond rétinien comme marqueur de la potentialisation de
la neurotoxicité chez les usagers réguliers de cannabis et d'alcool**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Juges : Madame le Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

Monsieur le Professeur Bernard KABUTH

Monsieur le Docteur Vincent LAPREVOTE

Directeur : Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -
Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François
KÖHLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard
VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE^{SEP} Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse. Nous vous remercions de votre confiance et de l'intérêt que vous portez à l'égard de notre travail. Merci pour votre professionnalisme, vos conseils avisés mais également pour votre accueil et vos enseignements qui nous accompagnent dans notre cursus de psychiatrie. Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect et de notre vive reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

Votre présence parmi les membres du jury nous honore. Merci d'avoir répondu favorablement et d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail mêlant ophtalmologie et psychiatrie. Vos compétences nous permettent d'approfondir nos connaissances. Vous trouverez ici l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Bernard KABUTH

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse. Nous vous remercions d'avoir accepté d'apporter votre expérience et nous vous en sommes infiniment reconnaissantes. Nous gardons en mémoire vos qualités humaines tant que professionnelles et la richesse de votre enseignement en pédopsychiatrie. Vous trouverez ici l'expression de notre profonde gratitude et admiration.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Vincent LAPREVOTE

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de notre thèse. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez manifesté pour notre travail et pour la confiance que vous nous avez accordée. Nous vous remercions également chaleureusement pour l'enseignement apporté. Vous trouverez ici l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.

A notre Maître, Juge et Directeur,

Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER

Nous sommes très sensibles à l'honneur que tu nous as fait en nous confiant ce sujet de thèse et en acceptant de diriger notre travail. Nous te sommes reconnaissantes de nous avoir épaulées durant le long périple de ce travail. Tu as toujours été disponible avec une incroyable réactivité. Tu nous as toujours encouragées à donner le maximum de nous-mêmes avec énergie et bienveillance. Ton exigence et ton souci du détail nous ont incitées à approfondir nos réflexions. Pour ton enthousiasme sans faille, tes conseils, ton écoute et la confiance que tu nous as accordée, nous te sommes infiniment reconnaissantes. Nous avons grandement appris à ton contact, et ceci restera une richesse professionnelle indéniable. Tu trouveras ici le témoignage de notre profond respect et l'expression de nos sincères remerciements.

Remerciements de Alice LUCAS :

A Audrey,

Pour toute la richesse de nos échanges, pour tout le plaisir que j'ai eu de mieux te connaître et de construire notre amitié. Pour toute ta bienveillance, ton sérieux, ton calme et ton humour. J'ai beaucoup appris à tes côtés. Je suis ravie d'avoir fait ce travail avec toi. Merci.

A ma maman,

Je te remercie pour l'amour que tu me donnes, et les valeurs que tu m'as transmises. Merci de m'avoir toujours encouragée à suivre la voie des longues études et de m'en avoir donné la possibilité.

A mon papa,

Tu me manques tant. C'est de toi et de tout ce que tu donnais sans compter, que me vient l'envie de prendre soin. Tu m'as tant appris, j'espère que tu es fier de moi.

A ma grand-mère,

Pour ton affection et tes encouragements. Merci de m'avoir inculqué le goût du travail bien fait dès le plus jeune âge et de m'avoir soutenue et encouragée dans la réalisation de mes projets.

A mon frère et ma sœur,

Vous avez toujours été là pour moi. Vous m'avez guidée et accompagnée depuis toute petite. Vous êtes une source d'énergie inépuisable. Je ne vous serai jamais assez reconnaissante pour votre soutien inconditionnel. Pour tous ces instants heureux passés ensemble et tous les autres à venir, je vous aime.

A Cloé,

Pour toute l'évidence et la sincérité de notre amitié. Pour toutes les fois où je me sens pleinement accueillie et reconnue dans ce que je suis. Tu sais combien ta présence m'est précieuse. A tous nos fous rires passés et ceux à venir.

A Pauline,

Pour la belle personne que tu es, pour toute la justesse dont tu fais preuve, pour ta générosité et pour ton soutien tout au long de ces années de médecine, depuis notre rencontre en P2.

A Claire et Léa,

Pour avoir été là et m'avoir soutenue depuis mes débuts en psychiatrie. Merci pour vos grains de folie. Notre complicité m'est chère et précieuse. Je vous sais à mes côtés et votre présence me donne de la force.

A tous mes amis,

Présents parfois depuis très longtemps : Cécile, Adrien, Valentin, Amélie, Juliette, Anthony, Caroline, Cyril, Clément, Virginie, Julie (x2), Joanna, Perrine, Elodie, Mélodie, Maud, Mathilde. Sans vous, la vie ne serait pas aussi belle. Vous êtes mon réconfort, mon énergie et ma joie de vivre.

A mes co-internes et amis,

Mathieu, Louise, Marion (x2), Pierre-Henri, Charlie, Armand, Mélanie, Anne, Camille, Mehdi, ... avec qui j'ai partagé joies et galères de l'internat et qui me donnent chaque jour le goût à ce formidable métier.

A mes chefs, collègues et amis,

Younes, David, Pierre, Frédéric, François, Dr ABC, Léonie, Maité, Dorine, Caroline, Dr Dall'Asta, Kahina, Pauline, pour tout ce que vous m'avez enseigné. Vous m'avez confortée dans la conviction de l'aspect humaniste de la médecine, tout en m'enseignant la démarche clinique. Vous êtes des confrères d'une grande qualité. Merci pour votre accueil en psychiatrie, vos conseils, votre bonne humeur et tous les moments partagés.

A Fabien,

Tu fais pétiller ma vie. Merci pour ta présence, ta tendresse, et pour tous ces petits bonheurs au quotidien. Merci de m'avoir apporté ton aide dans la bonne humeur pour la finalisation de ma thèse.

Remerciements de Audrey THIRION :

A Alice, mon amie et collègue,

Pour notre rencontre lorsque nous étions bébés internes. Pour notre chemin de thèse parcouru ensemble, les moments de joie et ceux difficiles partagés, les litres de thé. Pour tout le reste. Pour une belle amitié.

A mes parents, Christine et Guy,

Pour votre soutien et votre écoute tout au long de mes études. Pour m'avoir appris les valeurs essentielles de la vie et fait devenir la personne que je suis aujourd'hui. Et pour tout votre amour au quotidien.

A ma sœur, Gaëlle,

Pour ton écoute lors de mes nombreuses plaintes et tes encouragements sans faille. Pour ta spontanéité et ta joie de vivre. Pour nos confidences, et les meilleurs moments passés ensemble et à venir.

A mon frère, Aurélien,

Pour ta sérénité et ta bonne humeur rassurantes et inconditionnelles. Pour nos fous rires, nos chamailleries, notre complicité. Pour toutes les tartines de confiture.

A mon chou, Manu, mon amour,

Pour notre rencontre magique et notre chemin construit ensemble et à venir. Pour ton soutien et ta réassurance permanente. Pour tout l'amour que tu me donnes.

A mes grands-parents,

Pour m'avoir transmis un peu de votre sagesse, et m'avoir appris de vos expériences.

A ma belle-famille,

Pour m'avoir accueillie avec bienveillance et gentillesse.

A mes amis,

Anouchka, Clara, Gougoutte, Hélène, Justine, Marion Téton, Pierre, ...

Pour nos moments partagés, votre bonne humeur, vos sourires. Pour tous nos souvenirs.

A mes co-internes et amis,

Jeanne, Mathieu, Alice, Louise, Marion, Mélanie, Claire, Léa, Frédéric, François, Ludovic, Camille, Clémentine, ...

Pour les bons moments partagés, votre aide et vos conseils.

A mes chefs,

Léonie, Pierre, Christelle, Estelle, Docteur Caille, Younes, Dorine, Charlotte, Festus,

Qui m'ont tant appris et ont fait de moi le médecin que je suis aujourd'hui. Pour leur bienveillance, leur écoute, et leur pédagogie.

Au personnel paramédical rencontré,

Qui m'a tant appris et apporté. Particulièrement à l'équipe de Chopin et de Baudelaire, à l'Unité C. A mon hôpital de cœur Ravenel.

A nos patients,

Qui nous apprennent chaque jour.

A ma Cracotte,

Maou.

A ceux que j'oublie à l'écrit et jamais dans mon cœur.

Serment

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

PARTIE I. INTRODUCTION	19
I. CANNABIS ET ALCOOL (AT).....	19
A. <i>Cannabis</i>	19
1) Épidémiologie et mode de consommation	19
2) Cannabis, système endocannabinoïde et neurotransmission.....	20
3) Impacts sur la santé	22
B. <i>Alcool</i>	22
1) Épidémiologie et mode de consommation	22
2) Alcool et système de neurotransmission	23
3) Impacts sur la santé	25
II. LA RÉTINE (AL)	27
A. <i>Architecture fonctionnelle des voies visuelles</i>	27
1) Organisation anatomique de la rétine :.....	27
2) Les voies optiques	28
3) Neurotransmission rétinienne.....	29
(a) Cannabis et neurotransmission rétinienne.....	29
(b) Alcool et neurotransmission rétinienne.....	30
B. <i>Explorations rétinienne et genèse des signaux électrophysiologiques</i>	30
C. <i>Intérêt des explorations rétinienne en santé mentale</i>	32
III. BRUIT DE FOND ET NEUROSCIENCES (AT ET AL)	34
A. <i>Le bruit de fond : approche et définition</i>	34
B. <i>Traitement du signal et extraction du bruit de fond</i>	35
PARTIE II. ARTICLE DE RECHERCHE (AT ET AL)	37
PARTIE III. DISCUSSION (AT ET AL)	55
PARTIE IV. BIBLIOGRAPHIE	61

PARTIE I. INTRODUCTION

I. Cannabis et alcool (AT)

A. Cannabis

1) Épidémiologie et mode de consommation

Originaire d'Asie centrale, le cannabis est une plante herbacée dont l'espèce la plus répandue est le Cannabis sativa (chanvre indien). Les deux principales variétés sont le chanvre « textile » ou fibreux (Cannabis sativa sativa), cultivé pour ses fibres et ses graines oléagineuses, et le chanvre « indien » ou drogue (Cannabis sativa indica), cultivé pour la production de résine et d'herbe riche en principes actifs psychotropes (1–3).

Historiquement, le cannabis est utilisé à des fins thérapeutiques pour ses vertus relaxantes, sédatives, analgésiques, anxiolytiques et anticonvulsivantes (1). Au début du 20ème siècle, l'usage récréatif du cannabis reste peu connu. De nombreuses études, convergentes sur les conséquences néfastes du cannabis, aboutissent à une interdiction de son usage en société en France en 1916 et à un retrait de sa pharmacopée en 1953 (4). L'identification de la structure du THC est faite en 1964 et appuie ses conséquences dommageables. Cependant, la découverte du système endocannabinoïde en 1988 a ouvert la voie à de nouvelles recherches dans le domaine médical afin d'évaluer le potentiel thérapeutique du cannabis (5,6).

L'herbe, la résine et l'huile de cannabis représentent les trois modes principaux de consommation du cannabis. L'herbe est un mélange séché de feuilles, de tiges et sommités fleuries séchées. La résine est obtenue par pressage des sommités fleuries et se présente sous la forme de plaques compressées. Généralement, l'herbe et la résine se fument sous la forme d'une cigarette roulée et mélangée avec du tabac, appelée « joint » ou « pétard ». La macération de résine et d'alcool permet d'obtenir l'huile de cannabis qui se consomme à l'aide d'une pipe (2).

Le cannabis est la troisième substance psychoactive la plus consommée au monde après l'alcool et le tabac. La France figure parmi les pays les plus consommateurs en Europe. En France, parmi les 18-64 ans, 42 % l'ont déjà expérimenté (50 % parmi les hommes et 33 % parmi les femmes) et 11 % déclarent en avoir consommé au cours de l'année (15 % parmi les hommes, 7 % parmi les femmes). Le nombre d'expérimentateurs de cannabis est maximal entre 26 et 34 ans pour les deux sexes, reflétant avant tout un phénomène

générationnel. Respectivement 11 % et 6 % des hommes et des femmes de 18-25 ans sont des usagers réguliers de cannabis. La consommation actuelle de cannabis concerne surtout les plus jeunes (28 % pour les 18-25 ans, 34 % des hommes et 23 % des femmes) et est la première substance illicite consommée par les adolescents. Elle diminue ensuite avec l'âge pour atteindre 2% des 55-64 ans. L'augmentation croissante de sa consommation place le cannabis au cœur d'une problématique majeure de santé publique (7-9).

2) *Cannabis, système endocannabinoïde et neurotransmission*

Le cannabis contient plus de 400 composés actifs, parmi lesquels plus d'une soixantaine de cannabinoïdes. Le plus abondant est le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), principal composant psycho-actif du cannabis. Il s'agit d'un cannabinoïde exogène capable de moduler la neurotransmission par son action sur le système cannabinoïde endogène (10,11). Le cannabidiol (CBD) est la deuxième substance la plus abondante. C'est un composé qui pourrait avoir des propriétés anxiolytiques (12,13).

Découvert en 1988, le système endocannabinoïde contient principalement des récepteurs cannabinoïdes sur lesquels vont agir les cannabinoïdes endogènes et exogènes, des ligands endogènes et des enzymes qui permettent la synthèse et la dégradation de ces ligands (14). Le THC a été identifié comme agissant sur deux types de récepteurs : les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) et de type 2 (CB2). Les récepteurs CB1 sont principalement localisés dans le cerveau où ils sont majoritairement concentrés dans les régions impliquées dans la mémoire (hippocampe), les réponses émotionnelles (amygdale), la cognition (cortex cérébral), la motivation (le cerveau antérieur limbique) et la coordination motrice (cervelet). Les récepteurs CB2 se trouvent principalement dans le corps où ils jouent un rôle dans la régulation du système immunitaire et en concentration moindre dans les neurones du système nerveux central (SNC) (5,15).

Le système cannabinoïde joue un rôle majeur dans la régulation de la neurotransmission du SNC. La neurotransmission est caractérisée par la transmission d'un influx nerveux à travers une synapse. Comme les récepteurs CB1 ont principalement une localisation présynaptique dans les neurones cérébraux, ils modulent la libération de plusieurs neurotransmetteurs tels que le glutamate, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la dopamine (16,17). Par exemple, la stimulation d'un neurone glutamatergique entraîne une libération synaptique de glutamate, qui induit un excès post-synaptique de calcium par

l'intermédiaire des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (10). Cette augmentation de la concentration en calcium induit une synthèse postsynaptique des endocannabinoïdes par la stimulation des récepteurs du glutamate postsynaptiques, mGlu. Les endocannabinoïdes régulent donc la libération présynaptique du glutamate et évitent toute libération postsynaptique excessive de calcium (10,18). Les cannabinoïdes exogènes, comme le THC, en se liant aux récepteurs CB1, perturbent la régulation de la libération du glutamate induite par les endocannabinoïdes. Il se produit un excès de calcium au niveau post synaptique, accélérant ainsi le processus synaptique d'élagage et l'apoptose de la cellule. Le rôle du système cannabinoïde dans le processus synaptique d'un neurone glutamatergique est présenté dans la figure 1 (19).

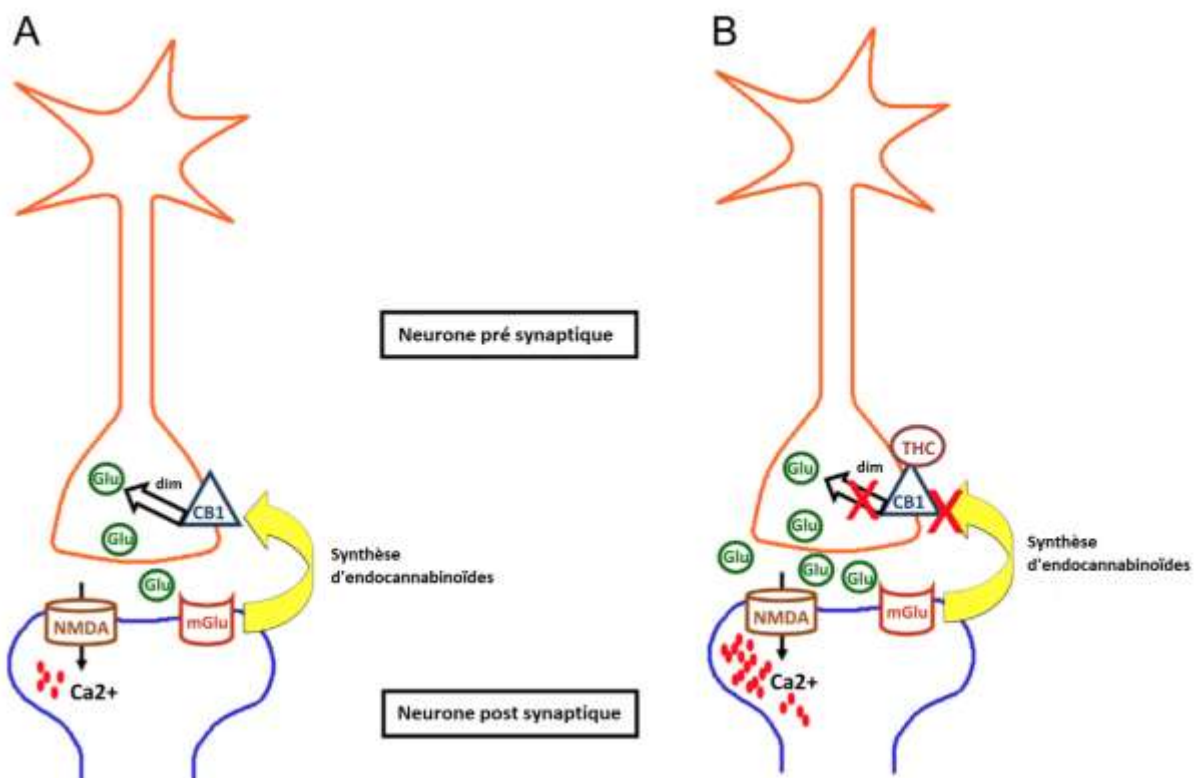


Figure 1 : Rôle du système cannabinoïde dans la régulation de la neurotransmission dans une synapse glutamatergique (A) et dérégulation induite par des cannabinoïdes exogènes (B). (A) La libération synaptique du glutamate (Glu) entraîne un influx post-synaptique de calcium (Ca^{2+}) à travers les récepteurs NMDA (NMDA). Le récepteur du glutamate (mGlu) est ensuite stimulé, engageant une synthèse post-synaptique des endocannabinoïdes. Par conséquent, ils régulent, à travers les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 (CB1), la synthèse et la libération du glutamate, empêchant ainsi une augmentation de l'influx post-synaptique de Ca^{2+} . (B) Le blocage des récepteurs CB1 par des cannabinoïdes exogènes tels que le THC inhibe la régulation pré-synaptique de la libération de glutamate, conduisant à un excès d'influx post-synaptique de Ca^{2+} . Ceci induit donc l'apoptose de la cellule.

3) Impacts sur la santé

L'augmentation considérable de la consommation de cannabis en fait une préoccupation de santé publique et un sujet de société devenu incontournable. L'impact de la consommation de cannabis sur la santé se répercute dans plusieurs domaines tels que les pathologies non psychiatriques (cancers, pathologies de l'appareil respiratoire et circulatoire, etc...), les pathologies psychiatriques, mais aussi les accidents de la route (8).

Sur le plan non psychique, les conséquences d'une consommation chronique sont les plus fréquentes, et se rapprochent des effets à long terme d'une consommation de tabac, notamment concernant les types de cancers développés (poumons, voies aérodigestives supérieures, vessie, prostate, col utérin...) et des maladies respiratoires chroniques (20,21).

Sur le plan psychique, les effets immédiats ou chroniques du cannabis sont principalement dus au THC. Selon le mode et la fréquence de consommation, on différencie les effets aigus, épisodiques et résolutifs, des effets à long terme résultant d'une imprégnation cannabique chronique. Une intoxication aiguë peut donner lieu à des troubles anxieux aigus qualifiés d'attaques de panique rapportées par au moins un quart des usagers. Une asthénie, des troubles du sommeil ou des affects dépressifs sont souvent associés. Une intoxication chronique au cannabis engendre majoritairement un risque de dépendance, de troubles de la mémoire et de l'attention, et de troubles mentaux avec le développement de troubles psychotiques, dépressifs, anxieux, ou de passages à l'acte suicidaire. La consommation de cannabis serait un facteur de risque dans une sous population spécifique à risque de développer une schizophrénie (21,22).

B. Alcool

1) Épidémiologie et mode de consommation

L'alcool est obtenu par fermentation de végétaux riches en sucre ou par distillation sous forme liquide d'origine naturelle appelée l'alcool éthylique. Véritable phénomène de société, l'alcool est la substance psychoactive la plus consommée au monde (9). En France, la consommation d'alcool diminue régulièrement depuis une quarantaine d'années et a été divisée par deux entre 1960 et 2009. Cette baisse est presque entièrement attribuable à la diminution de consommation de vin. Malgré tout, la consommation de vin en France reste

majoritaire et représente 58 % des quantités totales d'alcool pur contenues dans les boissons alcoolisées. Les spiritueux en représentent 22 % et la bière un peu plus de 17 %. Le reste (2,5 %) est consommé sous forme de cidre et de produits intermédiaires (mélanges de spiritueux et de vins) (23,24).

En France en 2014, parmi la tranche d'âge des 18-75 ans, 87 % déclarent avoir bu de l'alcool au moins une fois dans l'année. Sur l'ensemble de cette population, 38 % déclarent avoir bu de l'alcool moins d'une fois par semaine, 39 % au moins une fois par semaine, et 10 % des personnes interrogées déclarent en consommer quotidiennement. Cette consommation quotidienne concerne presque exclusivement les personnes de plus de 50 ans. Les hommes sont deux fois plus nombreux que les femmes à consommer de l'alcool au moins de façon hebdomadaire (63 % d'hommes contre 36 % de femmes). Ils sont aussi trois fois plus nombreux que les femmes à être des buveurs quotidiens (15 % d'hommes et 5 % de femmes).

Dans l'enquête sur la Santé Mentale en Population Générale réalisée en France au début des années 2000 sur un échantillon de 36 000 personnes, le diagnostic d'abus ou de dépendance à l'alcool concernait 4,3 % de la population française âgée de 18 ans et plus (7,3 % des hommes et 1,5 % des femmes). Le pourcentage de personnes diagnostiquées comme dépendantes était de 2,3 % (9,24).

La consommation d'alcool débute le plus souvent à l'adolescence, période durant laquelle la bière et les prémix (mélange d'une boisson alcoolisée et d'une boisson non alcoolisée) sont les boissons les plus populaires avec 57,0 % et 48,0 % de consommateurs. En 2014, chez les jeunes de 17 ans, l'alcool demeure de loin la substance psychoactive la plus consommée au cours des 30 derniers jours. L'âge moyen de la première ivresse est de 15,2 ans. De 2005 à 2014, la part des 18-25 ans ayant connu une ivresse dans l'année est passée de 33 % à 46 %, et la part de ceux en ayant connus au moins trois a presque doublé. Ceci montre le développement récent d'un nouveau mode de consommation, qui s'apparente au binge drinking anglo-saxon (9,23,25). Le binge drinking anglo-saxon désigne une alcoolisation ponctuelle importante ou sévère dans un laps de temps relativement court.

2) *Alcool et système de neurotransmission*

L'alcool, ou sa molécule psycho-active l'éthanol, traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et induit des effets très larges dans le système nerveux central en agissant notamment sur une grande variété de cibles différentes telles que les membranes

cellulaires, les neurotransmetteurs, les neuropeptides et les canaux ioniques (26). Ses mécanismes d'action diffèrent en fonction du type de consommation, aiguë ou chronique. L'alcool exerce un effet biphasique : il est reconnu euphorisant et stimulant à faible dose, alors qu'il produit un effet dépressif au-delà d'un certain seuil de consommation, variable d'un individu à l'autre (27). Les études actuelles n'ont que partiellement élucidé les mécanismes moléculaires complexes à l'origine de ces phénomènes.

Au niveau des membranes cellulaires, l'alcool perturbe la fluidité membranaire en s'insérant dans les couches de phospholipides et altère ainsi le fonctionnement de la cellule de façon dose dépendante. Ces modifications membranaires se répercutent sur le fonctionnement des canaux ioniques, des neurotransmetteurs, et de leurs récepteurs et des régulateurs (28). Le calcium et le chlore jouent par exemple un rôle essentiel dans la stabilité membranaire et dans la neurotransmission. Par son action directe, l'alcool modifie les flux calciques et chloriques et leur taux intra membranaire selon que la consommation d'alcool est aiguë ou chronique. D'autre part, l'oxydation de l'alcool induit la production de radicaux libres qui vont à leur tour favoriser la désorganisation structurale des membranes cellulaires. La toxicité de l'alcool sur le système nerveux central serait donc liée à ces altérations membranaires, et plus spécifiquement aux perturbations des récepteurs des neurotransmetteurs. L'alcool module ainsi la plupart des systèmes de neurotransmission en particulier glutamatergique, dopaminergique et GABAergique (27).

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus abondant du SNC. Il active principalement 3 classes de récepteurs ionotropes : les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), Kainate et AMPA, qui transmettent le signal post synaptique. L'ensemble de ces récepteurs jouent un rôle essentiel dans la différenciation neuronale, la plasticité synaptique et la mémoire. Le récepteur le plus sensible à l'alcool est le récepteur NMDA. L'effet inhibiteur de l'alcool est dose et temps dépendants, et diminue l'influx électrique généré par l'action du récepteur NMDA. En bloquant ce type de récepteurs, la libération de neurotransmetteurs comme la dopamine ou la norépinéphrine est diminuée ainsi que la production de potentiels d'action post synaptiques. La sensibilité des récepteurs est variable selon le type de consommation d'alcool, aiguë ou chronique. Plus la consommation est importante, plus le SNC est sensible à l'effet excitotoxique lié à la suractivation glutamatergique. Ainsi, la consommation chronique d'alcool augmente le nombre de récepteurs NMDA et la transmission glutamatergique médiée par ces récepteurs. Il en résulte une augmentation du taux intracellulaire de calcium, responsable d'un état d'hyper excitabilité cellulaire et, à terme

d'une apoptose cellulaire. Une consommation aiguë d'alcool entraîne quant à elle une diminution de la transmission glutamatergique (29,30).

Le GABA est quant à lui le neurotransmetteur inhibiteur majoritaire dans le SNC. Il peut se lier à des récepteurs ionotropes perméables aux ions chlore, GABA A et GABA C, et à des récepteurs métabotropiques couplés à une protéine G, GABA B. Lors d'une consommation aiguë d'alcool, l'alcool se lie aux récepteurs GABA et permet aux ions chlore de pénétrer dans le neurone post synaptique, ce qui entraîne une hyperpolarisation neuronale et une diminution de l'excitabilité neuronale. Lors d'une consommation chronique d'alcool, les récepteurs GABA A sont désensibilisés à l'alcool, ce qui entraîne un état d'hyperexcitabilité cellulaire précédant l'apoptose cellulaire (29,31–33).

Une alcoolisation aiguë induit une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens par les terminaisons synaptiques en provenance des neurones de l'aire tegmentale ventrale (ATV) du circuit méso cortico limbique. La diminution du contrôle inhibiteur des neurones GABAergiques sur les neurones dopaminergiques de l'ATV, l'accélération du métabolisme et du taux de décharge des neurones dopaminergiques expliquent en partie cette augmentation du taux extra cellulaire de dopamine. Après consommation répétée et chronique d'alcool, la fonction dopaminergique baisse en réaction à une diminution des taux de récepteurs D2 à la dopamine (26,29).

L'alcool aurait également une action directe sur la transmission cholinergique en bloquant en partie la synthèse de l'acétylcholine (34). L'administration aiguë d'alcool n'affecte pas le taux de noradrénaline, mais pourrait agir sur sa recapture. Les récepteurs sérotoninergiques semblent eux, peu affectés par la consommation d'alcool (26,35).

3) **Impacts sur la santé**

Les autorités de santé recommandent pour les adultes de ne pas consommer plus de trois verres de boisson alcoolisée par jour lorsqu'on est un homme, deux verres lorsqu'on est une femme, réserver un jour par semaine sans alcool, et ne jamais dépasser quatre verres par occasion. Un verre correspond à un verre « standard » ou une Unité Internationale d'Alcool (UIA) qui représente 10 g d'alcool pur (36). En deçà de ces seuils, le risque d'atteinte toxique liée à l'alcool est largement diminué mais n'est pas nul. Même consommé en quantité quotidienne faible, équivalente à 13 grammes (soit 1,3 verre), l'alcool serait responsable de 1 100 morts par an. Ces seuils sont actuellement discutés et pourraient être abaissés à l'avenir. Il

n'existe pas de repère de consommation validé pour les mineurs alors que leur cerveau est en cours de développement et à risque de vulnérabilité accru (23).

La consommation d'alcool expose à de multiples risques sanitaires et ce, proportionnellement aux quantités absorbées. L'alcool est responsable directement ou indirectement de plus de 200 maladies et atteintes diverses (23). Il s'agit de la deuxième cause de mortalité prématurée en France avec 49 000 décès imputables à l'alcool en 2009 (37). Les décès liés à l'alcool sont majoritairement masculins (75 %) et environ un tiers par cancer, un quart par maladies cardio-vasculaires, 17 % par accidents ou suicides, 16 % par maladies digestives et 11 % pour d'autres causes (37). Outre ses conséquences sur la mortalité et la morbidité, l'alcool a également des répercussions sur la sphère privée et professionnelle. Une consommation importante d'alcool favorise la survenue, entre autres, de violences conjugales, d'accidents domestiques et au travail, d'absentéisme au travail, de négligence éducative et affective (23).

L'alcool agit directement sur le cerveau, avec des conséquences comportementales variables en fonction de la dose ingérée : pour des alcoolémies inférieures ou égales à 0,50 g/l, l'alcool a un effet stimulant qui s'accompagne d'une désinhibition : les tâches cognitives sont exécutées plus rapidement et avec une sensation subjective de facilité, mais avec un taux d'erreurs accru. Au-delà de 0,50 g/l, il a un effet sédatif et perturbe les fonctions motrices (perte de l'équilibre, perte de la coordination des mouvements). Ces effets dépendent également d'une sensibilité individuelle aux effets de l'alcool qui s'explique en partie par des facteurs génétiques. L'abus et la dépendance à l'alcool sont des maladies affectant donc le fonctionnement cérébral (23).

II. La rétine (AL)

A. Architecture fonctionnelle des voies visuelles

1) Organisation anatomique de la rétine :

Tapissant le fond de l'œil, la rétine est le lieu de la phototransduction, c'est à dire de la transformation du message lumineux en signaux nerveux. La rétine est un tissu neuronal très fin, de 100 à 500 µm d'épaisseur, organisé en deux parties : la neurorétine et l'épithélium pigmentaire. La chaîne de transmission de l'information visuelle depuis la rétine jusqu'au cortex comporte trois étages neuronaux dont les corps cellulaires sont situés dans la neurorétine (Figure 2) (38,39).

L'épithélium pigmentaire est la couche la plus externe de la rétine. Il est constitué de cellules hexagonales contenant des grains de mélanine et des phagosomes. L'épithélium pigmentaire remplit quatre grands rôles principaux qui sont d'assurer un rôle d'écran plus ou moins opaque en fonction du degré de pigmentation, d'assurer une zone d'échanges hydroélectrolytiques et d'oxygène, de participer au métabolisme de la vitamine A, et de phagocytter les articles externes des photorécepteurs (38,39).

La neurorétine est composée des premiers neurones de la voie optique et peut être stratifiée en trois étages. Les photorécepteurs forment le premier étage rétinien et sont composés de bâtonnets (environ 95 % de ces cellules) responsables de la vision périphérique et de la vision nocturne, et de cônes (environ 5 % de ces cellules) responsables de la vision diurne, de la vision des détails et des couleurs. Les cônes sont principalement situés au sein de la macula. Les liaisons synaptiques des photorécepteurs s'établissent à la couche plexiforme externe avec des cellules d'association (les cellules horizontales) et avec les cellules bipolaires. Ces dernières constituent le deuxième étage rétinien jusqu'à la couche plexiforme interne. On distingue les cellules bipolaires de cônes, à l'origine de trois voies P (parvocellulaire), M (magnocellulaire) et K (koniocellulaires), et les cellules bipolaires de bâtonnets. L'ensemble des cellules bipolaires couplées aux cellules horizontales et aux cellules amacrines (des interneurones) porte le nom de couche granuleuse interne. Le troisième étage rétinien correspond aux cellules ganglionnaires qui forment des synapses avec les cellules bipolaires et les cellules amacrines dans la couche plexiforme interne et dont les axones constituent les fibres optiques qui se réunissent au niveau de la papille pour former le nerf optique (38,39).

Au cœur de la neurorétine, les cellules gliales de Müller sont les plus nombreuses, de disposition radiale et s'étendent sur toute son épaisseur. Leur rôle est triple : trophique, de soutien et de cohérence (38,39).

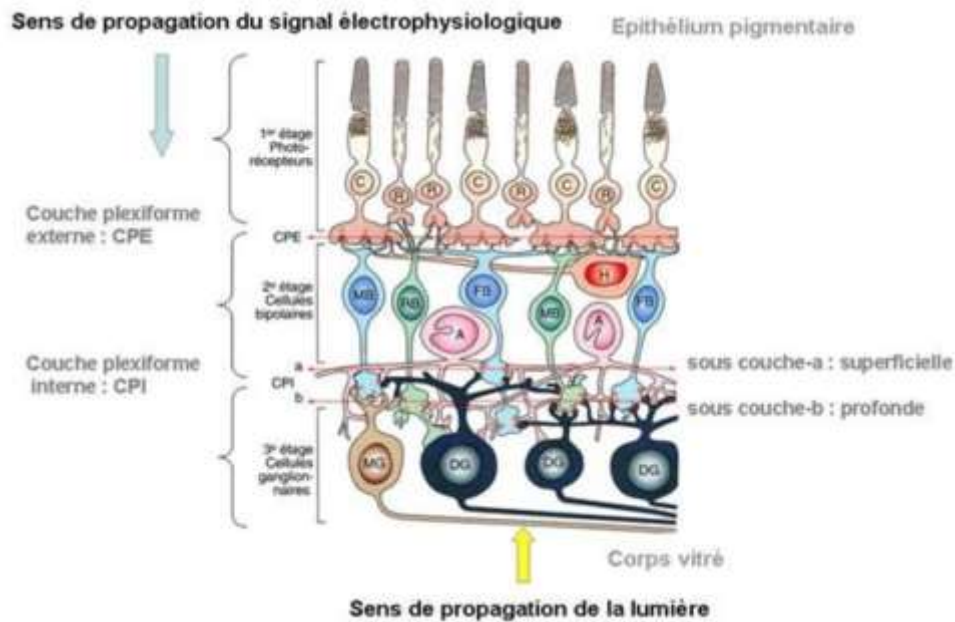


Figure 2 : Schéma simplifié de l'architecture de la rétine en trois couches cellulaires. (38)

La neurorétine contient deux systèmes visuels. Le système photopique provient des cônes qui codent les stimulations de niveaux lumineux élevés. Le système scotopique provient des bâtonnets qui codent les stimulations de niveaux lumineux faibles. Le mode d'exploration mis en œuvre au cours de l'exploration visuelle par électrophysiologie peut en tester séparément le fonctionnement. En effet, dans les pathologies rétinienne, il y a fréquemment une atteinte dissociée ou prépondérante de l'un ou l'autre des deux systèmes (38,39).

2) Les voies optiques

Les voies optiques permettent la transmission finale du signal visuel rétinien aux centres corticaux de la vision. Elles comprennent les deux nerfs optiques et leur hémidécussation au niveau du chiasma optique. Des angles postérieurs du chiasma partent les bandelettes optiques qui contournent les pédoncules cérébraux pour se terminer dans les corps genouillés externes. De là partent les radiations optiques qui sont constituées par le troisième neurone des voies optiques qui gagne le cortex visuel situé sur la face interne du lobe occipital (40).

3) Neurotransmission rétinienne

La rétine a la particularité de disposer d'un système de neurotransmission qui partage de nombreuses similarités avec celui du cerveau. Elle est également dotée d'un système cannabinoïde fonctionnel.

(a) *Cannabis et neurotransmission rétinienne*

Les ligands et les récepteurs endocannabinoïdes sont présents à chacun des 3 étages de la neurorétine sur les photorécepteurs, les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires, ainsi que sur les cellules horizontales, les cellules de Müller, les cellules amacrines et l'épithélium pigmentaire rétinien. En effet, les récepteurs CB1 ont été détectés dans les segments externes des cellules photoréceptrices, la couche plexiforme interne, la couche plexiforme externe, la couche nucléaire interne, la couche de cellules ganglionnaires et les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (41,42). Les récepteurs CB2 sont eux exprimés dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien humain (43). Le 2-arachidonylglycerol (2-AG) et l'anandamide, deux ligands majeurs des récepteurs CB1 et CB2, ont également été détectés dans la rétine. Le 2-AG est exprimé à un niveau élevé alors que l'anandamide est retrouvé à des concentrations plus faibles (44). Une étude récente a montré que leurs concentrations pouvaient être modifiées dans la rétinopathie diabétique et la dégénérescence maculaire liée à l'âge, montrant également une implication possible des ligands cannabinoïdes dans les processus pathologiques rétiniens (45).

Les endocannabinoïdes sont retrouvés dans des stades ultérieurs et plus intégrés du traitement visuel, en particulier dans le noyau géniculé latéral et dans le cortex visuel. Les cannabinoïdes régulent la libération de neurotransmetteurs rétiniens en agissant sur les canaux ioniques ou les activités enzymatiques et sont donc en mesure de modifier le traitement du signal rétinien. De nombreux canaux ioniques (sodium, calcium, chlorure, potassium) sont impliqués dans le processus de phototransduction et en particulier dans la dépolarisation et l'hyperpolarisation des photorécepteurs et des cellules bipolaires (46). Différentes études ont montré que les agonistes des cannabinoïdes induisaient une modulation réversible dose-dépendante des courants de calcium, de potassium et de chlorure dans les cellules bipolaires, les bâtonnets, les cônes et les cellules ganglionnaires. Ces résultats suggèrent un rôle régulateur du système cannabinoïde dans la neurotransmission rétinienne au niveau des cellules photoréceptrices, bipolaires et ganglionnaires, qui constituent trois étapes critiques de la rétine neurale. En conséquence, la stimulation du système cannabinoïde peut moduler la

transmission verticale de l'information rétinienne et par conséquent modifier la perception visuelle.

La présence d'endocannabinoïdes dans la rétine soutient donc le rôle régulateur du système cannabinoïde dans la transmission verticale de l'information visuelle et prône également en faveur d'un dérèglement potentiel induit par des cannabinoïdes exogènes, tels que le THC et le cannabidiol, les principaux constituants du cannabis (46).

(b) Alcool et neurotransmission rétinienne

A ce jour, peu d'études évaluent l'altération de la neurotransmission rétinienne consécutive à une consommation aiguë ou chronique d'alcool. Comme la rétine est une prolongation anatomique et fonctionnelle du SNC et qu'elle partage un système de neurotransmission similaire, on peut suggérer des altérations semblables concernant la transmission des neurotransmetteurs dans le cerveau et dans la rétine. Ceci est renforcé par le fait qu'on localise par exemple les sous-unités du récepteur GABA A sur presque tous les neurones rétiniens incluant les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires et les cellules amacrines, et les récepteurs NMDA sur les cellules ganglionnaires (47).

B. Explorations rétiniennes et genèse des signaux électrophysiologiques

La fonction rétinienne peut être mesurée à l'aide de techniques non invasives comme l'électrorétinogramme (ERG). Les informations sont recueillies par l'intermédiaire d'électrodes cornéennes. L'ERG correspond à la réponse électrique de la rétine à une stimulation lumineuse. La modification de l'état adaptatif de l'œil (scotopique ou photopique) et des paramètres du stimulus facilite l'enregistrement de différents types d'ERG (flash, pattern, multifocal) et permet d'identifier la réponse des différents types de cellules et de zones dans la rétine (48).

L'ERG flash permet de tester le fonctionnement des niveaux réceptoral et post-réceptoral de la neurorétine en condition photopique ou scotopique. La stimulation flash induit des variations de polarisation des photorécepteurs et des cellules bipolaires qui se reflètent au niveau des ondes composant l'ERG flash, avec des contributions différentes selon les systèmes stimulés. Il existe 5 types de séquence-réponse. Lorsque le système scotopique est le seul à être mis en activité, la réponse enregistrée est dite rod-response. Lorsque les deux

systèmes sont conjointement mis en activité, la réponse enregistrée est dite mixed-response. Il est possible de mettre en évidence les réponses initiées par le fonctionnement des cellules amacrines, lors des réponses appelées potentiels oscillatoires ou phot-OPs. Lorsque la fréquence temporelle de la stimulation flash est de 2 ou 4 Hz, la réponse enregistrée est dite cone-response, elle correspond à celle des trois types de cônes (L, M et S) véhiculée le long des voies P, M et K dans leurs parties intra rétiniennes. L'augmentation de la fréquence temporelle de la stimulation, à 30 Hz par exemple, permet de sélectionner les réponses véhiculées le long de la voie M donc issues uniquement des cônes L et M. C'est la flicker-response. Elle est d'origine essentiellement post réceptorale (48).

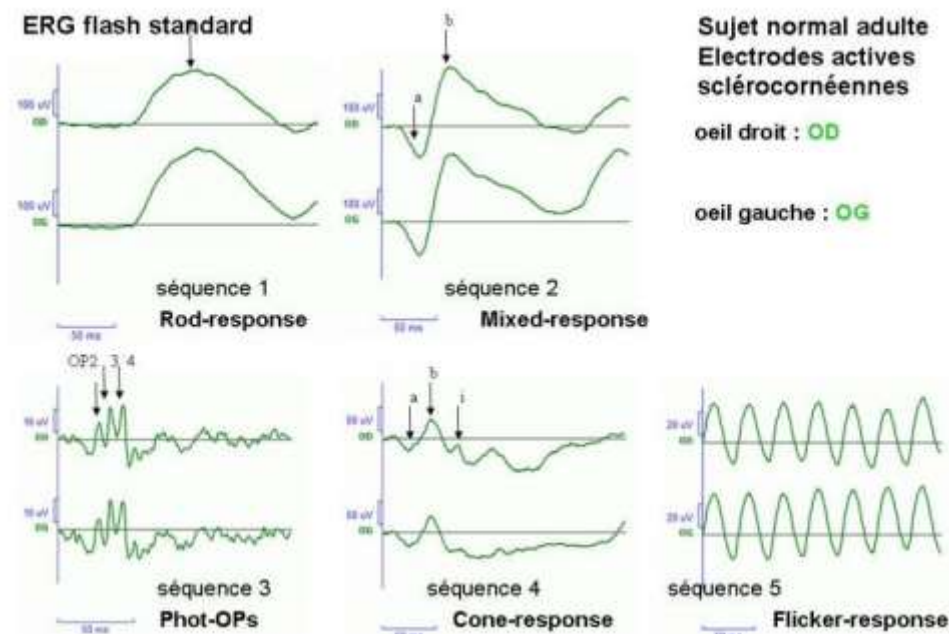


Figure 3 : ERG flash protocole standard (ISCEV). Exemple de réponse en 5 séquences, enregistrées chez un sujet normal adulte avec des électrodes actives scléro-cornéennes. Séquence 1 : Rod-response : réponse du système scotopique ; séquence 2 : Mixed-response : réponse des deux systèmes avec prépondérance de celle du système scotopique ; Réponse du système photopique en 3 séquences ; séquence 3 : Potentiels oscillatoires avec ses trois ondes OP2, OP3, OP4 ; séquence 4 : cone-response : réponse du système de tous les cônes, générée à une fréquence temporelle de 2 Hz ; séquence 5 : flicker-response : réponse essentiellement du système des cônes L et M à une fréquence temporelle de 30 Hz.

Les signaux électrophysiologiques sont des différences de potentiels recueillis en surface entre deux zones données. Ils sont le reflet de la sommation de signaux cellulaires d'origines différentes, survenant à des temps différents pour former un signal global dont certaines ondes peuvent être rattachées à des variations physiologiques connues (48).

Un protocole d'ERG flash a été standardisé en 5 séquences par l'*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* afin de permettre une interprétation unanime des résultats. Les conditions préconisées permettent d'enregistrer des réponses stables et reproductibles de la neurorétine. La dilatation préalable pupillaire est recommandée. Il est nécessaire de respecter une phase d'adaptation à l'obscurité de 20 minutes puis à la lumière de 10 minutes. Les stimulations flashes sont délivrées au cours de cinq séquences. Les stimulations sont délivrées en ambiance scotopique et photopique. On enregistre 5 types de réponse de la rétine comme décrit précédemment, à savoir : séquence 1 : Rod-response; séquence 2 : Mixed-response; séquence 3 : Potentiels oscillatoires avec ses trois ondes OP2, OP3, OP4; séquence 4 : cone-response; séquence 5 : flicker-response. (Figure 3) (48).

C. Intérêt des explorations rétiniennes en santé mentale

Comme décrit précédemment, sur le plan anatomique et développemental, la rétine est considérée comme une extension du SNC. Elle partage la même origine embryonnaire qui est l'ectoderme et se compose de cellules ganglionnaires rétiniennes dont les axones forment le nerf optique, et dont les fibres sont en effet des axones du SNC (49–51). D'ailleurs, plusieurs affections neurodégénératives ont des manifestations rétiniennes, et les symptômes oculaires précèdent souvent le diagnostic conventionnel de ces troubles du SNC. En effet, des manifestations visuelles ont été détectées et caractérisées chez des patients atteints de pathologies telles que la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'accident vasculaire cérébral (51). Bien que certaines manifestations visuelles ne soient pas spécifiques à une maladie particulière, leurs existences soulignent le lien étroit entre la rétine et le cerveau. Les examens rétiniens pourraient donc offrir une aide diagnostique et de suivi thérapeutique en santé mentale (19,52,53).

L'un des objectifs actuels de la recherche en médecine et psychiatrie est de développer des approches innovantes pour étudier la physiopathologie des maladies et leurs réponses aux traitements. Au cours des dernières années, plusieurs équipes ont évalué la fonction rétinienne de patients atteints de trouble bipolaire, de dépression, de schizophrénie et de nombreuses anomalies pertinentes ont été retrouvées suggérant que l'activité rétinienne pourrait refléter la neurochimie centrale sous-jacente aux troubles cérébraux (49). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 1 (53). Ces modifications de l'ERG peuvent être des candidats prometteurs pour servir de marqueurs ou d'indicateurs biologiques des maladies.

Tableau 1 : Anomalies observées sur l'ERG flash de patients porteur de troubles psychiatriques.

Troubles psychiatriques	Type de réponses ERG	Anomalies à l'ERG observées chez les patients	Références
Trouble affectif saisonnier	Réponse des cônes et bâtonnets	Amplitude de l'onde b plus basse en hiver (chez les hommes et les femmes) Temps implicite de l'onde b plus court en hiver (seulement chez les hommes)	Lam et al. (1992)
	Réponse des bâtonnets	Diminution de la sensibilité rétinienne des bâtonnets en hiver, normalisation en été	Hebert et al. (2002)
	Réponse des bâtonnets	T50 μ V plus bas (en se référant à la sensibilité rétinienne) en hiver	Hebert et al. (2004)
	Réponse des cônes	Amplitude de la Vmax de l'onde b plus basse en hiver	Lavoie et al. (2009)
	Réponse des bâtonnets	Temps implicite de l'onde b prolongé en hiver Diminution de la sensibilité de la rétine en hiver	Lavoie et al. (2009)
Schizophrénie (SZ)	Réponse des cônes	Diminution de l'amplitude de l'onde b (patients non traités)	Gerbaldo et al. (1999)
	Réponse des cônes	Amplitude de l'onde a plus basse (patients traités) Amplitude de l'onde a plus basse, uniquement (1 patient sans traitement depuis plus 6 mois)	Warner et al. (2009)
	Réponse des bâtonnets	Amplitudes des ondes a et b plus basses (patients traités)	Warner et al. (2009)
	Réponse des cônes	Amplitude de l'onde a plus basse durant le stade aigu de la maladie et non après 8 semaines de traitement (patients stabilisés sous traitement)	Balogh et al. (2008)
	Réponse des cônes et bâtonnets	Aucune anomalie à l'ERG (patients sans médicament depuis 2 semaines)	Marmor et al. (1988)
Trouble bipolaire (TB)	Réponse des cônes	Aucune anomalie à l'ERG (patients traités)	Balogh et al. (2008)
Enfants à haut risque génétique de SZ ou TB	Réponse des bâtonnets	Amplitude de la Vmax de l'onde b plus basse Tendance à un allongement du temps implicite de l'onde b à la Vmax	Hebert et al. (2010)
	Réponse des cônes	Tendance à un abaissement de l'amplitude de l'onde a	Hebert et al. (2010)
Troubles du spectre autistique (TSA)	Stimulation en lumière tamisée bleue et rouge	Amplitude de l'onde b plus basse chez 48% des sujets TSA	Ritvo et al. (1988)
Addiction	Réponse des cônes bleus	Amplitude de l'onde b plus basse chez 50% des sujets cocaïno-dépendants sevrés	Roy et al. (1997a, 1997b)

L'étude des anomalies électrophysiologiques rétiniennes chez les patients atteints de maladies mentales ou d'addictions représente donc un domaine émergent en recherche psychiatrique. Malgré le petit nombre d'études publié sur ce sujet, il est admis que les résultats mis en évidence dans la littérature actuelle sont prometteurs et que les mesures électrophysiologiques rétiniennes objectives représentent des outils pertinents pour étudier la physiopathologie de ces maladies. De plus, les anomalies ERG peuvent être utiles pour différencier l'état de la maladie, prédire l'efficacité thérapeutique et par conséquent, adapter le suivi des patients. Les progrès des techniques d'imagerie rétinienne confirment donc le potentiel de ces approches en tant qu'agents efficaces dans le diagnostic non invasif des troubles du SNC.

III. Bruit de fond et neurosciences (AT et AL)

A. Le bruit de fond : approche et définition

Les concepts utilisés pour caractériser le fonctionnement de réseaux complexes, comme le système neuronal par exemple, peuvent fournir des indications sur les anomalies sous-jacentes au traitement du signal, qui est composé d'information et de bruit aléatoire. C'est l'observation de signaux électriques « dysrythmiques » ou « bruyants » sur des enregistrements de neuro-imagerie (électroencéphalographie, magnétoencéphalographie, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) de patients souffrant de schizophrénie qui a suggéré une augmentation du caractère aléatoire de l'activité cérébrale (= bruit) dans cette population. Il a alors été supposé que le « bruit » observé pouvait avoir un sens en ce qui concerne la physiopathologie de la maladie (54–57). En effet, des niveaux de bruit neuronal cérébral plus élevés ont été enregistrés lors des phases de décompensation aiguë avec une symptomatologie positive exacerbée (58,59). Il est ainsi supposé qu'une perturbation du rapport signal sur bruit (SNR) cortical, au cours du traitement de l'information, pourrait être la clé d'une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies psychiatriques.

Cependant, il est compliqué de déterminer si le « bruit » est dû à des artefacts externes, à une activité de fond, ou à des différences de réponses réelles. De ce fait, des calculs électrophysiologiques permettent une décomposition du signal et du bruit dans le spectre fréquentiel et dans le domaine temporel, ce qui aide à discriminer le bruit de fond ou bruit neurophysiologique (activité non liée à la tâche ou au comportement) du bruit lié aux artefacts (60).

Le bruit de fond d'un enregistrement fait ainsi référence à l'activité neuronale au repos, c'est à dire, en l'absence de stimulation. Il fournit des informations sur le fonctionnement cellulaire neuronal non stimulé.

Une approche pour évaluer objectivement le bruit de fond chez l'Homme est l'utilisation de l'ERG avec différents types de stimuli (damier inversé, flash). Il offre un accès facile et direct au réseau neuronal de la rétine et fournit des informations sur le traitement précoce du signal (49–51). Le bruit de fond intrinsèque pourrait alors fournir des informations importantes sur les propriétés physiologiques de la rétine saine ou malade.

Compte tenu des similitudes précédemment décrites entre la rétine et le cerveau, l'évaluation du bruit de fond rétinien pourrait fournir une mesure indirecte pour approcher le bruit de fond cérébral et pourrait représenter un modèle précieux pour étudier la neurotransmission du système nerveux central (61–66).

Lorsque le système visuel est stimulé à haute fréquence (> 5 Hz), il se produit un phénomène de synchronisation entre la stimulation et la réponse recueillie. Ce phénomène correspond à un entraînement de l'activité électrique du système rétinien qui n'a pas le temps de revenir à l'état de repos entre deux stimulations successives. Les vitesses de présentation rapides conduisent à une activité neuronale accrue par intervalle de temps et l'enregistrement obtenu s'apparente à une onde sinusoïdale caractérisée par son amplitude et sa phase. On parle d'enregistrement à l'état stable. Le bruit de fond des enregistrements recueillis à l'état stable peut être estimé facilement dans le domaine de Fourier. Notre analyse s'est donc portée sur la séquence flicker 3.0 réponse de l'ERG flash, qui correspond à un enregistrement à l'état stable, à une fréquence de 30 Hz, et dont le tracé final est d'aspect pseudopériodique et sinusoïdal (60,67).

B. Traitement du signal et extraction du bruit de fond

La transformée de Fourier est une formule mathématique qui permet d'effectuer l'analyse spectrale. Elle décompose une fonction périodique en une somme de fonctions sinusoïdales appelées harmoniques, de magnitudes différentes et mesurées en mV. Elle permet de distinguer la part de signal à la fréquence dominante -appelée fondamentale- de la stimulation, de celle du bruit. Elle permet donc d'effectuer l'analyse fréquentielle et ainsi d'extraire sélectivement la fréquence dominante de la stimulation et ses harmoniques. Elle permet l'extraction de la magnitude du spectre à la fréquence du stimulus pour évaluer le rapport signal sur bruit des enregistrements ERG. La magnitude du bruit était définie comme la moyenne des magnitudes des deux harmoniques voisines soit une harmonique supérieure et une inférieure de 10 % par rapport à la fréquence de stimulus. Le SNR peut donc être calculé en divisant l'amplitude de la fondamentale par la moyenne des amplitudes des harmoniques adjacentes (Figure 4) (60).

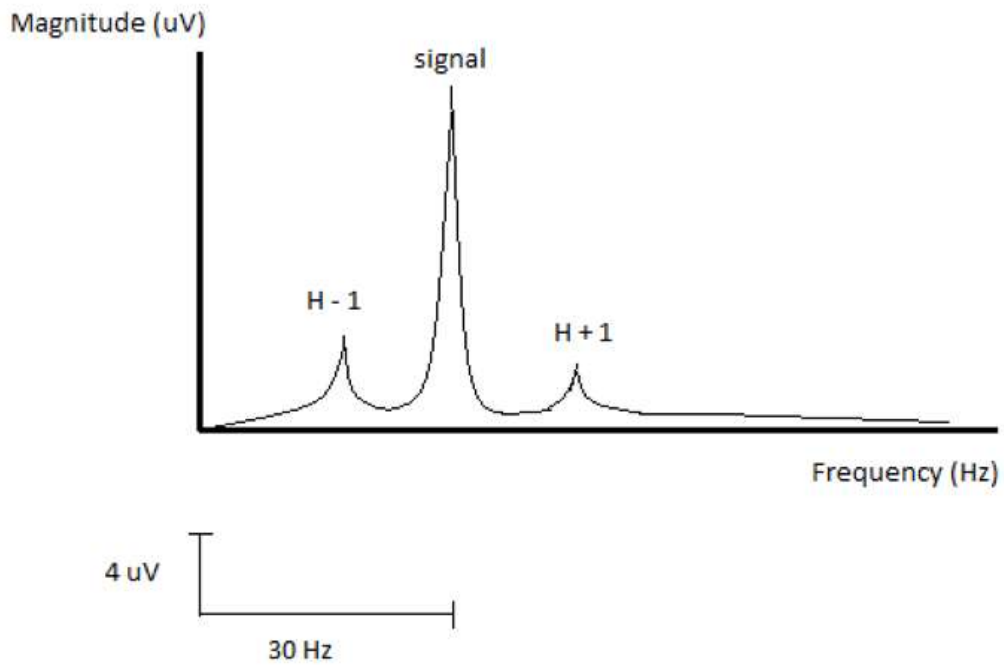


Figure 4 : Tracé obtenu après transformée de Fourier

PARTIE II. ARTICLE DE RECHERCHE (AT et AL)

Article soumis à Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry le 30/03/2018.

Actuellement en reviewing.

Association between increased retinal background noise and co-occurrent regular cannabis and alcohol use

Alice **Lucas**^{*}, Audrey **Thirion**^{*}, Raymund **Schwan**^{a,b,c}, Julien **Krieg**^d, Karine **Angioi-Duprez**^e, Vincent **Laprevote**^{a,b,f}, Thomas **Schwitzer**^{a, c}

^a Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy, Centre Psychothérapeutique de Nancy, Laxou, France

^b Maison des Addictions, CHRU Nancy, Nancy, France

^c INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France

^d Université de Lorraine, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy F-54500, France; CNRS, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy F-54500, France.

^e Service d'Ophthalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France

^f Maison des Addictions, CHRU Nancy, Nancy, France

*contributed equally to this work.

Corresponding author:

Thomas Schwitzer
Psychotherapeutic Center of Nancy
1, rue du Docteur Archambault
Laxou F-54 521, France
Tel +33383928440
Fax +33383925252
Mail: thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr

Article Type: original research article

Figures: 4

Table: 1

Text Word count: 3505

Abstract Word count: 320

ABSTRACT

BACKGROUND : Cannabis consumption is widespread across the world, and the co-occurrence of cannabis use and alcohol consumption is common. The study of background noise - resting-state neural activity, in the absence of stimulation - is an approach that could enable the neurotoxicity of these substances to be explored. Preliminary results have shown that delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) causes an increase in neural noise in the brain. Neurons in the brain and the retina share a neurotransmission system and have similar anatomical and functional properties. Retinal function, evaluated using an electroretinogram (ERG), may therefore reflect central neurochemistry. This study analyses retinal background noise in a population of regular co-occurrent cannabis and alcohol consumers.

METHODS : We recorded the flash ERGs of 26 healthy controls and 45 regular cannabis consumers, separated into two groups based on their alcohol consumption: less than or equal to 4 glasses per week ($CU \leq 4$) or strictly greater than 4 glasses per week ($CU > 4$). In order to extract the background noise, the Fourier transform of the pseudo-periodic and sinusoidal signals of the 3.0 flicker-response sequence was calculated. This sequence represents the vertical transmission of the signal from cones to bipolar cells. The magnitude of the background noise is defined as the average of the magnitudes of the two neighbouring harmonics - harmonic -1 and harmonic +1.

RESULTS : The magnitude of harmonic -1 was significantly increased between the groups $CU > 4$ (6.784 (+/-1.242)) and $CU \leq 4$ (5.694 (+/-1.798)) among regular users of cannabis and alcohol. A significant increase in the average magnitude of the two harmonics was found between the groups $CU > 4$ (5.122 (+/-0.924)) and $CU \leq 4$ (4.364 (+/-1.141)). No significant difference was observed with regard to the magnitude of the harmonic +1.

CONCLUSIONS : The increase in background noise may reflect the neurotoxicity of cannabis, potentiated by alcohol consumption, on retinal neurons in the pre-stimulation period. This neural disruption of the response generated by retinal stimulation may be attributable to altered neurotransmitter release.

Keywords: retinal background noise; cannabis; alcohol; retina; electroretinogram

1. Introduction

Cannabis is the third most commonly used psychoactive substance in the world after alcohol and tobacco (1). Co-occurrence of alcohol consumption in regular consumers of cannabis is common (2). Cannabis and alcohol are both neurotoxic substances that may potentiate each other's effects, justifying the investigation of their toxicity both alone and in combination (3). In particular, they are responsible for altered synaptic transmission (4, 5). The mechanisms of action of their neurotoxicity are the subject of many scientific papers in the field of neuroscience.

Studying background noise is an innovative approach to exploring this neurotoxicity. Background noise represents the neural activity recorded without stimulation (6). In the brain, acute cannabis use increases neural noise in the pre-stimulation period, disrupting the performance of cognitive tasks. The effects are mediated by the endocannabinoid system (7). To our knowledge, the impact of alcohol on neural noise has not been studied.

This study aims to use the retina as a site for the indirect investigation of cerebral neurotransmission by means of retinal background noise in people who use cannabis and alcohol concomitantly. The retina is an anatomical and developmental extension of the central nervous system (8-10). It has a functional endocannabinoid system that is involved in the regulation of retinal neurotransmission (11, 12). Notably, it has a neurotransmission system that shares similarities with that of the brain. The neurotransmission system comprises the principal neurotransmitters involved in substance consumption: glutamate, gamma-aminobutyric acid (GABA) and dopamine to name but a few (12). These neurotransmitters are involved in the vertical transmission of retinal signals, thus enabling the propagation of visual information captured by photoreceptors to its transmission to the visual processing centres in the brain (13). The retina may therefore offer functional markers for the abnormalities of cerebral neurotoxicity (14).

Retinal function may be measured using an electroretinogram (ERG). The ERG records electrophysiological signals responding to various types of light stimuli (15). The response generated reflects retinal neuron activity and is associated with changes to the levels of their neurotransmitters (16). Regular cannabis users have delayed signal processing in the retina versus healthy volunteers, as a result of delayed ganglion cell responses (17). Alcohol-induced retinal toxicity also causes delayed processing of retinal signals (18, 19). This is a consequence of changes to the organisation of the bipolar cell layer (18). These anomalies -

the consequences of cannabis and alcohol use - are supported by malfunctions of the synaptic transmission in the retina caused by regular use of these substances.

This is the first study assessing retinal background noise in regular, co-occurrent users of cannabis and alcohol. The objective of our study is to compare the background noise recorded using flash ERG of regular cannabis users divided into two populations according to their level of alcohol consumption, and a population of healthy volunteers. Our hypothesis is that background noise is increased in regular users of cannabis and on the basis of their level of alcohol consumption.

2. Methods and Materials

2.1. Population and ethics statement

Regular cannabis users (n=56) and matched healthy drug-naive controls (n=29) were recruited among the general population via a special press campaign and data were collected from February 11, 2014, to June 30, 2016. Among participants, data of 14 participants (11 cannabis users and 3 controls) were excluded because of lacking data or ininterpretable, then 45 cannabis users and 26 controls were included in this study. The 45 regular cannabis users were separated into two groups according to the median of the number of alcohol uses/week (=4), as follows: a group of 24 regular cannabis users with a number of alcohol uses/week strictly higher than 4 ($CU > 4$) and a group of 21 regular cannabis users with a number of alcohol uses/week equal to or less than 4 ($CU \leq 4$). Prior to taking part in the study, volunteers provided their detailed psychoactive drugs and medical history, underwent a full psychiatric evaluation, and signed consent forms detailing all aspects of the research. All of the participants received payment in the form of €100 in gift vouchers. The study protocol met the requirements of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of Nancy University Hospital. This study is part of a bigger project, Causa Map, which is researching the impact of regular cannabis use on the visual system. All participants also underwent neuropsychological assessments and EEG recordings during several visual tasks.

2.2. Inclusion criteria, clinical and biological assessments

The inclusion criteria for the cannabis group were regular cannabis use at the rate of at least 7 cannabis consumptions per week over the past month, a positive urine toxicology screen for

tetrahydrocannabinol (THC) metabolites, no other illicit substance use in the past month, a negative urine toxicology screen for other illicit substances, and no DSM-IV diagnosis of Axis I disorders. Since tobacco is regularly mixed with cannabis in joints, cannabis users may meet the criteria for tobacco dependence according to the Fagerström test. Cannabis users were required to present at least 12 hours of abstinence of cannabis use so that there were no acute cognitive dysfunctions due to cannabis use. The inclusion criteria for the healthy control subjects were no history of illicit substance use, a negative urine toxicology screen for THC metabolites and other illicit drugs tested, and no history of DSM-IV diagnosis of Axis I psychiatric disorders. All participants were aged 18 to 35 years, had no history of neurological disease, no family history of schizophrenia or bipolar disorders, and were medication-free except for oral contraceptives in the case of women. They had no history of ophthalmological disease except for corrected refractive errors. All of them fared normally in an ophthalmic evaluation which included visual acuity and a fundoscopic examination. Importantly, visual acuity measured with the Monoyer Scale was at least 10/10 in each eye for all participants. None of the participants reported visual symptoms, and none was found to have any media opacities. If participants reported an alcohol dependence according to their score in the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) they were excluded from the study. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) was administered to assess current and past history of psychiatric diseases and substance use. In addition, the Cannabis Abuse Screening Test (CAST), Fagerström Test, and AUDIT were performed to assess use, abuse or dependence with respect to cannabis, tobacco and alcohol, respectively. The extent of cannabis use was clinically assessed in an interview and a questionnaire as follows: age when regular cannabis use began, total years of cannabis use, average number of joints smoked daily and weekly over the past month, average number of grams smoked weekly. In order to obtain objective confirmation of cannabis consumption, urine drug screens (Nal von Minden, Moers, Germany) were performed for cannabis, buprenorphine, benzodiazepines, cocaine, opiates, amphetamines and methadone immediately before electroretinogram testing.

2.3. Experimental protocol

2.3.1. Flash electroretinogram (fERG) measurements

fERG was performed according to the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) standards for fERG (15). The MonPackOne system (Metrovision, Perenchies, France) was used for stimulation, recording and analysis. Electrical signals were recorded

simultaneously from both eyes (averaged for analysis), on dilated pupils (fERG, Tropicamide 0, 5 %), with DTL electrodes (Metrovision, Perenchies, France) placed at the bottom of the conjunctival sac. The pupil's size were noted before and after fERG recordings and remained systematically constant during the whole testing period. Ground and reference electrodes were attached to the forehead and external canthi.

The standard fERG protocol comprises 5 sequences. This analysis will look at the flicker 3.0 response sequence, which specifically provides information on the status of the transmission of the cone response to their ON and OFF bipolar cells. In line with the ISCEV guidelines, the Flicker 3.0 ERG sequence was performed in light conditions and the standard flash was delivered at a temporal frequency of 30 Hz. This stimulation frequency means that the response of a specific neuron sub-population - L and M cones - can be isolated and their physiological properties exploited (Figure 1).

Participants were positioned 30 centimeters from the screen. They were then light-adapted for 10 minutes to a light background set at 30 candela/m² (cd/m²) provided by MonPackOne system before light-adapted fERG was performed. At least 16 responses were recorded for each participant.

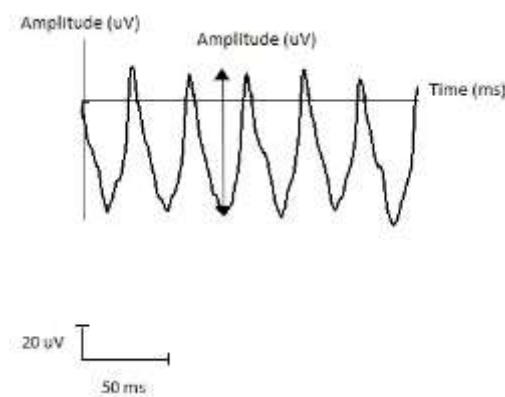


Figure 1. Typical fERG traces obtained when assessing the 3.0 flicker response. The arrow represents the wave amplitude.

2.3.2. Analysis

The recording duration for each test was 225ms, divided into 25ms in the pre-stimulation period and up to 200ms in the post-stimulation period. The sampling frequency was 1138 Hz. The tracing obtained was taken from the averaging of the electrophysiological activity across the tests. The final signal had a pseudo-periodic and sinusoidal appearance.

Frequency analysis of the averaged signal was carried out using the software program MATLAB. On the basis of the literature concerning the distribution and spectral properties of background noise, we have calculated the Fourier transform of the averaged signal for each subject using the proposed mathematical methods (6). This gives a Time-Frequency spectrum with a frequency resolution of 4.46 Hz. The Fourier transform breaks down a periodic function into a sum of sinusoidal functions called harmonics, which have different magnitudes, measured in microvolts (mV). This enables the part of the signal at the dominant frequency of the stimulation - called fundamental frequency - to be distinguished from the background noise. It is therefore possible to carry out frequency analysis and selectively extract the dominant frequency of the stimulation and its harmonics. We thus extracted the magnitude of the spectrum at the frequency of the stimulus to evaluate the ratio of signal to noise on the recordings. The magnitude of noise was defined as the average of the magnitudes of the two neighbouring harmonics at 30 Hz \pm 4.46 Hz, i.e. a harmonic 10% higher and one 10% lower than the stimulus frequency. The harmonic 10% lower was called harmonic -1 and the harmonic 10% higher was called harmonic +1. The signal-to-noise ratio (SNR) was thus calculated by dividing the amplitude of the fundamental by the average of the amplitudes of the adjacent harmonics (Figure 2).

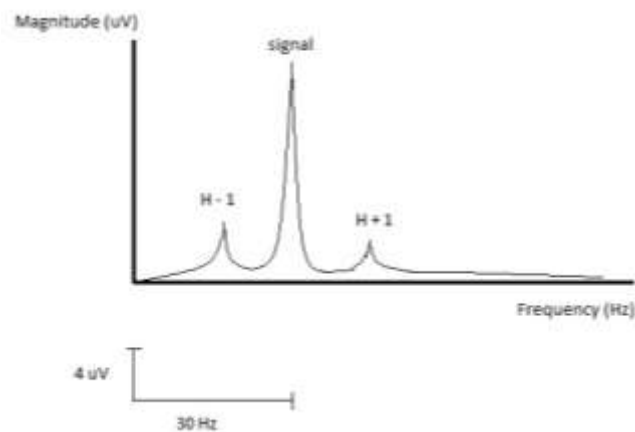


Figure 2. Trace obtained after Fourier analysis. The noise magnitude is defined as the average noise magnitude at the two neighbouring frequencies (H-1 and H+1).

2.4. Statistical analysis

Depending on the parametric distribution of variables included in the analyses, a Student test, Chi-square test and Post hoc comparison with Tukey test were used when appropriate to compare the three groups or to test the association between variables. We used a conservative

level of significance in comparison with alpha <0.05%. Statistical analyses were performed using STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc.).

3. Results

3.1. Demographic and substance use characteristics

The demographic and substance use characteristics of the participants are described in Table 1. There was no significant difference between the 3 groups in terms of age ($p=0,945$), gender ($p=0.194$ for CU>4 vs CU<4; $p=0.381$ for CU>4 vs controls and $p=0.633$ for CU<4 vs controls, chi square test), but differences were noted between groups in terms of years of education ($F(2,68)=41,382$; $p=0,0012$) and alcohol use ($F(2,68)=7,418$; $p<0,0001$ for average alcohol consumption/week and $F(2,68)=28,012$; $p<0,0001$ for AUDIT score). Post hoc analysis with Tukey test, when appropriate, were presented in Table 1.

Table 1. Demographic and substance use characteristics of the participants.

	Cannabis users with >4 alcohol uses/week (CU>4, n=24)	Cannabis users with ≤4 alcohol uses/week (CU≤4, n=21)	Controls (n=26)	P-value	P-value: Tukey test CU>4 and CU≤4	P-value: Tukey test CU>4 and controls	P-value: Tukey test CU≤4 and controls
Gender (male/female) ^{ab}	20 / 4	14 / 7	19 / 7	NS	-	-	-
Age (years) ^{bc}	25,6 (7,4)	25,1 (4,9)	25,2 (4,3)	NS	-	-	-
Education (years) ^{bc}	13,6 (1,5)	13,0 (2,4)	15,0 (1,7)	$p = 0,0012$	NS	$p=0,0277$	$p=0,0013$
Average number of alcohol uses/week ^{bc}	13,6 (8,2)	2,1 (1,3)	1,9 (2,7)	$p<0,0001$	$p=0,0001$	$p=0,0001$	NS
Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) scores ^{bc}	8,9 (2,5)	4,4 (3,0)	3,2 (2,8)	$p<0,0001$	$p=0,0001$	$p=0,0001$	NS
Fagerström Test scores ^{bc}	1,8 (2,0)	1,4 (1,7)	-	NS	-	-	-
Average number of cigarettes/day ^{bc}	6,6 (5,6)	4,6 (5,0)	-	NS	-	-	-
Age of first cannabis use ^{bc}	16,1 (1,2)	16,0 (1,7)	-	NS	-	-	-
Total years of cannabis use ^{bc}	9,5 (7,3)	9,1 (5,1)	-	NS	-	-	-
Average number of joints/week ^{bc}	23,0 (15,7)	27,7 (23,7)	-	NS	-	-	-
Cannabis Abuse Screening Test (CAST) scores ^{bc}	4,2 (1,0)	3,7 (1,4)	-	NS	-	-	-
Average number of grams of cannabis/week ^{bc}	7,0 (8,7)	5,0 (4,3)	-	NS	-	-	-

Categorical variable represented as frequencies^a

Quantitative variable represented as mean and standard deviation^b

ANOVA test^c

Chi-Square test^d

Student test^e

NS: non significant

Because tobacco is widely mixed with cannabis in joints, 39 in 45 cannabis users were also tobacco smokers, whereas all the controls were non-smokers. According to the Fagerström test, 32 in 45 cannabis users were not dependent on tobacco, 9 in 45 were slightly dependent, 4 in 45 were mildly dependent and 0 in 45 was highly dependent.

3.2. ERG parameters

The mean and standard deviation of the magnitude of the harmonic -1 was 6,072 (+/-1,272) in controls versus 6,784 (+/-1,242) in CU>4 versus 5,694 (+/-1,798) in CU≤4. The

magnitude of the harmonic -1 was significant between the 3 groups ($F(2.68)=3871, p=0.0396$, ANOVA test). Post hoc comparison with Tukey test showed that magnitude of the harmonic -1 significantly differed between $CU \leq 4$ and $CU > 4$ ($p=0.0355$), but it failed to show any difference between controls and $CU > 4$ ($p=0.1946$) and between controls and $CU \leq 4$ ($p=0.6436$) (Figure 3).

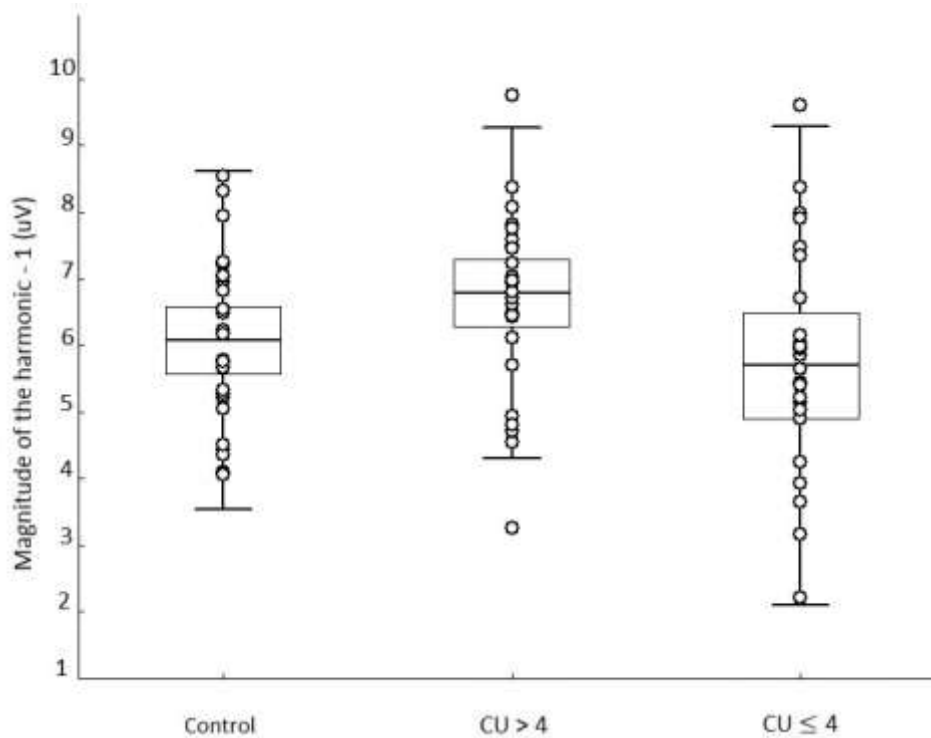


Figure 3. Box plot of magnitude of the harmonic -1 for cannabis users with $>$ and ≤ 4 alcohol uses / week and control with mean and standard deviation. For controls: $n=26$; mean: 6,072 uV; DS +/-1,272. For $CU > 4$: $n=24$; mean: 6,784 uV; DS +/-1,242. For $CU \leq 4$: $n=21$; mean: 5,694 uV; DS +/-1,798. Small disks represent the individual data points.

The mean and standard deviation of the magnitude of the harmonic +1 was 3,252 (+/-0,791) in controls versus 3,459 (+/-0,878) in $CU > 4$ versus 3,035 (+/-0,787) in $CU \leq 4$. The magnitude of the harmonic +1 was not significant between the 3 groups ($F(2.68)=1.4996, p=0.2305$, ANOVA test).

The mean and standard deviation of the background noise was 4,662 (+/-0,849) in controls versus 5,122 (+/-0,924) in $CU > 4$ versus 4,364 (+/-1,141) in $CU \leq 4$. The magnitude of the background noise was significant between the 3 groups ($F(2.68)=3.5327, p=0.0347$, ANOVA test). Post hoc comparison with Tukey test showed that background noise significantly differed between $CU \leq 4$ and $CU > 4$ ($p=0.0289$), but it failed to show any

difference between controls and $CU > 4$ ($p=0.2211$), and between controls and $CU \leq 4$ ($p=0.5483$) (Figure 4).

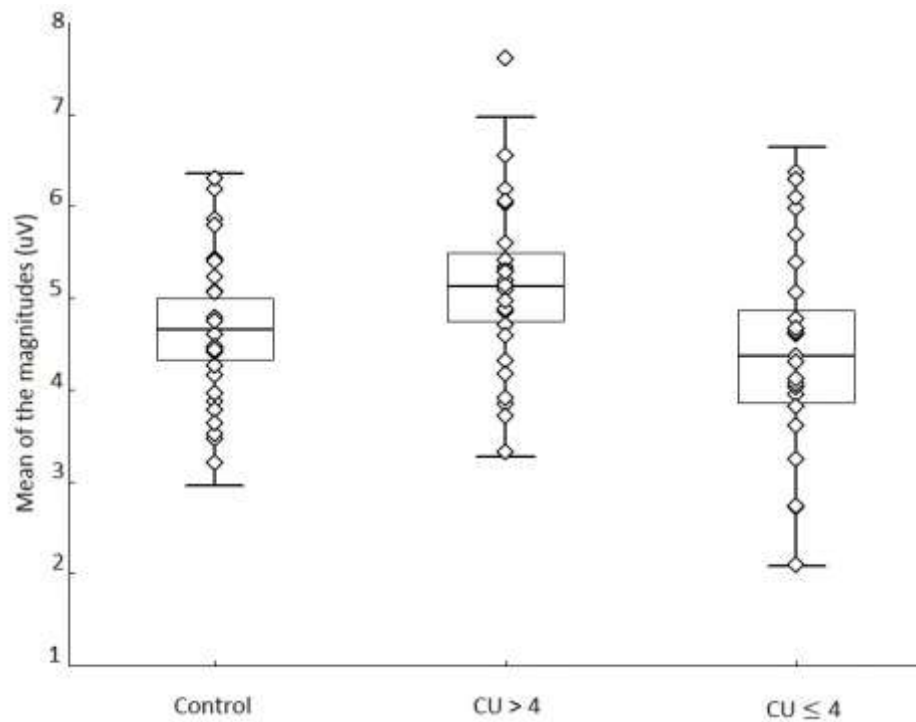


Figure 4. Box plot of magnitude of the retinal background noise for cannabis users with $>$ and ≤ 4 alcohol uses / week and control with mean and standard deviation. For controls: $n=26$; mean: 4,662 uV; DS +/- 0,849. For $CU > 4$: $n=24$; mean: 5,122 uV; DS +/- 0,924. For $CU \leq 4$: $n=21$; mean: 4,364 uV; DS +/- 1,141. Small diamonds represent the individual data points.

4. Discussion

The results of this study highlight an increase in retinal background noise during the phase before stimulation, i.e. before the neuronal response in users with co-occurrent consumption of cannabis and alcohol. This is an indicator of a resting-state neural activity disturbance and a disruption of the preparedness of retinal neurones to respond following visual stimulation. This increase in background retinal noise is apparently an effect of the potentialisation of the neurotoxic properties of cannabis and alcohol in a population where the subjects present co-occurrent consumption.

We have observed that the magnitude of harmonic -1 is significantly increased between the $CU > 4$ and $CU \leq 4$ groups, indicating an increase in retinal background noise in regular concomitant users of alcohol and cannabis. A significant increase in the average magnitudes of the two harmonics is also found between the $CU > 4$ and $CU \leq 4$ groups, reflecting an

increase in overall retinal background noise, throughout the cellular response. No significant difference was observed with regard to the magnitude of harmonic +1 between the three groups, which signifies that no disruption in neural activity after the cellular response was shown between the groups. Furthermore, no significant difference was found between the control group and the $CU > 4$ group, nor between the control group and the $CU \leq 4$ group, regardless of the variable studied. This could reflect an effect of the potentialisation of the neurotoxicity of the two substances, alcohol and cannabis, on retinal neural activity rather than an effect of the neurotoxicity of cannabis alone.

The ERG is a test that could enable synaptic transmission anomalies in the retina as a result of regular cannabis use to be studied (5,8,9,14,20,21). Furthermore, in a preliminary study using pattern-reversal ERG (reversing checkerboard), our group showed a significant increase of approx. 10 ms in the latency of the N95 wave with no change in amplitude in regular cannabis users versus healthy volunteers. This result reflects slowed processing of retinal information at the level of the ganglion cells. These anomalies may be supported by malfunctions of the synaptic transmission in the retina caused by regular cannabis consumption. Thus, THC, through direct action on the cannabinoid receptors found in the ganglion cells, could alter synaptic transmission and delay the cellular response. This delay could be the result of the anomalies in the neuronal firing that precedes the cellular response to visual stimulation presented here.

Studying retinal function by means of ERG measurements could also enable the approximation of neurotransmission anomalies caused by alcohol consumption. In the retina, the level of enzymatic activity of alcohol dehydrogenase is one of the highest in the body (22). The primary function of alcohol dehydrogenase in the photoreceptors is to metabolise methanol into formic acid (22). Formic acid is a metabolite that is toxic to the retina and the optic nerve (23,24). It disrupts the activation of the phototransduction cascade by inhibiting the mitochondrial function of the photoreceptors and increasing oxidative stress (23,24). Studies of flash ERG in humans (18,19,25) have shown diminished b-wave amplitude in association with hyperpolarisation of cells in the bipolar cell/Müller cell complex. These cells are therefore particularly sensitive to methanol neurotoxicity (18). Regular alcohol consumption could therefore lead to a delay in the processing of a visual signal and disrupt the preparedness of the retinal neurone to respond, thus causing an increase in background noise.

We have shown an increase in pre-stimulation retinal background noise, indicating a resting-state retinal neuron activity disturbance. Cannabis and alcohol are both psychoactive substances that modulate the synaptic release of neurotransmitters to exert their effects (4,5). The results of our study may therefore be explained by the potentialisation of the effect of the two substances, alcohol and cannabis, on neurotransmission, particularly glutamatergic and dopaminergic neurotransmission. Glutamate is one of the principal excitatory neurotransmitters detected in the retina (26). It is involved in the vertical transmission of the retinal signal transmitted from the photoreceptors to the bipolar cells and subsequently to the ganglion cells (12). Furthermore, the depolarisation and hyperpolarisation processes at the origin of the retinal neuronal response, and measured using flash electroretinography, are directly influenced by glutamate concentrations. In our study, a modulation of the polarisation of the retinal neurons responsible for the resting-state retinal neuron activity disruption could be a result of the effect of exogenous cannabinoids on glutamatergic transmission. Indeed, by binding to presynaptic CB1 receptors, THC disrupts the regulation of glutamate release caused by endocannabinoids, leading to a synaptic excess of glutamate. This results in an excess of calcium at the postsynaptic level, leading to a state of cellular hyperexcitability (4,12,13,27). Regular alcohol consumption also causes a state of cellular hyperexcitability by inducing hypersensitivity of the postsynaptic NMDA glutamate receptors (28,29). Thus, the state of cellular hyperexcitability caused by the two substances could be the cause of the increase in retinal background noise. Like glutamate, dopamine is a neurotransmitter found in the cones and bipolar cells, the source of the ERG flicker response, and plays a crucial role in retinal processing of visual information (8,26,30,31). Regular cannabis consumption may inhibit presynaptic dopamine release in the cones and bipolar cells, as this effect is found under synthetic exogenous cannabinoids (32). Regular alcohol consumption is also associated with a lower synaptic dopamine rate via a reduction in the number of DRD2 receptors (33–35). A correlation between the reduction in retinal dopaminergic synaptic transmission and the increase in retinal background noise was shown by Bubl et al in patients with an attention disorder with or without hyperactivity (ADHD) (36). This effect is reversible under pharmacological dopaminergic treatment. This supports the hypothesis of a connection between the reduction in retinal dopaminergic synaptic transmission and the increase in retinal background noise (37–39). Thus, in our study, the increase in retinal background noise could be the consequence of the decline in synaptic dopamine release caused by the two substances.

Our study is faced with several methodological considerations and limitations that must be taken into account. A higher level of alcohol consumption is frequently observed in regular cannabis users versus healthy subjects (2). We have obtained results on a common effect, without being able to determine the role of each substance in the results obtained. This means that we cannot draw conclusions as to the isolated effect of each substance on background noise. Ideally, it would be pertinent to constitute a group of users of cannabis only and a group of users of alcohol only to evaluate precisely the impact of consumption of each of these toxic substances individually on retinal background noise. Constituting such groups is made difficult by the frequent co-occurrent consumption of these substances.

Tobacco consumption is very common among frequent cannabis users, and tobacco is frequently used with cannabis to roll joints, particularly in France. Future studies should screen this bias with a control group including tobacco smokers. To our knowledge, the effect of nicotine administration on background noise has not been evaluated.

Our results suggest that an increase in retinal background noise is a marker of the potentialisation of cannabis and alcohol neurotoxicity, but they do not indicate a potential threshold effect. Studying a threshold effect could determine the minimum quantity under which background noise is not affected and the maximum quantity above which it is no longer affected. This could make it possible to clarify whether background noise alterations begin from the experimental phase, or if they are only found with regular consumption or beyond a certain threshold of consumption of the two psychoactive substances.

Acknowledgements

The authors thank the ophthalmology staff of Nancy University Hospital and MetroVision for their contribution to this work. The authors also thank all members of the CAUSA MAP study group: Marc Borie, CHRU Nancy, France; Stéphanie Caharel, INTERPSY, Université Lorraine, France; Paolo Di Patrizio, Université Lorraine, France; Philip Gorwood, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France; Coline Jeantet, INTERPSY, Université Lorraine, France; Julien Krieg, CRAN CNRS UMR 7039, Nancy, France; Joëlle Lighezzolo-Alnot, INTERPSY, Université Lorraine, France; Valérie Louis Dorr, CRAN CNRS UMR 7039, Nancy, France; Louis Maillard, CRAN CNRS UMR 7039, Nancy, France; Nicolas Ramoz, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

Contributors

All the authors contributed to write the manuscript, concurred with the submission and have approved the final manuscript.

Funding

This study was supported by a french National Research Agency (ANR) Grant (ANR-12-SAMA-0016-01) and by the French Mission Interministérielle contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA). ANR and MILDECA have no role in 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.

Disclosures

All the 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.

Figure legends:

Figure 1. Typical fERG traces obtained when assessing the 3.0 flicker response. The arrow represents the wave amplitude.

Figure 2. Trace obtained after Fourier analysis. The noise magnitude is defined as the average noise magnitude at the two neighbouring frequencies (H-1 and H+1).

Figure 3. Box plot of magnitude of the harmonic -1 for cannabis users with $>$ and ≤ 4 alcohol uses / week and control with mean and standard deviation. For controls: n=26; mean: 6,072 uV; DS +/-1,272. For CU $>$ 4: n=24; mean: 6,784 uV; DS +/-1,242. For CU \leq 4: n=21; mean: 5,694 uV; DS +/-1,798. Small disks represent the individual data points.

Figure 4. Box plot of magnitude of the retinal background noise for cannabis users with $>$ and ≤ 4 alcohol uses / week and control with mean and standard deviation. For controls: n=26; mean: 4,662 uV; DS +/-0,849. For CU $>$ 4: n=24; mean: 5,122 uV; DS +/-0,924. For CU \leq 4: n=21; mean: 4,364 uV; DS +/-1,141. Small diamonds represent the individual data points.

Table legend:

Table 1: Demographic and substance use characteristics of the participants.

References

1. Degenhardt L, Chiu W-T, Sampson N, Kessler RC, Anthony JC, Angermeyer M, et al. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med.* 2008;5: e141.
2. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2 oct 2012;109(40):E2657-2664.
3. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry.* 1 avr 2016;79(7):557-67.
4. Bossong MG, Niesink RJM. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol.* nov 2010;92(3):370-85.
5. Schwitzer T, Robert MP, Giersch A, Angioi-Duprez K, Ingster-Moati I, Pon-Monnier A, et al. Transient Retinal Dysfunctions after Acute Cannabis Use. *Eur Addict Res.* 2016;22(6):287-91.
6. Meigen T, Bach M. On the statistical significance of electrophysiological steady-state responses. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 1999;98(3):207-32.
7. Cortes-Briones JA, Cahill JD, Skosnik PD, Mathalon DH, Williams A, Sewell RA, et al. The psychosis-like effects of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol are associated with increased cortical noise in healthy humans. *Biol Psychiatry.* 1 déc 2015;78(11):805-13.
8. Schwitzer T, Lavoie J, Giersch A, Schwan R, Laprevote V. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* nov 2015;70:113-20.
9. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2 juin 2017;76:155-62.
10. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* janv 2013;9(1):44-53.
11. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res.* sept 2014;42:44-84.
12. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Laprevote V. The Endocannabinoid System in the Retina: From Physiology to Practical and Therapeutic Applications. *Neural Plast.* 2016;2016:2916732.
13. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Ingster-Moati I, Lalanne L, Giersch A, et al. The cannabinoid system and visual processing: a review on experimental findings and clinical presumptions. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2015;25(1):100-12.

14. Schwitzer T, Schwan R, Bernardin F, Jeantet C, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Commentary: Anatomical constitution of sense organs as a marker of mental disorders. *Front Behav Neurosci.* 2016;10:56.
15. 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 Adv Ophthalmol.* févr 2015;130(1):1-12.
16. Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG, International Federation of Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* sept 2010;121(9):1393-409.
17. Schwitzer T, Schwan R, Albuissou E, Giersch A, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: the retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions (unpublished results)
18. McKellar MJ, Hidajat RR, Elder MJ. Acute ocular methanol toxicity: clinical and electrophysiological features. *Aust N Z J Ophthalmol.* août 1997;25(3):225-30.
19. Ikeda H. Effects of ethyl alcohol on the evoked potential of the human eye. *Vision Res.* 4 mars 1963;3(3):155-69.
20. Laprevote V, Schwitzer T, Giersch A, Schwan R. Flash electroretinogram and addictive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015;56: 264.
21. Laprevote V, Schwan R, Schwitzer T, Rolland B, Thome J. Is There a Place for Off-Label Pharmacotherapy in Cannabis Use Disorder? A Review on Efficacy and Safety. *Curr Pharm Des.* 2015;21: 3298–3305.
22. Mezey E, Holt PR. The inhibitory effect of ethanol on retinol oxidation by human liver and cattle retina. *Exp Mol Pathol* 1971; 15: 148-56.
23. Seme MT, Summerfelt P, Henry MM, Neitz J, Eells JT. Formate-induced inhibition of photoreceptor function in methanol intoxication. *J Pharmacol Exp Ther.* avr 1999;289(1):361-70.
24. Seme MT, Summerfelt P, Neitz J, Eells JT, Henry MM. Differential recovery of retinal function after mitochondrial inhibition by methanol intoxication. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* mars 2001;42(3):834-41.
25. Ruedmann AD. The electroretinogram in chronic methyl alcohol poisoning in human beings. *Trans. Am. Ophthbaimof. SOC.* 1961; 59: 480-529.
26. [pubx_pdf_2004_marc_retinal _NTs.pdf](http://prometheus.med.utah.edu/~marclab/pubx_pdf_2004_marc_retinal%20NTs.pdf) [Internet]. [cité 19 déc 2017]. Disponible sur: http://prometheus.med.utah.edu/~marclab/pubx_pdf_2004_marc_retinal%20NTs.pdf
27. Colizzi M, McGuire P, Pertwee RG, Bhattacharyya S. Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2016;64:359-81.

28. Roberto M, Varodayan FP. Synaptic targets: Chronic alcohol actions. *Neuropharmacology*. 1 août 2017;122:85-99.
29. Burnett EJ, Chandler LJ, Trantham-Davidson H. Glutamatergic plasticity and alcohol dependence-induced alterations in reward, affect and cognition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 4 févr 2016;65:309-20.
30. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson Disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. nov 2009;116(11):1493-501.
31. Ghilardi MF, Marx MS, Bodis-Wollner I, Camras CB, Glover AA. The effect of intraocular 6-hydroxydopamine on retinal processing of primates. *Ann Neurol*. avr 1989;25(4):357-64.
32. Yazulla S. Endocannabinoids in the retina: from marijuana to neuroprotection. *Prog Retin Eye Res*. sept 2008;27(5):501-26.
33. Engel JA, Jerlhag E. Alcohol: mechanisms along the mesolimbic dopamine system. *Prog Brain Res*. 2014;211:201-33.
34. Trantham-Davidson H, Chandler LJ. Alcohol-induced alterations in dopamine modulation of prefrontal activity. *Alcohol Fayettev N*. déc 2015;49(8):773-9.
35. Thanos PK, Volkow ND, Freimuth P, Umegaki H, Ikari H, Roth G, et al. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem*. sept 2001;78(5):1094-103.
36. Bubl E, Dörr M, Riedel A, Ebert D, Philipson A, Bach M, et al. Elevated background noise in adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with inattention. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118271.
37. Forsberg H, Fernell E, Waters S, Waters N, Tedroff J. Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* BBF. 4 déc 2006;2:40.
38. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, et al. Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 18 janv 2012;32(3):841-9.
39. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J, et al. Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry*. juill 2004;161(7):1173-80.

PARTIE III. DISCUSSION (AT et AL)

Les fonctions cognitives telles que les perceptions sensorielles, le langage, la mémoire, reposent sur un ensemble de réseaux fonctionnels et interconnectés entre plusieurs zones neuronales, capables de traiter une information de manière coordonnée. L'information transmise se compose de signal et de bruit. Ils nous renseignent sur la capacité d'un organe, comme le cerveau ou la rétine, à répondre de manière cohérente à des stimuli et à traiter une information de manière coordonnée et adaptée. Le bruit désigne toute perturbation aléatoire dans un réseau de communication et dont l'effet est de détériorer la qualité des signaux transmis par ce réseau. Une augmentation du bruit peut alors perturber les activités et messages de transmission entre les différentes zones neuronales et altérer ainsi le traitement de l'information. En considérant la puissance d'un signal stable et constante, nous pouvons admettre que plus le niveau de bruit est élevé, plus la quantité d'informations transmises sans distorsion est faible.

Dans notre étude, nous supposons que l'augmentation du bruit de fond mise en évidence pourrait refléter une altération dans la transmission verticale d'informations du signal visuel rétinien, du fait d'un désordre de l'activité neuronale. Ce dysfonctionnement neuronal, chez les consommateurs de cannabis et d'alcool, pourrait être expliqué par un état d'hyperexcitabilité des neurones sur le plan individuel, engendrant une diminution de leur synchronisation groupale (68). Ceci pourrait découler d'une augmentation de l'excitabilité cellulaire neuronale suggérant que les interactions excitatrices des cellules sont affectées (69). Cet état d'hyperexcitabilité induirait une propagation incontrôlée de l'activation cellulaire, une augmentation du taux de décharge spontané et aléatoire neuronal et engendrerait donc un bruit de fond augmenté et un SNR diminué (70). Un bruit accru pourrait ainsi perturber l'activité coordonnée et le traitement de l'information en altérant la capacité des neurones à former des ensembles harmonisés dans le temps. Or les processus complexes tels que la perception, le langage, les émotions, la mémoire, reposent sur l'intégrité des réseaux fonctionnels neuronaux afin de traiter les informations de manière ordonnée. L'altération du bon fonctionnement de ces réseaux et de leur capacité de traitement de l'information par un mécanisme de connectivité aberrante, pourrait expliquer l'apparition de certains symptômes cliniques découlant de l'altération des fonctions cognitives de haut niveau chez les consommateurs de

substances (baisse de vitesse de traitement de l'information, trouble attentionnel, trouble des fonctions exécutives ...). Par exemple, chez le rat, il a été démontré que les cannabinoïdes altèrent des fonctions telles que la mémoire de travail, la mémoire épisodique, et qu'ils réduisent la coordination neuronale dans l'hippocampe tout en préservant les taux de décharge des neurones individuels (71,72). Ainsi, les anomalies du bruit de fond pourraient constituer des marqueurs d'altération des fonctions cognitives chez les consommateurs de substances.

La consommation de cannabis a diverses conséquences sur le fonctionnement du cerveau. Il est dorénavant admis qu'une consommation régulière de cannabis a des effets chroniques sur la mémoire, l'attention, les fonctions psychomotrices, les fonctions exécutives et la prise de décision (73,74). Plusieurs fonctions cognitives tels que l'apprentissage verbal ou l'attention sont affectées à la fois par l'utilisation aiguë et régulière du cannabis ce qui suggère un impact à long terme sur le fonctionnement neural. Or, la capacité de synchronisation de l'activité neuronale est une propriété importante du cerveau tant lors de la réalisation de tâches spécifiques, qu'au repos.

Récemment, il a été démontré que l'administration de THC augmente le bruit neuronal cérébral spontané de manière dose dépendante et est corrélé aux effets psycho-mimétiques du cannabis (75). Ces résultats ont été renforcés par une nouvelle étude mettant en évidence que la dépendance au cannabis est elle aussi associée à une augmentation de la complexité cérébrale spontanée (pouvant être interprété comme une augmentation du bruit neuronal cérébral) chez les utilisateurs réguliers (76).

L'augmentation du bruit de fond rétinien mise en évidence dans notre étude pourrait donc être expliquée par une diminution de la synchronie neuronale en lien avec la toxicité cellulaire induite par le cannabis et par l'alcool. Puisque le bruit de fond peut être obtenu à partir d'un ERG réalisé de façon routinière, nous pouvons alors suggérer l'utilisation de cette mesure comme marqueur fonctionnel indirect intéressant pour approcher les mécanismes des déficits des fonctions cognitives observés dans cette population. Des études futures pourraient maintenant explorer si cet effet est permanent ou diminue avec le sevrage du cannabis et de l'alcool.

D'autre part, nous observons dans notre étude que l'augmentation du bruit de fond apparaît prépondérante sur une fenêtre temporelle spécifique au cours du traitement de l'information, à savoir avant le signal. Dans la littérature, peu d'études ont étudié à ce jour le bruit cérébral dans les maladies psychiatriques. Cependant, des preuves émergentes provenant à la fois d'études menées sur des animaux et des humains, suggèrent que l'activité neuronale en période de pré-stimulation a une importance particulière. Par exemple, l'activité cérébrale avant la réponse neuronale joue un rôle majeur dans la réponse du cerveau aux tâches en modulant les réponses électriques. Des preuves d'une interaction entre l'activité cérébrale de base aberrante (augmentée) et une réduction de l'activité liée à la tâche mesurée par électro-encéphalogramme, traduit par un déficit attentionnel, ont été observées chez les patients souffrant de schizophrénie (75). Les anomalies du fonctionnement cérébral chez ces patients affectent un réseau étendu comprenant les cortex frontaux, temporaux et pariétaux, les ganglions de la base, le cervelet, l'hippocampe et le thalamus (77–80). Ces résultats suggèrent qu'au moins une partie des anomalies liées à la tâche observées dans la schizophrénie peut être associée à la présence d'une activité neuronale cérébrale anormale (bruit de fond) pendant la période de pré stimulation.

C'est l'élaboration de la théorie de la dopamine dans la schizophrénie, à la fin des années 1980, qui a suggéré que les dysfonctionnements du lobe frontal pourraient résulter d'un rapport signal sur bruit diminué dans le traitement neuronal préfrontal, en lien avec une signalisation anormale de la dopamine (81). Cette idée était basée sur des études animales antérieures qui utilisaient des tâches à réponse différée (type de mémoire de travail), des temps de réaction ainsi que des conditions de non-tâche (repos) et ont démontré que les catécholamines (dopamine, noradrénaline) inhibaient l'activité spontanée d'un neurone isolé, tout en améliorant la capacité des neurones du lobe préfrontal et temporal à augmenter leur activité coordonnée en réponse à un stimulus ou à une tâche spécifique (82–85). La dopamine, en particulier, s'est avérée jouer un rôle central dans l'ajustement des réponses signal-bruit des neurones pyramidaux au cours de la cognition préfrontale (85–87). D'autres études ont ensuite été menées sur la base de l'hypothèse selon laquelle la diminution ou l'excès de la fonction dopaminergique serait en lien avec une augmentation du bruit de fond neuronal cérébral et ainsi, que la dopamine serait en capacité d'optimiser le traitement du signal dans les réseaux corticaux actifs en améliorant le SNR. Des études de simulation des réseaux neuronaux, menées par Brunel et Wang, ont pu mettre en évidence que la modulation

dopaminergique des performances de la mémoire de travail et l'activité neuronale associée à la tâche dans le cortex préfrontal suit une courbe dose-réponse en forme de U inversée. Le traitement du signal est optimal au sommet de la courbe (70,88). Aux extrêmes, les cellules hypo et hyper-stimulées par la dopamine sont plus bruyantes et faiblement accordées entre elles. Ces éléments suggèrent que lorsqu'un niveau cumulatif de dopamine est atteint, une réduction de l'activité de réseau entre les neurones se produit, accentuant le bruit neuronal. Ce type de modulation du signal et du bruit à des niveaux de dopamine variables semble médié par les courants postsynaptiques AMPA et NMDA (89,90). La neuro-modulation des récepteurs dopaminergiques D1 contribue ainsi à modifier l'excitabilité cellulaire et influencer le flux d'informations en modifiant le niveau d'efficacité neuronale.

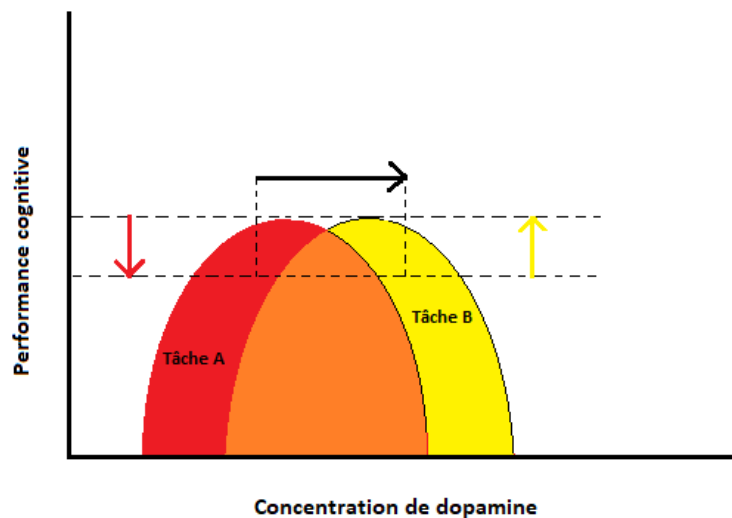


Figure 5 : « U inversé ». La relation entre la performance cognitive et les niveaux de dopamine suit une fonction en forme de U inversé, où à la fois trop peu et trop de dopamine altère la performance. Une seule courbe est insuffisante pour prédire la performance : certaines tâches bénéficient de l'augmentation de la dopamine (jaune), tandis que la performance sur d'autres tâches est perturbée par l'augmentation de la dopamine (rouge). La flèche noire représente l'effet dopaminergique d'un médicament hypothétique, entraînant un effet bénéfique sur la tâche A (rouge), mais un effet néfaste sur la tâche B (jaune).

Ainsi, ces recherches ont démontré que la signalisation de la dopamine dans le cortex préfrontal est un facteur clé dans la modulation du rapport signal sur bruit cortical et dans la performance neurocognitive (91–93). Il semble important de comprendre les influences neuromodulatrices qui coordonnent les fonctions cognitives hautement intégratives avec l'état d'excitation cellulaire puisque les consommations de toxiques sont associées à des altérations de ces fonctions. Une corrélation supplémentaire entre la diminution de la transmission synaptique dopaminergique et l'augmentation du bruit de fond a été mise en évidence par

Bubl et al chez les patients souffrant d'un trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) au niveau de la rétine (94). Les résultats montrent que le bruit de fond rétinien, enregistré sur l'ERG pattern, est plus élevé chez les sujets atteints de TDAH que dans le groupe témoin, en lien avec les mesures d'inattention. Ces conclusions sont renforcées par l'observation d'une réversibilité des symptômes après traitement par méthylphénidate. Celui-ci agit sur le système dopaminergique en augmentant le taux de dopamine et réduirait ainsi le bruit de fond rétinien (94). De ce fait, l'étude de la dopamine et de son impact sur le SNR neuronal rétinien pourrait être un modèle précieux pour comprendre comment les mécanismes physiologiques et moléculaires peuvent affecter le traitement de l'information chez les consommateurs de cannabis et d'alcool. Ces anomalies dans le traitement de bas niveau de l'information visuelle pourraient être des marqueurs précoces d'une dégradation cognitive toxico-induite touchant les fonctions de haut niveau.

Cependant, s'il émerge de nombreuses preuves que la dopamine module le SNR au sein de réseaux neuronaux, il convient de souligner que le SNR neuronal n'est certainement pas uniquement dépendant des variations de la signalisation dopaminergique. En particulier, les mécanismes glutamatergiques et GABAergiques pourraient être impliqués dans d'autres directions de recherche (95,96). En effet, dans notre article, et à l'échelle de la rétine, nous montrons l'importance du neurotransmetteur glutamatergique dans la transmission verticale du signal rétinien (97,98) et les conséquences de l'effet des cannabinoïdes exogènes et de l'alcool sur la transmission glutamatergique. Il en résulte un état d'hyperexcitabilité cellulaire participant à l'augmentation du bruit de fond rétinien lors de consommations régulières et co-occurentes de cannabis et d'alcool (99). Par ailleurs, les interférons GABAergiques ont très certainement un impact majeur sur le SNR cortical, en partie grâce à leur capacité à synchroniser les réseaux corticaux en participant à la régulation de certains systèmes de neurotransmission comme celui du glutamate (100,101). La modulation pharmacologique des récepteurs GABAergiques et glutamatergiques par l'administration d'agonistes GABAergiques ou d'antagonistes glutamatergiques pourrait donc également être une piste à explorer. Les enregistrements ERG pourraient être utilisés pour explorer les anomalies biologiques sous-jacentes, en particulier dans le domaine de la neurotransmission dopaminergique, glutamatergique et GABAergique, ainsi que pour surveiller la réponse aux traitements et distinguer les répondeurs et non-répondeurs de la pharmacothérapie, par exemple dans le cas des troubles de l'usage de l'alcool.

Les consommations de toxiques (cannabis et alcool), représentent un problème grave de santé publique pour lequel il est nécessaire d'agir. Ces consommations posent un certain nombre de questions, notamment physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques ce qui justifie l'étude de la neurotoxicité propre et associée de ces substances. Le développement de nouveaux modèles et biomarqueurs évaluant cette neurotoxicité et permettant la détection précoce des conséquences neuronales de ces troubles représente désormais un nouveau défi pour les neurosciences. Puisque que la rétine fait partie intégrante du SNC et qu'elle est la première étape dans le traitement des signaux visuels, l'étude du traitement de l'information rétinienne apparaît être un terrain fertile pour évaluer les répercussions des consommations de toxiques sur le cerveau humain. L'exploration du bruit de fond rétinien dans les troubles addictifs est un domaine émergent dont les résultats apparaissent prometteurs. Il pourrait présenter un intérêt en tant qu'outil permettant d'étudier la physiopathologie des troubles addictifs et représenter un moyen d'évaluer indirectement les dysfonctionnements cérébraux dans ces troubles.

PARTIE IV. BIBLIOGRAPHIE

1. Grotenhermen F. Cannabis en médecine un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Sélestat: Ed. Indica; 2009.
2. Cannabis, données essentielles [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/cdecomp.pdf>
3. Russo EB, Jiang H-E, Li X, Sutton A, Carboni A, del Bianco F, et al. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *J Exp Bot.* 2008;59(15):4171-82.
4. Beauchesne L. Les drogues: les coûts cachés de la prohibition [Internet]. Montréal: Bayard, Canada; 2006 [cité 2 mai 2018]. Disponible sur: <http://banq.prenumerique.ca/accueil/isbn/9782895798163>
5. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 18 déc 1992;258(5090):1946-9.
6. De Petrocellis L, Di Marzo V. Non-CB1, non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *J Neuroimmune Pharmacol.* mars 2010;5(1):103-21.
7. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014 [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efx.fbv3.pdf>
8. Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 3 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/#conso>
9. Drogues, chiffres clés 2017 [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2017.pdf>
10. Bossong MG, Niesink RJM. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol.* nov 2010;92(3):370-85.
11. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:21-47.
12. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963;19(12):2073-8.
13. Schubart CD, Sommer IEC, Fusar-Poli P, de Witte L, Kahn RS, Boks MPM. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol.* janv 2014;24(1):51-64.
14. Svízenská I, Dubový P, Sulcová A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures--a short review. *Pharmacol Biochem Behav.* oct 2008;90(4):501-11.
15. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 4 oct 1995;215(1):89-97.

16. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* juin 2002;54(2):161-202.
17. Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature.* 29 mars 2001;410(6828):588-92.
18. Yazulla S. Endocannabinoids in the retina: from marijuana to neuroprotection. *Prog Retin Eye Res.* sept 2008;27(5):501-26.
19. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Ingster-Moati I, Lalanne L, Giersch A, et al. The cannabinoid system and visual processing: a review on experimental findings and clinical presumptions. *Eur Neuropsychopharmacol.* janv 2015;25(1):100-12.
20. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.* 5 juin 2014;370(23):2219-27.
21. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet.* 17 oct 2009;374(9698):1383-91.
22. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 28 juill 2007;370(9584):319-28.
23. Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/>
24. La consommation d'alcool en France en 2014 [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1632.pdf>
25. Les drogues à 17 ans : analyse régionale d'ESCAPAD 2011 [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxolua.pdf>
26. Ledig M, Mandel P. Alcool et neurochimie. *médecine/sciences.* 1988;4(6):352.
27. Alfonso-Loeches S, Guerri C. Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. *Crit Rev Clin Lab Sci.* févr 2011;48(1):19-47.
28. Michaelis ML, Michaelis EK, Nunley EW, Galton N. Effects of chronic alcohol administration on synaptic membrane Na⁺-Ca²⁺ exchange activity. *Brain Res.* 30 juin 1987;414(2):239-44.
29. Roberto M, Varodayan FP. Synaptic targets: Chronic alcohol actions. *Neuropharmacology.* 1 août 2017;122:85-99.
30. Burnett EJ, Chandler LJ, Trantham-Davidson H. Glutamatergic plasticity and alcohol dependence-induced alterations in reward, affect and cognition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 4 févr 2016;65:309-20.
31. Simler S, Clement J, Ciesielski L, Mandel P. Brain gamma-aminobutyric acid turnover rates after spontaneous chronic ethanol intake and withdrawal in discrete brain areas of C57 mice. *J Neurochem.* déc 1986;47(6):1942-7.

32. Kumar S, Porcu P, Werner DF, Matthews DB, Diaz-Granados JL, Helfand RS, et al. The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. *Psychopharmacology (Berl)*. sept 2009;205(4):529-64.
33. Sherif FM, Tawati AM, Ahmed SS, Sharif SI. Basic aspects of GABA-transmission in alcoholism, with particular reference to GABA-transaminase. *Eur Neuropsychopharmacol*. févr 1997;7(1):1-7.
34. Fuhrmann G, Besnard F, Kempf J, Kempf E, Ebel A. Influence of mouse genotype on responses of central cholinergic neurotransmission to long term alcohol intoxication. *Alcohol*. oct 1986;3(5):291-8.
35. Besnard F, Kempf E, Fuhrmann G, Kempf J, Ebel A. Influence of mouse genotype on responses of central biogenic amines to alcohol intoxication and aging. *Alcohol*. déc 1986;3(6):345-50.
36. Problems related to alcohol consumption. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1980;650:1-72.
37. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. août 2013;23(4):588-93.
38. Rigaudière F. III-1 : LA RETINE : ORGANISATION SCHEMATIQUE [Internet]. <http://irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision>. 2013 [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=212>
39. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res*. sept 2014;42:44-84.
40. FMPMC-PS - Enseignement d'ophtalmologie - Niveau deuxième cycle [Internet]. [cité 5 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.1.1.2.html>
41. Straiker AJ, Maguire G, Mackie K, Lindsey J. Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. sept 1999;40(10):2442-8.
42. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. The human eye expresses high levels of CB1 cannabinoid receptor mRNA and protein. *Eur J Neurosci*. mars 2000;12(3):1123-7.
43. Wei Y, Wang X, Wang L. Presence and regulation of cannabinoid receptors in human retinal pigment epithelial cells. *Mol Vis*. 14 juin 2009;15:1243-51.
44. Chen J, Matias I, Dinh T, Lu T, Venezia S, Nieves A, et al. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 20 mai 2005;330(4):1062-7.
45. Matias I, Wang JW, Moriello AS, Nieves A, Woodward DF, Di Marzo V. Changes in endocannabinoid and palmitoylethanolamide levels in eye tissues of patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. déc 2006;75(6):413-8.

46. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Laprevote V. The Endocannabinoid System in the Retina: From Physiology to Practical and Therapeutic Applications. *Neural Plast.* 2016;2016:2916732.
47. Lukasiewicz PD, Shields CR. A diversity of GABA receptors in the retina. *Semin Cell Dev Biol.* juin 1998;9(3):293-9.
48. Rigaudière F, Le Gargasson J-F. V-3 : L'ELECTRORETINOGRAMME GLOBAL [Internet]. <http://irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision>. 2013 [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=115>
49. Schwitzer T, Lavoie J, Giersch A, Schwan R, Laprevote V. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* nov 2015;70:113-20.
50. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2 juin 2017;76:155-62.
51. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* janv 2013;9(1):44-53.
52. Lavoie J, Illiano P, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Beaulieu J-M, Hébert M. The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* 15 mars 2014;75(6):479-86.
53. Lavoie J, Maziade M, Hébert M. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 3 janv 2014;48:129-34.
54. Giannitrapani D, Kayton L. Schizophrenia and EEG spectral analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* avr 1974;36(4):377-86.
55. Itil TM. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1977;3(1):61-79.
56. Elbert T, Lutzenberger W, Rockstroh B, Berg P, Cohen R. Physical aspects of the EEG in schizophrenics. *Biol Psychiatry.* 1 oct 1992;32(7):595-606.
57. Koukkou M, Lehmann D, Wackermann J, Dvorak I, Henggeler B. Dimensional complexity of EEG brain mechanisms in untreated schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 15 mars 1993;33(6):397-407.
58. Li Y, Tong S, Liu D, Gai Y, Wang X, Wang J, et al. Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression. *Clin Neurophysiol.* juin 2008;119(6):1232-41.
59. Fernández A, Gómez C, Hornero R, López-Ibor JJ. Complexity and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 août 2013;45:267-76.
60. Meigen T, Bach M. On the statistical significance of electrophysiological steady-state responses. *Doc Ophthalmol.* 1999;98(3):207-32.

61. Peppe A, Stanzione P, Pierantozzi M, Semprini R, Bassi A, Santilli AM, et al. Does pattern electroretinogram spatial tuning alteration in Parkinson's disease depend on motor disturbances or retinal dopaminergic loss? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* avr 1998;106(4):374-82.
62. Porciatti V, Alesci R, Bagnoli P, Signorini G, Raffaelli A. Serotonin depletion modifies the pigeon electroretinogram. *Doc Ophthalmol.* mai 1989;72(1):93-100.
63. Rudolf G, Wioland N. Effects of intravitreal and intravenous administrations of dopamine on the standing potential and the light peak in the intact chicken eye. *Curr Eye Res.* nov 1990;9(11):1077-82.
64. Schneider T, Zrenner E. Effects of D-1 and D-2 dopamine antagonists on ERG and optic nerve response of the cat. *Exp Eye Res.* avr 1991;52(4):425-30.
65. Laprevote V, Schwitzer T, Giersch A, Schwan R. Flash electroretinogram and addictive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2 janv 2015;56:264.
66. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 4 févr 2014;55(2):696-705.
67. Regan D. Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* mars 1966;20(3):238-48.
68. Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ. Neurocomputational models of working memory. *Nat Neurosci.* nov 2000;3 Suppl:1184-91.
69. Winterer G, Weinberger DR. Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends Neurosci.* nov 2004;27(11):683-90.
70. Brunel N, Wang XJ. Effects of neuromodulation in a cortical network model of object working memory dominated by recurrent inhibition. *J Comput Neurosci.* août 2001;11(1):63-85.
71. Seamans JK, Floresco SB, Phillips AG. D1 receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat. *J Neurosci.* 15 févr 1998;18(4):1613-21.
72. Gurden H, Tassin JP, Jay TM. Integrity of the mesocortical dopaminergic system is necessary for complete expression of in vivo hippocampal-prefrontal cortex long-term potentiation. *Neuroscience.* 1999;94(4):1019-27.
73. Broyd SJ, Greenwood L-M, Croft RJ, Dalecki A, Todd J, Michie PT, et al. Chronic effects of cannabis on sensory gating. *Int J Psychophysiol.* sept 2013;89(3):381-9.
74. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry.* 1 avr 2016;79(7):557-67.

75. Cortes-Briones JA, Cahill JD, Skosnik PD, Mathalon DH, Williams A, Sewell RA, et al. The psychosis-like effects of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol are associated with increased cortical noise in healthy humans. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2015;78(11):805-13.
76. Laprevote V, Bon L, Krieg J, Schwitzer T, Bourion-Bedes S, Maillard L, et al. Association between increased EEG signal complexity and cannabis dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(12):1216-22.
77. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet*. 14 juin 1997;349(9067):1730-4.
78. Friston KJ, Liddle PF, Frith CD, Hirsch SR, Frackowiak RS. The left medial temporal region and schizophrenia. A PET study. *Brain*. avr 1992;115 (Pt 2):367-82.
79. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. « Cognitive dysmetria » as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull*. 1998;24(2):203-18.
80. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2001;50(11):825-44.
81. Weinberger DR, Berman KF. Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1988;14(2):157-68.
82. Johnson SW, Palmer MR, Freedman R. Effects of dopamine on spontaneous and evoked activity of caudate neurons. *Neuropharmacology*. juill 1983;22(7):843-51.
83. Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K. Dopamine modulates neuronal activities related to motor performance in the monkey prefrontal cortex. *Brain Res*. 23 avr 1986;371(2):404-8.
84. Sawaguchi T. Catecholamine sensitivities of neurons related to a visual reaction time task in the monkey prefrontal cortex. *J Neurophysiol*. nov 1987;58(5):1100-22.
85. Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K. Dopamine enhances the neuronal activity of spatial short-term memory task in the primate prefrontal cortex. *Neurosci Res*. juin 1988;5(5):465-73.
86. Schultz W. Reward signaling by dopamine neurons. *Neuroscientist*. août 2001;7(4):293-302.
87. Watanabe M, Kodama T, Hikosaka K. Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *J Neurophysiol*. nov 1997;78(5):2795-8.
88. Durstewitz D, Kelc M, Güntürkün O. A neurocomputational theory of the dopaminergic modulation of working memory functions. *J Neurosci*. 1 avr 1999;19(7):2807-22.
89. Zheng P, Zhang XX, Bunney BS, Shi WX. Opposite modulation of cortical N-methyl-D-aspartate receptor-mediated responses by low and high concentrations of dopamine. *Neuroscience*. 1999;91(2):527-35.

90. Law-Tho D, Hirsch JC, Crepel F. Dopamine modulation of synaptic transmission in rat prefrontal cortex: an in vitro electrophysiological study. *Neurosci Res.* déc 1994;21(2):151-60.
91. Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* févr 1997;54(2):159-65.
92. Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev.* janv 1992;99(1):45-77.
93. Spitzer M. The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1993;243(2):57-70.
94. Bubl E, Dörr M, Riedel A, Ebert D, Philipsen A, Bach M, et al. Elevated background noise in adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with inattention. *PLoS ONE.* 2015;10(2):e0118271.
95. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* déc 1995;52(12):998-1007.
96. Benes FM. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* mars 2000;31(2-3):251-69.
97. Wu SM, Maple BR. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vision Res.* mai 1998;38(10):1371-84.
98. de Souza CF, Acosta ML, Polkinghorne PJ, McGhee CNJ, Kalloniatis M. Amino acid immunoreactivity in normal human retina and after brachytherapy. *Clin Exp Optom.* sept 2013;96(5):504-7.
99. Seamans JK, Gorelova N, Durstewitz D, Yang CR. Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Neurosci.* 15 mai 2001;21(10):3628-38.
100. Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature.* 16 févr 1995;373(6515):612-5.
101. Buzsáki G, Chrobak JJ. Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneuronal networks. *Curr Opin Neurobiol.* août 1995;5(4):504-10.

VU

NANCY, le **20 avril 2018**

Le Président de Thèse

NANCY, le **23 avril 2018**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Raymund SCHWAN

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10241

NANCY, le **24 avril 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE :

Le cannabis et l'alcool sont les deux substances psychoactives les plus consommées au monde avec le tabac. Leur pouvoir addictif majeur, les effets sanitaires délétères ainsi que les conséquences sociales néfastes conduisent à les considérer aujourd'hui comme un problème de santé publique majeur. La co-occurrence de consommation d'alcool chez les consommateurs réguliers de cannabis est fréquente et entraîne des effets nocifs et qui peuvent se potentialiser sur le cerveau. Ils agissent notamment en altérant la transmission synaptique cérébrale. Les mécanismes d'action de leur neurotoxicité séparée et conjointe font l'objet de nombreuses recherches scientifiques dans le domaine des neurosciences et de la psychiatrie. En tant qu'extension anatomique et développementale du système nerveux central, la rétine se révèle être un site pertinent d'investigation indirect des fonctions neurologiques cérébrales. Notre étude de cas témoins porte sur l'analyse du bruit de fond rétinien basé sur l'électrorétinogramme flash (ERG flash) de témoins sains et de consommateurs de cannabis séparés en deux groupes en fonction de leur consommation d'alcool. Le bruit de fond rétinien, extrait du signal de la séquence 3.0 flicker-response de l'ERG flash, est augmenté durant la période précédant la réponse neuronale à la stimulation. Il témoigne d'un désordre de l'activité neuronale de repos et peut s'expliquer par des altérations de la libération de neurotransmetteurs, notamment glutamatergiques et dopaminergiques, entravant la transmission synaptique rétinienne chez les consommateurs réguliers et co-occurents de cannabis et d'alcool. Les résultats de cette étude ouvrent alors la perspective de l'intérêt du bruit de fond rétinien comme approche innovante et pertinente pour explorer la neurotoxicité de ces substances psychoactives.

TITRE EN ANGLAIS : Association between increased retinal background noise and co-occurrent regular cannabis and alcohol use

THESE : MEDECINE, PSYCHIATRIE, ANNEE 2018

MOTS CLES : retinal background noise; cannabis; alcohol; retina; electroretinogram

UNIVERSITE DE LORRAINE**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye BP20199

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY CEDEX
