HAL
open science

Localisation spatiale des anomalies rétiniennes chez les consommateurs réguliers de cannabis : pertinence de l'électrorétinogramme multifocal

Daphné Sarre, Marie-Laure Henrion

To cite this version:

Daphné Sarre, Marie-Laure Henrion. Localisation spatiale des anomalies rétiniennes chez les consommateurs réguliers de cannabis : pertinence de l'électrorétinogramme multifocal. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297690

HAL Id: hal-03297690

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297690

Submitted on 23 Jul 2021

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2019

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Daphné SARRE et **Marie-laure HENRION**

le 28 mars 2019 à Nancy

Localisation spatiale des anomalies rétiniennes chez les consommateurs réguliers de cannabis : pertinence de l'électrorétinogramme multifocal

Membres du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Juges : Madame le Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

Monsieur le Professeur 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-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

==========

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 – Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ
Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel MERLE
Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2e sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*
Professeur Christo CHRISTOV
3e sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2e sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2e sous-section : *(Physiologie)*
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL
3e sous-section *(Biologie cellulaire)*
Professeure Véronique DECOT-MAILLERET
4e sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2e sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*
Professeure Marie MACHOUART
3e sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN
4e sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre FEUGIER
2e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3e sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4e sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1re sous-section : *(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)*
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2e sous-section : *(Médecine intensive-réanimation)*
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3e sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU
4e sous-section : *(Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)*
Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1re sous-section : *(Neurologie)*
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT
2e sous-section : *(Neurochirurgie)*
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
3e sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN
4e sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*
Professeur Bernard KABUTH
5e sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Professeur Jean PAYSANT

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : *(Rhumatologie)*
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2e sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX
3e sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4e sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1re sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT
2e sous-section : *(Cardiologie)*
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL
3e sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4e sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
2e sous-section : *(Chirurgie viscérale et digestive)*
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3e sous-section : *(Néphrologie)*
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4e sous-section : *(Urologie)*
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1re 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
3e sous-section : *(Médecine générale)*
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1re sous-section : *(Pédiatrie)*
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2e sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3e sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4e sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2e sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3e sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*
Professeure Muriel BRIX

==========
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========
PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeure associée Sophie SIEGRIST

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1re sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1re sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Antoine VERGER

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1re sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1re sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1re sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2e sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteure Isabelle THAON
3e sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1re sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)
2e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4e sous-section : *(Génétique)*
Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1e sous-section : *(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)*
Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)
2e sous-section : *(Médecine intensive-réanimation)*
Docteur Antoine KIMMOUN
3e sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1re sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3e sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*
Docteur Fabrice VANHUYSE
4e sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)*
Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1re sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ
2e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)
Docteur Cyril PERRENOT

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
4e sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)*
Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)
5e sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : *(Oto-Rhino-Laryngologie)*
Docteur Patrice GALLET

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

69e Section : NEUROSCIENCES
Madame Sylvie MULTON

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - 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 Würtzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
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

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse. Nous vous remercions de la confiance que vous accordez à notre travail, et de votre enseignement tout au long de notre apprentissage. Nous voulons vous exprimer notre reconnaissance et notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

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

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

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

Merci de nous avoir proposé de travailler ensemble à l'élaboration de ce travail de thèse. Tu nous as appris à développer un raisonnement scientifique et à sans cesse nous dépasser. Merci pour ta disponibilité, tes nombreuses relectures, tes conseils avisés et tes encouragements. Tu fais preuve d'une grande bienveillance à l'égard de tes étudiants et nous voulons te témoigner ici de notre sincère reconnaissance et de notre respect. Amitiés.

REMERCIEMENTS de Daphné SARRE

A Louis,

Mon grand Amour.

A Pierre et mes parents,

Merci pour votre soutien indéfectible pendant ces 10 années, je vous aime.

A Annalou et Jean,

Merci les Parisiens !

A Fabienne et Eric,

Merci pour votre affection et vos encouragements.

A Margaux,

Merci d'être la meilleure amie de la planète.

Aux amis Charlotte et Julien Levy, Charlotte et Simon Frisch, Alexane et Jean Hennequin, Benita et Julien Grosse,

Merci pour tous les jours où nous sommes réunis à rêver notre vie.

A Matthieu, Caroline et Pierre, Marie, Agathe, Mehdi , Loic, Gauthier et Perrine, Charles S, Caroline et Ralph, Charles J, Thomas,

Merci d'être des supers copains !

A Marie, Mathilde, Coralie et Marine,

Merci pour tous ces joyeux moments de l'internat.

A Crina et son équipe,

Merci Crina pour tout ce que tu donnes : pour ton amitié, ta grande humanité et ta charmante exubérance. Merci à cette équipe formidable qui m'a tant apporté.

A Marcel et son équipe,

Merci Marcel, vous êtes un modèle pour moi. Merci à cette équipe incroyable !

A l'équipe de l'UAUP,

Merci pour votre chaleur, votre confiance et votre bienveillance.

A David,

Merci pour ta gentillesse et le savoir que tu transmets.

Aux équipes de l'UPPAM, du CMP Medreville et des Glacis,

Merci pour ces moments de stage si agréables, travailler avec vous est et a été un plaisir.

Et bien sûr à Marie-laure,

Merci pour ton travail, ton écoute, ton soutien, ta gentillesse et ta douceur, je suis si heureuse de partager ce travail avec une amie.

REMERCIEMENTS de Marie-laure HENRION

A ma Famille,

A Florian. Merci pour ta patience infinie, pour tous nos moments passés et à venir, les pires comme les meilleurs.

A mes Parents, merci pour votre présence, votre aide et votre soutien, tant affectivement, moralement que matériellement. Merci pour toutes vos attentions, qui font que même quand ça ne va pas, ça va un peu quand même. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez transmis, pour m'avoir appris les valeurs essentielles de la vie qui m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui.

A mes frères et sœur, Loulou, Ben et Yaya et à mes beaux-frères et belles-sœurs, Ludo, Virginie et Elvire. Merci pour votre soutien tout au long de mes études et les moments de bonheur partagés ensemble. Malgré la distance, que ce soit en Alsace ou aux Docks je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

A Mamie tout court et Papy Jean, pour votre soutien et bienveillance.

A mes Grands-parents disparus, toujours présents dans mon cœur et mon esprit.

A mes oncles, tantes et cousins.

A ma belle-famille, pour leur accueil et leur affection.

A mes amis,

A Daphné, « mon binôme de la mort qui tue ». Merci pour ta bonne humeur, ton humour, ton dynamisme et ta détermination dans la réalisation de cette thèse. J'ai beaucoup appris à tes cotés. Je suis ravie et fière à la fois d'avoir mené à bien ce travail avec toi.

A mes amis de longue date voir très longue date,

Mathilde, M-A, Victoria, Cécile et Maxime, Marou et Doudou, Oriane et Baptiste, Momo et Audrey, Victor et Lulu, Pierre et Clément. Vous êtes mon réconfort, mon énergie et ma joie de vivre.

Merci pour toutes ces soirées, week ends, anniversaires, soirées entre filles, 3 années de colocation parfaite, les soirées sushis qui me manquent… Un grand merci pour votre présence

et soutien. Les années passent et les étapes de la vie défilent… collège, lycée, fac, mariage, thèse et parfois naissances pour certains. Je souhaite que ça dure encore et encore !!!

Merci à mes copains et copines internes que j'ai eu la chance de rencontrer au fil de l'internat, pour toutes ces belles rencontres en partant de Mont Saint Martin jusqu'à l'UAUP.

A toutes les équipes médicales et paramédicales,

Merci à l'équipe de Mont st Martin où j'ai fait mes premiers pas en tant que « bébé interne ».

Au Dr Zaghzi et à l'équipe de l'unité 2 où j'ai passé une année enrichissante. Merci pour votre enseignement, votre disponibilité et vos compétences. J'ai appris beaucoup à vos côtés.

Merci au Dr Lopparelli et à l'équipe de l'unité 6, pour la transmission de leurs connaissances et leurs précieux conseils.

Merci au Dr Rothenburger pour sa gentillesse, sa patience et son implication que ce soit dans le domaine de la pédopsychiatrie ou psychiatrie périnatale. Grâce à vous j'ai découvert un univers qui m'était totalement inconnu et mystérieux. Un grand merci également à Fabienne, Virginie et Marie-Christine pour leur accueil et leur convivialité.

Au Dr Haling. Un grand merci pour ta disponibilité, le partage de tes connaissances, ton humour et ta bonne humeur. J'ai été très heureuse de travailler à tes côtés.

Merci à toute l'équipe du CMP d'Essey pour votre joie de vivre, vos encouragements et tous ces bons moments passés ensemble.

Au Dr Masson pour sa bienveillance, sa gentillesse et son implication auprès des patients. Merci pour ton aide et ton encouragement à nous investir dans les domaines et formations qui nous plaisent.

Merci au Dr Pichené, à Bernard, Pénélope, Benjamin et Charlotte pour votre disponibilité, vos conseils, votre bienveillance et votre enthousiasme.

Merci à toute l'équipe de l'UAUP, chacun avec votre personnalité, vous m'avez beaucoup appris et apporté. Votre esprit d'équipe et votre bonne humeur ont contribué à faire de ce stage non seulement un lieu d'apprentissage, mais aussi un lieu de partage et de belles rencontres.

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 MATIERES

PARTIE I. INTRODUCTION (p.17)

I. PLACE DE L'ELECTROPHYSIOLOGIE EN NEUROSCIENCES (DS) (p.17)
   1. Principe de l'électrophysiologie en neurosciences (p.17)
   2. Electrophysiologie et neuroimagerie (p.18)
   3. Electrophysiologie corticale et rétinienne (p19)

II. PLACE DE L'ELECTRORETINOGRAMME MULTIFOCAL EN OPHTALMOLOGIE (MLH) (p.22)
   1. Technique de l'électrorétinogramme multifocal (p.22)
   2. Les indications de l'électrorétinogramme multifocal en ophtalmologie (p.25)

III. IMPACT DE LA CONSOMMATION REGULIERE DE CANNABIS SUR LE FONCTIONNEMENT CELLULAIRE RETINIEN : PREREQUIS A L'ELECTRORETINOGRAMME MULTIFOCAL (MLH ET DS) (p.32)
   1. Rétine et système endocannabinoïde (p.32)
   2. Résultats antérieurs de l'électrorétinogramme flash et de l'électrorétinogramme pattern (p.33)

IV. OBJECTIFS ET HYPOTHESE (MLH ET DS) (p.34)

PARTIE II. ARTICLE DE RECHERCHE (MLH ET DS) (p.35)

PARTIE III. DISCUSSION (p.43)

I. ELECTRORETINOGRAMME MULTIFOCAL ET TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES : MALADIE DE PARKINSON, MALADIE D'ALZHEIMER ET ANOREXIE (DS) (p.43)

II. COMPLEMENTARITE DES MESURES DE L'ELECTRORETINOGRAMME MULTIFOCAL ET DE LA TOMOGRAPHIE PAR COHERENCE OPTIQUE (MLH) (p.48)

III. ETUDES MOLECULAIRES (MLH) (p.51)

PARTIE IV. BIBLIOGRAPHIE (p.53)

PARTIE I. INTRODUCTION

I. Place de l'électrophysiologie en neurosciences (DS)

1. Principe de l'électrophysiologie en neurosciences

Les troubles neuropsychiatriques sont d'origine multifactorielle. La piste neurobiologique est largement étudiée en neurosciences et les travaux de recherche ont montré des perturbations dans plusieurs voies de signalisation moléculaire (1–4). Ils ont par exemple apporté des preuves de l'altération des fonctions sérotoninergique et noradrénergique dans la dépression (2), la perturbation du système dopaminergique dans le trouble bipolaire (3), ou encore les dérégulations multiples dopaminergique, glutamatergique, GABAergique dans la schizophrénie (4). La pharmacothérapie disponible et recommandée par les guidelines internationales cible principalement les circuits de neurotransmission tels que la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline, le glutamate, le GABA. C'est un argument fort pour appuyer l'hypothèse de l'implication de ces molécules dans la physiopathologie des troubles neuropsychiatriques. La sérendipité a joué un rôle important dans l'introduction de ces médicaments et la recherche neuroscientifique fait de rapides progrès. Malgré cela la prévalence des troubles neuropsychiatriques reste élevée et la compréhension de la physiopathologie pouvant permettre le développement d'outils de prévention et de thérapeutiques efficaces reste insuffisante (5).

Les recherches en neurosciences ont pour but de comprendre comment les populations de neurones agissent et coopèrent entre elles, connaitre le fonctionnement et les dysfonctionnements du système nerveux pour cerner l'état de santé du cerveau humain. Pour comprendre comment un tel système fonctionne, il faut pouvoir mesurer son fonctionnement interne (6). La principale difficulté de la recherche en neurosciences est d'accéder au fonctionnement du cerveau avec précision (7). Le défi méthodologique consiste à développer des outils capables de fournir des mesures indirectes du fonctionnement cérébral qui soient objectives et reproductibles dans le but d'élucider les mécanismes physiopathologiques des dysfonctionnements neuropsychiatriques. Depuis plusieurs années les études en électrophysiologie tentent de répondre à ces exigences.

Dans le système nerveux, la genèse et la transmission des informations sont mesurées par les changements d'amplitude et de fréquence de la différence de potentiel électrique transmembranaire des neurones. Les techniques d'électrophysiologie peuvent étudier ce fonctionnement à différentes échelles d'organisation, de la cellule jusqu'au système. Au niveau multicellulaire, l'enregistrement se fait grâce à des dérivations à distance qui

permettent la mesure des champs électriques induits par l'activité d'une importante population cellulaire (8). L'électrophysiologie est ainsi capable de mesurer l'activité bioélectrique dans les neurones en temps réel pour comprendre la physiologie synaptique et les mécanismes de plasticité neuronale (9). L'identification de mécanismes neuronaux aberrants sous-jacents à un trouble neuropsychiatrique pourrait donc en apprendre sur son origine et constituer des marqueurs fonctionnels pertinents pour la pratique clinique. Ces marqueurs pourraient à l'avenir réduire l'incertitude diagnostique face aux troubles neuropsychiatriques, aider au pronostic, minimiser les interventions par essai et erreur au profit de thérapeutiques ciblées individualisées et plus efficaces, et donner un indice de réponse au traitement (10).

2. Electrophysiologie et neuroimagerie

La neuroimagerie regroupe un ensemble de techniques qui peuvent être utilisées pour tenter d'approcher les mécanismes physiopathologiques des troubles neuropsychiatriques. La neuroimagerie structurelle -tomodensitométrie computérisée (TDC) et imagerie par résonance magnétique (IRM)- fournit des mesures précises du volume d'une région cérébrale. La neuroimagerie fonctionnelle -IRM fonctionnelle (IRMf), tomographie par émission de positons (TEP), tomographie par émission simple de photons (SPECT), spectroscopie IRM (spIRM) et spectroscopie proche de l'infrarouge (NIRS)- mesure l'activité cérébrale et peut permettre de faire le lien entre de multiples pathologies neuropsychiatriques et le substrat neuroanatomique (11). Par exemple, les travaux de recherche ont montré dans la dépression un déficit de perfusion cortical, des anomalies sous corticales et limbiques ; dans le TOC une hyperactivation corticale et sous corticale (12); dans la schizophrénie des anomalies corticales, sous corticales et limbiques, et du cervelet (13). Ces techniques offrent une bonne résolution spatiale mais une résolution temporelle faible ou nulle (11). Elles sont volumineuses, très couteuses, réservées aux centres spécialisés et donc rares sur le territoire et ne sont pas pratiquées en routine. Dans l'état actuel des connaissances, la neuroimagerie seule n'est pas en capacité d'établir des relations claires entre une dysfonction neurobiologique, une fonction cérébrale anormale et des classifications diagnostiques traditionnelles de maladies neuropsychiatriques (14).

Comme nous l'avons dit, l'électrophysiologie étudie l'activité électrique des neurones qui résulte d'une variation transitoire de la répartition des ions situés de part et d'autre de la membrane cellulaire et qui est étroitement liée à l'action des neurotransmetteurs dans la synapse. Les techniques ont l'avantage de mesurer l'activité électrique neuronale avec une

excellente résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde. Elles sont donc sensibles à l'étude des modifications dynamiques liées aux symptômes et en particulier d'étudier les mécanismes neurobiologiques sous-jacents (15). En plus il s'agit d'examens qui sont relativement plus faciles à mettre en œuvre, non invasifs et non irradiants, peu couteux. Les examens électrophysiologiques peuvent être utilisés en complémentarité des outils de neuroimagerie. L'association permet alors le recueil simultané des données spatiales et temporelles.

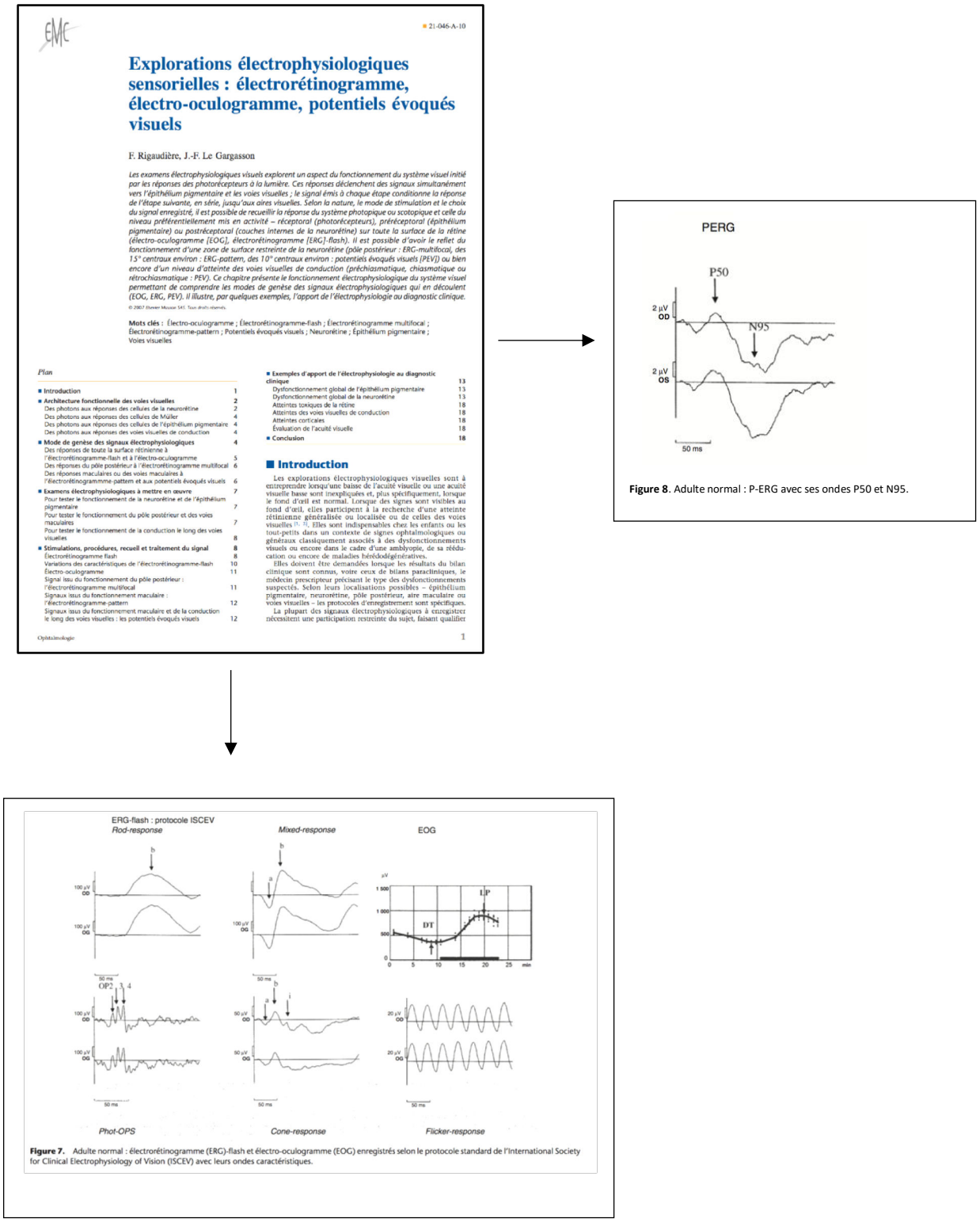
3. Électrophysiologie corticale et rétinienne

L'électroencéphalographie (EEG), la magnétoencéphalographie (MEG) et les potentiels évoqués (PE) sont des outils permettant d'analyser le fonctionnement cérébral avec une grande résolution temporelle. L'EEG mesure l'activité électrique du cerveau sous la forme de flux ioniques post synaptiques dans les neurones pyramidaux corticaux (16). Il est un outil de diagnostic médical, permet l'observation directe de l'activité épileptique, l'évaluation d'un changement d'état mental, la surveillance des effets neurologiques de certaines thérapeutiques (17). En recherche, des anomalies significatives à l'EEG pourraient également constituer des marqueurs d'un dysfonctionnement dans la neurotransmission et aider à définir des endophénotypes de troubles psychiatriques (16). Par exemple, Hong et al. ont émis l'hypothèse que l'augmentation du rythme thêta-alpha observée chez les patients souffrant de schizophrénie et leurs apparentés sains pourrait résulter d'une activité GABAergique altérée dans l'hippocampe et être un rythme anormal élémentaire marquant des aspects de la responsabilité génétique de la schizophrénie (18). En revanche, la résolution spatiale de l'EEG est faible à cause de la dispersion du signal par le liquide céphalo rachidien, le crâne et le cuir chevelu, et l'activité électrique détectée est limitée aux lobes cérébraux. De plus, la mise en relation d'une activité électrique enregistrée en surface avec une structure cérébrale sous-jacente doit être réalisée avec prudence et le signal parasité par du bruit corporel et extracorporel doit être amplifié et filtré pour obtenir un signal lisible. Le traitement des données est complexe et les modèles sont encore à développer (17).

Il est proposé que la rétine constitue un bon site de recherche pour mener des investigations indirectes sur le fonctionnement du cerveau dans les maladies psychiatriques et les troubles addictologiques (1,7,19–21). En effet, la rétine est une extension anatomique et développementale du système nerveux central. La rétine et le cerveau sont reliés par le nerf optique via le corps géniculé latéral (1). Comme le cerveau, la rétine est organisée en couches de neurones spécialisés interconnectés par les synapses. Ces neurones rétiniens partagent

plusieurs propriétés anatomiques et fonctionnelles avec les neurones cérébraux (22). Notamment ils partagent des neurotransmetteurs identiques tels que la dopamine, la sérotonine, le glutamate, l'acétylcholine, le GABA pour la transmission synaptique rétinienne (23). La rétine est composée de trois étages cellulaires : les photorécepteurs -bâtonnets et cônes-, les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires. Elle compte aussi des interneurones -cellules amacrines et horizontales- et l'épithélium pigmentaire rétinien. Les propriétés fonctionnelles des photorécepteurs, des cellules bipolaires, des cellules ganglionnaires et des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien sont évaluées par des techniques d'électrophysiologie rétinienne objectives (24). Les données récoltées pourraient donner des informations sur la neurochimie centrale sous-jacente et aider à la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les troubles neuropsychiatriques (1). A terme chaque dysfonctionnement pourrait être exploré par la mesure précise de l'état de fonctionnement d'un étage rétinien en particulier.

Les méthodes d'électrophysiologie rétinienne permettent l'évaluation fonctionnelle des différents types de cellules à l'aide de techniques précises et relativement non invasives (1,7). Elles permettent d'établir une cartographie des changements dynamiques qui surviennent dans le système rétinien et donnent des informations sur le fonctionnement neural non capturées par les techniques de neuroimagerie (15). Elles 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. L'électrorétinogramme flash (ERG flash) permet de tester le fonctionnement des deux premiers étages rétiniens – photorécepteurs et cellules bipolaires- en ambiance photopique et scotopique sur toute la surface de la neurorétine. L'électrorétinogramme pattern (ERG pattern) teste le fonctionnement du troisième étage rétinien -les cellules ganglionnaires- principalement de la zone maculaire. L'électrorétinogramme multifocal (ERG mf) évalue le fonctionnement du système des cônes du pôle postérieur. L'électrooculogramme (EOG) reflète le fonctionnement de toute la surface de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire (figure 1) (25).



21-046-A-10

Explorations électrophysiologiques sensorielles : électrorétinogramme, électro-oculogramme, potentiels évoqués visuels

F. Rigaudière, J.-F. Le Gargasson

Les examens électrophysiologiques visuels explorent un aspect du fonctionnement du système visuel initié par les réponses des photorécepteurs à la lumière. Ces réponses déclenchent des signaux simultanément vers l'épithélium pigmentaire et les voies visuelles ; le signal émis à chaque étape conditionne la réponse de l'étape suivante, en série, jusqu'aux aires visuelles. Selon la nature, le mode de stimulation et le choix du signal enregistré, il est possible de recueillir la réponse du système photopique ou scotopique et celle du niveau préférentiellement mis en activité – réceptoral (photorécepteurs), prérécepteral (épithélium pigmentaire) ou postréceptoral (couches internes de la neurorétine) sur toute la surface de la rétine (électro-oculogramme [EOG], électrorétinogramme [ERG]-flash). Il est possible d'avoir le reflet du fonctionnement d'une zone de surface restreinte de la neurorétine (pôle postérieur : ERG-multifocal, des 15° centraux environ : ERG-pattern, des 10° centraux environ : potentiels évoqués visuels [PEV]) ou bien encore d'un niveau d'atteinte des voies visuelles de conduction (préchiasmatique, chiasmatique ou rétrochiasmatique : PEV). Ce chapitre présente le fonctionnement électrophysiologique du système visuel permettant de comprendre les modes de genèse des signaux électrophysiologiques qui en découlent (EOG, ERG, PEV). Il illustre, par quelques exemples, l'apport de l'électrophysiologie au diagnostic clinique.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Électro-oculogramme ; Électrorétinogramme-flash ; Électrorétinogramme multifocal ; Électrorétinogramme-pattern ; Potentiels évoqués visuels ; Neurorétine ; Épithélium pigmentaire ; Voies visuelles

Plan

- **Introduction** 1
- **Architecture fonctionnelle des voies visuelles** 2
  - Des photons aux réponses des cellules de la neurorétine 2
  - Des photons aux réponses des cellules de Müller 4
  - Des photons aux réponses des cellules de l'épithélium pigmentaire 4
  - Des photons aux réponses des voies visuelles de conduction 4
- **Mode de genèse des signaux électrophysiologiques** 4
  - Des réponses de toute la surface rétinienne à l'électrorétinogramme-flash et à l'électro-oculogramme 5
  - Des réponses du pôle postérieur à l'électrorétinogramme multifocal 6
  - Des réponses maculaires ou des voies maculaires à l'électrorétinogrammme-pattern et aux potentiels évoqués visuels 6
- **Examens électrophysiologiques à mettre en œuvre** 7
  - Pour tester le fonctionnement de la neurorétine et de l'épithélium pigmentaire 7
  - Pour tester le fonctionnement du pôle postérieur et des voies maculaires 7
  - Pour tester le fonctionnement de la conduction le long des voies visuelles 8
- **Stimulations, procédures, recueil et traitement du signal** 8
  - Électrorétinogramme flash 8
  - Variations des caractéristiques de l'électrorétinogramme-flash 10
  - Électro-oculogramme 11
  - Signal issu du fonctionnement du pôle postérieur : l'électrorétinogramme multifocal 11
  - Signaux issus du fonctionnement maculaire : l'électrorétinogramme-pattern 12
  - Signaux issus du fonctionnement maculaire et de la conduction le long des voies visuelles : les potentiels évoqués visuels 12
- **Exemples d'apport de l'électrophysiologie au diagnostic clinique** 13
  - Dysfonctionnement global de l'épithélium pigmentaire 13
  - Dysfonctionnement global de la neurorétine 13
  - Atteintes toxiques de la rétine 18
  - Atteintes des voies visuelles de conduction 18
  - Atteintes corticales 18
  - Évaluation de l'acuité visuelle 18
- **Conclusion** 18

Introduction

Les explorations électrophysiologiques visuelles sont à entreprendre lorsqu'une baisse de l'acuité visuelle ou une acuité visuelle basse sont inexpliquées et, plus spécifiquement, lorsque le fond d'œil est normal. Lorsque des signes sont visibles au fond d'œil, elles participent à la recherche d'une atteinte rétinienne généralisée ou localisée ou de celles des voies visuelles [1, 2]. Elles sont indispensables chez les enfants ou les tout-petits dans un contexte de signes ophtalmologiques ou généraux classiquement associés à des dysfonctionnements visuels ou encore dans le cadre d'une amblyopie, de sa rééducation ou encore de maladies héréditodégénératives.

Elles doivent être demandées lorsque les résultats du bilan clinique sont connus, votre ceux de bilans paracliniques, le médecin prescripteur précisant le type des dysfonctionnements suspectés. Selon leurs localisations possibles – épithélium pigmentaire, neurorétine, pôle postérieur, aire maculaire ou voies visuelles – les protocoles d'enregistrement sont spécifiques.

La plupart des signaux électrophysiologiques à enregistrer nécessitent une participation restreinte du sujet, faisant qualifier

Ophtalmologie 1

Figure 8. Adulte normal : P-ERG avec ses ondes P50 et N95.

Figure 7. Adulte normal : électrorétinogramme (ERG)-flash et électro-oculogramme (EOG) enregistrés selon le protocole standard de l'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) avec leurs ondes caractéristiques.

Figure 1. Explorations électrophysiologiques et exemples de tracés d'ERG flash, ERG pattern et EOG. Extrait et modifié de (25).

II. Place de l'électrorétinogramme multifocal en ophtalmologie (MLH)

1. Technique de l'électrorétinogramme multifocal

L'ERG mf est une méthode récente d'analyse électrophysiologique de la rétine mise au point initialement par Sutter et al. (26). Cet examen permet de tester le fonctionnement de zones annulaires autour de l'aire fovéolaire et couvrant le pôle postérieur (40 à 50° centraux) (figure 2). L'ERG mf est enregistré dans des conditions photopiques de niveaux lumineux de 50 à 100 cd/m², le sujet étant préalablement adapté à la lumière pendant 20 minutes environ. Il est ensuite placé à 30 cm de l'écran, avec les pupilles dilatées (24). Les enregistrements se réalisent de manière monoculaire en occultant l'œil controlatéral. Une correction optique est appliquée si nécessaire. Le signal est ensuite amplifié et filtré selon une bande passante de 5 à 200 Hertz (27,28). Les réponses obtenues avec l'ERG mf renseignent sur le fonctionnement du système central des cônes (deux premiers étages neurorétiniens : cônes et bipolaires des cônes) par zone concentrique de rétine, et plus particulièrement sur l'aire maculaire et les 40-50° centraux (29). Cette méthode doit aider à repérer les zones rétiniennes du pôle postérieur présentant un dysfonctionnement par rapport aux autres (26). La stimulation est générée par un moniteur plein champ à la fréquence de 75 Hz ne sollicitant alors que le système des cônes. Elle est délivrée en condition de luminance stable et se compose de stimuli structurés représentés par de multiples hexagones noirs et blancs en nombre égal, de taille croissante avec l'excentricité et disposés en anneaux concentriques. Chacun d'entre eux est illuminé à une fréquence élevée par un flash avec sa propre séquence binaire pseudo-randomisée prédéterminée et appelée séquence M binaire. Environ 50% des hexagones présentent un niveau d'éclairement lumineux maximal et 50 % un niveau d'éclairement lumineux minimal et cette séquence change à chaque balayage selon la séquence M binaire, ce qui donne l'impression d'un papillotement. Une corrélation entre la séquence locale des flashs et la réponse de masse donne une réponse pour chaque hexagone fournissant ainsi des ondes ERG multiples du système des cônes obtenues à partir d'une seule électrode. Ainsi, chaque séquence est enregistrée dans la mémoire de l'ordinateur qui, par un algorithme spécifique de codage des séquences M, permet d'isoler l'activité de chaque zone rétinienne. Autrement dit, chacune de ces surfaces rétiniennes est stimulée de façon pseudo-aléatoire par un flash intense et répété dans le temps et la réponse dérivée de chacune des surfaces est censée représenter une réponse électrorétinographique de la surface testée. L'ERG mf correspond à un ensemble de réponses électrorétinographiques issues de zones juxtaposées et couvrant le pôle postérieur (figure 2). Chaque réponse est représentée par un tracé situé dans l'hexagone d'où elle provient. Ainsi, l'ERG mf n'est pas une réponse et n'est pas directement lié à l'activité bio-ionique provenant de zones locales de rétine mais est plutôt une extraction mathématique

complexe du signal par le premier ordre de Kernel (30,31). Cet examen est très sensible aux erreurs de fixation et nécessite une collaboration parfaite du patient pendant d'assez longues périodes, environ 5 minutes d'enregistrement par œil, soit un recueil d'environ 5000 réponses (32). Pendant l'enregistrement, le niveau de bruit (qui correspond à l'activité électrique recueillie tout au long de l'examen en l'absence de stimulation et qui doit être inférieure à 5 µV), la fixation et les rejets sont évalués.

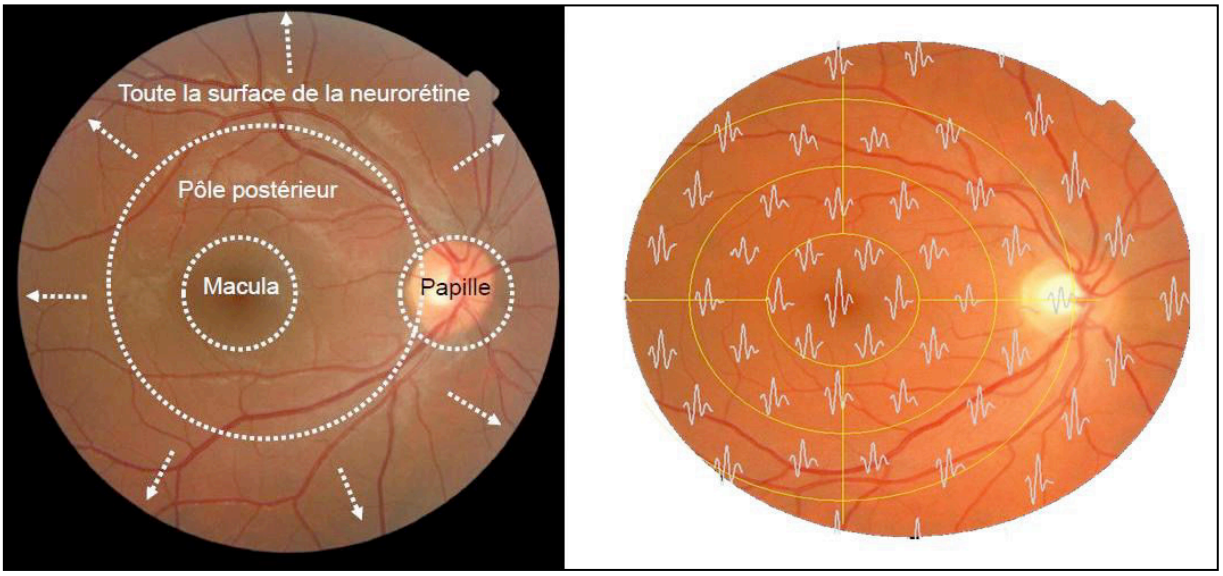


Figure 2. Photographie du fond d'œil avec représentation des différentes zones neurorétiniennes et superposition d'un tracé typique d'ERG mf avec une photographie du fond d'œil. Extrait et modifié de (33).

Une fois obtenus, les résultats peuvent être présentés de plusieurs manières. Soit d'une manière locale par une carte où chaque réponse est représentée à l'intérieur de l'hexagone dont elle est issue (figure 3) ; soit d'une manière globale où les réponses locales sont regroupées par anneaux concentriques, affectés de couleurs différentes avec représentation et analyse des réponses moyennes par anneau (figure 4) ; soit par une carte tridimensionnelle mettant en évidence l'amplitude de la réponse fovéolaire dite pic fovéolaire (figure 4).

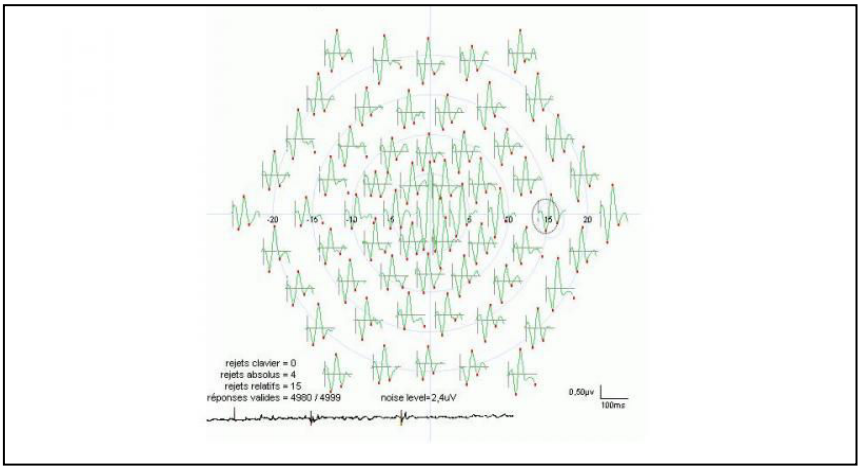


Figure 3. ERG multifocal de l'œil droit d'un sujet normal. Représentation des 61 réponses locales K1 issues du pôle postérieur. Extrait de (33).

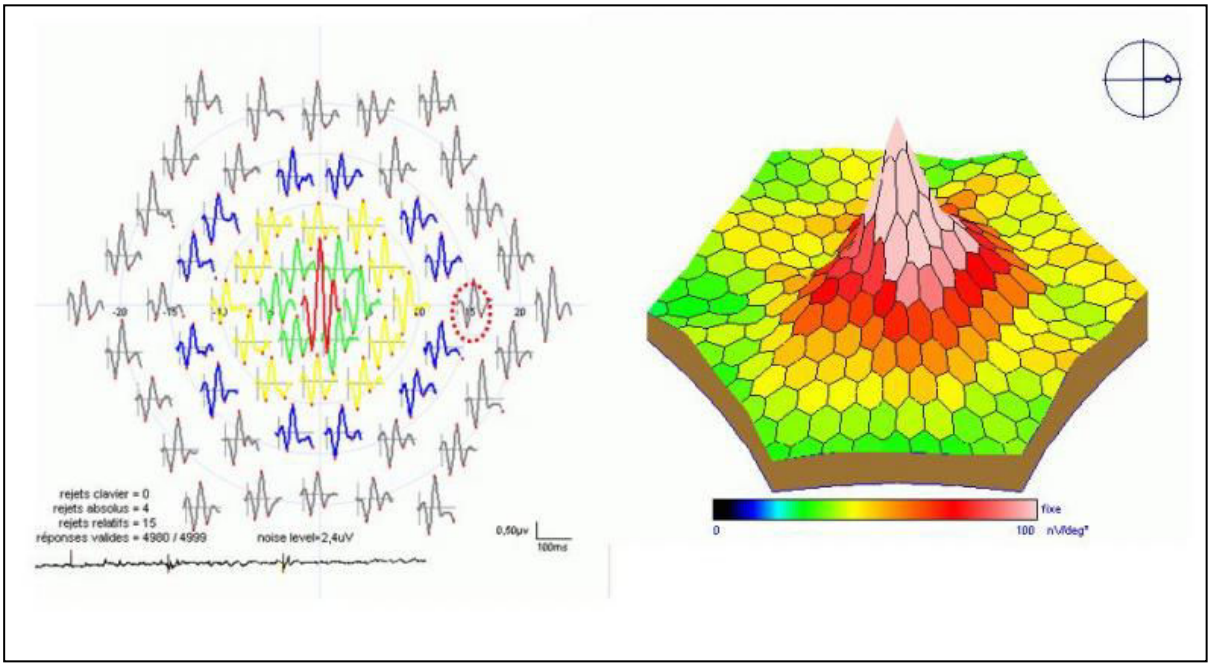


Figure 4. A gauche, représentation en anneaux de l'ERG mf du sujet normal de la figure 3. Les réponses correspondant à un même anneau sont affectées d'une même couleur. A droite, représentation en 3D de l'ERG mf du sujet normal de la figure 3, mettant en évidence l'amplitude du pic fovéolaire. Extrait de (33).

L'ERG mf présente une importance fonctionnelle majeure dans de nombreuses pathologies ophtalmologiques (34).

2. Les indications de l'électrorétinogramme multifocal en ophtalmologie

L'ERG mf est une technique objective permettant d'établir une cartographie précise de l'activité électrique de la rétine centrale. Cet examen est utile dans l'évaluation du dysfonctionnement rétinien localisé causé par divers troubles rétiniens acquis, héréditaires ou d'origine toxique. Les indications en ophtalmologie sont nombreuses notamment pour les pathologies nécessitant l'étude de la macula.

Une des principales applications cliniques retrouvée est la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Il s'agit d'une cause fréquente de déficience visuelle chez les personnes âgées et l'ERG mf est utilisé pour évaluer l'ampleur du dysfonctionnement rétinien en évaluant la fonction maculaire et le système des cônes (35). Il peut également permette de prédire la diminution de l'acuité visuelle chez les patients atteints de DMLA précoce (36,37). Ces patients présentent des réponses fovéales et périfovéales absentes ou très diminuées et sont entourées de réponses normales ou presque normales dans les anneaux périphériques (figure 5) (38).

Des anomalies identiques sont retrouvées dans d'autres maculopathies telles que les trous maculaires, les maculopathies vitelliformes et le rétinoschisis juvénile.

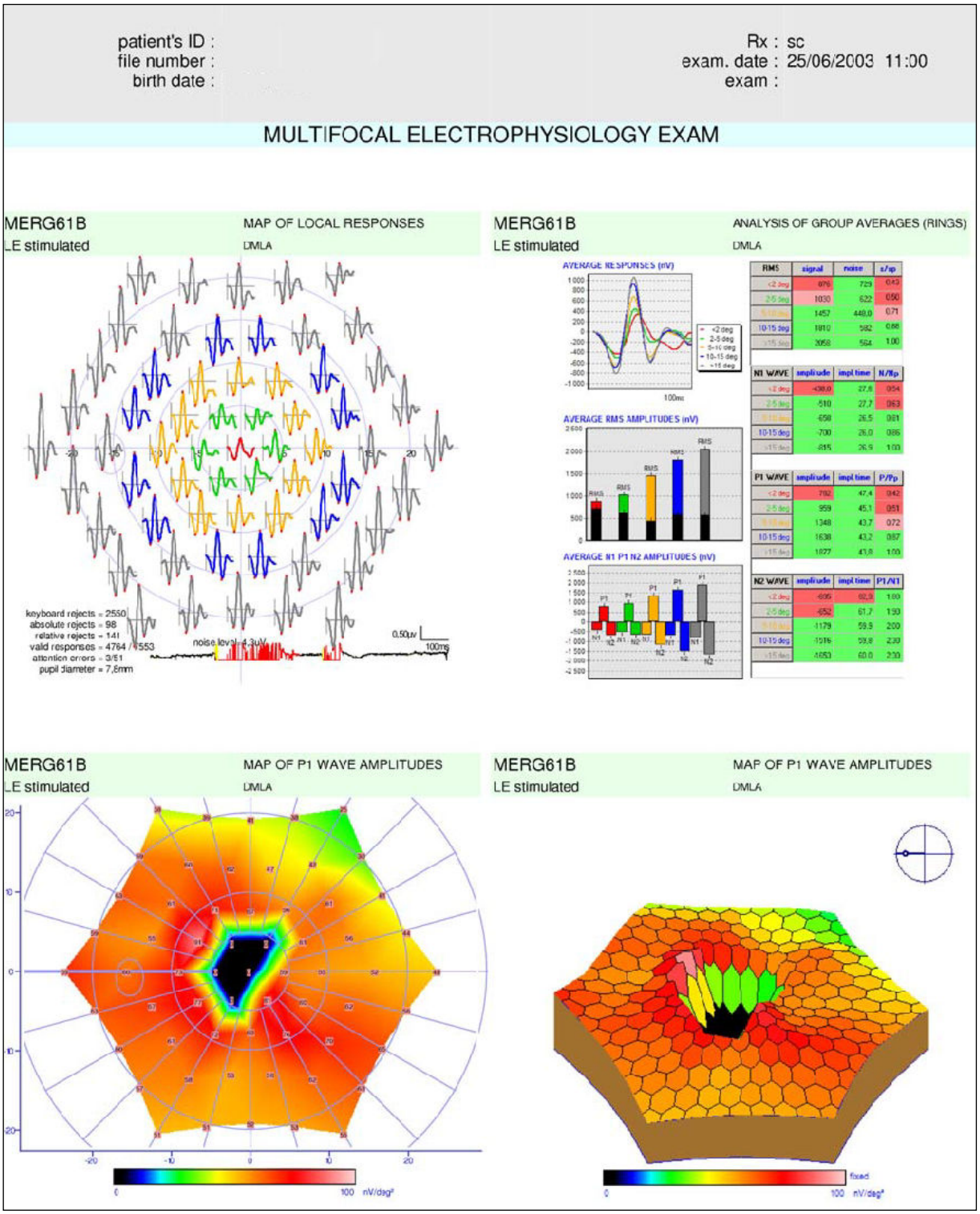


Figure 5. Illustration d'une carte des réponses locales d'ERG mf, analyses par zone, carte 2D, carte 3D chez un patient atteint de DMLA. Extrait de (38).

Dans la rétinite pigmentaire, un dysfonctionnement périphérique avec préservation fovéale sera évident sous la forme de fortes réponses centrales avec des temps de latence augmentés au-delà de 5 degrés et des signaux faibles ou plats dans les anneaux périphériques (figure 6).

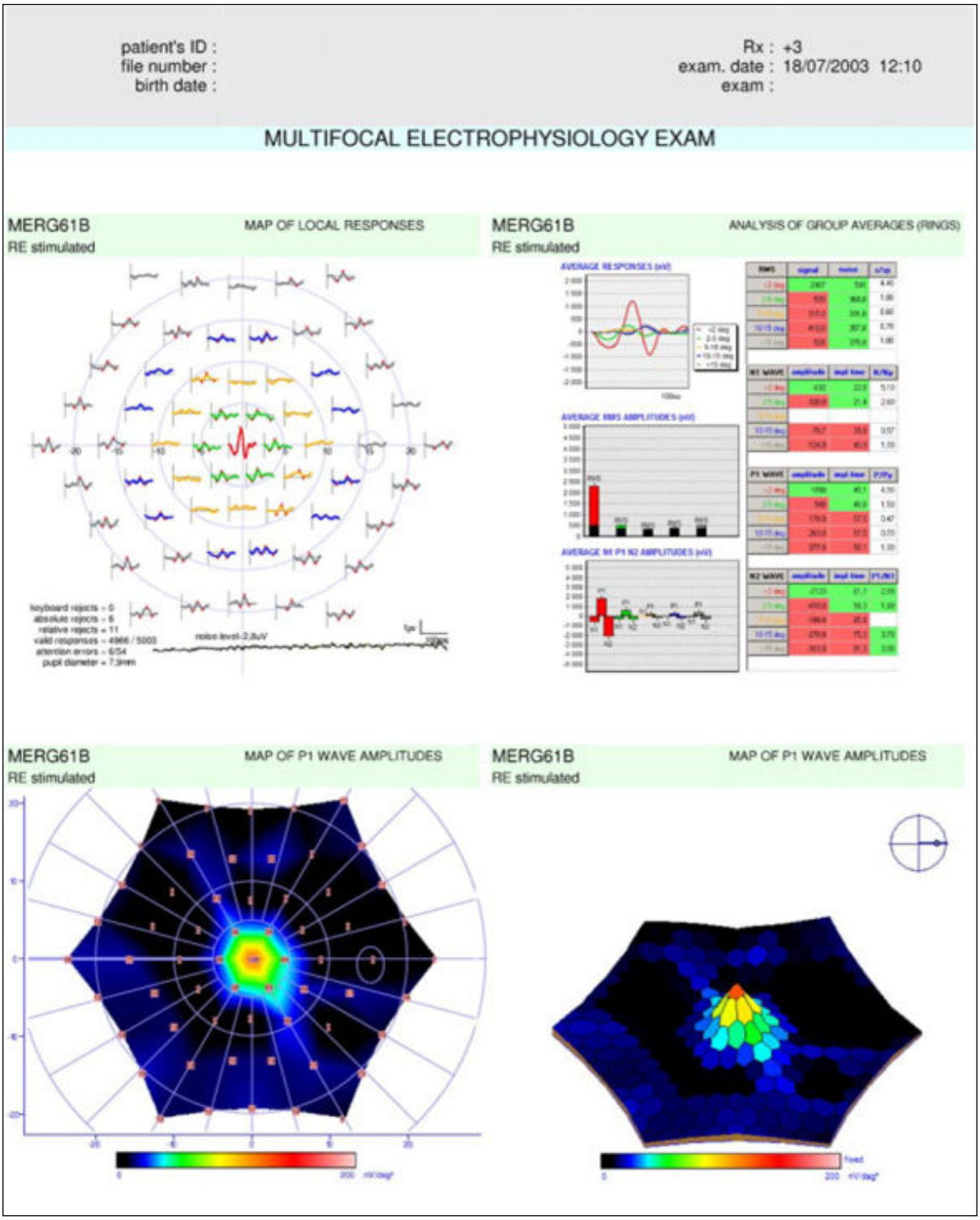


Figure 6. Illustration d'une carte des réponses locales d'ERG mf, analyses par zone, carte 2D, carte 3D chez un patient atteint de rétinite pigmentaire. Extrait de (38).

L'ERG mf est également utilisé dans la rétinopathie diabétique (RD), grave complication du diabète, engageant le pronostic visuel. Il s'agit d'une maladie d'évolution lente et progressive tout au long de la vie de la personne atteinte de diabète. Elle débute par un stade de RD non proliférante minime puis modérée, et évolue vers la RD non proliférante sévère (ou

préproliférante). Elle se poursuit vers le stade de RD proliférante caractérisée par la prolifération de néovaisseaux à la surface de la rétine et/ou sur la papille. L'œdème maculaire peut s'associer à tous les stades de RD. Cependant, son incidence augmente avec la sévérité de la rétinopathie. L'ERG mf permet ainsi d'évaluer les modifications rétiniennes au stade précoce de la rétinopathie afin d'orienter au mieux la prise en charge et les thérapeutiques c'est-à-dire de savoir à quel moment commencer le traitement de la rétinopathie diabétique pour prévenir les pertes visuelles (39).

Une diminution de l'amplitude de l'onde P1 au niveau des zones fovéolaires et périfovéolaires est généralement retrouvée dans les régions associées à un œdème rétinien (figure 7).

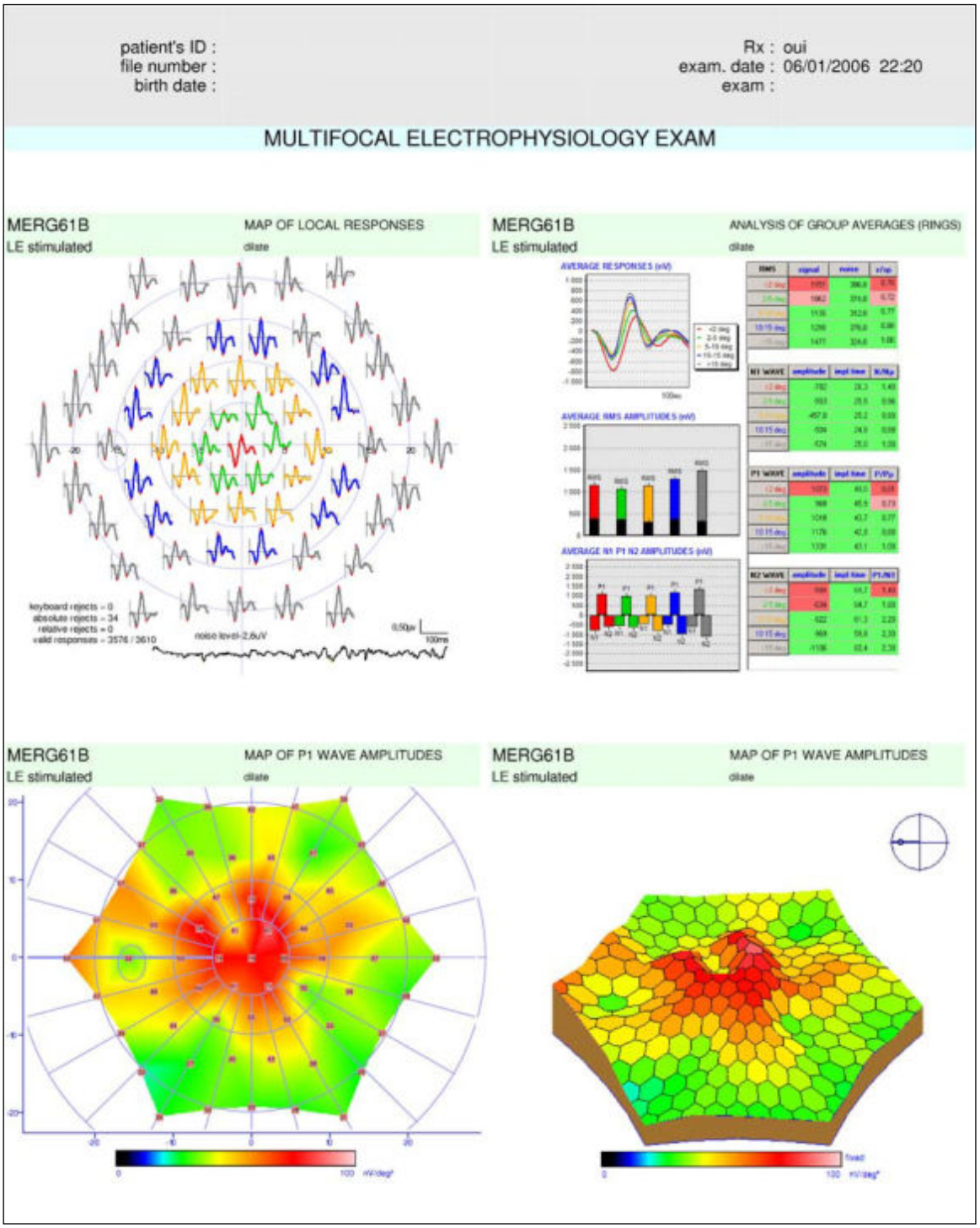


Figure 7. Illustration d'une carte des réponses locales d'ERG mf, analyses par zone, carte 2D, carte 3D chez un patient présentant un œdème maculaire cystoïde. Extrait de (38).

Pour finir l'ERG mf est particulièrement utile dans le suivi des patients bénéficiant d'un traitement de fond par antipaludéens de synthèse (APS) tels que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine. D'ailleurs, c'est dans ce contexte que Schwitzer et al. ont pu mettre en évidence des anomalies du fonctionnement des photorécepteurs de la rétine après consommation aigue de cannabis chez patient atteint de lupus érythémateux systémique et

consommateur régulier de cannabis (40). Il bénéficiait d'un traitement par APS et donc d'un suivi ophtalmologique annuel comprenant différents examens : tests d'acuité visuelle, pression intraoculaire, examen du fond œil, ERG flash et ERG mf. L'indication thérapeutique initiale des APS était le traitement de la crise palustre mais grâce à leurs activités anti-inflammatoire et immunomodulatrice, ils sont également largement utilisés pour traiter de nombreuses autres pathologies, notamment dermatologiques comme le lupus érythémateux systémique ou les porphyries cutanées tardives (41). Ces traitements sont généralement pris au long cours et peuvent entrainer des maculopathies irréversibles pouvant conduire à la perte de la vision centrale. L'ERG mf permet de détecter des anomalies rétiniennes précoces avant même que les symptômes visuels apparaissent. Les principales anomalies retrouvées sur les tracés sont une diminution périfovéale de l'amplitude de l'onde N1,P1 et N2 et un retard des temps de latence de N1 et P1 (figure 8) (37,38).

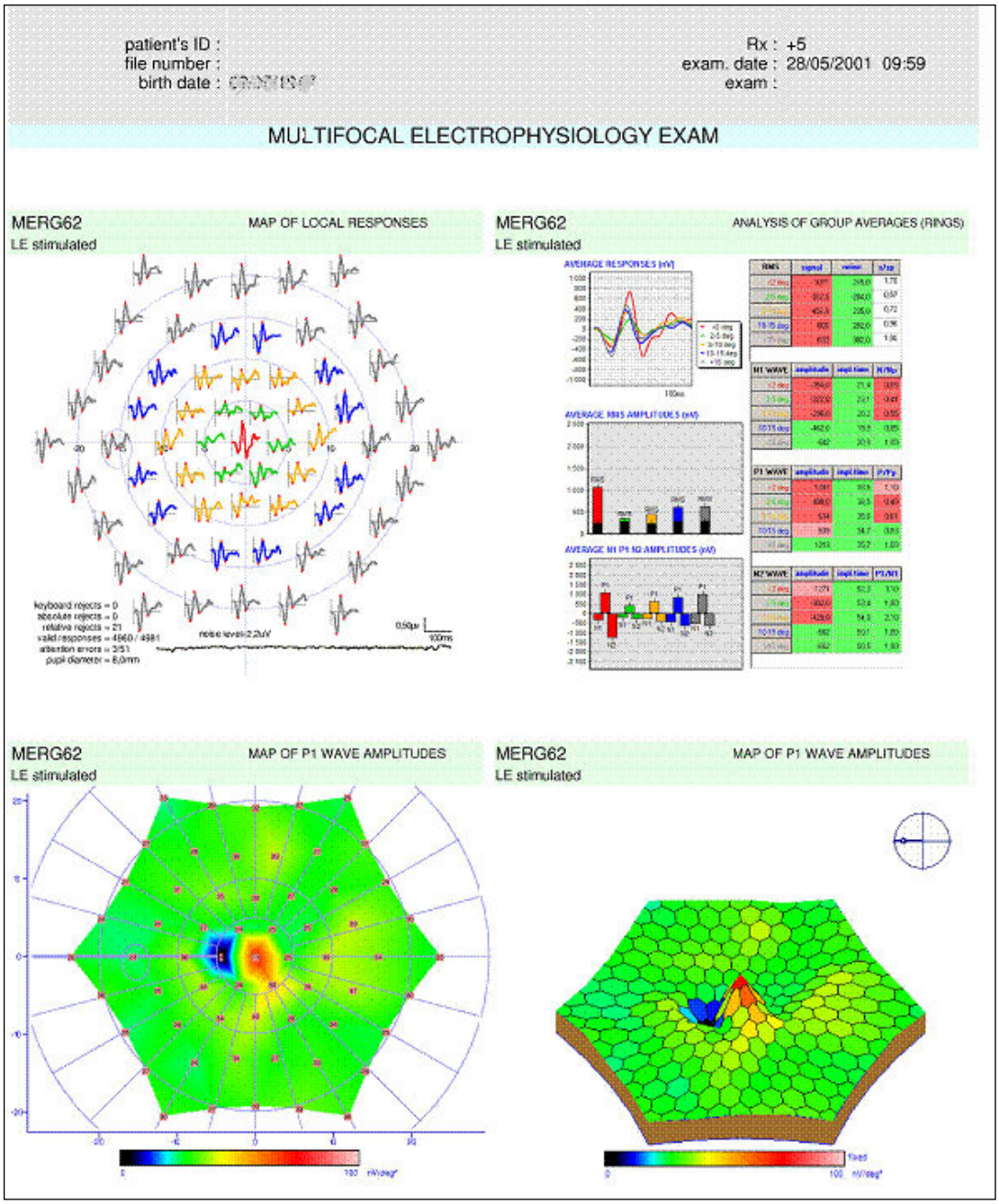


Figure 8. Illustration d'une carte des réponses locales d'ERG mf, analyses par zone, carte 2D, carte 3D chez un patient présentant une rétinopathie liée au Plaquenil®. Extrait de (38).

III. Impact de la consommation régulière de cannabis sur le fonctionnement cellulaire rétinien : prérequis à l'électrorétinogramme multifocal (MLH et DS)

1. Rétine et système endocannabinoïde (MLH)

La rétine représente le meilleur site d'investigation pour aborder le rôle du système endocannabinoïde dans le traitement de l'information visuelle. Le système endocannabinoïde représente l'ensemble des récepteurs et ligands cannabinoïdes, et les enzymes qui synthétisent et dégradent les ligands. Il a une implication fonctionnelle dans plusieurs mécanismes physiologiques et physiopathologiques. De nombreuses études réalisées sur les animaux ont déjà mis en évidence son implication dans le processus synaptique, permettant ainsi la modification de la neurotransmission rétinienne. Tout d'abord, le système endocannabinoïde participe à la régulation de plusieurs canaux ioniques. Par exemple, les agonistes cannabinoïdes induisent une modulation réversible, dose dépendante des canaux ioniques calciques, chloriques et potassiques au niveau des cônes, des bâtonnets, des cellules bipolaires et des cellules ganglionnaires (42–50). Ces canaux interviennent dans le processus de phototransduction et plus précisément dans la dépolarisation et l'hyperpolarisation des photorécepteurs et des cellules bipolaires (22). Par conséquent les agonistes cannabinoïdes ont une action sur la transmission de l'information rétinienne. Les agonistes cannabinoïdes altèrent également les courants post synaptiques des cellules ganglionnaires (51). En agissant sur les courants ioniques et potentiels électriques, le système cannabinoïde peut moduler la libération de plusieurs neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et le glutamate (47,48,51–53). Le glutamate et la dopamine sont les neurotransmetteurs les plus représentés dans la rétine. Le glutamate, principal neurotransmetteur, est impliqué dans la transmission verticale de l'information visuelle et la dopamine a un rôle important dans l'adaptation à la lumière. Une action directe des cannabinoïdes sur l'activité enzymatique rétinienne a aussi été décrite. Le Δ9-tétrahydro-cannabinol (THC) peut inhiber l'activité de la monoamine oxydase au niveau de la rétine. Par conséquent, il modifie la libération de plusieurs neurotransmetteurs, altérant ainsi, la neurotransmission rétinienne (54). Le cannabis est une substance neurotoxique et neuromodulatrice qui agit sur plusieurs voies de signalisation des neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs dans le SNC. Les premiers composants actifs sont le THC et le cannabidiol (CBD). Ils sont des cannabinoïdes exogènes et agissent sur les récepteurs CB1 et CB2. Par exemple lorsqu'un cannabinoïde exogène est présent, comme le THC, il bloque les récepteurs CB1 et empêche la régulation pré synaptique de glutamate par les

endocannabinoïdes. Il y a donc un excès de Ca2+ au niveau post synaptique induisant l'apoptose de la cellule (figure 9).

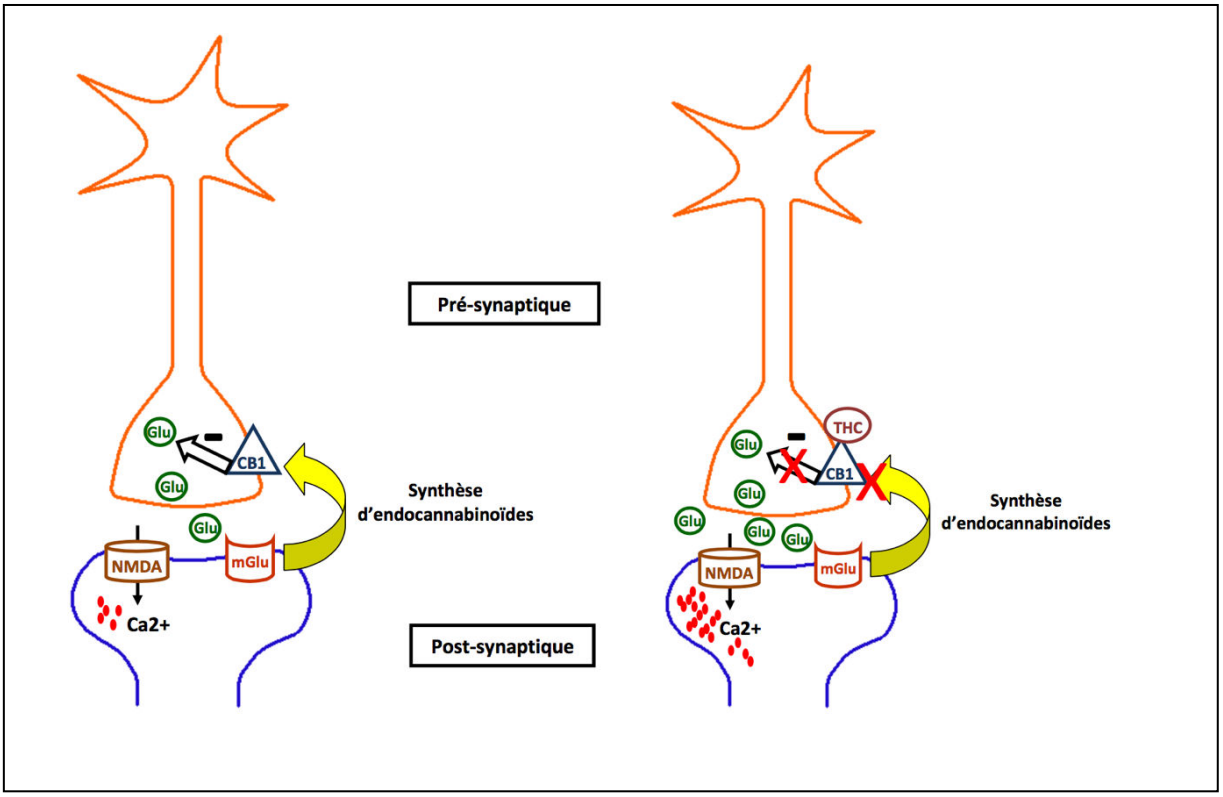


Figure 9. Rôle du système cannabinoïde dans la régulation de la transmission synaptique d'une synapse glutamatergique et perturbations induites par les cannabinoïdes exogènes. Extrait de (55).

2. Résultats antérieurs de l'électrorétinogramme flash et de l'électrorétinogramme pattern (DS)

Si le système endocannabinoide régule la libération de neurotransmetteurs dans les 3 couches cellulaires de la neurorétine alors des dysfonctionnements pourraient être observés chez les consommateurs réguliers de cannabis aux stades précoces et avancés du traitement rétinien de l'information visuelle. Des études précédentes ont cherché à évaluer quels étaient les stades rétiniens modifiés par la consommation régulière de cannabis, préciser le délai de traitement des informations situé dans la rétine pour ensuite évaluer la spécificité et la sensibilité des éventuelles anomalies rétiniennes fonctionnelles (23).

Au deuxième étage rétinien, celui des cellules bipolaires, une étude utilisant l'ERG flash décrivait une augmentation du temps de latence de l'onde b en ambiance photopique. Ce résultat montrait un retard dans la variation progressive du potentiel de membrane dans les cellules bipolaires des cônes d'environ 0,5 à 1 ms (23).

Au troisième étage rétinien, celui des cellules ganglionnaires, une étude utilisant l'ERG pattern décrivait une augmentation du temps de latence de l'onde N95. Ce résultat montrait un retard dans la transmission du potentiel d'action par les cellules ganglionnaires de la rétine d'environ 6 ms (23). L'étage des cellules ganglionnaires est le premier stade fournissant des informations visuelles sous forme de potentiel d'action comme dans le cerveau. C'est le dernier et le plus intégré des processus de traitement de la rétine (56).

Il a donc été constaté un retard dans le traitement rétinien chez les consommateurs réguliers de cannabis, indemnes de symptôme ou de déficit visuel, à deux étapes critiques : au niveau des cellules bipolaires et des cellules ganglionnaires. Les résultats ne montraient pas de changement des amplitudes ce qui signifiait que le nombre total de cellules impliquées dans la réponse visuelle était préservé mais que leurs propriétés fonctionnelles étaient altérées (23). A ce stade des recherches, les auteurs suggéraient que le THC puisse altérer la transmission synaptique dans les cellules rétiniennes et retarder la réponse cellulaire en agissant directement sur les récepteurs cannabinoïdes des cellules bipolaires et ganglionnaires dans le cas de consommation régulière de cannabis (23).

IV. Objectifs et hypothèse (MLH et DS)

Le but de cette étude était d'évaluer les propriétés spatiales du système des cônes rétiniens en utilisant des mesures d'ERG mf chez les fumeurs réguliers de cannabis en comparaison avec les sujets sains. Nous avions formulé l'hypothèse que les altérations rétiniennes observées chez les usagers réguliers de cannabis étaient dues à une répartition spécifique des altérations spatiales de la fonction rétinienne.

PARTIE II. ARTICLE DE RECHERCHE (MLH et DS)

Article soumis à *Schizophrenia Research* le 22 Octobre 2018 et accepté le 14 Janvier 2019.

Schizophrenia Research xxx (2019) xxx-xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com

Spatial localization of retinal anomalies in regular cannabis users: The relevance of the multifocal electroretinogram

Thomas Schwitzer[a, b], Marie-Laure Henrion[a, 1], Daphné Sarre[a, 1], Eliane Albuisson[e, f, g], Karine Angioi-Duprez[d], Anne Giersch[b], Laurence Lalanne[b], Raymund Schwan[a, b, c], Vincent Laprevote[a, b]

[a] *Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France*
[b] *INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France*
[c] *Maison des Addictions, CHRU Nancy, Nancy, France*
[d] *Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France*
[e] *Pôle S²R, PARC, BIOBASE, CHRU Nancy, Vandoeuvre lès Nancy, France*
[f] *Université de Lorraine, Faculté de Médecine, InSciDens, Vandoeuvre lès Nancy, France*
[g] *CNRS, Institut Elie Cartan de Lorraine, UMR 7502, Vandoeuvre-lès-Nancy F-54506,France*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 22 October 2018
Received in revised form 10 January 2019
Accepted 14 January 2019
Available online xxx

Keywords:
Cannabis
Endocannabinoid system
Retina
Retinal information processing
Multifocal electroretinogram
Synaptic transmission

ABSTRACT

Widely used in industrialized countries, cannabis is a neuromodulator substance. The cannabinoid system is present at critical stages of retinal processing. We have recently shown a delay in bipolar and ganglion cell responses in regular cannabis users, as observed using flash (fERG) and pattern (PERG) electroretinogram. Although the results obtained during these tests provide information about global retinal responses, they do not give any indication about the spatial localization of the anomalies that were detected. The latter may be analyzed, however, by means of multifocal electroretinogram (mfERG). We recorded the mfERG responses in 49 regular cannabis users and 21 healthy subjects. The amplitudes and implicit times of the mfERG N1, P1 and N2 waves were recorded. The results showed that in regular cannabis users: in the <2° region, a significant increase in the N2 implicit time ($p=0.037$); in the 2 5° region, a significant increase in the N2 ($p=0.018$) and P1 ($p=0.046$) implicit times; in the 5 10° region, a significant increase in the P1 ($p=0.006$) and N1 ($p=0.034$) implicit times; and in the 10 15° region, a significant increase in the P1 implicit time ($p=0.014$). An isolated decrease in the N1 amplitude in the 2 5° region ($p=0.044$) was also found. This indicates that there is a delay in the transmission of visual information from the central retina to the near periphery in cannabis users suggesting potential alterations in precise and color vision.

© 2019.

1. Introduction

Cannabis use is an increasing public health challenge since it is one of the most psychoactive drugs used worldwide (Degenhardt et al., 2008). Additionally, cannabis is known to be a neuromodulator substance that acts on several neurotransmission pathways such as glutamatergic and dopaminergic pathways (Bossong and Niesink, 2010; Schwitzer et al., 2015; Yazulla, 2008).

Our group recently demonstrated that there is a delay in the transmission of visual information from the retina to the brain in regular cannabis users. This delay was found at two retinal levels: 1 millisecond (ms) for bipolar cells and measured with flash electroretinogram (fERG) b-wave of photopic 3.0 ERG and 6 ms for ganglion cells observed with pattern ERG (PERG) N95 wave (Schwitzer et al., 2017, 2018). In other words, the visual signal leaving the retina to travel to the brain via the optic nerve is delayed by approximatively 6 ms in regular cannabis users. These retinal dysfunctions have been identified as being a potential consequence of cannabis use on retinal neurotransmission, especially glutamatergic retinal transmission, since glutamate is a key neurotransmitter involved in the vertical transmission of retinal information (de Souza et al., 2013).

These findings, as well as demonstrating the impact of cannabis use on retinal function, could also help us understand the effects of cannabis on visual perception. Indeed, several case reports and case series have underlined the effects of cannabis on vision (Lalanne et al., 2017; Schwitzer et al., 2015). For example, cannabis users reported improved vision, blurred vision, flickering black spots, visual distortions, illusions of movement, color vision disturbances, to name a few. These effects are mediated through an action of exocannabinoids such as tetrahydrocannabinol on the endocannabinoid system (Bossong and Niesink, 2010; Schwitzer et al., 2015). To this date, how these effects are exerted is unknown but we suppose that part of them have a retinal origin. However, the findings were extracted from fERG and PERG examinations that provide information about global responses of the retina (Bach et al., 2013; McCulloch et al., 2015). PERG, which shows the largest delay in cannabis users, comes from

Corresponding author at: Psychotherapic Center of Nancy, 1, rue du Docteur Archambault, Laxou F-54 521, France.
Email address: thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr (T. Schwitzer)
[1] Contributed equally to this work.

https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.013
0920-9964/ © 2019.

the macular region. In order to assess whether the delay observed is from the photoreceptors or bipolar cells, we recorded mfERG in the sample of regular cannabis users from our previous study.

The mfERG records the response of the central retina (Hood, 2000). The stimulus is composed of multiple hexagons gradually increasing in size from the center to the periphery of the screen (Holder et al., 2010). Each hexagon is illuminated pseudo-randomly by a flash stimulation and elicits a local response in the retinal cone system. The mfERG recordings make it possible to evaluate multiple local responses derived from each hexagon. Three main waves are regularly described: N1, P1, and N2. N1 represents the first electronegative component followed by an electropositive wave P1, itself followed by an electronegative component N2. Both the amplitudes and implicit times of each wave were evaluated (Hood et al., 2012) (Fig. 1). N1 for the most part originates from the hyperpolarization of the OFF bipolar cells and P1 for the most part originates from the depolarization of the ON bipolar cells. It is likely that N1 partially shares origin with the fERG a-wave recorded in photopic condition, and the P1 and N2 waves with the fERG b-wave recorded in photopic condition (Holder et al., 2010).

The aim of this study was to evaluate the spatial properties of the retinal cone system by means of mfERG measurements in regular cannabis users compared with controls. Our hypothesis was that retinal dysfunctions previously observed with PERG in regular cannabis users were caused by a specific spatial distribution of alterations of the retinal function.

2. Material and methods

2.1. Population and ethics statement

Among the 53 regular cannabis users and the 29 healthy drug naive controls recruited in the previous study (Schwitzer et al., 2018),

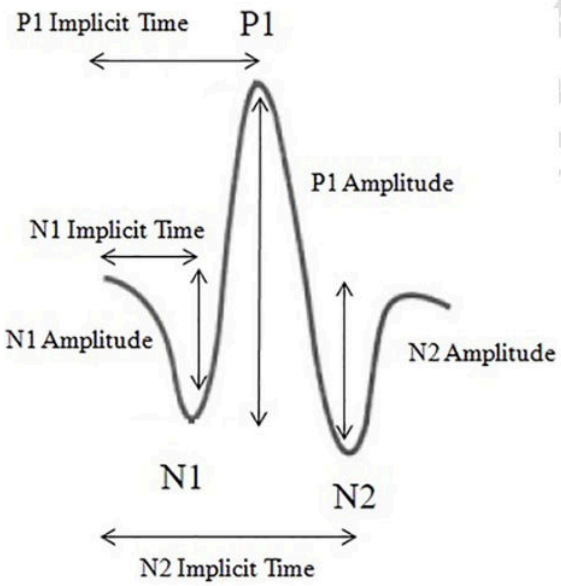


Fig. 1. Typical multifocal ERG (mfERG) wave with the three main components: N1, P1 and N2. Amplitude (uV) and implicit time (ms) are derived from these waves.

respectively 4 and 8 were excluded from each group (cannabis users and controls) because data were not recorded or not interpretable. Thus, 49 regular cannabis users and 21 matched healthy drug naive controls who were part of this previous study were recruited for this study. Modalities of recruitment, inclusion criteria, clinical and biological assessments of each group cannabis users and controls have been previously described in Schwitzer et al. (2018). Briefly, volunteers underwent a full psychiatric evaluation. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) was used to assess current and past history of psychiatric diseases and substance use. All participants had no DSM-IV diagnosis of Axis I disorders evaluated by MINI. Participants signed consent forms detailing all aspects of the research. All participants received payment of 100. 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.

2.2. Experimental protocol

mfERG was performed in accordance with International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) standards (Hood et al., 2012). Stimulation, recording and analysis were performed with the MonPackONE system (Metrovision, France). Using Dawson-Trick-Litzkow (DTL) electrodes placed at the bottom of the conjunctival sac, we recorded electrical signals by monocular stimulations for each eye, on dilated pupils (Tropicamide 0.5%). Pupil's size was systematically noted before and after recordings and remained constant during the whole testing period. Ground and reference electrodes were fixed to the forehead and external canthi.

The stimulus matrix consisted of an array of 61 scaled hexagonal elements corresponding to the central 20°. These were modulated between white and black according to a pseudorandom sequence. The luminance of the stimulation was 100 candela/m^2 (cd/m^2). The stimulus screen was surrounded by a uniformly illuminated background cover with the luminance set at 30 cd/m^2, managed by the MonPackOne system, to eliminate the rod response. The stimuli frequency was set at 75 Hz. Participants were positioned 30 cm from the screen. All of the subjects were fully corrected optically for the viewing distance and asked to fixate the central red target. Any segments associated with blinks or eye movements were rejected. At least 5000 responses were recorded for each eye of each participant with a level of noise maintained under 5 kiloohm (k) to achieve the best signal-to-noise ratio. A control video given by the computer allows one to track the fixation of the participants during the recordings online by giving the position of the eyes. In the case of abnormal fixations, responses were rejected.

MfERG data was analyzed with Monitor Ophthalmic (Metrovision, France). Analysis was performed with the experimenter blind to the status of the subject being recorded (cannabis users or control). MfERG responses were averaged over five retinal regions: <2°, 2 5°, 5 10°, 10 15°, and >15°. Three main components are usually described on a typical mfERG trace: a first negative wave called N1, followed by an electropositive component P1, and then a second negative wave N2. The origin of each wave is described in the introduction. A trace of a multifocal ERG (mfERG) recording (A) and a 3-D map of mfERG showing the central foveal response (B) for the right eye of a cannabis user is represented in Fig. 2.

Two main parameters are derived from N1, P1 and N2, known by convention as the amplitude measured in microvolts (uV) and the implicit time measured in ms. The amplitude of N1 was measured from the baseline to the trough of N1. The amplitude of P1 and N2 are the

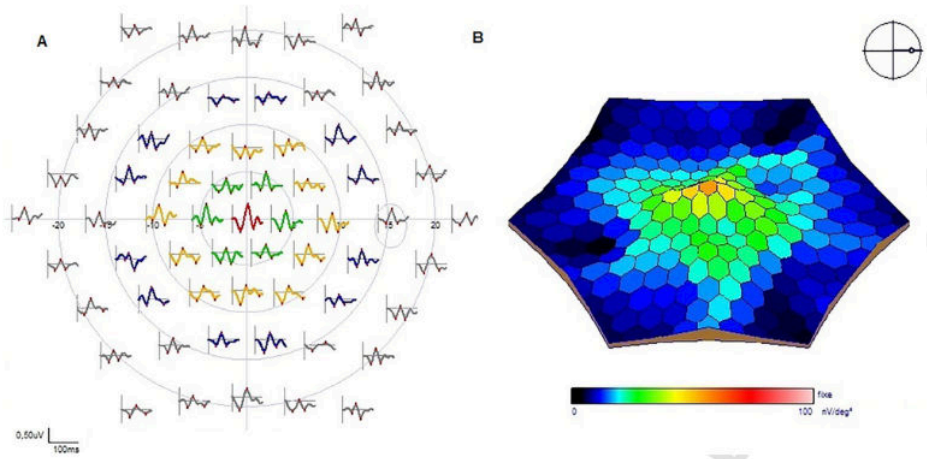


Fig. 2. Multifocal ERG (mfERG) recording (A) and 3-D map of mfERG showing the central foveal response (B) for the right eye of a cannabis user.

trough-to-peak amplitude, measured respectively from the trough of N1 to the peak of P1, and from the peak of P1 to the trough of N2. Implicit time denotes the time taken to reach the maximum N1, P1 and N2 amplitudes. Responses were recorded from each eye. Analysis was done after averaging over both eyes.

2.3. Statistical analysis

Depending on the non-parametric distribution of several variables included in the analyses, a Mann-Whitney *U* test, Chi-square test and Spearman rank correlation coefficient were used when appropriate to analyze comparison or relation within the two cannabis user/control groups. Categorical variables were represented as number and quantitative variables were represented as median and interquartile range (IQR) since the median and IQR are less sensitive to extreme values and less dependent of the distribution of values. We used a level of significance with alpha <0.05. Statistical analyses were performed using IBM-SPSS Statistics 22.0 (IBM corps.).

3. Results

3.1. Demographic and substance use characteristics

Table 1 summarizes the demographic and substance use characteristics of the cannabis users and controls. We noted no relevant difference between groups in terms of age (p=0.612), gender (p=0.951) or average alcohol consumption/week (p=0.055). Differences were observed, however, between groups in terms of years of education (p=0.006; lower in cannabis users) and AUDIT score (higher in cannabis users; p=0.004). 43 in 49 cannabis users were also tobacco smokers. All the controls were non-smokers. Based on the Fagerström test, 24 in 49 cannabis users were not dependent on tobacco; 11 in 49 were slightly dependent; 8 in 49 were mildly dependent; and none of the cannabis users was highly dependent.

3.2. Multifocal electroretinogram (mfERG) parameters

The data for the mfERG measurements of participants cannabis users and controls are described in Table 2.

Table 1
Demographic and substance use characteristics of the participants.

	Cannabis users (n=49)	Controls (n=21)	p-Value
Gender (male/female)[a,d]	37/12	16/5	p=0,951
Age (years)[b,c]	23 [21–30]	24 [23 26]	p=0,612
Education (years)[b,c]	13 [11 14]	15 [14 16]	p=0,006
Average number of alcohol uses/week (in French standard unit)[b,c]	3 [1 7]	1 [0 3,5]	p=0,055
Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) scores[b,c]	6 [3 9]	2 [1 5]	p=0,004
Fagerström Test scores (n=43)[b]	1 [0 4]		
Average number of cigarettes/day[b]	5 [2–10]		
Average number of pack-year[b]	2 [1 5]		
Age of first cannabis use[b]	16 [15 17]		
Total years of cannabis use[b]	7 [5 14]		
Average number of joints/week[b]	20 [14 30]		
Cannabis Abuse Screening Test (CAST) scores[b]	4 [3 5]		
Average number of grams of cannabis/week[b]	4,2 [3–10]		

Educational level (years) is evaluated by the number of years of study after the first class of primary school.
AUDIT score was performed to assess use, abuse and dependence with respect to alcohol.
Fagerström test was performed to assess use, abuse and dependence with respect to tobacco.
Cannabis Abuse Screening Test (CAST) was performed to assess use, abuse and dependence with respect to cannabis.

[a] Categorical variable represented as number.
[b] Quantitative variable represented as median and interquartile range.
[c] Mann-Whitney *U* test.
[d] Chi-Square test.

In ring 1 (<2°), the median and IQR of the N2 implicit time was 71.90 ms [70.30: 73.35] in cannabis users versus 70.50 ms [69.20: 72.20] in controls. This difference was significant between groups (p=0.037) (Fig. 3A).

In ring 2 (2 5°), the median and IQR of P1 implicit time was 46.15 ms [45.00: 46.95] in cannabis users versus 45.60 ms [43.90: 46.25] in controls. This difference was significant between groups (p=0.046) (Fig. 3B). The median and IQR of N2 implicit time was

UNCORRECTED PROOF

Table 2
Data of multifocal electroretinogram (mfERG) in cannabis users versus controls.

		Cannabis (n=49)	Controls (n=21)	p-Value
<2° *(ring 1)*	N2 Implicit Time (ms)[a,b]	71,90 [70,30:73,35]	70,50 [69,20:72,20]	0,037
2 5° *(ring 2)*	N1 Amplitude (V)[a,b]	−232,50 [−264,00:−183,00]	−248,00 [−318,50:−210,50]	0,044
	P1 Implicit Time (ms)[a,b]	46,15 [45,00:46,95]	45,60 [43,90:46,25]	0,046
	N2 Implicit Time (ms)[a,b]	66,55 [64,30:70,80]	64,85 [62,90:65,70]	0,018
5 10° *(ring 3)*	N1 Implicit Time (ms)[a,b]	24,90 [24,40:26,05]	24,40 [23,70:24,95]	0,034
	P1 Implicit Time (ms)[a,b]	43,75 [43,00:44,55]	42,65 [41,90:43,45]	0,006
10 15° *(ring 4)*	P1 Implicit Time (ms)[a,b]	42,85 [42,20:43,70]	42,25 [41,65:42,65]	0,014

Data are presented as median and interquartile range.

[a] Quantitative variable represented as median and interquartile range.

[b] Mann-Whitney *U* test.

66.65 ms [64.30: 70.80] in cannabis users versus 64.84 ms [62.90: 65.70] in controls. This difference was significant between groups (p=0.018) (Fig. 3C). The median and IQR of N1 amplitude was −232.50 uV [−264.00: −183.00] in cannabis users versus −248.00 uV [−318.50: −210.50] in controls. This difference was significant between groups (p=0.044).

In ring 3 (5 10°), the median and IQR of N1 implicit time was 24.90 ms [24.40: 26.05] in cannabis users versus 24.40 ms [23.70: 24.95] in controls. This difference was significant between groups (p=0.034) (Fig. 3D). The median and IQR of P1 implicit time was 43.75 ms [43.00: 44.55] in cannabis users versus 42.65 ms [41.90: 43.45] in controls. This difference was significant between groups (p=0.006) (Fig. 3E).

In ring 4 (10 15°), the median and IQR of P1 implicit time was 42.85 ms [42.20: 43.70] in cannabis users versus 42.25 ms [41.65: 42.65] in controls. This difference was significant between groups (p=0.014) (Fig. 3F).

In ring 5 (>15°), no effect was significant.

3.3. Correlations

Among the 49 regular cannabis users, there was no significant correlation (Spearman Rank correlation) between the implicit time of N1, P1, N2 and alcohol use parameters (average alcohol consumption/week and AUDIT score). There were significant correlations (Spearman rank correlation) between N1 amplitude (2 5°) and the average of alcohol consumption/week (p=0.02) and AUDIT score (p=0.018). There were significant correlations between the number of cigarettes per day and N1 (5 10°) implicit time (p=0.05), P1 (10 15°) implicit time (p=0.036), and N2 (<2°) implicit time (p=0.01). No correlation was found between mfERG responses and cannabis use.

4. Discussion

The results show that for the regular cannabis users there was a significant increase in implicit times (+1 to 2 ms) for N2 (<2°), N2 and P1 (2 5°), P1 and N1 (5 10°) and P1 (10 15°). An isolated decrease in the amplitude of N1 (2 5°) was also found. We observed that implicit time was altered in all retinal areas from <2° to 10 15° with a major effect found in the central retina. This indicates that there is a delay in the transmission of the signal by the cones system, mainly by the ON and OFF bipolar cells, in retinal areas from the central retina the macula and macular region to the near periphery in regular cannabis users compared to the healthy group.

We have shown here, in relation to the previous results, that the central retina and its near periphery are preferentially impacted by the regular use of cannabis. This can be explained by the fact that the cones system is detected with a high cellular density in this area (Hoon et al., 2014b), which explains why the majority of anomalies are observed there. This retinal area is crucial since it is used for sharp, precise and detailed vision. Thus, these anomalies could underlie potential alterations in precise, detailed and color vision in regular cannabis users, which may be supported by animal studies. In cones, endocannabinoids are largely detected in mammal and non-mammal species and play a crucial role in regulating light responses (Schwitzer et al., 2016; Yazulla, 2008). In goldfish, cones are endowed with a functional cannabinoid system including receptors, ligands, and enzymes (Yazulla, 2008). Using whole-cell patch-clamp recordings from cones in the goldfish retina, Struik et al., showed that cannabinoid agonists, through an action on cannabinoid receptors CB1, speed up the dynamic of the phototransduction deactivation cascade, resulting in an enhanced photosensitivity (Struik et al., 2006). In goldfish retinal cones, CB1 agonists -especially an endocannabinoid ligand named 2-arachidonoyl glycerol-, participate to modulate cone membrane currents by acting on CB1 receptors, in interaction with dopaminergic D2 agonists (Fan and Yazulla, 2003, 2004, 2005, 2007). These results were confirmed by electrophysiological measurements such as ERG. In mice lacking CB2 receptors, b-wave amplitudes recorded under photopic conditions necessitated more light adaptation time to reach stable values (Cecyre et al., 2013). Anomalies in this area have been detected in other neuropsychiatric disorders. In Parkinson's disease, for example, which is associated with a dopamine deficiency, a pathological elongation of P1 implicit times, mainly in the foveal and para-foveal areas, has been observed using mfERG in patients who did not yet have any visual symptoms (Moschos et al., 2011). Similar results were found here following regular cannabis use also leading to a dopamine deficiency. Interestingly, in Parkinson's disease, the decrease in N95 amplitude of the PERG has been correlated with a reduced quality of life as observed with a lower score of the Schwab and England Activities of Daily Living Scale (SE-ADL) (Garcia-Martin et al., 2014). These findings are of potential interest because a reduction in the quality of life has been observed among regular cannabis users (Aspis et al., 2015). It would be useful to see whether mfERG parameters can predict quality of life in cannabis users.

Our results back up and build on the results obtained using fERG and PERG that found a delay in the responses of bipolar (~1 ms) and ganglion cells (~6 ms) in regular cannabis smokers compared to healthy subjects (Schwitzer et al., 2017, 2018). However, considering the relative small delays observed with fERG and mfERG, the large delay observed with the PERG cannot originate exclusively from photoreceptor or bipolar cells but rather from the ganglions cells themselves. These results support the hypothesis that regular

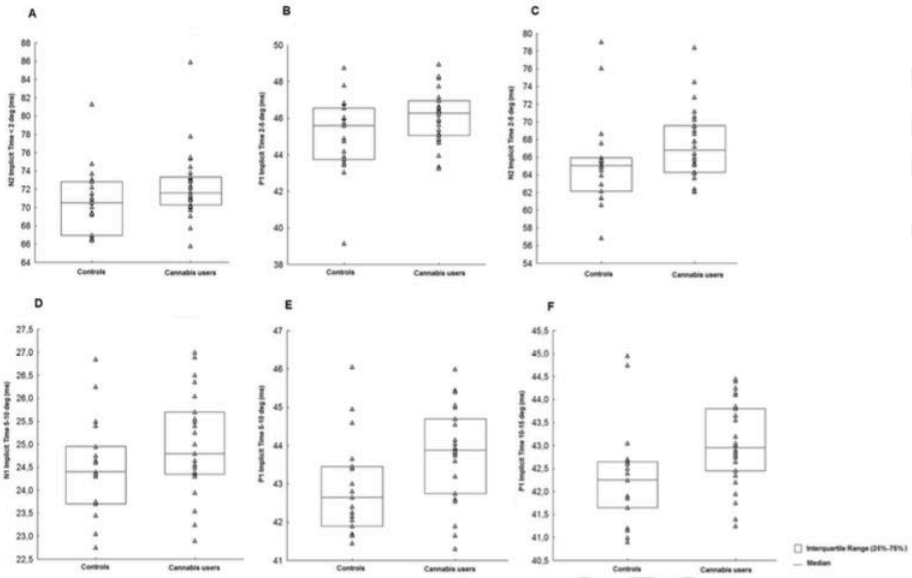


Fig. 3. A. Box plot of multifocal electroretinogram (mfERG) N2 implicit time (ms) in ring 1 (<2°), for cannabis users (n=49) and controls (n=21) with medians. Cannabis users showed increased implicit time and the difference between the groups is significant (p=0.037). B. Box plot of multifocal electroretinogram (mfERG) P1 implicit time (ms) in ring 2 (2 5°), for cannabis users (n=49) and controls (n=21) with medians. Cannabis users showed increased implicit time and the difference between the groups is significant (p=0.046). **C.** Box plot of multifocal electroretinogram (mfERG) N2 implicit time (ms) in ring 2 (2 5°), for cannabis users (n=49) and controls (n=21) with medians. Cannabis users showed increased implicit time and the difference between the groups is significant (p=0.018). D. Box plot of multifocal electroretinogram (mfERG) N1 implicit time (ms) in ring 3 (5 10°), for cannabis users (n=49) and controls (n=21) with medians. Cannabis users showed increased implicit time and the difference between the groups is significant (p=0.034). E. Box plot of multifocal electroretinogram (mfERG) P1 implicit time (ms) in ring 3 (5 10°), for cannabis users (n=49) and controls (n=21) with medians. Cannabis users showed increased implicit time and the difference between the groups is significant (p=0.006). F. Box plot of multifocal electroretinogram (mfERG) P1 implicit time (ms) in ring 4 (10 15°), for cannabis users (n=49) and controls (n=21) with medians. Cannabis users showed increased implicit time and the difference between the groups is significant (p=0.014).

cannabis use may alter the functional properties of retinal cells in responding to various light stimulations by altering retinal neurotransmission (Schwitzer et al., 2015, 2016; Yazulla, 2008). This hypothesis is reinforced by the fact that cannabinoid receptors are present in the retina, especially in the cones system the cones and their bipolar cells. This system is involved in the retina in regulating the synaptic release of neurotransmitters by different types of mechanisms. Cannabinoid agonists, for example, induce in animals a dose-dependent and reversible modulation of potassium, calcium and chloride currents in bipolar cells and cones (Schwitzer et al., 2015, 2016; Yazulla, 2008). As a result of these actions, the cannabinoid system can modulate the release of several neurotransmitters such as dopamine and glutamate (Middleton and Protti, 2011; Opere et al., 2006; Schlicker et al., 1996; Straiker and Sullivan, 2003; Weber and Schlicker, 2001), two neurotransmitters involved in the effects of cannabis on the central nervous system. Similarly, THC in the retina may inhibit the activity of the enzymes regulating neurotransmitter rates such as monoamine oxidase, thereby altering the level of the monoamines (Gawienowski et al., 1982). Accordingly, by modifying the synaptic release of dopamine and glutamate in the retina, the THC contained in cannabis joints might alter the depolarization and hyperpolarization of the ON and OFF bipolar cells, resulting in delays in their responses and in the transmission of the signal. Interestingly, these regulatory mechanisms modulations of ionic currents and neurotransmission release play a critical role in physiological processes in the retina such as phototransduction. As a consequence, we assume a role of exocannabinoids in the disruption of visual processing already when light penetrates in the eye, during phototransduction. Then, we suppose that these alterations at the first stages of visual processing occurring in the retina may have critical consequences in last and more integrated stages of visual processing.

There is a major difficulty in studying the effects of cannabis on the central nervous system: namely, the co-occurrence of other substances such as tobacco and alcohol (Meier et al., 2012). Since tobacco is frequently used in combination with cannabis in joints (Agrawal et al., 2012), it is difficult to distinguish the specific effects of each substance on retinal function except with a tobacco-only control group. The effect of regular tobacco use on retinal function has been seldom studied to date. A recent investigation evaluated the effects of active smoking on the retina using mfERG compared to a passive-smoking population (El-Shazly et al., 2017). The results showed that, among active smokers, there was a significant decrease in the P1 amplitude (<2°), an increase in P1 implicit times (<2°) and lower amplitude ratios. However, the comparison was not undertaken with a group of healthy subjects. Nevertheless, these results differ from those we observed among regular cannabis users (an increase in implicit times for N2 (<2°), N2 and P1 (2 5°), P1 and N1 (5 10°) and P1 (10 15°) and an isolated decrease in the amplitude of N1 (2 5°)). Alcohol is another psychoactive substance that is frequently consumed with cannabis among users (Degenhardt et al., 2008). Our two groups of participants cannabis users and controls showed a significant difference between the two populations for the AUDIT score but no significant difference in the number of units of alcohol consumed per week. As the number of units per week seems more clinically relevant for reflecting the toxicity of the alcohol and the AUDIT score for measuring at-risk use, we considered that alcohol

use was non-significant in this analysis. Cannabis had an effect on implicit times, whereas alcohol appears to affect the amplitude of the N1. An increase in the magnitude of the retinal background noise was observed in users with co-occurrent consumption of cannabis and alcohol (Lucas et al., 2018). This supports the fact that alcohol use seems to be associated with modulation of wave's amplitude. It should be noted that we used DTL electrodes, with which the amplitudes can be reduced by 30 to 50% compared to those measured with scleral shells (Donald C Hood et al., 2012). This might also have contributed to the isolated decrease in the N1 amplitude (2 5°). Nevertheless, DTL electrodes are more tolerable and bearable than scleral shells for patients with psychiatric and addictive disorders since they are less invasive. DTL electrodes also help to prevent the eye anesthesia that could affect the quality of the signals collected.

Future studies should compare these results with those obtained among tobacco and/or alcohol users in order to clarify the effect each substance has on retinal function. Future research should also be combined with molecular studies to validate or invalidate the hypotheses of neurotransmission anomalies formulated here. Since the retina is an integral part of the SNC equipped with a complex neurotransmission system, these studies may improve our knowledge about synaptic modulations in the brain as a result of regular cannabis use.

Conflict of interest

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.

Contributors

All the authors concurred with the submission and have approved the final manuscript.

Role of funding source

This study was supported by a French National Research Agency (ANR) Grant (ANR-12-SAMA-0016-01) and by the French Mission Interministérielle de Lutte Contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA). ANR and MILDECA 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.

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, INSERM U1114, Université Strasbourg; 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.

References

Bach, M., Brigell, M.G., Hawlina, M., Holder, G.E., Johnson, M.A., McCulloch, D.L., Meigen, T., Viswanathan, S., 2013. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. Doc. Ophthalmol. 126, 1–7. https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y.

Bossong, M.G., Niesink, R.J.M., 2010. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. Prog. Neurobiol. 92, 370–385. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.010.

Cecyre, B., Zabouri, N., Huppe-Gourgues, F., Bouchard, J.-F., Casanova, C., 2013. Roles of cannabinoid receptors type 1 and 2 on the retinal function of adult mice. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 54, 8079–8090. https://doi.org/10.1167/iovs.13-12514.

Degenhardt, L., Chiu, W.-T., Sampson, N., Kessler, R.C., Anthony, J.C., Angermeyer, M., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., Gureje, O., Huang, Y., Karam, A., Kostyuchenko, S., Lepine, J.P., Mora, M.E.M., Neumark, Y., Ormel, J.H., Pinto-Meza, A., Posada-Villa, J., Stein, D.J., Takeshima, T., Wells, J.E., 2008. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO world mental health surveys. PLoS Med. 5, e141. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050141.

Fan, S.-F., Yazulla, S., 2003. Biphasic modulation of voltage-dependent currents of retinal cones by cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55212-2. Vis. Neurosci. 20, 177–188.

Fan, S.-F., Yazulla, S., 2004. Inhibitory interaction of cannabinoid CB1 receptor and dopamine D2 receptor agonists on voltage-gated currents of goldfish cones. Vis. Neurosci. 21, 69–77.

Fan, S.-F., Yazulla, S., 2005. Reciprocal inhibition of voltage-gated potassium currents (I K(V)) by activation of cannabinoid CB1 and dopamine D1 receptors in ON bipolar cells of goldfish retina. Vis. Neurosci. 22, 55–63. https://doi.org/10.1017/S0952523805221089.

Fan, S.-F., Yazulla, S., 2007. Retrograde endocannabinoid inhibition of goldfish retinal cones is mediated by 2-arachidonoyl glycerol. Vis. Neurosci. 24, 257–267. https://doi.org/10.1017/S095252380707006X.

Garcia-Martin, E., Rodriguez-Mena, D., Satue, M., Almarcegui, C., Dolz, I., Alarcia, R., Seral, M., Polo, V., Larrosa, J.M., Pablo, L.E., 2014. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 55, 696–705. https://doi.org/10.1167/iovs.13-13062.

Holder, G.E., Celesia, G.G., Miyake, Y., Tobimatsu, S., Weleber, R.G., International Federation of Clinical Neurophysiology, 2010. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. Clin. Neurophysiol. 121, 1393–1409. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.010.

Hood, D.C., 2000. Assessing retinal function with the multifocal technique. Prog. Retin. Eye Res. 19, 607–646.

Hood, D.C., Bach, M., Brigell, M., Keating, D., Kondo, M., Lyons, J.S., Marmor, M.F., McCulloch, D.L., Palmowski-Wolfe, A.M., International Society For Clinical Electrophysiology of Vision, 2012. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). Doc. Ophthalmol. 124, 1–13. https://doi.org/10.1007/s10633-011-9296-8.

Lalanne, L., Ferrand-Devouge, E., Kirchherr, S., Rauch, L., Koning, E., Speeg, C., Laprevote, V., Giersch, A., 2017. Impaired contrast sensitivity at low spatial frequency in cannabis users with early onset. Eur. Neuropsychopharmacol. 27, 1289–1297. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.09.006.

Lucas, A., Thirion, A., Schwan, R., Krieg, J., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., Schwitzer, T., 2018. Association between increased retinal background noise and co-occurrent regular cannabis and alcohol use. Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 89, 335–340. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.002.

McCulloch, D.L., Marmor, M.F., Brigell, M.G., Hamilton, R., Holder, G.E., Tzekov, R., Bach, M., 2015. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). Doc. Ophthalmol. 130, 1–12. https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7.

Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Ingster-Moati, I., Lalanne, L., Giersch, A., Laprevote, V., 2015. The cannabinoid system and visual processing: a review on experimental findings and clinical presumptions. Eur. Neuropsychopharmacol. 25, 100–112. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.002.

Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Laprevote, V., 2016. The endocannabinoid system in the retina: from physiology to practical and therapeutic applications. Neural Plast. 2016, 1–10. https://doi.org/10.1155/2016/2916732.

Schwitzer, T., Schwan, R., Albuisson, E., Giersch, A., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., 2017. Association between regular cannabis use and ganglion cell dysfunction. JAMA Ophthalmol. 135, 54–60. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4761.

Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Lalanne, L., Albuisson, E., Laprevote, V., 2018. Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: the retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. J. Psychiatr. Res. 103, 75–82. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.04.021.

de Souza, C.F., Acosta, M.L., Polkinghorne, P.J., McGhee, C.N.J., Kalloniatis, M., 2013. Amino acid immunoreactivity in normal human retina and after brachytherapy. Clin. Exp. Optom. 96, 504–507. https://doi.org/10.1111/cxo.12011.

CORRECTED PROOF

Struik, M.L., Yazulla, S., Kamermans, M., 2006. Cannabinoid agonist WIN 55212-2 speeds up the cone response to light offset in goldfish retina. Vis. Neurosci. 23, 285–293. https://doi.org/10.1017/S0952523806232127.

Yazulla, S., 2008. Endocannabinoids in the retina: from marijuana to neuroprotection. Prog. Retin. Eye Res. 27, 501–526. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.07.002.

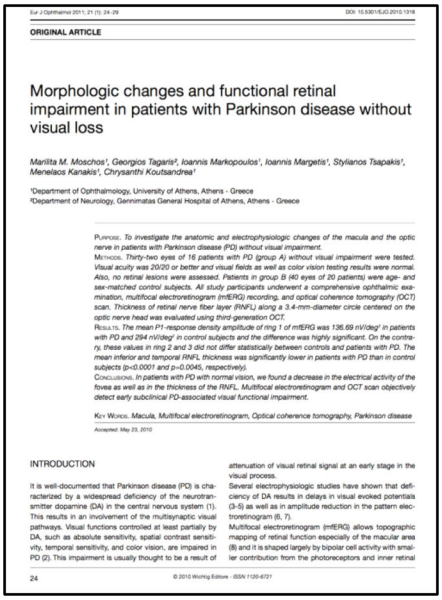
UNCORRECTED PROOF

PARTIE III. DISCUSSION

I. Electrorétinogramme multifocal et troubles neuropsychiatriques : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et anorexie (DS)

L'ERG mf est utilisé pour étudier les troubles neuropsychiatriques. Le but des travaux de recherche est de mesurer l'activité électrique de la macula dans une population de patients sans anomalie de la vision mais atteints d'un trouble connu pour entrainer des symptômes visuels.

La maladie de Parkinson est caractérisée par un trouble moteur d'évolution progressive associé à la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans le cerveau. Il existe aussi une atteinte des fonctions visuelles (53) qui sont normalement contrôlées au moins partiellement par la dopamine telles que la sensibilité au contraste, la perception des couleurs, le traitement spatial (54). Dans la maladie de Parkinson il y a aussi une réduction de la dopamine présente dans la rétine, particulièrement dans les cellules amacrines (55). Les études utilisant l'ERG mf ont apporté la preuve d'une modification pathologique de l'activité électrique fovéale chez les patients (53–55). Moschos et al. (figure 10) et Kaur et al. ont montré une diminution de l'amplitude de l'onde P1 dans l'anneau 1 (54,55). Unlu et al. (figure 11) ont montré la diminution de l'amplitude des trois ondes P1, N1, et N2 dans tous les anneaux et l'augmentation du temps de latence de toutes les ondes de l'ERG mf de la région parafovéale à la périphérie moyenne (54). Palmowski et al. affirment que l'absence de dopamine chez les patients présentant des signes légers à modérés de maladie de Parkinson a peu d'influence sur l'ERG mf (56). Néanmoins il est envisageable que les anomalies observées puissent être liées à la dégénérescence structurelle de la rétine et l'altération des circuits de neurotransmission dopaminergique dans la zone fovéale plutôt qu'à l'instabilité de fixation fovéale des patients parkinsoniens (55).



Eur J Ophthalmol 2011; 21 (1): 24-29 DOI: 10.5301/EJO.2010.1318

ORIGINAL ARTICLE

Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss

Marilita M. Moschos[1], Georgios Tagaris[2], Ioannis Markopoulos[1], Ioannis Margetis[1], Stylianos Tsapakis[1], Menelaos Kanakis[1], Chrysanthi Koutsandreas[1]

[1]Department of Ophthalmology, University of Athens, Athens - Greece
[2]Department of Neurology, Gennimatas General Hospital of Athens, Athens - Greece

Purpose. To investigate the anatomic and electrophysiologic changes of the macula and the optic nerve in patients with Parkinson disease (PD) without visual impairment.
Methods. Thirty-two eyes of 16 patients with PD (group A) without visual impairment were tested. Visual acuity was 20/20 or better and visual fields as well as color vision testing results were normal. Also, no retinal lesions were assessed. Patients in group B (40 eyes of 20 patients) were age- and sex-matched control subjects. All study participants underwent a comprehensive ophthalmic examination, multifocal electroretinogram (mfERG) recording, and optical coherence tomography (OCT) scan. Thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL) along a 3.4-mm-diameter circle centered on the optic nerve head was evaluated using third-generation OCT.
Results. The mean P1-response density amplitude of ring 1 of mfERG was 136.69 nV/deg² in patients with PD and 294 nV/deg² in control subjects and the difference was highly significant. On the contrary, these values in ring 2 and 3 did not differ statistically between controls and patients with PD. The mean inferior and temporal RNFL thickness was significantly lower in patients with PD than in control subjects ($p<0.0001$ and $p=0.0045$, respectively).
Conclusions. In patients with PD with normal vision, we found a decrease in the electrical activity of the fovea as well as in the thickness of the RNFL. Multifocal electroretinogram and OCT scan objectively detect early subclinical PD-associated visual functional impairment.

Key Words. Macula, Multifocal electroretinogram, Optical coherence tomography, Parkinson disease

Accepted: May 23, 2010

INTRODUCTION

It is well-documented that Parkinson disease (PD) is characterized by a widespread deficiency of the neurotransmitter dopamine (DA) in the central nervous system (1). This results in an involvement of the multisynaptic visual pathways. Visual functions controlled at least partially by DA, such as absolute sensitivity, spatial contrast sensitivity, temporal sensitivity, and color vision, are impaired in PD (2). This impairment is usually thought to be a result of attenuation of visual retinal signal at an early stage in the visual process.
Several electrophysiologic studies have shown that deficiency of DA results in delays in visual evoked potentials (3-5) as well as in amplitude reduction in the pattern electroretinogram (6, 7).
Multifocal electroretinogram (mfERG) allows topographic mapping of retinal function especially of the macular area (8) and it is shaped largely by bipolar cell activity with smaller contribution from the photoreceptors and inner retinal

24 © 2010 Wichtig Editore - ISSN 1120-6721

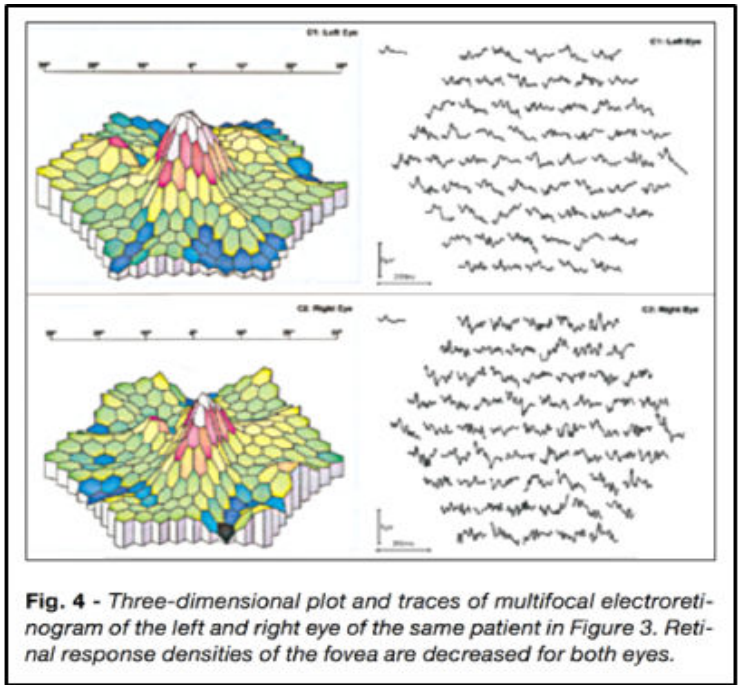
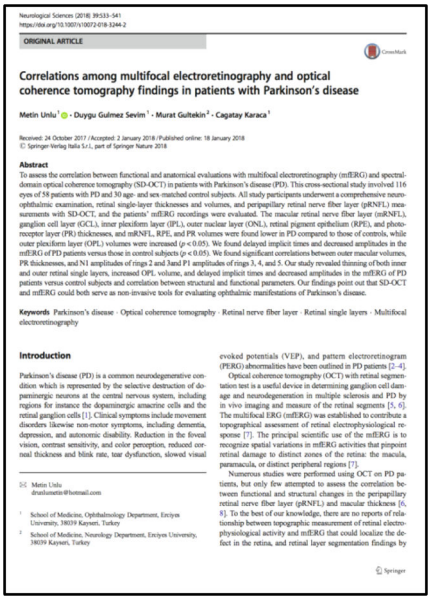


Fig. 4 - *Three-dimensional plot and traces of multifocal electroretinogram of the left and right eye of the same patient in Figure 3. Retinal response densities of the fovea are decreased for both eyes.*

Figure 10. Anomalie de l'activité électrique fovéale vue à l'ERG mf chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Extrait de (59).



Neurological Sciences (2018) 39:533–541
https://doi.org/10.1007/s10072-018-3244-2

ORIGINAL ARTICLE

Correlations among multifocal electroretinography and optical coherence tomography findings in patients with Parkinson's disease

Metin Ünlü[1] · Duygu Gulmez Sevim[1] · Murat Gultekin[2] · Cagatay Karaca[1]

Received: 24 October 2017 / Accepted: 2 January 2018 / Published online: 18 January 2018
© Springer-Verlag Italia S.r.l., part of Springer Nature 2018

Abstract

To assess the correlation between functional and anatomical evaluations with multifocal electroretinography (mfERG) and spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) in patients with Parkinson's disease (PD). This cross-sectional study involved 116 eyes of 58 patients with PD and 30 age- and sex-matched control subjects. All study participants underwent a comprehensive neuro-ophthalmic examination, retinal single-layer thicknesses and volumes, and peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) measurements with SD-OCT, and the patients' mfERG recordings were evaluated. The macular retinal nerve fiber layer (mRNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), outer nuclear layer (ONL), retinal pigment epithelium (RPE), and photoreceptor layer (PR) thicknesses, and mRNFL, RPE, and PR volumes were found lower in PD compared to those of controls, while outer plexiform layer (OPL) volumes were increased ($p < 0.05$). We found delayed implicit times and decreased amplitudes in the mfERG of PD patients versus those in control subjects ($p < 0.05$). We found significant correlations between outer macular volumes, PR thicknesses, and N1 amplitudes of rings 2 and 3and P1 amplitudes of rings 3, 4, and 5. Our study revealed thinning of both inner and outer retinal single layers, increased OPL volume, and delayed implicit times and decreased amplitudes in the mfERG of PD patients versus control subjects and correlation between structural and functional parameters. Our findings point out that SD-OCT and mfERG could both serve as non-invasive tools for evaluating ophthalmic manifestations of Parkinson's disease.

Keywords Parkinson's disease · Optical coherence tomography · Retinal nerve fiber layer · Retinal single layers · Multifocal electroretinography

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative condition which is represented by the selective destruction of dopaminergic neurons at the central nervous system, including regions for instance the dopaminergic amacrine cells and the retinal ganglion cells [1]. Clinical symptoms include movement disorders likewise non-motor symptoms, including dementia, depression, and autonomic disability. Reduction in the foveal vision, contrast sensitivity, and color perception, reduced corneal thickness and blink rate, tear dysfunction, slowed visual evoked potentials (VEP), and pattern electroretinogram (PERG) abnormalities have been outlined in PD patients [2–4].

Optical coherence tomography (OCT) with retinal segmentation test is a useful device in determining ganglion cell damage and neurodegeneration in multiple sclerosis and PD by in vivo imaging and measure of the retinal segments [5, 6]. The multifocal ERG (mfERG) was established to contribute a topographical assessment of retinal electrophysiological response [7]. The principal scientific use of the mfERG is to recognize spatial variations in mfERG activities that pinpoint retinal damage to distinct zones of the retina: the macula, paramacula, or distinct peripheral regions [7].

Numerous studies were performed using OCT on PD patients, but only few attempted to assess the correlation between functional and structural changes in the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and macular thickness [6, 8]. To the best of our knowledge, there are no reports of relationship between topographic measurement of retinal electrophysiological activity and mfERG that could localize the defect in the retina, and retinal layer segmentation findings by

✉ Metin Ünlü
drunlumetin@hotmail.com

[1] School of Medicine, Ophthalmology Department, Erciyes University, 38039 Kayseri, Turkey

[2] School of Medicine, Neurology Department, Erciyes University, 38039 Kayseri, Turkey

Springer

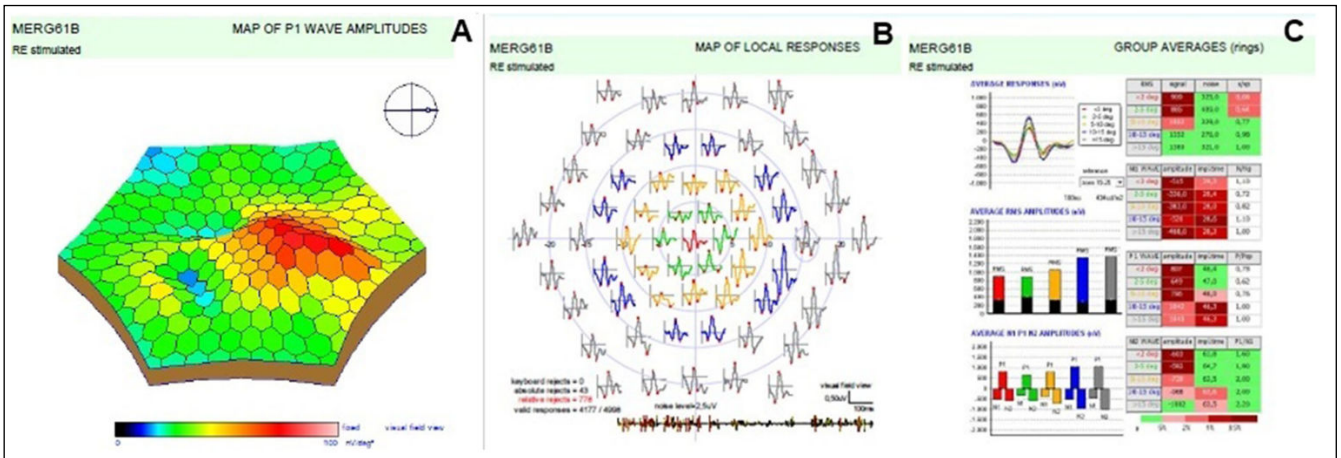


Fig. 2 Example of mfERG recordings of a Parkinson patient. **a** Response density three-dimensional plot at the central macula. **b** First-order trace array. **c** Average reduced amplitudes and increased implicit times of rings

Figure 11. Anomalies de l'activité électrique de la région parafovéale à la périphérie moyenne vues à l'ERG mf chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Extrait de (58).

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence chez la personne âgée. Elle entraîne de manière progressive et à un rythme variable des troubles de la mémoire, de la pensée et du comportement mais aussi des déficits visuels (61). Dans une population de patients sans altération de la vision Moschos et al. (figure 12) ont retrouvé à l'ERG mf une amplitude de l'onde P1 nettement inférieure à celle des témoins dans les anneaux 1 et 2 témoignant d'une diminution de l'activité électrique maculaire dans les régions fovéale et parafovéale (61). Ces anomalies étaient présentes même aux stades précoces et légers de la maladie d'Alzheimer. Ils proposent que cela puisse être lié aux altérations morphologiques liés à l'âge des neurones rétiniens qui s'accompagnent habituellement d'une perte de dendrite,

d'une redistribution des récepteurs au glutamate et d'une simplification du réseau des cellules rétiniennes horizontales (61).

782 *Current Alzheimer Research,* 2012, 9, 782-788

Structural and Functional Impairment of the Retina and Optic Nerve in Alzheimer's Disease

Marilita M Moschos[1,*], Ioannis Markopoulos[1], Irini Chatziralli[1], Alexandros Rouvas[2], Sokratis G Papageorgiou[3], Ioannis Ladas[1] and Dimitrios Vassilopoulos[1]

[1]*Laboratory of Electrophysiology, 1st Department of Ophthalmology, University of Athens, Athens, Greece;* [2]*2nd Department of Ophthalmology, Attikon University Hospital, Athens, Greece;* [3]*1st University Neurology Department, University of Athens, Athens, Greece*

Abstract: *Purpose:* The purpose of this study was to evaluate the macular and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, and the electrical activity of the macula in patients with Alzheimer's disease (AD). *Material and methods:* 30 patients with AD and 30 age and sex matched healthy controls were studied. The thickness and the electrical activity of the macula were evaluated by means of optical coherence tomography (OCT) and multifocal-electroretinogram (mf-ERG). *Results:* Visual acuity, as well as visual fields and colour vision testing of all patients were normal. However, the mean foveal thickness was 148.50 μm (vs 171.50 μm in the control group, p<0.001) and the RNFL thickness was 104.5 μm in the superior area (vs 123 μm in the control group, p<0.0001) and 116.5 μm in the inferior area (vs 138 μm in the control group, p<0.0001) around the optic nerve. The mean *P*1 response density amplitude of the foveal area was 146.50 nV/deg[2] (vs 293 nV/deg[2] in the control group, p<0.0001) and the perifoveal area was 56.60 nV/deg[2] (vs 81.50nv/deg[2] in the control group, p<0.001). *Conclusion:* Our study showed that in patients with AD, even without visual failure there was a decrease in macular and RNFL thickness, as well as a decrease of the electrical activity of the macula.

Keywords: Alzheimer, eye, impairment, mfERG, OCT, visual.

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia among older people [1, 2]. It begins gradually and progresses at a variable rate, resulting in impaired memory, thinking and behavior [1, 2]. In addition, visual deficits add to and perhaps exacerbate learning/memory alterations characterizing AD. Among the clinical signs of AD visual impairment ranging from visuo-spatial deficits, visual agnosia and Balint's syndrome have been described [1-3]. Reduction in visual acuity, abnormal contrast sensitivity and color vision deficit has been described as well [4-8]. Initially, AD symptoms are related with memory deficits. However, in some cases AD can begin with visual disturbances, like problems with reading, blurred vision, and vague complaints of poor vision. In those patients the results of some studies showed optic nerve degeneration and loss of retinal cells, namely of the ganglion cells (RGCs) [1-9]. Indeed, pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potentials (PVEP) test have been used for the estimation of electrical activity of RGCs and optic nerve.

Although abnormalities in PERG and PVEP test have been reported in patients with AD [10-13], the results of these studies were unconclusive and the dysfunction of the RGCs and the optic nerve may, at least partially, explain the cause of visual disturbances. Nevertheless Parisi *et al.* showed by means of optical coherence tomography (OCT) that in AD patients there was a reduction of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness related to a retinal dysfunction as revealed by abnormal PERG [14]. An important question is whether the lesion affects the area of macula, the area of greatest density of cone photoreceptors cells and RGCs. In light of the above, a quantitative study of the retinal lesions in the macula may provide important data on the early appearance and progress of the visual disturbances of patients with AD. In our study a group of AD patients was evaluated by means of combined structural (OCT) and electrophysiological (mfERG,) analyses of the macula in order to assess objectively a possible structural and functional disturbance of the macula.

MATERIAL AND METHODS

Consecutive patients in the early stage of AD followed by the 1st Department of Neurology of the University of Athens and the Neurological Department of "G. Gennimatas" hospital of Athens were recruited for our study. The diagnosis was performed using the established criteria of the National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders association (NINCDS-ADRDA) [15]. All patients, who were included in the study, had a mild severity of cognitive impairment according to criteria described in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases [16]. General exclusion criteria from the study were evidence of vascular dementia, history of alcohol abuse, psychiatric disorders or other neurological disease, as well as a clinical history of vascular surgery, cataract, macular degeneration and high refractive error ±6D, which might influence the recording of

*Address correspondence to this author at the 6, Ikarias str, Ekali 14578, Athens, Greece; Tel: ++3094485719; Fax: ++3021041221239; E-mail: moschosmarilita@yahoo.fr

1875-5828/12 $58.00+.00 © 2012 Bentham Science Publishers

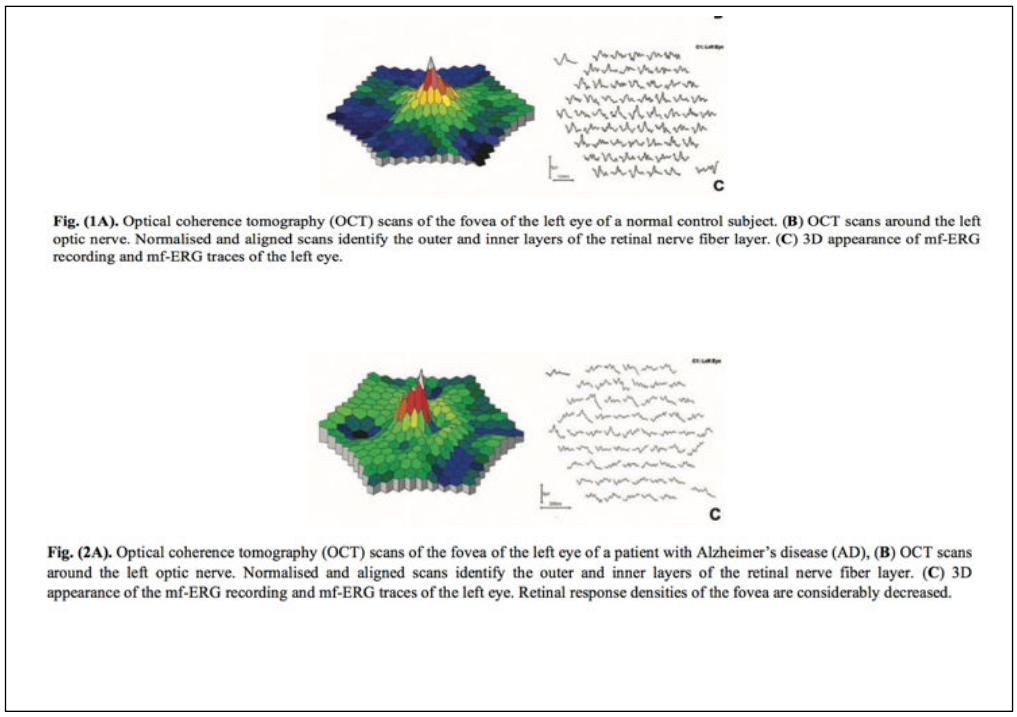


Fig. (1A). Optical coherence tomography (OCT) scans of the fovea of the left eye of a normal control subject. (**B**) OCT scans around the left optic nerve. Normalised and aligned scans identify the outer and inner layers of the retinal nerve fiber layer. (**C**) 3D appearance of mf-ERG recording and mf-ERG traces of the left eye.

Fig. (2A). Optical coherence tomography (OCT) scans of the fovea of the left eye of a patient with Alzheimer's disease (AD), (**B**) OCT scans around the left optic nerve. Normalised and aligned scans identify the outer and inner layers of the retinal nerve fiber layer. (**C**) 3D appearance of the mf-ERG recording and mf-ERG traces of the left eye. Retinal response densities of the fovea are considerably decreased.

Figure 12. Anomalies électriques dans les régions fovéale et parafovéale vues à l'ERG mf chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Extrait de (61).

L'anorexie mentale entraine de multiples complications physiques dont des anomalies du système visuel. Chez des patientes encore indemnes de trouble visuel, Moschos et al. (figure 13) ont montré une réduction de l'amplitude de l'onde P1 dans l'anneau 1 à l'ERG mf

témoignant là encore d'une diminution de l'activité électrique fovéale (62,63). Les patientes anorexiques ont une fonction dopaminergique altérée comme le montre une concentration réduite en acide homovanillique, métabolite de la dopamine. Bien que les auteurs affirment ne pas avoir pu élucider la cause de l'anomalie des photorécepteurs, ils suggéraient que les anomalies nutritionnelles et l'altération de la neurotransmission dopaminergique aient pu jouer un rôle important dans leur dysfonctionnement (63).

Clinical science

PRESS RELEASE

Anatomical and functional impairment of the retina and optic nerve in patients with anorexia nervosa without vision loss

Monika M Moschos,[1] Fragiskos Gonidakis,[2] Eleftheria Varsou,[2] Ioannis Markopoulos,[1] Alexandros Rouvas,[1] Ioannis Ladas,[1] George N Papadimitriou,[2]

ABSTRACT

INTRODUCTION

MATERIALS AND METHODS

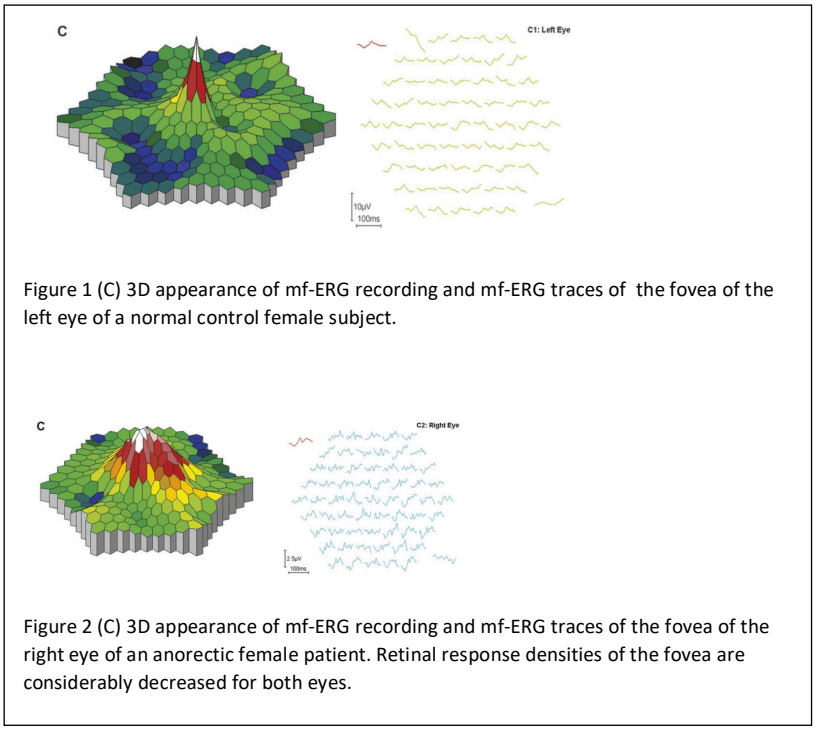


Figure 13. Anomalie de l'activité électrique fovéale vue à l'ERG mf chez les patientes atteintes d'anorexie. Extrait et modifié de (63).

II. Complémentarité des mesures de l'électrorétinogramme multifocal et de la tomographie par cohérence optique (MLH)

A la lumière des résultats présentés dans cet article, d'autres mesures de la rétine pourraient se révéler utiles afin d'approfondir les connaissances des effets du cannabis. En effet, les mesures d'ERG mf effectuées dans cette étude sont issues d'un protocole largement utilisé en clinique qui est rapide, facile à utiliser, non-invasif, relativement peu coûteux et dont les résultats sont reproductibles entre eux (64). Ces mesures sont de ce fait particulièrement adaptées à la recherche en psychiatrie et présentent certains avantages par rapport à d'autres techniques électrophysiologiques rétiniennes (7). Ces critères en font un examen de qualité dans l'éventualité de développement de marqueurs fonctionnels. Cependant, des mesures complémentaires basées sur les remaniements potentiels de l'architecture rétinienne pourraient être réalisées avec les différentes techniques d'imagerie rétinienne par tomographie par cohérence optique (OCT). En effet, ces techniques permettent d'analyser la structure des différentes couches de la rétine et en particulier celles dont le fonctionnement est affecté chez les consommateurs de cannabis : les cellules ganglionnaires, les photorécepteurs et les cellules bipolaires. Ces résultats pourraient notamment permettre de préciser si les effets des consommations régulières de cannabis peuvent être détectés de manière précoce avant toute conséquence cognitive ou psychiatrique et s'il existe des marqueurs anatomiques spécifiques de la rétine associés. Nous savons que les consommations régulières de cannabis retardent la transmission du signal visuel au niveau des cellules bipolaires des cônes de la rétine centrale et des cellules ganglionnaires. Ainsi il serait intéressant de savoir si cette altération est associée à une modification structurelle de l'architecture rétinienne pouvant traduire une apoptose ou dégénérescence des cellules impliquées ou à défaut d'une modification fonctionnelle.

L'OCT est une méthode d'imagerie non invasive et sans contact qui possède la particularité de fournir une représentation de la rétine "in vivo". Elle permet la mesure quantitative de l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) et de l'épaisseur de la macula et, en outre, convient à la mesure de volumes (65). Au vu des résultats de la littérature, certains auteurs laissent supposer que l'OCT pourrait être utilisée dans plusieurs pathologies neuropsychiatriques comme outil de diagnostic précoce mais aussi dans le suivi de l'évolution de ces maladies. Par exemple dans la maladie de Parkinson, plusieurs études ont corrélé de manière significative et inversée, la diminution de la RNFL avec la sévérité des symptômes et la durée de la maladie (66,67). Des applications cliniques dans le domaine de la psychiatrie ont permis de mettre en évidence une diminution de l'épaisseur des fibres nerveuses peripapillaires pour les patients atteints de schizophrénie (68–70). Dans une autre étude, Lee

et al. ont démontré que l'OCT de type spectral Domain (SD-OCT, variante de l'OCT, plus efficace en terme de sensibilité et de précision des mesures) pourrait être un outil de suivi de l'évolution de la schizophrénie grâce à l'étude de la RNFL, de la macula et du volume maculaire chez les patients atteints de schizophrénie (71). D'autres auteurs ont même conclu que l'OCT pourrait fournir des marqueurs fonctionnels de la neurodégénerescence et de la neuroprogression chez les patients atteints de schizophrénie (72).

L'association ERG mf et OCT a déjà pu être utilisée dans certaines pathologies neuropsychiatriques. Dans l'anorexie mentale, tout comme dans la maladie d'Alzheimer, des études ont démontré grâce à ces 2 examens qu'il existait, même à des stades précoces de la maladie, avant toute déficience visuelle, des anomalies fonctionnelles et structurelles de la rétine centrale spécifiques (61,63). Plus précisément il existe une diminution de l'activité électrique maculaire à l'ERG mf et une diminution de l'épaisseur maculaire et de la RNFL à l'OCT chez les patientes atteintes d'anorexie (figure 14) ou de la maladie d'Alzheimer (figure 15) (61,62). Ainsi les soins et les prises en charge pourraient être adaptées de manière précoce avant toute conséquence irréversible sur l'organisme. Dans ce contexte, l'association de l'ERG mf avec l'OCT permettrait l'évaluation couplée de la dégradation fonctionnelle et structurelle de la rétine chez les consommateurs réguliers de cannabis avant tout effet neurocognitif. Actuellement, les effets chroniques des cannabinoïdes sur la neurocognition sont bien étudiés et concernent les principales fonctions cognitives : la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives, les fonctions psychomotrices et la prise de décision. Au vu de ces éléments, il se pourrait que l'OCT permette de fournir, plus globalement, des marqueurs rétiniens de dégradation cognitive chez les consommateurs réguliers de cannabis. En effet, les consommations régulières de cannabis entrainent des modifications structurelles de l'architecture synaptique d'une part et volumétrique d'autre part, de la matière grise et de la matière blanche du cerveau, au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale (73,74).

Clinical science

PRESS RELEASE

Anatomical and functional impairment of the retina and optic nerve in patients with anorexia nervosa without vision loss

Marilita M Moschos,[1] Fragiskos Gonidakis,[2] Eleftheria Varsou,[2] Ioannis Markopoulos,[1] Alexandros Rouvas,[1] Ioannis Ladas,[1] George N Papadimitriou[2]

[1]1st Department of Ophthalmology, University of Athens, Medical School, Athens, Greece
[2]1st Department of Psychiatry, University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Correspondence to Dr Marilita M Moschos, 6, Aarias Street, Ekali, 14578, Athens, Greece; moschos@ath.gr

Accepted 18 July 2010
Published Online First 19 October 2010

ABSTRACT

Aim The aim of this cross-sectional study is to evaluate the macular and retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness, as well as the electrical activity of the macula in female patients suffering from anorexia nervosa (AN) without visual failure.

Material and methods 13 female patients (26 eyes) suffering from AN without visual failure and 20 age and sex-matched healthy female controls (40 eyes) were studied. For the measurement of the macula thickness and the electrical activity of the macula, the optical coherence tomography (OCT) and the multifocal electroretinogram were used respectively.

Results The visual acuity, as well as the visual fields, the colour vision testing and the dark adaptation test of all patients were normal. However, the mean foveal thickness was 140.04 μm (vs 150.85 in the control group, p=0.005), and the RNFL thickness was limited to 116.42 μm in the superior area (vs 123.15 in the control group, p=0.372) and 121.08 μm in the inferior area (vs 137.6 in the control group, p<0.001) around the optic nerve. Also, the mean P1 response density amplitude of the foveal area was 158.04 nV/deg^2 (vs 292.43 in the control group, p<0.0001), and the perifoveal area was 78.04 nV/deg^2 (vs 92.63 in the control group, p=0.118).

Conclusion The present study shows that in patients with AN, even without visual failure there is a decrease in macular and RNFL thickness, as well as a decrease in the electrical activity of the macula.

INTRODUCTION

In developed countries, anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder affecting 1–3% of middle- and upper-class women. It affects predominantly female adolescents, and the female/male sex ratio is approximately 10:1. In teenage girls, AN is the third most common chronic disease with an estimated mortality of 3–10%.[1] According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), the diagnostic criteria for AN are weight loss leading to a body weight 15% below normal, intense fear of gaining weight and becoming fat, distorted body self-image, amenorrhoea of at least three expected menstrual cycles and absence of other physical disorders causing weight loss.[2]

AN affects almost every organ system such as the skin, gastrointestinal system and hypothalamic–pituitary–ovarian hormonal axis.[3–6]

The literature investigating the ocular affection in AN is very poor and is limited to the anterior part of the eye with the appearance of corneal ulcer and perforation[7] and cataract.[6 7] One case with rod dysfunction[8] and another with central vein occlusion[9] were also reported. No other contextual papers on nutrition and retinal impact were found.

In our study, we evaluated the thickness of the macula and the retinal nerve fibre layer (RNFL) as well as the electrical activity of the macula with optical coherence tomography (OCT) and multifocal electroretinogram (mf-ERG), respectively, in patients with AN. To our knowledge, this is the first time a study has been performed to evaluate the anatomical and functional damage of the macula and optic nerve in anorectic patients before presenting irreversible visual impairment.

MATERIALS AND METHODS

Consecutive patients with AN followed by the 1st Department of Psychiatry were recruited for our study. On admission to the 1st Department of Ophthalmology, none of the patients suffered from osteoporosis, cardiovascular complications or electrolytic abnormalities. Plasma vitamin A and B_{12} were normal, and only a subclinical deficiency of iron and folic acid was present in three cases. Exclusion criteria were a history of ocular surgery, ocular diseases as well as high refractive errors ±6 D. Informed consent for imaging and data collection was obtained from the patients after an explanation of the nature of the study. Patients had no history of ocular disease or eye surgery, and no subjective symptoms, such as itching, redness, photophobia, tearing or low vision, were mentioned by the patients. The best-corrected visual acuity was 6/6 in all eyes, and fluorescein angiography did not reveal any leakage or pigmentary lesion of the macula.

The study included 66 eyes of 33 female individuals who were divided into two groups. Group A consisted of 26 eyes of 13 female patients suffering from AN. The mean age was 28.62 (SD 6.818) years.

Group B consisted of 40 eyes of 20 age and sex-matched volunteers ophthalmologically normal with no ocular or systemic symptoms, who served as normal control subjects. All were female. The mean age was 28.20 (SD 8.118) years.

The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. Two anorectic females refused to participate and were not included in the study.

Each individual included in our study underwent a complete ophthalmic examination in the 1st Department of Ophthalmology of Athens

Br J Ophthalmol 2011;95:1128–1133. doi:10.1136/bjo.2009.178899

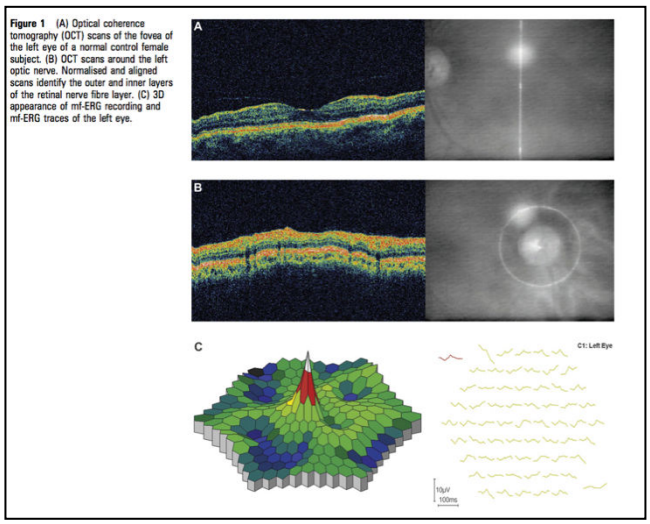


Figure 1 (A) Optical coherence tomography (OCT) scans of the fovea of the left eye of a normal control female subject. (B) OCT scans around the left optic nerve. Normalised and aligned scans identify the outer and inner layers of the retinal nerve fibre layer. (C) 3D appearance of mf-ERG recording and mf-ERG traces of the left eye.

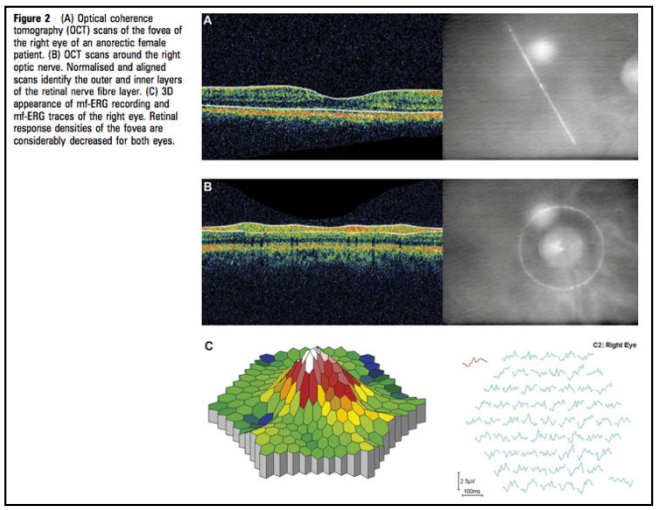


Figure 2 (A) Optical coherence tomography (OCT) scans of the fovea of the right eye of an anorectic female patient. (B) OCT scans around the right optic nerve. Normalised and aligned scans identify the outer and inner layers of the retinal nerve fibre layer. (C) 3D appearance of mf-ERG recording and mf-ERG traces of the right eye. Retinal response densities of the fovea are considerably decreased for both eyes.

Figure 14. Anomalies électriques et structurelles de la macula vues à l'ERG mf et à l'OCT chez les patientes atteintes d'anorexie. Extrait de (63).

782 *Current Alzheimer Research, 2012, 9, 782-788*

Structural and Functional Impairment of the Retina and Optic Nerve in Alzheimer's Disease

Marilita M Moschos[1],* Ioannis Markopoulos[1], Irini Chatziralli[1], Alexandros Rouvas[2], Sokratis G Papageorgiou[3], Ioannis Ladas[1] and Dimitrios Vassilopoulos[3]

[1]*Laboratory of Electrophysiology, 1st Department of Ophthalmology, University of Athens, Athens, Greece;* [2]*2nd Department of Ophthalmology, Attikon University Hospital, Athens, Greece;* [3]*1st University Neurology Department, University of Athens, Athens, Greece*

Abstract: *Purpose:* The purpose of this study was to evaluate the macular and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, and the electrical activity of the macula in patients with Alzheimer's disease (AD). *Material and methods:* 30 patients with AD and 30 age and sex matched healthy controls were studied. The thickness and the electrical activity of the macula were evaluated by means of optical coherence tomography (OCT) and multifocal-electroretinogram (mf-ERG). *Results:* Visual acuity, as well as visual fields and colour vision testing of all patients were normal. However, the mean foveal thickness was 148.50 μm (vs 171.50 μm in the control group, p<0.001) and the RNFL thickness was 104.5 μm in the superior area (vs 123 μm in the control group, p<0.0001) and 116.5 μm in the inferior area (vs 138 μm in the control group, p<0.0001) around the optic nerve. The mean P. response density amplitude of the foveal area was 146.50 nV/deg[2] (vs 293 nV/deg[2] in the control group, p<0.0001) and the peri-foveal area was 56.60 nV/deg[2] (vs 81.50nv/deg[2] in the control group, p<0.001). *Conclusion:* Our study showed that in patients with AD, even without visual failure there was a decrease in macular and RNFL thickness, as well as a decrease of the electrical activity of the macula.

Keywords: Alzheimer, eye, impairment, mfERG, OCT, visual.

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia among older people [1, 2]. It begins gradually and progresses at a variable rate, resulting in impaired memory, thinking and behavior [1, 2]. In addition, visual deficits add to and perhaps exacerbate learning/memory alterations characterizing AD. Among the clinical signs of AD visual impairment ranging from visuo-spatial deficits, visual agnosia and Balint's syndrome have been described [1-3]. Reduction in visual acuity, abnormal contrast sensitivity and color vision deficit has been described as well [4-8]. Initially, AD symptoms are related with memory deficits. However, in some cases AD can begin with visual disturbances, like problems with reading, blurred vision, and vague complaints of poor vision. In those patients the results of some studies showed optic nerve degeneration and loss of retinal cells, namely of the ganglion cells (RGCs) [1-9]. Indeed, pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potentials (PVEP) test have been used for the estimation of electrical activity of RGCs and optic nerve.

Although abnormalities in PERG and PVEP test have been reported in patients with AD [10-13], the results of these studies were unconclusive and the dysfunction of the RGCs and the optic nerve may, at least partially, explain the cause of visual disturbances. Nevertheless Parisi *et al.* showed by means of optical coherence tomography (OCT) that in AD patients there was a reduction of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness related to a retinal dysfunction as revealed by abnormal PERG [14]. An important question is whether the lesion affects the area of macula, the area of greatest density of cone photoreceptors cells and RGCs. In light of the above, a quantitative study of the retinal lesions in the macula may provide important data on the early appearance and progress of the visual disturbances of patients with AD. In our study a group of AD patients was evaluated by means of combined structural (OCT) and electrophysiological (mfERG) analyses of the macula in order to assess objectively a possible structural and functional disturbance of the macula.

MATERIAL AND METHODS

Consecutive patients in the early stage of AD followed by the 1st Department of Neurology of the University of Athens and the Neurological Department of "G. Gennimatas" hospital of Athens were recruited for our study. The diagnosis was performed using the established criteria of the National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders association (NINCDS-ADRDA) [15]. All patients, who were included in the study, had a mild severity of cognitive impairment according to criteria described in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases [16]. General exclusion criteria from the study were evidence of vascular dementia, history of alcohol abuse, psychiatric disorders or other neurological disease, as well as a clinical history of vascular surgery, cataract, macular degeneration and high refractive error ±6D, which might influence the recording of

*Address correspondence to this author at the 6, Iliariou str, Ekali 14578, Athens, Greece; Tel: ++3094488719; Fax: ++3021041221 38; E-mail: moschosmarilita@yahoo.fr

1875-5828/12 $58.00+.00 © 2012 Bentham Science Publishers

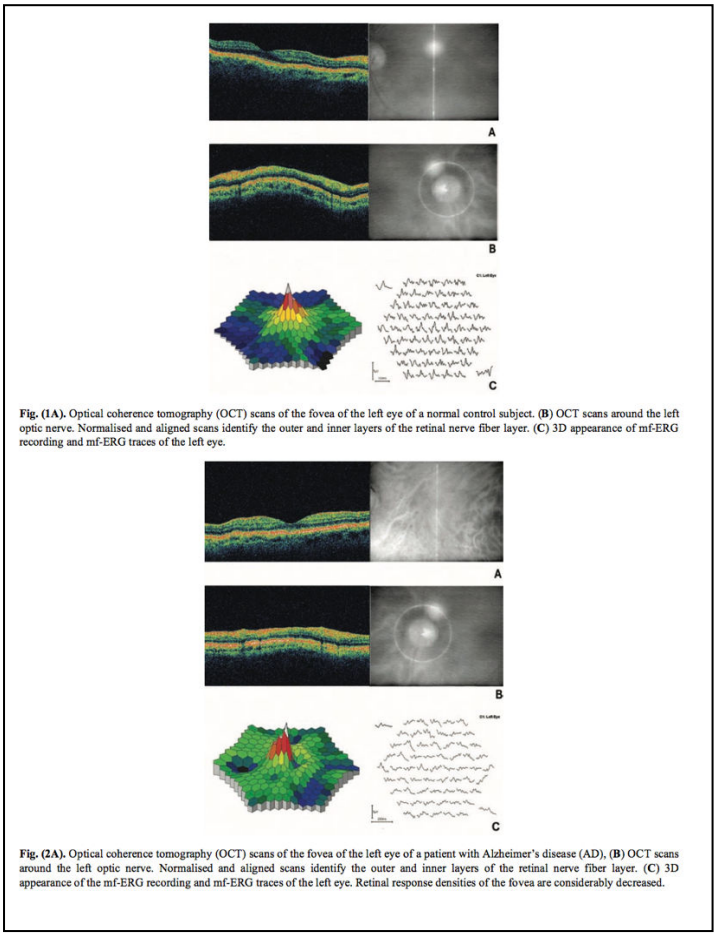


Fig. (1A). Optical coherence tomography (OCT) scans of the fovea of the left eye of a normal control subject. (**B**) OCT scans around the left optic nerve. Normalised and aligned scans identify the outer and inner layers of the retinal nerve fiber layer. (**C**) 3D appearance of mf-ERG recording and mf-ERG traces of the left eye.

Fig. (2A). Optical coherence tomography (OCT) scans of the fovea of the left eye of a patient with Alzheimer's disease (AD), (**B**) OCT scans around the left optic nerve. Normalised and aligned scans identify the outer and inner layers of the retinal nerve fiber layer. (**C**) 3D appearance of the mf-ERG recording and mf-ERG traces of the left eye. Retinal response densities of the fovea are considerably decreased.

Figure 15. Anomalies électriques et structurelles de la macula vues à l'ERG mf et à l'OCT chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Extrait de (61).

III. Etudes moléculaires (MLH)

Enfin, des études moléculaires chez l'animal pourraient également être utiles pour mettre en lien ces résultats avec d'éventuelles anomalies moléculaires sous-jacentes, en particulier celles concernant les différentes voies de neurotransmission. Il pourrait être envisagé d'étudier les influences neuromodulatrices qui conditionnent les fonctions cognitives altérées chez les consommateurs réguliers de cannabis (troubles attentionnels, trouble la concentration, troubles mnésiques, ralentissement psychomoteur). Par exemple, de récents développements génétiques et technologiques permettant une analyse *in vivo* du cerveau entier chez le poisson zèbre adulte et larvaire ont été décrits, sachant que le poisson zèbre partage une haute homologie génétique avec les mammifères (75).

Pour finir des études génétiques pourraient être réalisées afin d'évaluer l'impact des variants génétiques dans les anomalies détectées chez les consommateurs de cannabis. Bien que les recherches à propos du fonctionnement de l'épigénome restent rares, des études menées chez l'homme et l'animal ont commencé à mettre en évidence des perturbations épigénétiques

spécifiques du cerveau et d'autres organes périphériques liées à des consommations régulières de cannabis (76–79). En effet, il existe de solides données scientifiques qui documentent les effets prolongés des cannabinoïdes en terme d'altération de l'expression des gènes et des comportements induits, observés tout au long de la vie des patients mais aussi de la génération suivante (80–83). Le développement de ces connaissances sur la mémoire moléculaire pourrait aider à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et développer des stratégies de prévention concernant les risques neuropsychiatriques associés à une consommation régulière de cannabis.

PARTIE IV. BIBLIOGRAPHIE

1. 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.

2. Charney DS, Manji HK. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. Sci STKE Signal Transduct Knowl Environ. 16 mars 2004;2004(225):re5.

3. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. Mol Psychiatry. 2017;22(5):666-79.

4. Devor A, Andreassen OA, Wang Y, Mäki-Marttunen T, Smeland OB, Fan C-C, et al. Genetic evidence for role of integration of fast and slow neurotransmission in schizophrenia. Mol Psychiatry. 2017;22(6):792-801.

5. Uhlhaas PJ, Singer W. Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. Neuron. 20 sept 2012;75(6):963-80.

6. O'Shea DJ, Trautmann E, Chandrasekaran C, Stavisky S, Kao JC, Sahani M, et al. The need for calcium imaging in nonhuman primates: New motor neuroscience and brain-machine interfaces. Exp Neurol. 2017;287(Pt 4):437-51.

7. 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.

8. Techniques électrophysiologiques [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/3960

9. Shaban H, O'Connor R, Ovsepian SV, Dinan TG, Cryan JF, Schellekens H. Electrophysiological approaches to unravel the neurobiological basis of appetite and satiety: use of the multielectrode array as a screening strategy. Drug Discov Today. 2017;22(1):31-42.

10. Perlis RH. Translating biomarkers to clinical practice. Mol Psychiatry. nov 2011;16(11):1076-87.

11. Muselle A, Desseilles M. Utilité de la neuroimagerie en psychiatrie. Acta Psychiatr Belg [Internet]. 2008 [cité 15 févr 2019];108(6). Disponible sur: https://orbi.uliege.be/handle/2268/194198

12. Mitterschiffthaler MT, Ettinger U, Mehta MA, Mataix-Cols D, Williams SCR. Applications of functional magnetic resonance imaging in psychiatry. J Magn Reson Imaging JMRI. juin 2006;23(6):851-61.

13. Rubia K, Russell T, Bullmore ET, Soni W, Brammer MJ, Simmons A, et al. An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. Schizophr Res. 1 oct 2001;52(1-2):47-55.

14. Milham MP, Craddock RC, Klein A. Clinically useful brain imaging for neuropsychiatry: How can we get there? Depress Anxiety. 2017;34(7):578-87.

15. daSilva Morgan K, Elder GJ, Ffytche DH, Collerton D, Taylor J-P. The utility and application of electrophysiological methods in the study of visual hallucinations. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. nov 2018;129(11):2361-71.

16. Hasey GM, Kiang M. A review of recent literature employing electroencephalographic techniques to study the pathophysiology, phenomenology, and treatment response of schizophrenia. Curr Psychiatry Rep. sept 2013;15(9):388.

17. Neurophysiologie clinique en psychiatrie : 1 – Techniques, vocabulaires et indications de l'électroencéphalographie conventionnelle - ScienceDirect [Internet]. [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448713001558

18. Hong LE, Summerfelt A, Mitchell BD, O'Donnell P, Thaker GK. A shared low-frequency oscillatory rhythm abnormality in resting and sensory gating in schizophrenia. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. févr 2012;123(2):285-92.

19. 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.

20. 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.

21. 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. 02 2017;76:155-62.

22. 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.

23. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Lalanne L, Albuisson E, et al. Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: The retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. J Psychiatr Res [Internet]. 1 mai 2018 [cité 8 mai 2018];0(0). Disponible sur: https://www.journalofpsychiatricresearch.com/article/S0022-3956(17)31376-6/abstract

24. 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.

25. Rigaudière F, Gargasson J-FL. Explorations électrophysiologiques sensorielles : électrorétinogramme, électro-oculogramme, potentiels évoqués visuels. Datatraitesop21-44448 [Internet]. 26 mars 2007 [cité 13 févr 2019]; Disponible sur: http://emvmsa1a.jouve-hdi.com/article/59874

26. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. Vision Res. mars 1992;32(3):433-46.

27. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. févr 2012;124(1):1-13.

28. Keating D, Parks S, Evans AL, Williamson TH, Elliott AT, Jay JL. The effect of filter bandwidth on the multifocal electroretinogram. Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. 1997 1996;92(4):291-300.

29. Bearse MA, Sutter EE. Imaging localized retinal dysfunction with the multifocal electroretinogram. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. mars 1996;13(3):634-40.

30. Sutter E. The interpretation of multifocal binary kernels. Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. 2000;100(2-3):49-75.

31. Bock M, Andrassi M, Belitsky L, Lorenz B. A comparison of two multifocal ERG systems. Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. 1999 1998;97(2):157-78.

32. Kretschmann U, Bock M, Gockeln R, Zrenner E. Clinical applications of multifocal electroretinography. Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. 2000;100(2-3):99-113.

33. Rigaudière F, Le Gargasson J-F. V-4 : L'ELECTRORETINOGRAMME LOCAL [Internet]. http://irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision. 2013 [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=119#Hood2000

34. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A. Clinical evaluation of multifocal electroretinogram. Invest Ophthalmol Vis Sci. sept 1995;36(10):2146-50.

35. Moschos MM, Nitoda E. The Role of mf-ERG in the Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Electrophysiological Features of AMD. Semin Ophthalmol. 2018;33(4):461-9.

36. Ambrosio L, Ambrosio G, Nicoletti G, de Crecchio G, Falsini B. The value of multifocal electroretinography to predict progressive visual acuity loss in early AMD. Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. oct 2015;131(2):125-35.

37. Lai TYY, Chan W-M, Lai RYK, Ngai JWS, Li H, Lam DSC. The clinical applications of multifocal electroretinography: a systematic review. Surv Ophthalmol. févr 2007;52(1):61-96.

38. Metrovision - ERG et PEV multifocal [Internet]. [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: https://metrovision.fr/mv-mu-notice-fr.html

39. Jin X, Guangshu H, Tianna H, Houbin H, Bin C. The Multifocal ERG in Early Detection of Diabetic Retinopathy. Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf. 2005;7:7762-5.

40. 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.

41. Fardet L, Revuz J. Antipaludéens de synthèse. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 sept 2005;132(8, Part 1):665-74.

42. Fan S-F, Yazulla S. Biphasic modulation of voltage-dependent currents of retinal cones by cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55212-2. Vis Neurosci. avr 2003;20(2):177-88.

43. Fan S-F, Yazulla S. Inhibitory interaction of cannabinoid CB1 receptor and dopamine D2 receptor agonists on voltage-gated currents of goldfish cones. Vis Neurosci. févr 2004;21(1):69-77.

44. Fan S-F, Yazulla S. Reciprocal inhibition of voltage-gated potassium currents (I K(V)) by activation of cannabinoid CB1 and dopamine D1 receptors in ON bipolar cells of goldfish retina. Vis Neurosci. févr 2005;22(1):55-63.

45. Fan S-F, Yazulla S. Retrograde endocannabinoid inhibition of goldfish retinal cones is mediated by 2-arachidonoyl glycerol. Vis Neurosci. juin 2007;24(3):257-67.

46. Lalonde MR, Jollimore CAB, Stevens K, Barnes S, Kelly MEM. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of calcium signaling in rat retinal ganglion cells. Mol Vis. 6 oct 2006;12:1160-6.

47. Opere CA, Zheng WD, Zhao M, Lee JS, Kulkarni KH, Ohia SE. Inhibition of potassium- and ischemia-evoked [3H] D-aspartate release from isolated bovine retina by cannabinoids. Curr Eye Res. août 2006;31(7-8):645-53.

48. Straiker A, Sullivan JM. Cannabinoid receptor activation differentially modulates ion channels in photoreceptors of the tiger salamander. J Neurophysiol. mai 2003;89(5):2647-54.

49. Yazulla S, Studholme KM, McIntosh HH, Fan SF. Cannabinoid receptors on goldfish retinal bipolar cells: electron-microscope immunocytochemistry and whole-cell recordings. Vis Neurosci. juin 2000;17(3):391-401.

50. Zhang C-Q, Wu H-J, Wang S-Y, Yin S, Lu X-J, Miao Y, et al. Suppression of outward K^+ currents by WIN55212-2 in rat retinal ganglion cells is independent of CB1/CB2 receptors. Neuroscience. 3 déc 2013;253:183-93.

51. Middleton TP, Protti DA. Cannabinoids modulate spontaneous synaptic activity in retinal ganglion cells. Vis Neurosci. sept 2011;28(5):393-402.

52. Schlicker E, Timm J, Göthert M. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of dopamine release in the retina. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. déc 1996;354(6):791-5.

53. Weber B, Schlicker E. Modulation of dopamine release in the guinea-pig retina by G(i)- but not by G(s)- or G(q)-protein-coupled receptors. Fundam Clin Pharmacol. déc 2001;15(6):393-400.

54. Gawienowski AM, Chatterjee D, Anderson PJ, Epstein DL, Grant WM. Effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on monoamine oxidase activity in bovine eye tissues, in vitro. Invest Ophthalmol Vis Sci. avr 1982;22(4):482-5.

55. Schwitzer T. Évaluation de l'impact de l'usage régulier de cannabis sur le fonctionnement rétinien par la mesure de l'électrorétinogramme [Internet] [thesis]. Université de Lorraine; 2016 [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: http://www.theses.fr/2016LORR0163

56. Schwitzer T, Schwan R, Albuisson E, Giersch A, Lalanne L, Angioi-Duprez K, et al. Association Between Regular Cannabis Use and Ganglion Cell Dysfunction. JAMA Ophthalmol. 1 janv 2017;135(1):54-60.

57. Kaur M, Saxena R, Singh D, Behari M, Sharma P, Menon V. Correlation Between Structural and Functional Retinal Changes in Parkinson Disease. J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc. sept 2015;35(3):254-8.

58. Unlu M, Gulmez Sevim D, Gultekin M, Karaca C. Correlations among multifocal electroretinography and optical coherence tomography findings in patients with Parkinson's disease. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. mars 2018;39(3):533-41.

59. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. Eur J Ophthalmol. févr 2011;21(1):24-9.

60. Palmowski-Wolfe AM, Perez MT, Behnke S, Fuss G, Martziniak M, Ruprecht KW. Influence of dopamine deficiency in early Parkinson's disease on the slow stimulation multifocal-ERG. Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. mai 2006;112(3):209-15.

61. Moschos MM, Markopoulos I, Chatziralli I, Rouvas A, Papageorgiou SG, Ladas I, et al. Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. sept 2012;9(7):782-8.

62. Moschos MM, Moustafa G-A, Gonidakis F, Papageorgiou C. Retinal and choroidal alterations in patients with anorexia nervosa without vision loss. Int J Eat Disord. avr 2016;49(4):386-90.

63. Moschos MM, Gonidakis F, Varsou E, Markopoulos I, Rouvas A, Ladas I, et al. Anatomical and functional impairment of the retina and optic nerve in patients with anorexia nervosa without vision loss. Br J Ophthalmol. août 2011;95(8):1128-33.

64. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. févr 2013;126(1):1-7.

65. Schönfeldt-Lecuona C, Schmidt A, Pinkhardt EH, Lauda F, Connemann BJ, Freudenmann RW, et al. [Optical Coherence Tomography (OCT)--a new diagnostic tool in psychiatry?]. Fortschr Neurol Psychiatr. oct 2014;82(10):566-71.

66. Sengupta P, Dutta K, Ghosh S, Mukherjee A, Pal S, Basu D. Optical Coherence Tomography Findings in Patients of Parkinson's Disease: An Indian Perspective. Ann Indian Acad Neurol. juin 2018;21(2):150-5.

67. 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. 1 févr 2014;55(2):696-705.

68. Ascaso FJ, Rodriguez-Jimenez R, Cabezón L, López-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. Psychiatry Res. 30 sept 2015;229(1-2):230-6.

69. Hosak L, Sery O, Sadykov E, Studnicka J. Retinal abnormatilites as a diagnostic or prognostic marker of schizophrenia. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov. sept 2018;162(3):159-64.

70. Silverstein SM, Paterno D, Cherneski L, Green S. Optical coherence tomography indices of structural retinal pathology in schizophrenia. Psychol Med. sept 2018;48(12):2023-33.

71. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 21 nov 2013;54(12):7785-92.

72. García-Portilla MP, García-Álvarez L, de la Fuente-Tomás L, Velasco-Iglesias Á, Sáiz PA, González-Blanco L, et al. Could structural changes in the retinal layers be a new biomarker of mental disorders? A systematic review and thematic synthesis. Rev Psiquiatr Salud Ment. 24 janv 2019;

73. Weinstein A, Livny A, Weizman A. Brain Imaging Studies on the Cognitive, Pharmacological and Neurobiological Effects of Cannabis in Humans: Evidence from Studies of Adult Users. Curr Pharm Des. 2016;22(42):6366-79.

74. Nader DA, Sanchez ZM. Effects of regular cannabis use on neurocognition, brain structure, and function: a systematic review of findings in adults. Am J Drug Alcohol Abuse. 2018;44(1):4-18.

75. Stewart AM, Ullmann JFP, Norton WHJ, Brennan CH, Parker MO, Gerlai R, et al. Molecular psychiatry of zebrafish. Mol Psychiatry. févr 2015;20(1):2-17.

76. DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, Casaccia P, et al. Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. Biol Psychiatry. 15 oct 2011;70(8):763-9.

77. Tomasiewicz HC, Jacobs MM, Wilkinson MB, Wilson SP, Nestler EJ, Hurd YL. Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability. Biol Psychiatry. 15 nov 2012;72(10):803-10.

78. van der Knaap LJ, Schaefer JM, Franken IHA, Verhulst FC, van Oort FVA, Riese H. Catechol-O-methyltransferase gene methylation and substance use in adolescents: the TRAILS study. Genes Brain Behav. sept 2014;13(7):618-25.

79. Liu J, Chen J, Ehrlich S, Walton E, White T, Perrone-Bizzozero N, et al. Methylation patterns in whole blood correlate with symptoms in schizophrenia patients. Schizophr Bull. juill 2014;40(4):769-76.

80. Szutorisz H, Hurd YL. Epigenetic Effects of Cannabis Exposure. Biol Psychiatry. 1 avr 2016;79(7):586-94.

81. Szutorisz H, Hurd YL. High times for cannabis: Epigenetic imprint and its legacy on brain and behavior. Neurosci Biobehav Rev. 2018;85:93-101.

82. Szutorisz H, DiNieri JA, Sweet E, Egervari G, Michaelides M, Carter JM, et al. Parental THC exposure leads to compulsive heroin-seeking and altered striatal synaptic plasticity in the subsequent generation. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. mai 2014;39(6):1315-23.

83. Watson CT, Szutorisz H, Garg P, Martin Q, Landry JA, Sharp AJ, et al. Genome-Wide DNA Methylation Profiling Reveals Epigenetic Changes in the Rat Nucleus Accumbens Associated With Cross-Generational Effects of Adolescent THC Exposure. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. déc 2015;40(13):2993-3005.

VU

NANCY, le **25 février 2019**
Le Président de Thèse

Professeur Raymund SCHWAN

NANCY, le **25 février 2019**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10631

NANCY, le **4 mars 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE :

Le cannabis est l'une des drogues psychoactives les plus consommées dans le monde. Ses effets délétères et graves sur l'Homme en font un défi majeur de santé publique. Le cannabis est notamment une substance neuromodulatrice capable d'agir sur les voies de neurotransmission glutamatergique et dopaminergique. L'impact de la consommation régulière de cannabis sur le fonctionnement cellulaire rétinien est étudié pour connaitre par extension les dysfonctionnements induits par la substance sur le système nerveux central. Les travaux de recherche en électrophysiologie rétinienne ont montré qu'il existait un retard dans la transmission de l'information visuelle de la rétine au cerveau via le nerf optique d'environ 6 ms chez les consommateurs réguliers de cannabis. Ce retard se situait plus précisément au niveau des cellules bipolaires et des cellules ganglionnaires de la rétine. Ces résultats sont issus des données de l'électrorétinogramme flash et de l'électrorétinogramme pattern qui fournissent des mesures globales provenant de la rétine. Ce travail présente les mesures de l'électrorétinogramme multifocal destinées à étudier la localisation spatiale précise des anomalies rétiniennes chez les consommateurs réguliers de cannabis. Il existait une augmentation des temps de latence dans la transmission du signal visuel de la rétine centrale - macula et région maculaire- à la périphérie proche chez les consommateurs réguliers de cannabis. Ces résultats traduisent un retard par le système des cônes principalement des cellules bipolaires ON et OFF. Il est supposé que le cannabis altère la phototransduction en modifiant la transmission synaptique rétinienne. Les résultats de l'électrorétinogramme multifocal ont permis d'améliorer les connaissances à propos des mécanismes neurotoxiques du cannabis.

TITRE EN ANGLAIS : Spatial localization of retinal anomalies in regular cannabis users : The relevance of the multifocal electroretinogram

THESE : MEDECINE, PSYCHIATRIE, ANNEE 2019

MOTS CLES : cannabis, endocannabinoid system, retina, retinal information processing, multifocal electroretinogram, synaptic transmission

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye BP20199

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY CEDEX