



HAL
open science

Anomalies des potentiels oscillatoires chez les usagers réguliers de cannabis : dysfonction des cellules amacrines comme marqueur de la modulation dopaminergique centrale

Ludovic Polli

► **To cite this version:**

Ludovic Polli. Anomalies des potentiels oscillatoires chez les usagers réguliers de cannabis : dysfonction des cellules amacrines comme marqueur de la modulation dopaminergique centrale. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805924

HAL Id: hal-03805924

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805924>

Submitted on 7 Oct 2022

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-memoires-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>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Année 2020

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée par

Ludovic POLLI

10 avril 2020 à Nancy

Anomalies des potentiels oscillatoires chez les usagers réguliers de cannabis : dysfonction des cellules amacrines comme marqueur de la modulation dopaminergique centrale

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Juges : Madame la Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE

Directeur : Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

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 Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Étudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : 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 - 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 - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN –
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
- Pierre LASCOMBES - 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 - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT -
Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

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

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

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

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

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

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

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

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{re} 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

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

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

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

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

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

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

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} 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

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

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

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (Génétiq ue)

Docteure Céline BONNET

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

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

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

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

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

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

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (Médecine générale)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Éva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

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 (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notr Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier du Centre Psychothérapique de Nancy

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous m'avez donné la possibilité de m'épanouir dans ma pratique de la psychiatrie et m'avez toujours soutenu dans la réalisation de mes nombreux projets professionnels. Je vous remercie de m'avoir accompagné et conseillé tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Madame la Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier du CHRU de Nancy

Je suis honoré de vous compter parmi les membres de mon jury. Votre présence me permet d'avoir un regard croisé entre la psychiatrie et l'ophtalmologie. Vos connaissances enrichissent mon travail et me permettent de pratiquer une approche translationnelle de ma discipline. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

A Notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier du Centre Psychothérapique de Nancy

Tu me fais l'honneur de juger mon travail de thèse. Tu m'as accompagné au cours de ces années d'internat et tu as su me conseiller dans mes choix professionnels. Tu as toujours été disponible lorsque j'avais besoin d'un conseil clinique ou méthodologique. Tes remarques ont toujours été pertinentes et m'ont permis d'avancer de manière solide et pérenne. Tu trouveras ici le témoignage de mon profond respect et l'expression de mes sincères remerciements.

A notre Maître, Juge et Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER

Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier du Centre Psychothérapique de Nancy

Tu as été présent dès le début, attentif et soucieux de corriger et de veiller sur mon travail. Tu m'as enseigné la rigueur et m'a prodigué de nombreux conseils qui m'ont guidé au cours de ces dernières années. Ton écoute, ta disponibilité et ta réactivité sont des qualités qui m'ont permis d'avancer sans embuches. Ton intégrité est salubre et c'est une chose que j'ai toujours apprécié lorsque j'ai pu travailler à tes côtés. Tu trouveras ici le témoignage de ma profonde gratitude et de mon profond respect.

Au Professeur Bernard KABUTH

Vous fûtes mon premier maître lorsque j'apprenais les rudiments de la psychiatrie. Vous m'avez enseigné le goût de l'empathie, de la sincérité et de la transmission du savoir. Vous m'avez encouragé et vous avez cru en moi. Au cours de ce premier semestre, j'ai connu mes premières erreurs. J'ai su me relever car vous avez toujours été là pour m'écouter et me soutenir dans les moments de doute. Je garde encore à l'esprit le souvenir de nos conversations sur l'art et les voyages. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de l'admiration pour votre dévouement envers votre travail et vos étudiants.

Au Docteur Jérôme LEROND

Travailler à tes côtés fut un tournant dans ma carrière. Tu as su me valoriser, me donner l'envie de prendre des risques et de suivre mon instinct. Je me suis reconnu en toi dans bien des domaines. Ton énergie débordante, ta curiosité sans limites, ton ouverture d'esprit à la culture et à l'humain, ton dévouement à ton travail furent pour moi des guides qui ont jalonné le chemin de mes apprentissages. A toi qui as su m'insuffler ton énergie et tes connaissances, puisses tu trouver ici l'expression de ma plus profonde gratitude et du respect que j'ai envers toi.

Au Docteur François BOURGOGNON

Ton approche psychothérapique fut pour moi un tournant dans ma manière d'exercer mon art. En t'observant, j'ai pu acquérir un outil clair, sincère et efficace qui permet aux patients de mieux gérer leurs pensées et leurs émotions. La pleine conscience m'a ouvert des portes que je ne soupçonnais même pas. Elle a su s'immiscer dans ma vie et m'aider à gérer nombres de mes problèmes. J'ai pu l'expérimenter et j'en suis devenu l'un de ses fervents défenseurs. Puisses-tu donc trouver ici toute ma reconnaissance et mon respect pour ce formidable outil que tu as su m'enseigner.

Au Docteur Marcel LOUVIOT,

A la fougue de ma jeunesse, vous m'avez montré le calme de l'expérience. A l'immédiateté de mes décisions, vous m'avez enseigné comment prendre mon temps. Votre intégrité, votre sagesse et votre dévouement sont des valeurs que j'espère pouvoir porter en moi tout au long de ma carrière. A vous, aux côtés duquel j'ai beaucoup appris sur moi-même et sur mon métier, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A ma mère

Que dire...si ce n'est que chaque lettre qui a été écrite ici est le résultat de tout l'amour que tu m'as donné tout au long de ma vie. Tu m'as connu bébé, me voici docteur. Ce travail, c'est avant tout le tien. Celui de ta persévérance, de ta détermination, des valeurs que tu n'as cessé de me transmettre. Je fus longtemps insouciant ; ignorant de ce que cela veut dire d'être aimé. Ce sentiment que tu as eu pour moi de manière inconditionnelle, il m'a façonné. Il m'a permis de devenir l'homme que je suis à présent. Tu es une personne merveilleuse, admirable de force et de courage. Puisses-tu trouver ici, la preuve de ma reconnaissance et de l'amour éternel que j'ai pour toi.

A mon père

Tu fus pour moi durant toutes ces années, un modèle, ce genre d'homme qui a su s'élever dans la société par le seul fait de son mérite. Le travail est une valeur essentielle à mes yeux et j'ai la chance de m'épanouir dans un métier qui me passionne. Tu m'as transmis des valeurs qui m'accompagneront tout au long de mon existence : l'audace, le dévouement et la bonté envers les autres. J'ai pu, depuis quelques années, découvrir quel genre d'homme était mon père et j'en suis fier. Puisses-tu trouver ici, le signe de l'amour que je te porte et la fierté que j'ai de t'avoir comme père.

A Clémence

Depuis maintenant bientôt six ans, tu es à mes côtés. Tu me guides, tu me conseilles et tu me calmes...jour après jour avec patience et dévouement. Je crois qu'avant de te connaître, je n'avais qu'une vague idée, emprunte du désir de la jeunesse, de ce qu'était l'amour. Chaque matin j'ai la chance de contempler ton sourire, de voir ton beau visage qui traduit toute l'affection que tu as pour moi. Tu es une belle personne, valeureuse et sincère qui a su faire de moi l'homme que je suis aujourd'hui. A toi qui m'as soutenu pendant tout ce travail et bien au-delà, sache que je t'aime...plus qu'hier mais moins que demain.

A ma grand-mère

Tu m'as toujours soutenu, de manière inconditionnelle et sans jamais faillir. Par ces gestes simples que tu me prodiguais tu m'as permis de goûter aux petits bonheurs de l'enfance. Je garde toujours en mémoire ces souvenirs des instants que nous passâmes ensemble. Le jardinage, les ballades en forêt, la cuisine sont autant de moments qui m'ont rendu heureux et auxquels je repense souvent avec une douce nostalgie. Puisses-tu trouver ici la marque de ma profonde gratitude envers ton dévouement et l'amour que tu m'as donné.

A Fred

Des fois la vie nous réserve des surprises. Il y a quelques années, je ne pensais pas tomber sur celui qui deviendrait en quelque sorte ce frère que je n'ai jamais eu. Depuis ce moment, nous avons goûté à tant de choses : les rires, la complicité, les confidences et nos discussions que nous seuls comprenons. La vie nous a aussi montré que toute médaille a un revers : la tristesse, la pudeur et l'inquiétude sont également venus à notre rencontre. Malgré cela, nous sommes toujours là, indispensables l'un à l'autre, soudés dans cette merveilleuse fraternité.

Au Patron

Que de chemin parcouru depuis toutes ces années, des cours de tennis aux contreforts kirghizes en passant par les concerts de Nico et la colocation parisienne. Nos instants entre hommes, une tisane à la main ou ces balades en taxi dans Shanghai au soleil levant. Je n'arrive même plus à compter les bons moments que nous avons passés ensemble, emplis de rires et d'aventure. J'ai eu la chance de vivre à tes côtés cette amitié sincère et indéfectible qui j'en suis sûr, malgré la distance et le temps, perdurera toujours.

A Pierre

Je me rappellerai toujours ce moment, debout devant un banc, où je t'ai rencontré. Qui aurait pu prédire lors de cet instant toutes les merveilleuses choses qui nous attendaient. Lorsque nous étions jeunes, toi et moi n'avions aucune limite, « *no risk, no fun* » était alors notre devise. Nos nuits furent des jours et nous goutions avec félicité à l'insouciance qui nous paraissait éternelle. J'ai la chance de te compter parmi mes meilleurs amis, toi qui me ressembles tant, toi avec qui j'ai tant ri et vécu tant de choses, toi qui je sais sera toujours là pour moi et inversement.

A Mathieu

La beauté de notre amitié réside dans sa complémentarité. Tu m'as montré qu'on peut être calme et réfléchi tout en arpentant les moindres recoins de notre monde. J'ai toujours eu de l'admiration pour ta droiture, ton intelligence, le dévouement et la bonté que tu mets au service de ton travail et de tes proches. Tu es de ses amis dont on s'inspire et qui par leur conduite sincère, nous guident à travers les chemins de la vie.

A Luc

D'abord collègues, nous devînmes coéquipiers. Au fil des années, passées à nous entraîner, au gré des efforts et des épopées, naquit une belle amitié. J'admire ta culture et tes connaissances, ta capacité à bousculer ton confort pour te diriger vers de nouveaux horizons. J'espère, qu'importe le sport et la distance, pouvoir continuer à te compter parmi mes proches.

A Édouard

Pour ces soirées curieuses au fil des années de médecine, ses belles discussions autour d'un verre et ton sens des valeurs qui m'a permis de me remettre quelques fois dans le droit chemin.

A Charly

Pour ton amitié, nos discussions sur les voyages qui nous poussaient à découvrir encore et encore toutes les beautés du monde.

A Charlotte

Durant de nombreuses années, tu fus ma confidente, la personne sur laquelle je m'appuyais et qui a toujours veillé sur moi. Tu es une belle personne, dotée de son caractère mais d'un extraordinaire sens de l'amitié. Ta droiture et tes valeurs m'inspirent et te permettent de rayonner sur tes amis et tes proches.

A Alice, Fabien, Pauline, Narcisse...et Capucine

Pour la convivialité de ces repas que nous avons passé tous ensemble, votre humour et votre ouverture d'esprit qui m'ont permis de savourer tous ces bons moments.

A Vanessa

Pour ton amitié, pour ton sens du dévouement et les bons moments que nous avons passés tous ensemble.

A Victor et Maud

Pour ces moments d'amitié, ces blagues toutes moins drôles les unes que les autres mais qui font toujours autant rires.

A Jean

Pour nos discussions toujours pertinentes et notre belle amitié par-delà le travail.

A Anne-Sophie et Sébastien

Nous nous sommes rencontrés au coin d'une tente dans une contrée lointaine du bout du monde. Depuis notre amitié persiste et c'est toujours avec un grand plaisir que je passe du temps en votre compagnie.

A Didier

Pour ton soutien et tes conseils tout au long de ses années.

A Martine

Pour ton accompagnement et les bons moments passés ensemble.

A Véronique et Hervé

Pour votre soutien et votre bienveillance durant toutes ces années et pour avoir mis au monde une fille si merveilleuse.

A Justine, Valentin, Constance et Arthur

Pour tous ses instants passés ensemble, nos discussions, les activités que nous avons partagées. J'ai de la chance de faire partie de votre famille.

A ma grande tante Marie

Pour ces bons moments passés ensemble tout au long de ces années.

A Guido

Pour m'avoir accompagné et guidé dans mes jeunes années. Pour ces moments passés à m'apprendre l'art des cocktails et du service durant ces merveilleux étés.

A mes collègues de l'UAUP

A vous avec qui j'ai partagé tant de bons moments et qui avaient su rendre mon internat inoubliable. Au cours de mon semestre et de mes gardes, nous avons tout partagé : les rires, les confidences ainsi que les soirées dans des lieux improbables. Vous avez su m'enseigner tant de choses et avec vous j'ai partagé de merveilleux instants de confraternité.

A mes collègues de l'unité B

A vous les canailles, à nos moments de partage, de grivoiserie toujours subtile, de discussions toujours profondes et cette merveilleuse cohésion d'équipe qui vous caractérise.

A mes collègues d'ACTiv

Nous nous sommes initiés ensemble à la pleine conscience et nous avons partagés tant de sourires, d'anecdotes et de joie. Vous avez su égayer ce bel été passé à vos côtés.

A mes collègues de l'unité C

Pour tout ce que nous avons partagé, cette cohésion d'équipe et ces belles discussions.

A mes collègues du CSAPA

Pour tout ce que vous m'avez appris, votre bonne humeur et ces discussions enrichissantes que nous avons eu.

SERMENT

« Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	20
1. Dopamine	20
1.1. Structure et métabolisme.....	20
1.2. Origine et réseaux cérébraux	22
2. Cannabis	24
2.1. Généralités et épidémiologie.....	24
2.2. Système endocannabinoïde	25
2.3. Effets du THC sur le système endocannabinoïde	26
2.4. Effets du THC sur la neurotransmission dopaminergique	27
3. Rétine	29
3.1. Organisation anatomique	29
3.2. Rétine et système endocannabinoïde	30
3.3. Rétine et dopamine	30
ARTICLE DE RECHERCHE : Oscillatory potentials abnormalities in regular cannabis users: amacrine cells dysfunction as a marker of central dopaminergic modulation.....	33
Abstract	34
Introduction	35
Material and methods	37
Results	40
Discussion	42
References	45
Tables	49
Figures	51
DISCUSSION	54
BIBLIOGRAPHIE	61

INTRODUCTION

1. DOPAMINE

1.1. Structure et métabolisme

La dopamine (de formule chimique 3,4-dihydroxyphenethylamine) est une molécule biochimique essentielle au fonctionnement du cerveau. La dopamine fait partie de la famille des catécholamines. Il s'agit d'un groupe de molécules composé de la dopamine, de l'adrénaline (appelée aussi épinéphrine) et de la noradrénaline (ou norépinéphrine). La dopamine est constituée d'un anneau benzène (cycle formé par six atomes de carbone) auquel vient s'ajouter deux groupements hydroxyle (HO). En plus de cela, on retrouve un groupe amine (NH₂) relié par une chaîne éthyle (Figure 1).

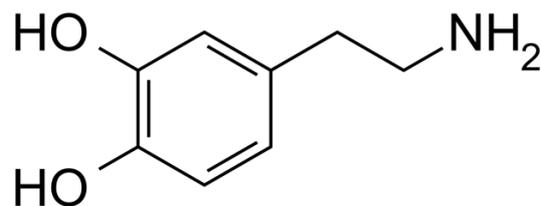


Figure 1 : structure biochimique de la dopamine.

La dopamine est synthétisée à partir d'un acide aminé essentiel nommé phénylalanine. Cet acide aminé est transformé en un acide aminé non essentiel protéinogène (c'est-à-dire incorporé dans les protéines lors de la traduction de l'ARN messager par les ribosomes) appelé tyrosine (ou 4-hydroxyphénylalanine). Cela est permis grâce à l'enzyme AAH (acide aminé aromatique dépendant de la biophtéine hydroxylase). La tyrosine est transformée en L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphénylalanine) par l'enzyme tyrosine hydroxylase. La L-DOPA est ensuite transformée en dopamine grâce à l'enzyme DOPA décarboxylase (Figure 2). Par la suite la dopamine servira de précurseur aux autres catécholamines (adrénaline et noradrénaline) (1).

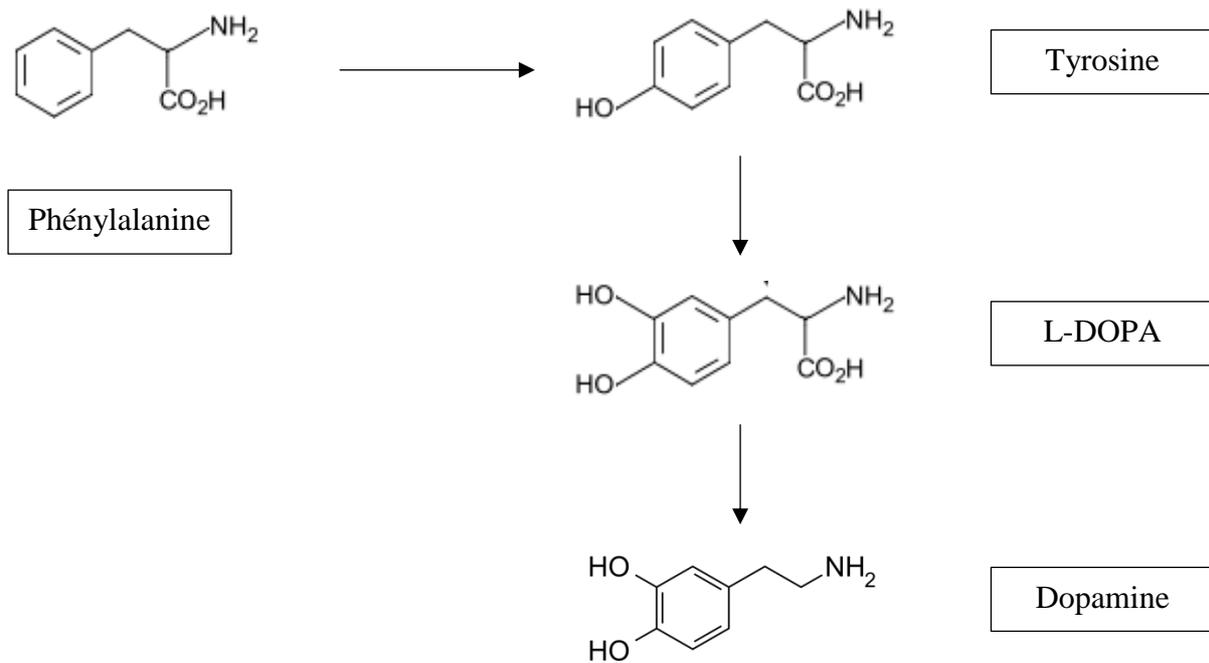


Figure 2 : métabolisme biochimique simplifié de la dopamine.

La dopamine est un neurotransmetteur. Dans le cerveau, elle est d'abord sécrétée par un neurone présynaptique. Une fois arrivée à l'extrémité de ce neurone, la dopamine est transportée par une vésicule synaptique VMAT (transporteur vésiculaire de monoamine). Elle est ensuite libérée dans la synapse et va se fixer sur des récepteurs post synaptiques spécifiques. La dopamine active 5 types de récepteurs couplés à la protéine G divisés en deux catégories. On retrouve les récepteurs D1 (comprenant les récepteurs DRD1 et DRD5) et les récepteurs D2 (comprenant les récepteurs DRD2, DRD3 et DRD4) (2). La fixation de la dopamine a un récepteur permet de susciter un potentiel d'action post synaptique et ainsi de moduler la réponse du neurone qui reçoit l'information. Une fois toutes ces actions réalisées, la dopamine est soit détruite dans la synapse par l'enzyme MAO (monoamine oxydase) soit recapturée par un transporteur de dopamine DAT pour retourner dans le neurone présynaptique (Figure 3). Il existe deux modes de transmission de la dopamine : phasique et tonique. La libération phasique, la plus fréquente, est précédée d'un potentiel d'action présynaptique. La libération tonique correspond à de petites quantités de dopamine libérées sans être précédées par un potentiel d'action (3).

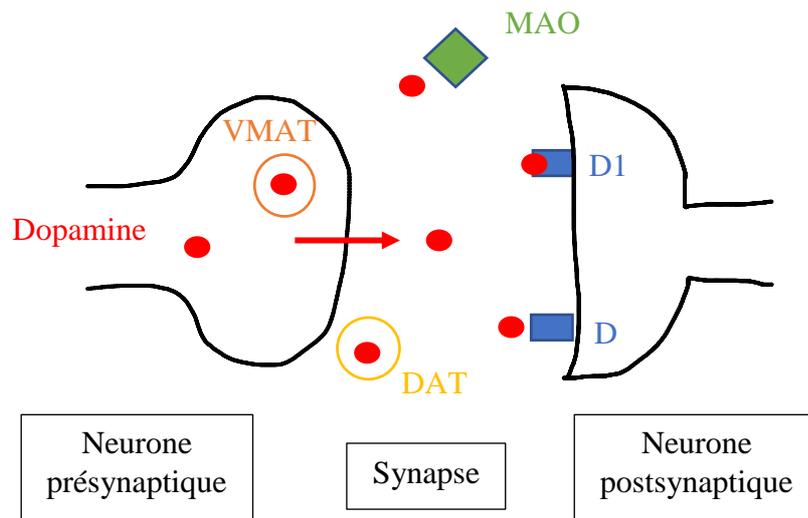


Figure 3 : parcours simplifié de la dopamine à travers les neurones.

La dopamine est sécrétée selon un rythme circadien. Cela signifie que sa période de sécrétion est d'environ 24h. La dopamine est sécrétée en fonction de la lumière. Son taux augmente au cours de la journée et diminue durant la nuit. Le rythme de sécrétion de la dopamine est corrélé avec celui de la mélatonine. Quand la mélatonine est sécrétée au cours de la nuit, elle inhibe la sécrétion nocturne de dopamine. A l'inverse quand la dopamine est sécrétée au cours de la journée, elle inhibe la sécrétion diurne de mélatonine (4).

1.2. Origine et réseaux cérébraux

La dopamine est synthétisée dans le système nerveux central au niveau de la partie ventrale du mésencéphale. Il y aurait dans cette zone du cerveau chez l'être humain approximativement 600 000 neurones à dopamine. A partir du mésencéphale, les neurones dopaminergiques se divisent en trois voies principales (Figure 4) (5). Il existe la voie nigrostriée, débutant au niveau de la zone compacte de la substance noire du mésencéphale et allant jusqu'au striatum dorsal. Cette structure comprend le noyau caudé et le putamen. Ces noyaux font partie d'un ensemble de noyaux appelés noyaux gris centraux ou ganglions de la base. Cette voie a un rôle essentiel dans le contrôle des mouvements volontaires. Une carence en dopamine dans cette voie entraîne des pathologies neurologiques comme la maladie de Parkinson (6). Le deuxième réseau dopaminergique est la voie mésolimbique. Elle débute au niveau de l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale puis se prolonge jusqu'au nucleus accumbens en passant par le septum, l'amygdale et l'hippocampe. Une augmentation du taux

de dopamine dans cette voie peut conduire à des pathologies psychiatriques comme la schizophrénie (7). La troisième voie est la voie mésocorticale. Elle part également de l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale pour aller innervier le cortex préfrontal, le cortex cingulaire et le cortex périrhinal. Il existe des chevauchements entre les voies mésocorticale et mésolimbique, ce qui conduit certains auteurs à parler de voie méso-cortico-limbique. Cette voie joue un rôle dans les comportements émotionnels, la motivation, la récompense ainsi que certaines fonctions exécutives comme la mémoire de travail (8).

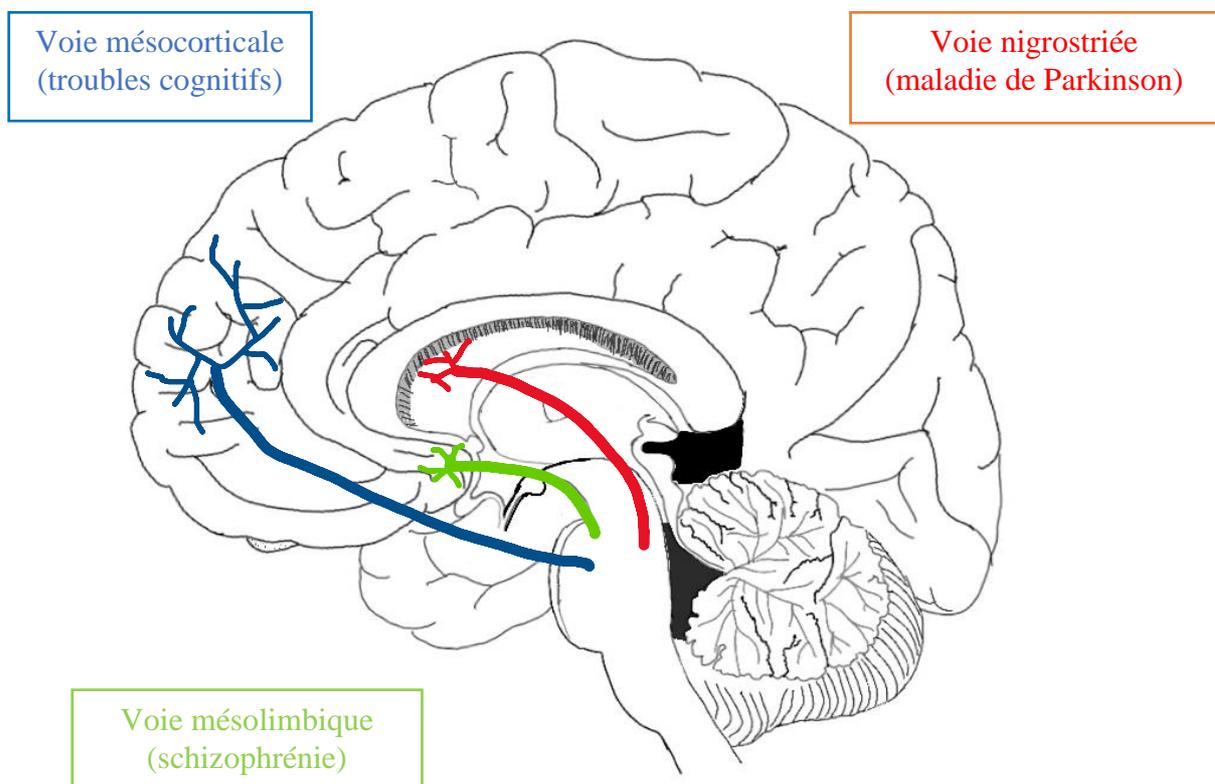


Figure 4 : principaux réseaux des neurones dopaminergiques dans le système nerveux central et pathologies dopaminergiques associées.

2. CANNABIS

2.1. Généralités et épidémiologie

Le cannabis est une plante herbacée dont l'espèce la plus répandue est le cannabis sativa appelé également chanvre indien. Le cannabis est utilisé généralement sous forme d'herbe ou de résine. Ces deux formes sont consommées de manière fumée grâce à des cigarettes roulées, mélangées avec du tabac, appelées « joints ». Le cannabis est un problème majeur de santé publique. La France est l'un des pays européens où l'on consomme le plus de cannabis (avec l'Espagne et l'Italie) (9). C'est la substance illicite la plus consommée dans notre pays. En 2016, 41% des adultes entre 18 et 64 ans ont déclaré avoir pris du cannabis au moins une fois dans leur vie ce qui correspond à 18 millions de personnes. L'expérimentation touche plus les hommes que les femmes (51% contre 34%) (10). En 2019, on comptait 1,5 millions d'usagers réguliers et 900 000 usagers quotidiens. L'usage problématique ou la dépendance au cannabis concerne 3% des adultes entre 18 et 64 ans et monte à 7% chez les personnes de 17 ans. La consommation actuelle concerne surtout les plus jeunes et les hommes (28% des 18-25 ans, 35% des hommes et 21% des femmes dans cette tranche d'âge) (11). Le nombre de personnes ayant consulté un professionnel de santé pour un problème de cannabis s'élève à 59 000 par an. Ce chiffre a quasiment doublé en moins d'une décennie (12). 24 000 consommateurs de cannabis ont été accueillis dans des centres de jeunes consommateurs au cours de l'année (13). Le cannabis est la première substance illicite à l'origine d'un recours aux urgences soit 5500 d'entre eux (27%). Conduire sous l'emprise de cannabis augmente par exemple le risque de 1,7 d'être responsable d'un accident mortel de la route (14).

Les effets psychoactifs du cannabis exogène sont liés à deux composants principaux. Le plus important est le delta9-tetrahydrocannabinol (THC) et le second est le cannabidiol (CBD). La concentration de THC dans le cannabis a considérablement augmenté depuis plusieurs dizaines d'années. Cela veut dire que les effets du cannabis sur le cerveau sont principalement dus à cette substance psycho active (15).

2.2. Système endocannabinoïde

Le corps humain possède un système cannabique endogène appelé système endocannabinoïde (16). Ce système possède deux récepteurs principaux : CB1 et CB2. Les récepteurs CB1 sont exprimés principalement dans le système nerveux central avec une plus forte densité au niveau des ganglions de la base, de l'hippocampe et du cervelet. Cela correspond aux régions liées au contrôle moteur et cognitif du cerveau. Les récepteurs CB1 y sont situés sur les neurones présynaptiques. Les récepteurs CB2 sont plutôt retrouvés au niveau dans les tissus immuns et en périphérie de l'organisme. Ils sont présents également dans le système nerveux central mais en moins forte densité que les récepteurs CB1. Les principaux ligands endocannabinoïdes qui se fixent que ces récepteurs sont le N-arachidonylethanolamine (anandamide, AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG). L'anandamide agit sur les récepteurs CB1 et CB2. Il se fixe préférentiellement sur les récepteurs CB1 et agit en tant que messenger rétrograde afin de moduler la libération des neurotransmetteurs. 2-AG a des propriétés similaires et agit également de manière préférentielle sur les récepteurs CB1 (17).

Il existe un lien entre le système endocannabinoïde et la dopamine. Les neurones dopaminergiques possèdent des récepteurs CB1 et utilisent les deux ligands, 2-AG et anandamide. Au niveau du mésencéphale, la sécrétion de la dopamine est constamment ajustée grâce à deux types de neurones : les neurones GABA et les neurones glutamate. Le GABA, ayant un rôle inhibiteur, permet de diminuer la synthèse de dopamine. Le glutamate, ayant un rôle excitateur, permet d'augmenter la synthèse de dopamine. Le ligand endocannabinoïde 2-AG intervient sur ces neurones pour moduler la sécrétion de GABA et de glutamate et donc ajuster de manière extrêmement fine la sécrétion de dopamine (Figure 5). 2-AG est synthétisé par l'enzyme diacylglycerol lipase au niveau des neurones dopaminergiques. Une fois relâché dans la synapse, 2-AG va se fixer sur les récepteurs CB1 qui se trouvent sur les neurones GABA et glutamate. Les récepteurs CB1 permettent donc si nécessaire une inhibition de la sécrétion de GABA. Ce phénomène s'appelle la suppression rétrograde de l'inhibition. Les récepteurs CB1 permettent également si nécessaire une inhibition de la sécrétion de glutamate. Ce phénomène s'appelle la suppression rétrograde de l'excitation. Le système endocannabinoïde, grâce au ligand 2-AG et aux récepteurs CB1, permet donc de moduler finement la sécrétion de dopamine au niveau des neurones dopaminergiques du mésencéphale (18).

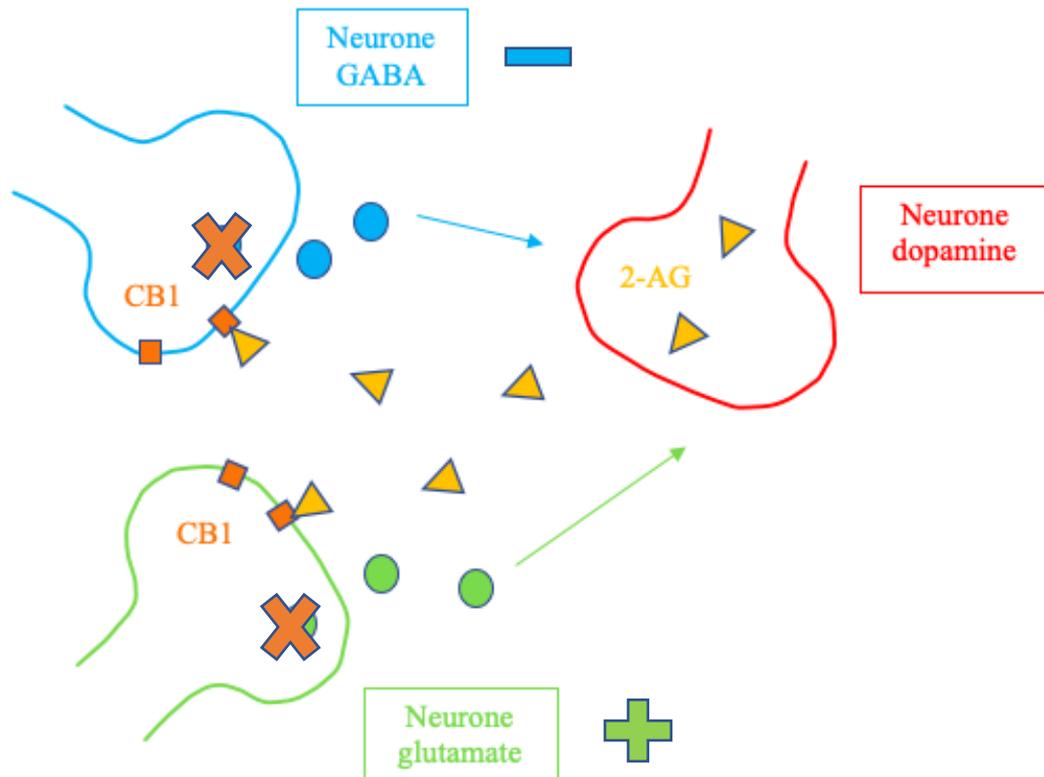


Figure 5 : interactions entre le système endocannabinoïde et les neurones dopaminergiques au niveau du mésencéphale.

2.3. Effets du THC sur le système endocannabinoïde

Le THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Au niveau du mésencéphale, il va se fixer sur les récepteurs CB1, à la place du ligand endocannabinoïde 2-AG, au niveau des neurones GABA et glutamate. Le cannabis exogène, par l'intermédiaire du THC, perturbe le fonctionnement du système endocannabinoïde et donc la modulation de la sécrétion de dopamine au niveau des neurones dopaminergiques du mésencéphale (Figure 6). Tous les mécanismes sous-jacents à ces phénomènes ne sont pas encore élucidés. Cependant cela pourrait expliquer en partie les effets du THC sur la neurotransmission dopaminergique au niveau des différentes voies du système nerveux central (19).

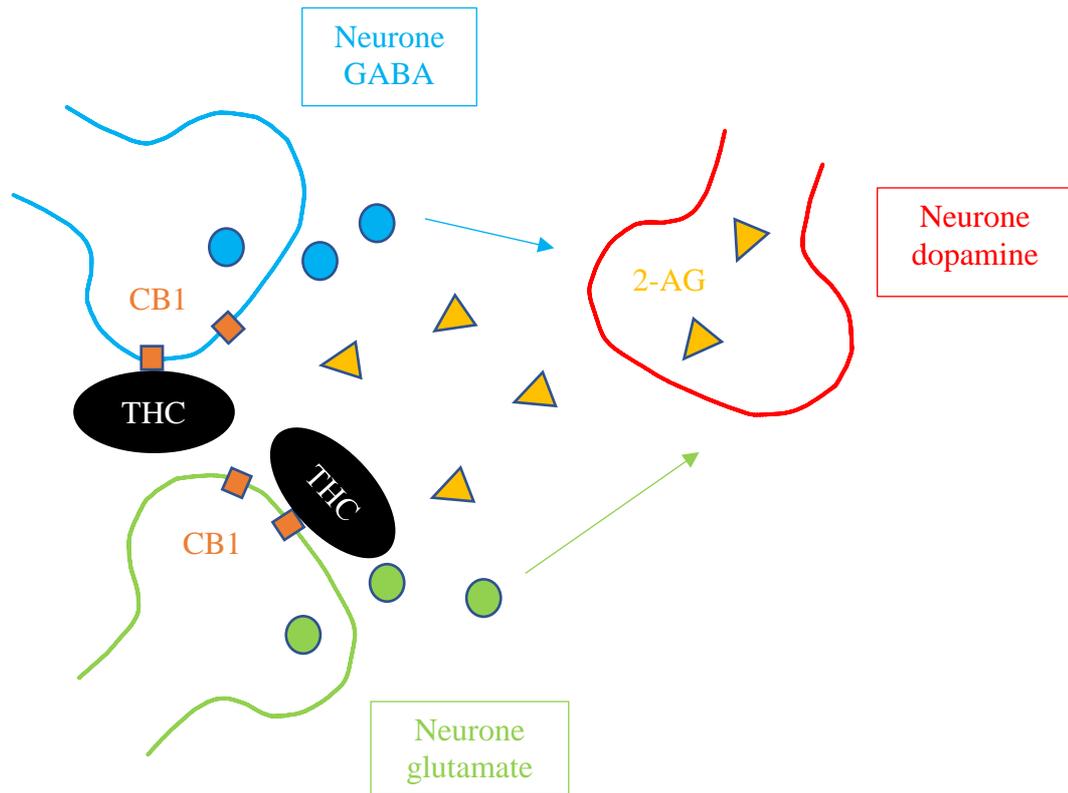


Figure 6 : interactions entre le système endocannabinoïde, les neurones dopaminergiques et le cannabis exogène.

2.4. Effets du THC sur la neurotransmission dopaminergique

De nombreuses études ont étudié l'effet du cannabis sur la neurotransmission dopaminergique. L'usage aigu de cannabis est associé avec une augmentation de la décharge des neurones dopaminergiques, une augmentation de la synthèse et de la libération de dopamine au niveau de la synapse. Un usage régulier de cannabis est quant à lui associé à des effets contraires (20). Des études, utilisant l'imagerie de tomographie par émission de positons, ont retrouvé une diminution de la capacité de synthèse de la dopamine dans le système nerveux central. Cette diminution a été retrouvée au niveau striatum dorsal, ce qui est directement en lien avec la diminution de la motivation chez les usagers réguliers de cannabis. Une diminution de la libération de dopamine a également été mise en évidence au niveau du striatum ventral. Cela est associé avec le niveau d'émotion négative et la sévérité de l'addiction chez les usagers réguliers. Il existe aussi une réduction de la densité du transporteur de dopamine (DAT) ce qui diminue la concentration de dopamine dans la

synapse (21). Toutes ces études montrent que la fonction dopaminergique présynaptique est diminuée chez les usagers réguliers de cannabis. Sur le plan clinique, l'émoussement du système dopaminergique peut venir expliquer certains symptômes liés à un usage régulier de cannabis. En effet, l'usage régulier est associé avec des résultats scolaires et professionnels altérés. Les facteurs sous-jacents à cette association sont les troubles cognitifs dont les troubles des fonctions exécutives, le déficit de mémoire de travail et l'amotivation. Tous ces facteurs sont sous l'influence du système dopaminergique mésocortical et sont retrouvés chez les usagers réguliers de cannabis (22).

L'usage régulier de cannabis a un impact sur la morphologie des neurones à dopamine. Ces modifications structurelles sont spécifiques à certaines régions du cerveau. On retrouve une diminution de la taille des cellules au niveau de l'aire tegmentale ventrale et une augmentation de l'arborisation neuronale au niveau du noyau accumbens et du cortex préfrontal (23).

Il existe donc un lien étroit entre le cannabis, le système endocannabinoïde et la dopamine. Tout cela montre la nécessité de mieux connaître les effets du cannabis sur la dopamine dans le système nerveux central et de trouver de nouveaux moyens pour étudier ces phénomènes.

3. RETINE

3.1. Organisation anatomique

La rétine est une extension anatomique et développementale du système nerveux central. Elle est reconnue à ce jour comme un bon site d'investigation indirect des pathologies psychiatriques et addictologiques (24-26). La rétine est composée de couches cellulaires spécialisées possédant des propriétés analogues aux neurones du système nerveux central avec des axones, des dendrites et des corps cellulaires (Figure 7) (27).

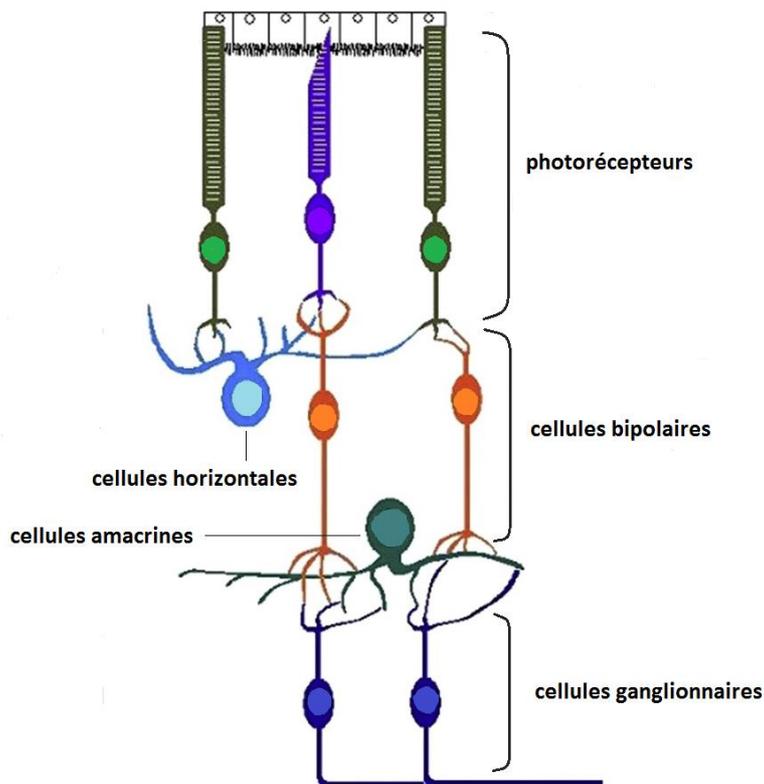


Figure 7 : organisation schématique de la rétine.

Chaque couche possède des fonctions spécifiques. On retrouve tout d'abord les photorécepteurs composés des cônes et des bâtonnets. Ils possèdent des photopigments, la rhodopsine, qui captent la lumière et grâce à la phototransduction transforment le signal lumineux en un potentiel d'action électrique. Le signal électrique est ensuite modulé au niveau de la couche plexiforme interne. Cette couche est composée par les cellules horizontales. Une fois modulé, le potentiel évoqué arrive au niveau des cellules bipolaires. Il

en existe deux types, celles provenant de la voie des bâtonnets, préférentiellement stimulées en conditions scotopiques, et celles provenant de la voie des cônes, préférentiellement stimulées en conditions photopiques. Le signal est ensuite à nouveau modulé par la couche plexiforme externe. Cette couche est composée par les cellules amacrines. Le signal arrive finalement au niveau des cellules ganglionnaires dont l'axone forme le nerf optique. Ce nerf poursuit sa route jusqu'au corps géniculé latéral puis vers les centres de la vision dans le cortex occipital. Une partie du nerf optique provenant des cellules ganglionnaires dites à mélanopsine se dirige vers l'hypophyse pour permettre la sécrétion de mélatonine en fonction du rythme circadien. Il existe également une couche nommée épithélium pigmentaire qui permet le fonctionnement trophique de la rétine (28).

La communication entre deux couches de neurones rétiniens et donc la transmission du signal électrique s'effectue grâce à des synapses électriques appelées jonctions lacunaires (29).

3.2. Rétine et système endocannabinoïde

La rétine possède un système endocannabinoïde fonctionnel composé de ligands cannabinoïdes endogènes et de récepteurs. On retrouve les deux principaux récepteurs : CB1 et CB2. Les récepteurs CB1 se trouvent au niveau des photorécepteurs, des cellules horizontales, des cellules amacrines et des cellules ganglionnaires. Les récepteurs CB2 se trouvent uniquement dans l'épithélium pigmentaire de la rétine. Les deux principaux ligands qui interagissent avec ces récepteurs, l'anandamide et le 2-AG, sont également retrouvés dans la rétine. A noter que dans la rétine 2-AG est détecté en plus grande quantité que l'anandamide. Comme dans le système nerveux central, ces deux ligands agissent comme messagers rétrograde pour moduler la libération des neurotransmetteurs rétiniens (30).

3.3. Rétine et dopamine

La rétine possède un système de neurotransmission identique à celui du système nerveux central avec les principaux neurotransmetteurs présents dans le cerveau (31). La dopamine est le principal neurotransmetteur présent dans la rétine. Elle est libérée par les cellules amacrines situées dans la couche plexiforme interne. La libération de dopamine est, comme dans le système nerveux central, sous l'influence des neurones GABA et glutamate grâce au système endocannabinoïde (figure 5) (32).

Une fois libérée, la dopamine va activer les récepteurs D1 et D2. La rétine possède, comme le système nerveux central, des récepteurs dopaminergiques D1 et D2. Les récepteurs D1 sont retrouvés au niveau des cellules horizontales, des cellules bipolaires, des cellules amacrines et des cellules ganglionnaires. Les récepteurs D2 sont retrouvés au niveau des photorécepteurs, des cellules horizontales, des cellules bipolaires et des cellules amacrines (33).

La dopamine a un rôle essentiel au sein de la rétine puisqu'elle permet de moduler la transmission du signal électrique entre deux couches de neurones rétiniens au niveau des jonctions lacunaires (29). Cela est rendu possible grâce aux récepteurs D1 et D2 et à l'action d'une enzyme : l'adénylate cyclase. La dopamine, sécrétée par les cellules amacrines, sous l'influence de la lumière va aller se fixer sur les récepteurs D1 ou D2 (Figure 8). La stimulation des récepteurs D1 entraîne une activation de l'adénylate cyclase (AC). Cette enzyme permet de transformer l'adénosine monophosphate (AMP) en AMP cyclique (AMPC). L'AMPC va entraîner la phosphorylation des connexines, principal constituant des jonctions lacunaires, grâce à l'activation de la protéine kinase PKA. Cela a pour conséquence une diminution de la conductance au niveau de la synapse électrique des neurones rétiniens. La dopamine peut aussi se fixer sur le récepteur D2. La stimulation des récepteurs D2 entraîne l'effet inverse, c'est-à-dire, une désactivation de l'adénylate cyclase. Cela a donc pour conséquence une augmentation de la conductance au niveau de la synapse électrique des neurones rétiniens (34-35).

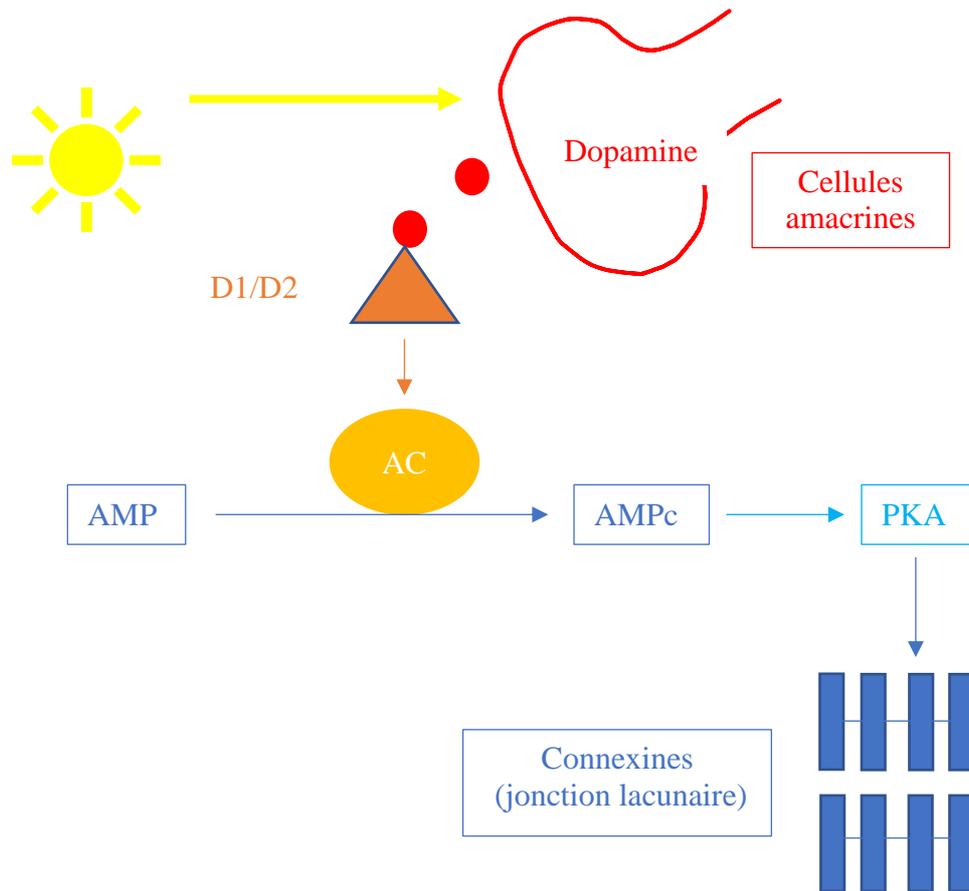


Figure 8 : modulation de la conductance de la synapse électrique rétinienne (jonction lacunaire) par la dopamine.

Grâce à ce mécanisme, la dopamine permet de moduler le signal électrique entre deux couches de neurones. La dopamine est donc un neurotransmetteur clef pour transmettre l'information électrique à travers les neurones rétiniens.

Comme nous l'avons vu précédemment l'usage régulier de cannabis, par l'intermédiaire du THC, perturbe la libération de dopamine. Il est donc important de mieux connaître les effets de l'usage régulier de cannabis sur la neurotransmission dopaminergique au niveau du système nerveux central. L'étude de la rétine et plus particulièrement du fonctionnement des cellules amacrines est donc un bon moyen pour mieux comprendre et mettre en évidence des marqueurs de la modulation dopaminergique centrale.

**ARTICLE DE RECHERCHE : OSCILLATORY POTENTIALS
ABNORMALITIES IN REGULAR CANNABIS USERS: AMACRINE CELLS
DYSFUNCTION AS A MARKER OF CENTRAL DOPAMINERGIC MODULATION**

Ludovic **Polli**^a, Raymund **Schwan**^{a,b,c}, Eliane **Albuisson**^{d,e,f}, Laura **Malbos**^a, Karine **Angioi-Duprez**^g, Vincent **Laprevote**^{a,b,h}, Thomas **Schwitzer**^{a,b,h}

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

^b EA7298, INGRES, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

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

^d CHRU-Nancy, DRCI, BIOBASE, Département MPI, Unité de Méthodologie, Data management et Statistique UMDS, F-54000 Nancy, France

^e Université de Lorraine, Faculté de Médecine, InSciDenS, F-54000 Nancy, France

^f Université de Lorraine, CNRS, IECL, F-54000 Nancy, France

^g Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France

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

Corresponding author:

Thomas Schwitzer

Psychotherapeutic Center of Nancy

1, rue du Docteur Archambault

Laxou F-54 521, France

Tel +33383928440

Fax +33383925252

Mail: thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr

Article type: original research article

Figures: 5

Tables: 3

Text word count: 2677

Key words: dopamine, synaptic transmission, amacrine cells, retina, electroretinography, biomarker

ABSTRACT

Background: Cannabis is a neuromodulating substance that acts on central synaptic transmission. Regular cannabis use induces a decreased capacity for dopamine synthesis in the brain. The retina is considered an easy means of investigating dysfunctions of synaptic transmission in the brain. We have previously studied the impact of regular cannabis use on retinal function. Using the N95 wave of the pattern electroretinogram, we found a 6ms-delayed ganglion cells response. Using the b-wave of the photopic flash electroretinogram, we found a 1ms-delayed bipolar cells response. Here, 1- we investigated amacrine cells function because these cells are located between the bipolar cells and the ganglion cells and contribute to amplifying the signal between these two layers of the retina; 2- we tested the effect of regular cannabis use on these retinal dopaminergic cells; 3- we assessed the role of these cells in amplifying the delay observed previously.

Methods: We recorded dark-adapted 3.0 flash ERG oscillatory potentials in 56 regular cannabis users and 29 healthy controls. The amplitude and implicit time of OP1, OP2, OP3 and OP4 were evaluated.

Results: Cannabis users showed a significant decrease in OP2 amplitude ($p=0.029$, Mann-Whitney test) and OP3 amplitude ($p=0.024$, Mann-Whitney test). No significant difference was found between the groups for OP1 and OP4 amplitude or for the implicit time of oscillatory potentials.

Conclusions: These results reflect the impact of regular cannabis use on amacrine cells function. They highlight abnormalities in dopaminergic transmission and are similar to those found in Parkinson's disease. Oscillatory potentials could be used as markers of central dopaminergic modulation.

INTRODUCTION

Cannabis is a major public health concern throughout the world. It is the most prevalent addictive illicit drug (1). The main psychoactive substance in cannabis, tetra-hydro-cannabinol (THC), is known to act on the central nervous system (2). This effect is mediated through the modulation of synaptic transmission in brain neurons (3). In particular, the glutamatergic and dopaminergic signaling pathways are the main synaptic transmission pathways affected by regular use of cannabis (4, 5). As an example, cannabis is responsible for an excessive rate of glutamatergic synapses, through the blockade of the CB1 presynaptic endocannabinoid receptors, and this leads to cell apoptosis (6). Among regular cannabis users, it also leads to reduced capacity for dopamine synthesis in the brain (7).

The retina is a forward projection of the brain, since it is anatomically and developmentally an extension of the central nervous system (8). The retina is composed of successive layers of neurons with similar properties to brain neurons (9). These neurons are endowed with neurotransmitter signaling pathways such as the dopaminergic and glutamatergic pathways, which are also found in brain neurons (10,11). The human retina has a functional endocannabinoid system that includes receptors, ligands and enzymes (12). This system is involved in the modulation of neurotransmitter release in the retina (13). In light of this, we previously used the retina as an indirect means of determining the impact of regular cannabis use on brain neurotransmission (14-16).

To begin with, we studied the final, more integrated layer of the retina, the retinal ganglion cells (17). Using the N95 of the pattern electroretinogram, we found a delayed retinal ganglion cells response, as shown by a 6ms delay in the transmission of action potentials by the retinal ganglion cells. Then, using the b-wave of the ERG under photopic conditions, we also demonstrated a 1ms-delayed retinal cone bipolar cells response (18).

The transmission of electrical signals between the bipolar and the ganglion cells is amplified by the amacrine cells, however (Fig. 1). This may explain the six-fold increase in the delay between these two layers. The amacrine cells are interneurons located in the retinal inner nuclear layer between the bipolar and the ganglion cells. They form synapses between the axon terminals of bipolar cells and the dendrites of ganglion cells. Amacrine

cells have a functional endocannabinoid system that includes cannabinoid CB1 receptors and ligands (19). Interestingly, amacrine cells function is influenced by dopaminergic transmission (20). Amacrine cells have D1 and D2 dopaminergic receptors (21). They can be studied with oscillatory potentials (OP), small rhythmic wavelets superimposed on the ascending b-wave of the flash ERG. After filtering to enhance their amplitude, four wavelets can be distinguished, identified as OP1, OP2, OP3 and OP4. The generation of these wavelets involves dopamine (22). In this study, we investigated amacrine cells function to develop a better understanding of the mechanism responsible for the amplified delay between bipolar and ganglion cells response. We assume an effect of regular cannabis use on the amacrine dopaminergic system which may be responsible for the amplified delay in retinal cells response.

The aim of this study is to investigate amacrine cells by means of oscillatory potentials in regular cannabis users compared to healthy controls. We hypothesized an effect of regular cannabis use on amacrine cells function.

MATERIAL AND METHODS

Population and ethics statement

Regular cannabis users (n=56) and matched healthy drug naive controls (n=29) were recruited among the general population via a special press campaign and data were collected from February 11, 2014 to June 30, 2016. Prior to taking part in the study, volunteers provided their detailed psychoactive drug and medical history, underwent a full psychiatric evaluation, and signed consent forms detailing all aspects of the research. All participants received payment in the form of €100 in gift vouchers. The study protocol met the requirements of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee of Nancy University Hospital. This study is part of a bigger project, Causa Map, which is researching the impact of regular cannabis use on the visual system. All participants also underwent neuropsychological assessments and EEG was recorded while performing several visual tasks.

Inclusion criteria, clinical and biological assessments

The inclusion criteria for the cannabis group was regular cannabis use equivalent to at least 7 cannabis consumptions per week over the past month, a positive urine toxicology screen for THC metabolites, no other illicit substance use in the past month, a negative urine toxicology screen for other illicit substances, and no DSM-IV diagnosis of Axis I disorders. Since tobacco is regularly mixed with cannabis in joints, cannabis users may meet the criteria for tobacco dependence according to the Fagerström test. Cannabis users were required to have abstained from cannabis use for at least 12 hours to avoid acute cognitive dysfunction caused by cannabis use. The inclusion criteria for the healthy control subjects were no history of illicit substance use, a negative urine toxicology screen for the metabolites and the other illicit drugs tested, and no history of DSM-IV diagnosis Axis I psychiatric disorders. All the participants were aged 18 to 35 years, had no history of neurological disease, no family history of schizophrenia or bipolar disorders, and were medication-free except for oral contraceptives in the case of women. They had no history of ophthalmological disease except for corrective refractive errors. All fared normally in an ophthalmic evaluation, which included visual acuity and a fundoscopic examination. Importantly, visual acuity measured with the monomer scale was at least 10/10 in each eye for all participants. None of the participants reported visual symptoms, and none was found

to have any media opacities. If participants reported alcohol dependence based on their score in the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) they were excluded from the study. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) was used to assess current and past history of psychiatric diseases and substance use. In addition, the Cannabis Abuse Screening Test (CAST), Fagerström test and AUDIT were performed to assess use, abuse and dependence with respect to cannabis, tobacco and alcohol respectively. The extent of cannabis use was clinically assessed in an interview and a questionnaire as follow: age when regular cannabis use began, total years of cannabis use, average number of joints smoked daily and weekly over the past month and average number of grams smoked weekly. In order to obtain objective confirmation of cannabis consumption, urine drug screens (nal von minden, Moers, Germany) were performed for cannabis, buprenorphine, benzodiazepines, cocaine, opiates, amphetamines and methadone immediately before electroretinogram testing.

Experimental protocol

Electrical signals were recorded simultaneously from both eyes (averaged for analysis), and dilated pupils (tropicamide 0.5%), with DTL electrodes (metrovision, Pérenchies, France) placed at the bottom of the conjunctival sac. The reference electrode was placed on the forehead. Pupil size was noted before and after dark-adapted ERG recordings and remained systematically constant throughout the testing period. Ground and reference electrodes were attached to the forehead and external canthi. Analysis was performed with the experimenter blind to the status of the subject being recorded (cannabis user or control). It was performed according to the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) standards for flash ERG (23).

Flash ERG was performed under scotopic conditions with dark-adapted 3.0 oscillatory potentials as generally used in the literature (24) and in the ISCEV standards (23). It enables interaction between the rod and cone system, induces a steady state of adaptation and provides consistent, reproducible recording conditions (22). Participants were positioned 30 cm from the screen. They were dark-adapted for a period of 20 min before dark-adapted 3.0 ERG oscillatory potentials were performed, managed by the MonPackONE, which measured the oscillatory potentials corresponding to the electrical activity of the amacrine cells. At least eight responses were recorded for each participant.

Analysis

Four main components are usually described in oscillatory potentials: OP1, OP2, OP3 and OP4 (Fig. 2). Two main parameters are derived from the OP, conventionally known as amplitude in microvolts (μV) and implicit time in milliseconds (ms). The OP1 amplitude was measured from the baseline to the peak of the wave. The OP2, OP3 and OP4 amplitudes were measured from the trough of the preceding wave to the peak of the corresponding wave. Implicit time denotes the time taken to reach the maximum amplitude of each wave. An overall index, the sum of the OP1, OP2 and OP3 amplitudes, was also analyzed.

Statistical analysis

Variables are presented as numbers or median and inter quartile range (IQR). Depending on the nature of the variables and the non-parametric distribution of quantitative variables, the Mann-Whitney test and the Chi square test were used to compare the two groups where appropriate. For correlation analysis, Spearman's rank correlation coefficient (Spearman's rho) was used. The relevant differences between the two groups involved OP2 amplitude, OP3 amplitude, years of education, AUDIT score and average number of occasions of alcohol use per week. To adjust the amplitude analysis according to years of education and alcohol use, multivariate analysis was planned. As average weekly alcohol use was strongly correlated with the AUDIT score ($\rho=0.738$; $p=0.0001$), we used the AUDIT score in the analysis, presenting the lowest p value in the comparison of the two groups. As the amplitudes of OP2 amplitude and OP3 were strongly correlated ($\rho=0.954$; $p=0.0001$), which is a relevant result in this study, only the OP3 amplitude, with the lowest p value, was used in the multivariate analysis. The logistic regression therefore included OP3 amplitude, years of education and the AUDIT score, with cannabis users and controls as the binary outcome variable. We used $\alpha < 0.05\%$ for comparisons and to include variables in the multivariate analysis. Statistical analyses were performed using IBM-SPSS Statistics 22.0 (IBM corp.).

RESULTS

Demographic and substance use characteristics

The demographic and substance use characteristics of the participants are described in Table 1. There was no relevant difference between the controls and the cannabis users in terms of age ($p=0.47$) or gender ($p=0.53$), but differences were noted between the groups in terms of years of education ($p=0.0001$; lower in cannabis users) and alcohol use (higher in cannabis users; $p=0.0003$ for average alcohol consumption/week; $p=0.0001$ for AUDIT score). As tobacco is widely combined with cannabis in joints, 44 out of 56 cannabis users were also tobacco smokers, whereas all the controls were non-smokers. According to the Fagerström test, 27 out of 44 cannabis users were not dependent on tobacco, 12 were slightly dependent, 4 were moderately dependent and 1 was highly dependent.

Dark-adapted 3.0 ERG oscillatory potential

The oscillatory potential parameters are described in Table 2. The median and interquartile range of OP2 amplitude was 33.03 μV (27.43: 41.98) in the cannabis users versus 38.05 μV (34.60: 44.80) in the controls (Fig. 3). This difference was significant between groups ($p=0.029$; Mann-Whitney test). The median and interquartile range of OP3 amplitude was 30.05 μV (25.83: 39.15) in the cannabis users versus 36.85 μV (31.95: 40.85) in the controls (Fig. 4). This difference was significant between groups ($p=0.024$; Mann-Whitney test). The median and interquartile range of the sum of OP1, OP2 and OP3 amplitudes was 72.80 μV (62.60: 95.15) in the cannabis users versus 86.15 μV (78.00: 95.05) in the controls. This difference was significant between groups ($p=0.040$; Mann-Whitney test). There were no differences between groups for the OP1 and OP4 amplitudes ($p=0.254$ and $p=0.653$ respectively). There were no differences in implicit time for OP1, OP2, OP3 and OP4 ($p=0.502$, $p=0.805$, $p=0.846$ and $p=0.820$ respectively). The OP2 and OP3 amplitudes were strongly correlated ($\rho = 0.954$; $p=0.0001$) (Fig. 5).

The logistic regression with cannabis users and controls as the binary outcome variable included OP3 amplitude, years of education and the AUDIT score. The results are as follows: regression was statistically significant ($p=0,0001$); Hosmer-Lemeshow test ($p=0.647$). OP3 amplitude remained significant according to AUDIT and years of education ($p=0.004$) (Table 3). The classification results in 84.7% of subjects being correctly classified by the model (79.3% of controls, 23/29; 87.5% of cannabis users, 49/56).

DISCUSSION

We found a decrease in OP2 amplitude around 5 μV , a decrease in OP3 amplitude around 7 μV , and a decrease in the sum of OP1, OP2 and OP3 amplitudes around 13 μV —mainly corresponding to the sum of the decreased OP2 and OP3 amplitudes—in regular cannabis users compared to the controls, with no modification in implicit time. OP2 and OP3 are the major components of oscillatory potentials since they expressed the highest oscillatory potential amplitude. The final OP4 oscillatory potential is smaller than OP2 and OP3 (23). The first oscillatory potential, OP1, may derive from a different origin within the retina (25). We found modifications in oscillatory potential amplitude; this is relevant according to the literature and indeed, oscillatory potential amplitude is the only parameter commonly measured in oscillatory potentials (22).

Here, the decreased amplitude of OP2 and OP3 in regular cannabis users could be seen as the consequence of regular cannabis use on amacrine cells function. As the function of these cells is influenced by dopaminergic transmission, we assume an effect of regular cannabis use on the retinal dopaminergic signaling pathway. The main psychoactive component detected in cannabis—THC—is a neuromodulator substance that acts on dopaminergic transmission (7). Several studies using positron emission tomography have highlighted reduced dopamine synthesis capacity in regular cannabis users (26), which may be responsible for the decreased oscillatory potential amplitude in our study. Other results also showed reduced dopamine transporter density in regular cannabis users (27), altered dopamine receptor signal transduction and structural abnormalities in dopaminergic neurons (28). These findings are consistent with hypoactivity of dopaminergic transmission in regular cannabis users, which has already been seen in the retina, in the amacrine cells layer. In regular cannabis use, hypofunction of the amacrine cells dopaminergic pathway can occur, as observed in the decreased amplitude of oscillatory potentials.

As cannabis is a dopaminergic modulator, we can confirm that retinal oscillatory potentials may be good indicators of modulation of central dopaminergic pathways. Amacrine cells function, as reflected in oscillatory potentials, is influenced by dopaminergic transmission (29). Previous studies have shown a correlation between modifications of oscillatory potentials and central dopaminergic transmission. For example, reserpine, a dopamine depletor, reduces oscillatory potential amplitude and L-Dopa, a dopamine precursor,

reverses this effect (30, 31). Haloperidol, an antipsychotic drug that blocks dopaminergic transmission, also decreases oscillatory potential amplitude (32). Interestingly, our results confirm previous observations and can also be viewed as a direct consequence of a decreased central level of dopamine.

In Parkinson's disease, a neurological disorder resulting in decreased central dopamine, patients with early-stage disease showed a decrease in dark-adapted OP2 and OP3 amplitudes as well as in the sum of OP1, OP2 and OP3 amplitudes (33). Interestingly, the results are similar to our findings in regular cannabis users, which showed a decreased level of dopamine. In other studies, a decrease in OP2 amplitude was also found in patients with Parkinson's disease compared with controls (34, 35). In schizophrenia, a mental illness resulting in enhanced central dopaminergic transmission, an increase in oscillatory potential amplitude was found (36). As a consequence, oscillatory potential amplitude is enhanced when the central level of dopamine is increased and reduced when the central level of dopamine is decreased. We suggest oscillatory potentials as a marker of the central level of dopamine.

Our study was performed under scotopic conditions and involved a mixed rod-cone response. Dopaminergic release under such conditions is reduced compared with photopic conditions, in which dopaminergic release is at its highest. Although this study was not performed under optimal light conditions, we still observed significant results, which reinforces the relevance of these results. Since tobacco is frequently combined with cannabis in joints, our previous studies statistically eliminated the effect of tobacco on the retinal modulations observed in cannabis users (17, 18).

One approach to follow up on this study would be to implement a control group of tobacco smokers, to separate the effect of each substance on retinal function and specifically on oscillatory potentials. We could also use a flash 3.0 ERG under mesopic or scotopic conditions to analyze the oscillatory potentials in optimal light conditions, to enhance our study.

Acknowledgements

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

Disclosures

All the authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Contributors

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

Funding

This study was supported by a french National Research Agency (ANR) Grant (ANR-12-SAMA-0016-01) and by the French Mission Interministérielle contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA). ANR and MILDECA have no role in design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

1. Guttmanova K, Kosterman R, White HR, Bailey JA, Lee JO, Epstein M, et al. The association between regular marijuana use and adult mental health outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 01 2017;179:109-16.
2. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry.* 1 avr 2016;79(7):557-67.
3. Bossong MG, Niesink RJM. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog Neurobiol.* nov 2010;92(3):370-85.
4. Colizzi M, McGuire P, Pertwee RG, Bhattacharyya S. Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2016;64:359-81.
5. Sami MB, Rabiner EA, Bhattacharyya S. Does cannabis affect dopaminergic signaling in the human brain? A systematic review of evidence to date. *Eur Neuropsychopharmacol.* août 2015;25(8):1201-24.
6. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Ingster-Moati I, Lalanne L, Giersch A, et al. The cannabinoid system and visual processing: a review on experimental findings and clinical presumptions. *Eur Neuropsychopharmacol.* janv 2015;25(1):100-12.
7. Bloomfield MAP, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD. The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature.* 17 2016;539(7629):369-77.
8. 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.
9. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* janv 2013;9(1):44-53.

10. Dowling JE, Ehinger B, Boycott BB. The interplexiform cell system - I. Synapses of the dopaminergic neurons of the goldfish retina. *Proceedings of the Royal Society of London Series B Biological Sciences*. 13 avr 1978;201(1142):7-26.
11. Brandon C, Lam DM. L-glutamic acid: a neurotransmitter candidate for cone photoreceptors in human and rat retinas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. août 1983;80(16):5117-21.
12. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Laprevote V. The Endocannabinoid System in the Retina: From Physiology to Practical and Therapeutic Applications. *Neural Plast*. 2016; 2016:2916732.
13. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Lalanne L, Giersch A, Laprevote V. Cannabis use and human retina: The path for the study of brain synaptic transmission dysfunctions in cannabis users. *Neurosci Biobehav Rev*. 14 févr 2019;
14. 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.
15. Schwitzer T, Henrion M-L, Sarre D, Albuissou E, Angioi-Duprez K, Giersch A, et al. Spatial localization of retinal anomalies in regular cannabis users: The relevance of the multifocal electroretinogram. *Schizophr Res*. 26 janv 2019;
16. Lucas A, Thirion A, Schwan R, Krieg J, Angioi-Duprez K, Laprevote V, et al. Association between increased retinal background noise and co-occurrent regular cannabis and alcohol use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 08 2019 ;89:335-40.
17. Schwitzer T, Schwan R, Albuissou 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.

18. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Lalanne L, Albuissou 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.* août 2018; 103:75-82.
19. Bouchard J-F, Casanova C, Cécyre B, Redmond WJ. Expression and Function of the Endocannabinoid System in the Retina and the Visual Brain. *Neural Plast.* 2016;2016 :9247057.
20. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol.* janv 2004;108(1):17-40.
21. Popova E. Role of dopamine in distal retina. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol.* mai 2014;200(5):333-58.
22. Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Prog Retin Eye Res.* oct 1998;17(4):485-521.
23. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* févr 2015;130(1):1-12.
24. Marmor MF, Holder GE, Seeliger MW, Yamamoto S, International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Doc Ophthalmol.* mars 2004;108(2):107-14.
25. Speros P, Price J. Oscillatory potentials. History, techniques and potential use in the evaluation of disturbances of retinal circulation. *Survey of Ophthalmology.* 1 janv 1981;25(4):237-52.
26. Bloomfield MAP, Morgan CJA, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry.* 15 mars 2014;75(6):470-8.

27. Leroy C, Karila L, Martinot J-L, Lukasiewicz M, Duchesnay E, Comtat C, et al. Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: a high-resolution PET study. *Addict Biol.* nov 2012;17(6):981-90.
28. Spiga S, Lintas A, Migliore M, Diana M. Altered architecture and functional consequences of the mesolimbic dopamine system in cannabis dependence. *Addict Biol.* juill 2010;15(3):266-76.
29. Marmor MF, Hock P, Schechter G, Pfefferbaum A, Berger PA, Maurice R. Oscillatory potentials as a marker for dopaminergic disease. *Doc Ophthalmol.* juill 1988;69(3):255-61.
30. C. OG, Spiguel RD. Oscillatory potentials of the cat retina: Effects of adrenergic drugs. *Life Sciences.* 1 oct 1973;13(7):991-9.
31. Citron MC, Erinoff L, Rickman DW, Brecha NC. Modification of electroretinograms in dopamine-depleted retinas. *Brain Res.* 14 oct 1985;345(1):186-91.
32. Wachtmeister L. Further studies of the chemical sensitivity of the oscillatory potentials of the electroretinogram (ERG). II. Glutamate-aspartate-and dopamine antagonists. *Acta Ophthalmol (Copenh).* avr 1981;59(2):247-58.
33. Nowacka B, Lubiński W, Honczarenko K, Potemkowski A, Safranow K. Bioelectrical function and structural assessment of the retina in patients with early stages of Parkinson's disease (PD). *Doc Ophthalmol.* oct 2015;131(2):95-104.
34. Kupersmith MJ, Shakin E, Siegel IM, Lieberman A. Visual system abnormalities in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol.* mai 1982;39(5):284-6.
35. Gottlob I, Schneider E, Heider W, Skrandies W. Alteration of visual evoked potentials and electroretinograms in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* avr 1987;66(4):349-57.
36. Raese, J.D., King, R.J., Barnes, D., Berger, P.A., Marmor, M.F., Hock, P., 1982. Retinal oscillatory potentials in schizophrenia: implications for the assessment of dopamine transmission in man. *Pharmacol. Bull.* 18, 72e78.

TABLES

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

	Cannabis users (n= 56)	Controls (n=29)	P value
Gender (male/female) ^{a, d}	44/12	21/8	0.526
Age (years) ^{b, c}	23 (20.5 -30)	24 (23-27)	0,466
Education (years) ^{b, c}	13 (12 - 14)	15 (14 - 16)	0.0001
Average number of AU/week ^{b, c}	4 (1,5 - 10)	1 (0 – 3)	0.0003
AUDIT scores ^{b, c}	7 (3,5 – 9,5)	3 (1 – 4)	0.0001
Fagerström test scores (n=44) ^b	1 (0 - 3)	-	-
Average number of cigarettes/day ^b	4 (2 -10)	-	-
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)	-	-
CAST scores ^b	4 (3 - 5)	-	-
Average number of grams of cannabis/week ^b	4,1 (3 - 10)	-	-

Categorical variable represented as frequencies^a

Quantitative variable represented as median and interquartile range^b

Mann-Whitney U test^c

Chi-Square test^d

Table 2: Dark-adapted 3.0 oscillatory potentials ERG parameters.

	Cannabis users (n= 56)	Controls (n=29)	p-value
OP1 Implicit Time (ms) ^{a, b}	14.90 (14.60:15.20)	14.90 (14.60:15.20)	0.502
OP1 Amplitude (μ V) ^{a, b}	14.13 (10.93:16.03)	13.90 (13.15:16.95)	0.254
OP2 Implicit Time (ms) ^{a, b}	21.85 (21.40:22.15)	21.70 (21.40:22.30)	0.805
OP2 Amplitude (μ V) ^{a, b}	33.03 (27.43:41.98)	38.05 (34.60:44.80)	0.029
OP3 Implicit Time (ms) ^{a, b}	28.50 (28.05:29.10)	28.50 (28.20:29.10)	0.846
OP3 Amplitude (μ V) ^{a, b}	30.05 (25.83:39.15)	36.85 (31.95:40.85)	0.024
OP4 Implicit Time (ms) ^{a, b}	35.80 (35.25:37.00)	36.10 (35.50:37.30)	0.820
OP4 Amplitude (μ V) ^{a, b}	17.58 (13.83:22.23)	18.50(13.95:21.70)	0.653
Sum of amplitudes (OP1 + OP2 + OP3) ^{a, b}	72.80(62.60:95.15)	86.15(78.00:95.05)	0.040

Quantitative variable represented as median and interquartile range^a

Mann-Whitney U test^b

Table 3: Logistic regression between OP3 amplitude, AUDIT score and education years CP.

	Sig	OR	Confidence interval 95% for OR	
			Inferior	Superior
AUDIT score	0.000	1.517	1.208	1.906
Education years CP	0.000	0.447	0.288	0.694
OP3 amplitude	0.004	0.876	0.801	0.959

FIGURES

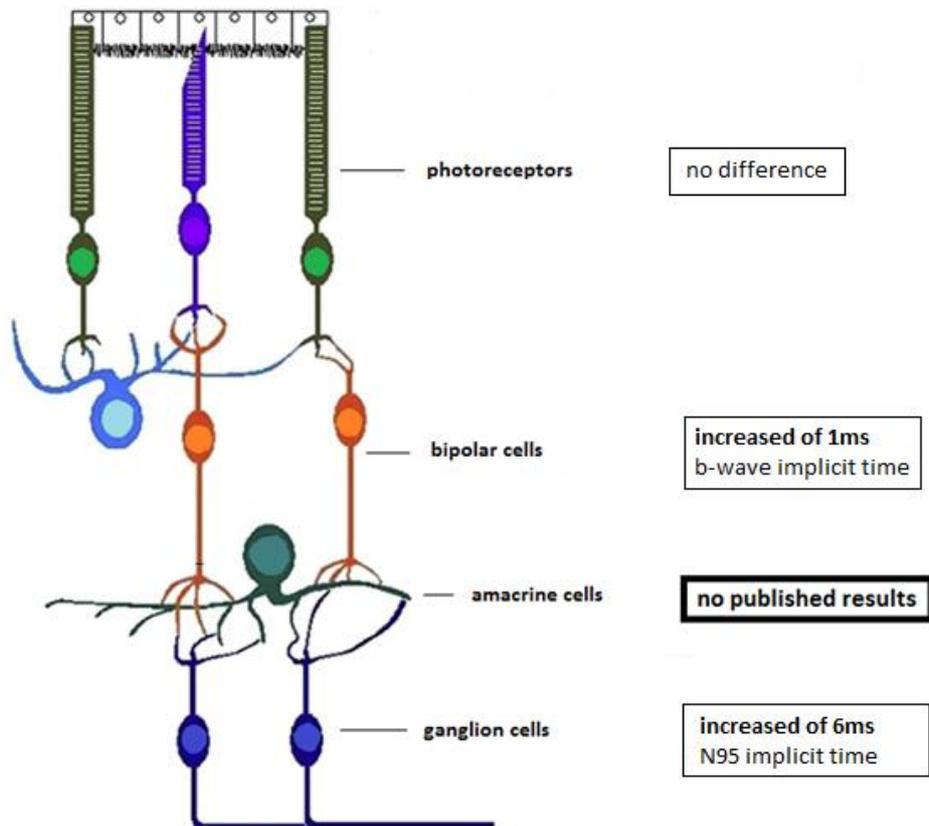


Fig.1: Schematic organization of the retina with the results of previous studies studying the effect of regular cannabis use on retinal processing compared with controls.

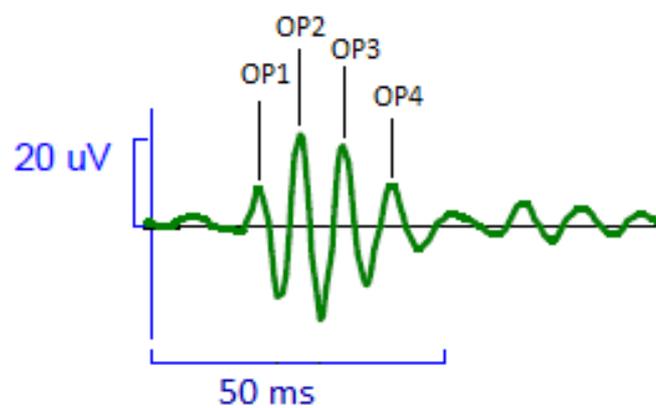


Fig.2: Typical trace of a scotopic oscillatory potential flash ERG.

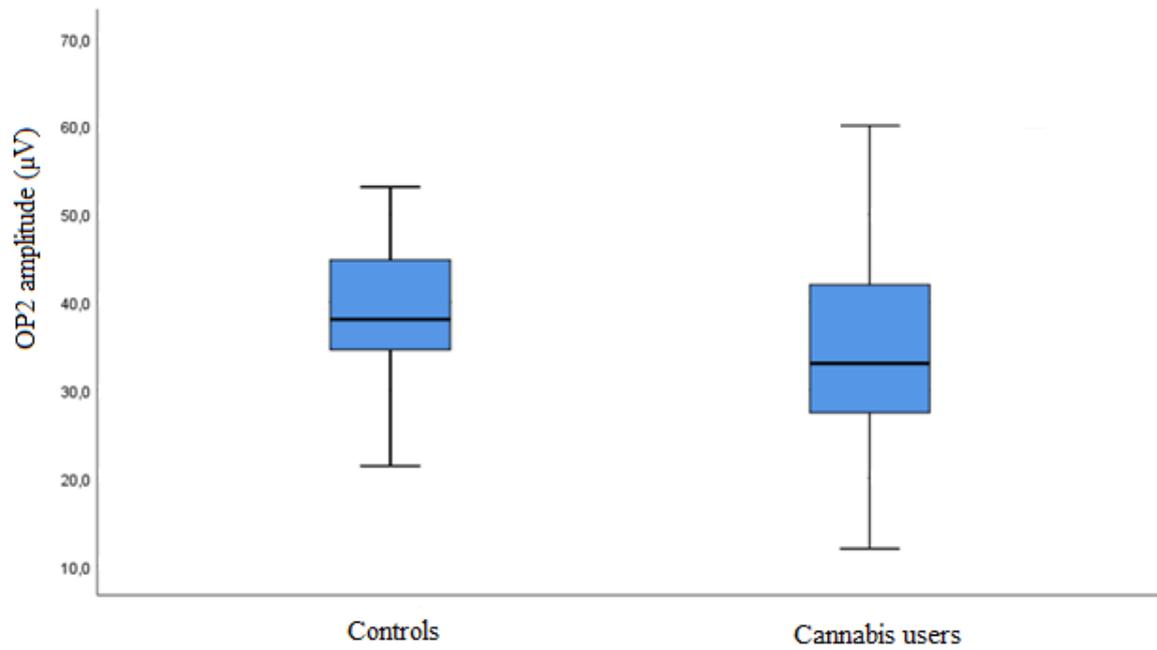


Fig.3: Box plot of oscillatory potentials 2 amplitude with median and interquartile range in regular cannabis users (n=56) and controls (n=29).

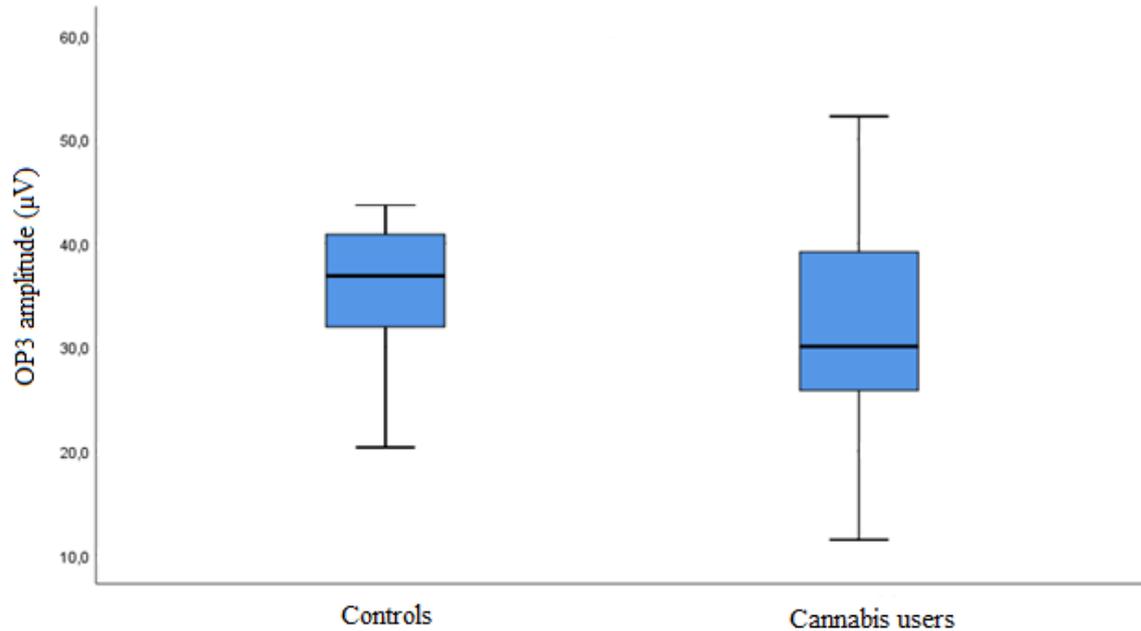


Fig.4: Box plot of oscillatory potentials 3 amplitude with median and interquartile range in regular cannabis users (n=56) and controls (n=29).

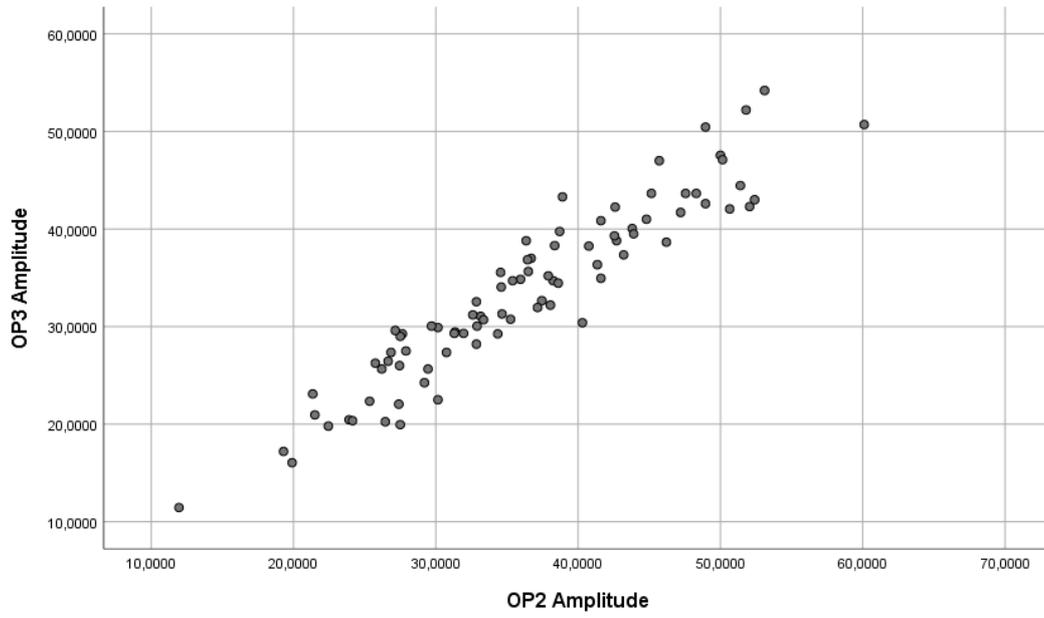


Fig.5: Correlation: relationship between OP2 and OP3 amplitude

DISCUSSION

Un marqueur biologique, ou biomarqueur, peut-être défini comme la caractéristique d'un organisme pouvant être objectivement mesurée dans le temps. Deux autres éléments sont à prendre en compte pour compléter cette définition : l'utilité attendue du marqueur et la technique nécessaire à sa réalisation. Il existe différents types de biomarqueurs classés en fonction de leur utilité. Un biomarqueur diagnostique permet de distinguer la présence ou l'absence d'une pathologie. Un biomarqueur prédictif permet de surveiller l'apparition de la pathologie alors qu'un marqueur pronostique va surveiller son évolution. Enfin un biomarqueur traitement permettent de prédire la réponse ou d'évaluer l'efficacité du traitement (36).

Il est également possible de regrouper les biomarqueurs en plusieurs catégories en fonction du moyen utilisé pour les obtenir. On retrouve donc des biomarqueurs cliniques, de laboratoire, d'imagerie ou d'électrophysiologie. Les biomarqueurs cliniques sont ceux issus de l'anamnèse du patient. Les biomarqueurs de laboratoire sont ceux obtenus grâce aux techniques de laboratoire dans des champs très divers : génétique, hormones, ou encore les globules pour ne citer que les plus utilisés en pratique courante. Les biomarqueurs d'imagerie comprennent des techniques d'imagerie structurale comme l'IRM, d'imagerie fonctionnelle avec l'IRM fonctionnelle ou la tomographie. Le domaine de l'électrophysiologie comprend des biomarqueurs qui enregistrent les potentiels électriques émis par un organe comme l'électrorétinogramme pour la rétine (37).

La dopamine est sécrétée et circule dans un réseau neuronal complexe au sein du système nerveux central. Il est donc très difficile de mesurer le taux de dopamine présent dans le cerveau d'un être humain *in vivo*. De nombreuses techniques ont été mises au point au cours des dernières décennies pour tenter de mesurer le taux de dopamine cérébral : l'imagerie cérébrale, la génétique et d'autres techniques périphériques. Les techniques d'imagerie cérébrale comprennent deux catégories : l'imagerie nucléaire et l'imagerie par résonance magnétique. Il existe deux sous catégories d'imageries nucléaires utilisées pour étudier la dopamine : la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission mono photonique (TEMP). Ces deux techniques ont comme principe commun l'injection d'un marqueur radioactif en intra veineux. Ce marqueur est composé d'un vecteur et d'un isotope radioactif. Le vecteur est une molécule choisie pour son affinité pour l'organe à

étudier et sa capacité à traverser la barrière hémato encéphalique. Le vecteur est marqué par un atome, c'est-à-dire un isotope, radioactif capable d'émettre des rayonnements (38). Si l'isotope émet un photon, on parle de TEMP alors que si l'isotope émet un positon on parle de TEP (Fig.9).

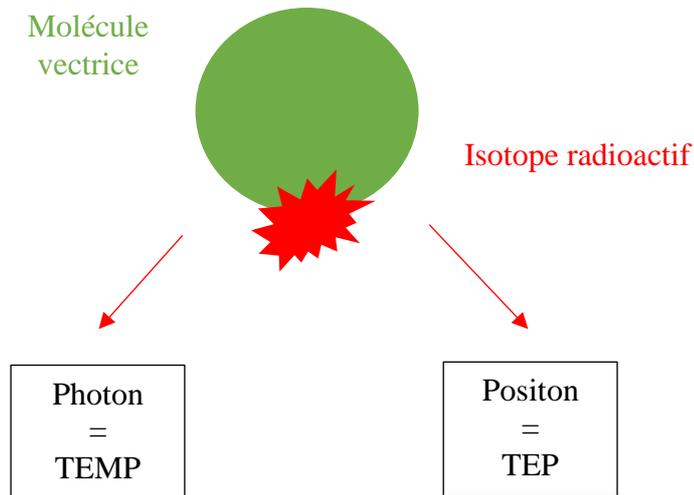


Fig.9 : Schéma simplifié du marqueur radioactif en imagerie nucléaire.

Dans le cas d'une TEMP, les photons (appelés également rayonnement gamma) émis par l'isotope radioactif vont être captés par une gamma caméra qui tourne autour de la tête du patient. Cette caméra est équipée d'un collimateur qui va absorber les photons. Puis les photons vont passer dans un détecteur qui va permettre de transformer les photons gamma en photons lumineux (Fig.10). Le détecteur est constitué d'un cristal d'iodure de sodium avec des impuretés de thallium. Les photons sont ensuite convertis en courant électrique grâce à des photomultiplicateurs. Le signal électrique est traité par un ordinateur qui acquiert des projections. Elles correspondent à des images en deux dimensions qui somment tous les événements reçus dans une direction donnée (car les détecteurs se déplacent à 360 degrés autour de la tête du patient). Un algorithme de reconstruction va ensuite modéliser ces images dans un plan en trois dimensions (39).

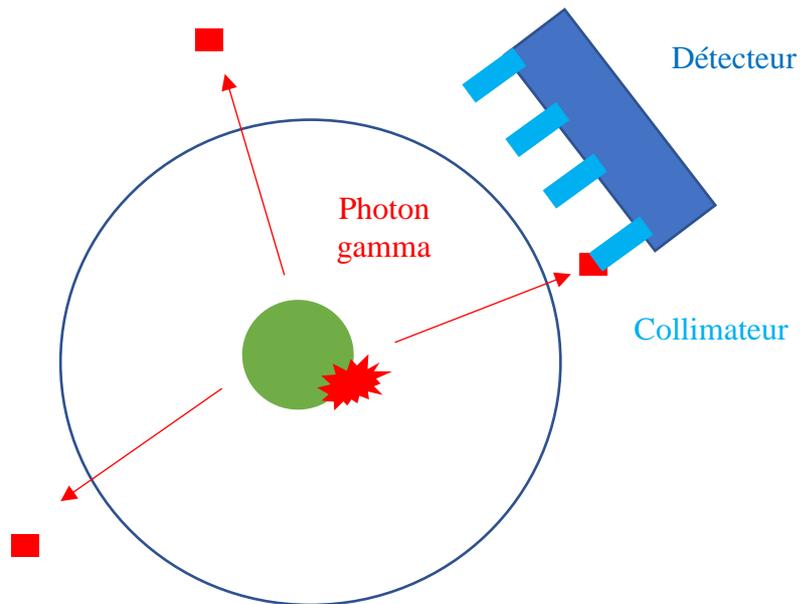


Fig.10 : Schéma simplifié du fonctionnement d'une tomographie par émission mono photonique (TEMP).

Dans le cadre d'une TEP, il n'y a pas de caméra qui tourne autour de la tête du patient ni de collimateur. Le cristal qui compose le détecteur est divisé en petits éléments répartis en cercle autour de la tête du patient. L'isotope radioactif va émettre un positon. Ce positon va interagir avec un électron présent dans le milieu : cela s'appelle l'annihilation. Ce phénomène va créer deux photons gamma qui vont se diriger dans la même direction mais dans un sens opposé. Ces photons vont alors être captés par le détecteur en coïncidence, c'est-à-dire en même temps ce qui permet d'identifier la ligne sur laquelle se situe l'émission des photons (Fig.11). Le même algorithme de reconstruction va ensuite être appliqué. Cela va permettre de localiser en trois dimensions la source d'où provient le positon (40).

Pour les deux techniques, il est nécessaire de trouver un marqueur radioactif qui se fixe sur une cible capable de prédire le taux de dopamine dans le cerveau. Dans la littérature, les deux principales cibles sont les récepteurs dopaminergiques et le transporteur de la dopamine DAT. Le principal ligand radioactif se fixant avec la meilleure affinité sur les récepteurs D2 et D3 est le [^{11}C]Raclopride (41). Le principal ligand se fixant dans les mêmes conditions sur le DAT est le [^{11}C]PE2I (42).

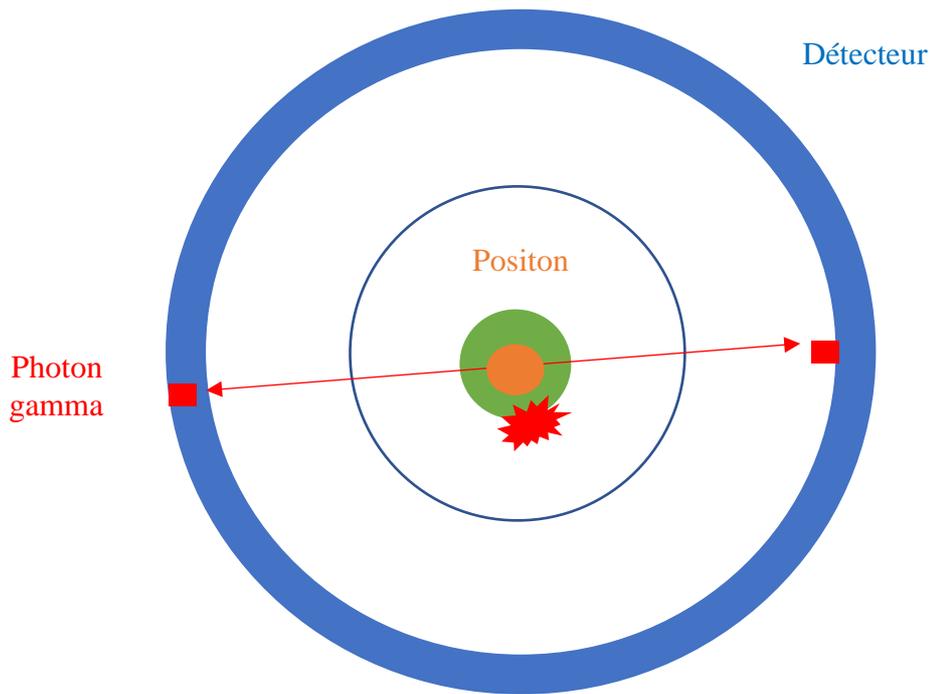


Fig.11 : Schéma simplifié du fonctionnement d'une tomographie par émission de positons (TEP).

L'autre technique d'imagerie utilisée pour étudier la dopamine cérébrale est l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). L'IRM est constituée d'un aimant circulaire dont le champ magnétique s'exprime en Tesla. Pour donner un ordre de comparaison, un champ magnétique d'un Tesla est équivalent à 20 000 fois le champ magnétique terrestre. Dans l'IRM, ce champ est produit par un anneau circulaire tout autour de la tête du patient. Ce champ magnétique va aller stimuler, sous forme d'impulsions répétées à une certaine fréquence, des noyaux atomiques présents dans le cerveau. Ces noyaux vont absorber l'énergie envoyée puis la relâcher lors de la relaxation. Cela est permis grâce aux protons, qui sont des particules subatomiques portant une charge positive, présents dans les noyaux atomiques. Lorsqu'ils ne sont pas soumis à une stimulation magnétique, les protons sont dirigés vers une direction donnée. Lorsqu'ils sont soumis au champ magnétique de l'IRM, la direction va basculer de 90 degrés puis revenir à sa position initiale. Cette propriété s'appelle le spin nucléaire. C'est ce changement de position qui est enregistré par la machine. L'IRM fonctionnelle utilise également ce procédé de modification du champ magnétique des noyaux pour étudier les modifications dopaminergiques cérébrales. Cela est permis grâce à l'effet BOLD. Lorsque l'activité neuronale augmente dans une zone du cerveau, le débit sanguin

augmente. Les globules rouges apportent beaucoup d'oxygène dans la zone cérébrale concernée. Paradoxalement il y a plus d'oxygène apporté que d'oxygène consommé par les neurones. Cela va donc modifier la concentration en globules rouges désoxygénés, molécules paramagnétiques, qui vont perturber le champ magnétique. L'IRMf permet donc de quantifier l'activité des neurones dopaminergiques dans une zone précise du cerveau grâce au débit sanguin régional cérébral (43).

Les techniques d'imagerie nucléaires et magnétiques sont des outils pour mesurer la concentration de dopamine dans le système nerveux central. Cependant la dopamine est présente dans d'autres organes du corps humain comme le cœur, le tractus gastro œsophagien et le rein. On retrouve aussi des composants de la dopamine dans le système immunitaire. La dopamine jouerait en effet un rôle majeur dans les interactions de l'immunité neuronale et de l'immunité cellulaire. De nombreuses études se sont intéressées à la présence de composants dopaminergiques au niveau des lymphocytes périphériques dans le sang. Les lymphocytes sont des leucocytes, c'est-à-dire des globules blancs, sécrétés par la moelle osseuse et présents dans le sang, dans la lymphe et dans les organes lymphoïdes. Ils jouent un rôle clef dans le système et sont divisés en deux catégories principales : les lymphocytes B les lymphocytes T (44). Les techniques de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro* ont permis de mettre en évidence la présence de tous les récepteurs dopaminergiques des familles D1 et D2 sur les lymphocytes. D'autres techniques de biologie moléculaire et d'immunochimie ont mises en évidence la présence de tyrosine hydroxylase (enzyme transformant la tyrosine en L-DOPA, précurseur de la dopamine) (45) et de transporteur de dopamine DAT dans ces mêmes cellules (46). Il suffit avec cette méthode de quantifier la quantité d'ARN messager des récepteurs D2 ou du DAT afin de déduire la concentration cérébrale de ces deux entités (47).

Il existe également d'autres cellules présentes en périphérie dans le sang interagissant avec la dopamine : les plaquettes. Ces cellules ne partagent pas la même origine embryologique que les neurones mais elles possèdent des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 à leur surface (48).

Toutes ces techniques présentent néanmoins des limites. Dans le cadre des techniques d'imagerie nucléaire, un marqueur radioactif a une demi-vie courte donc il doit être produit à un endroit et transporté dans un délai relativement court afin d'être encore efficace lors de l'injection. Ces produits sont radioactifs, ils présentent donc des risques pour la santé et ne peuvent pas être utilisés chez toutes les populations de patients. L'acquisition des données en

imagerie nucléaire est complexe, elle nécessite une immobilité quasi-totale de la tête (49). D'autre part, que ce soit en TEP ou en TEMP de nombreux facteurs physiques liés à la captation des photos entraînent une dégradation des images et une perte de résolution après traitement numérique. Enfin en IRMf, la mesure de l'activité dopaminergique synaptique reste indirecte puisqu'elle est en le reflet du débit sanguin dans cette zone du cerveau. Bien que les techniques d'imagerie nucléaire et magnétique présentent une bonne résolution spatiale, la résolution temporelle reste médiocre en comparaison avec l'électrorétinogramme (Fig.12) (50). Les techniques d'imagerie sont coûteuses et ne sont disponibles que dans certains établissements de santé la plupart du temps dans les grandes villes. Bien que très précises pour la recherche scientifique, elles peuvent être difficiles à utiliser comme biomarqueur dans un cadre clinique. De même, l'utilisation des lymphocytes B nécessitent une prise de sang et ne permettent pas d'obtenir un résultat immédiat.

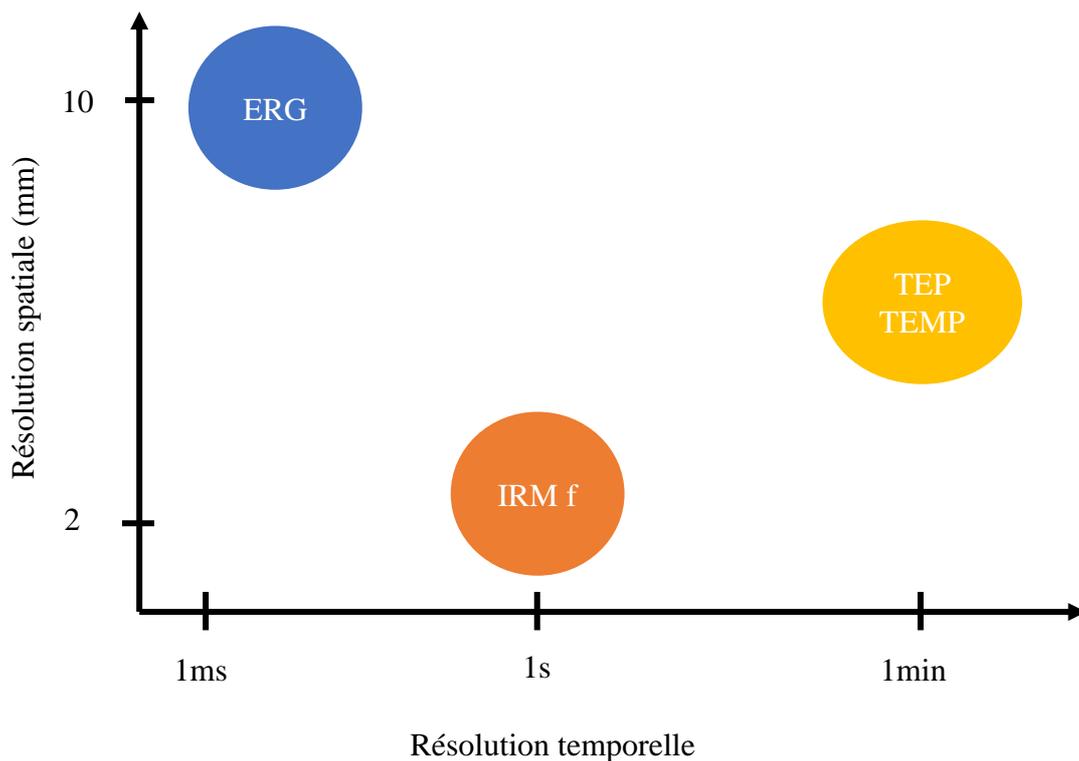


Fig.12 : comparaison schématique des différents biomarqueurs dopaminergiques d'imagerie en termes de résolution spatiale et temporelle.

Toutes ces techniques présentent donc des désavantages pour une utilisation en pratique clinique quotidienne. L'ERG est un dispositif relativement peu coûteux et facile d'accès. Il existe même des versions portatives sans fils. Cette technique est très standardisée (51) et les analyses peuvent être effectuées de manière automatique avec des réglages de base peu complexes. L'interprétation des résultats peut être réalisée à distance par un professionnel spécialisé. L'ERG est également l'appareil ayant la meilleure résolution temporelle. Cela permet donc d'étudier ce qui se passe dans le cerveau de manière quasiment instantanée. Nous avons mis évidence des anomalies des potentiels oscillatoires chez les usagers réguliers de cannabis. Il serait donc intéressant de poursuivre les études avec ces ondes chez les patients atteints d'un trouble de l'usage du cannabis. Les potentiels oscillatoires OP2 et OP3 pourraient ainsi être utilisés comme biomarqueur diagnostique et pour évaluer la sévérité du trouble de l'usage. Nous avons également prouvé que les potentiels oscillatoires peuvent être utilisés comme marqueur de la modulation dopaminergique centrale. De nombreux traitements médicamenteux agissent sur le taux de dopamine central dans des pathologies neuropsychiatriques comme la maladie de Parkinson, la schizophrénie ou encore le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Les potentiels oscillatoires OP2 et OP3 pourraient également être utilisés comme biomarqueur diagnostique de ces troubles. Par ailleurs, ils pourraient être intéressants de comparer l'amplitude de OP2 et l'amplitude de OP3 avant et après la prise de traitement dopaminergiques dans ces pathologies afin de vérifier la réponse au traitement. L'ERG en séquences de potentiels oscillatoires peut être facilement utilisé en pratique courante par les professionnels de santé de première ligne (psychiatres, addictologues, neurologues, médecins généralistes, ...) dans n'importe quel cabinet, en ville ou en milieu rural. Cela améliorerait l'accès au diagnostic de ces pathologies dopaminergiques et permettrait une prise en charge médicamenteuse adaptée, optimale pour chaque patient. Il est évident que l'ERG est un outil qui peut être couplé avec les autres biomarqueurs dopaminergiques. Nous pouvons par exemple envisager une utilisation couplée et concomitante des potentiels oscillatoires grâce à l'ERG et des lymphocytes B par la prise de sang. Une autre possibilité serait une utilisation couplée des potentiels oscillatoires dans un premier temps avec des techniques d'imagerie nucléaire dans un second temps. Dans tous les cas, les potentiels oscillatoires sont un outil prometteur pour la prise en charge des usagers réguliers de cannabis et pour les patients souffrant de pathologies affectant la modulation dopaminergique centrale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(S3):S497-508.
2. Berke JD. What does dopamine mean? *Nat Neurosci.* juin 2018;21(6):787-93.
3. Rice ME, Patel JC, Cragg SJ. Dopamine release in the basal ganglia. *Neuroscience.* déc 2011;198:112-37.
4. Chinta SJ, Andersen JK. Dopaminergic neurons. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* mai 2005;37(5):942-6.
5. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences.* mai 2007;30(5):194-202.
6. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* déc 2017;3(1):17013.
7. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry.* janv 2017;81(1):9-20.
8. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci.* juin 2004;5(6):483-94.
9. EMCDDA, Rapport européen sur les drogues 2017 : tendances et évolutions, Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2017, 93 p.
10. OFDT, Drogues, chiffres clés (7^e édition), Saint-Denis, OFDT, 2017, 8 p.
11. Baromètre santé (Santé publique France), OFDT
12. Bilan d'activité des CSAPA 2016, OFDT
13. Enquêtes CJC 2014-2015, OFDT

14. ONISR, bilan des accidentalité 2016.
15. C. Anthony J, Lopez-Quintero C, Alshaarawy O. Cannabis Epidemiology: A Selective Review. *CPD*. 1 janv 2017;22(42):6340-52.
16. Bouchard J-F, Casanova C, Cécyre B, Redmond WJ. Expression and Function of the Endocannabinoid System in the Retina and the Visual Brain. *Neural Plasticity*. 2016;2016:1-14.
17. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Ingster-Moati I, Lalanne L, Giersch A, et al. The cannabinoid system and visual processing: A review on experimental findings and clinical presumptions. *European Neuropsychopharmacology*. janv 2015;25(1):100-12.
18. Bloomfield MAP, Ashok AH, Volkow ND, Howes OD. The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*. nov 2016;539(7629):369-77.
19. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Laprevote V. The Endocannabinoid System in the Retina: From Physiology to Practical and Therapeutic Applications. *Neural Plasticity*. 2016;2016:1-10.
20. Sami MB, Rabiner EA, Bhattacharyya S. Does cannabis affect dopaminergic signaling in the human brain? A systematic review of evidence to date. *European Neuropsychopharmacology*. août 2015;25(8):1201-24.
21. Leroy C, Karila L, Martinot J-L, Lukasiewicz M, Duchesnay E, Comtat C, et al. Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: a high-resolution PET study: DAT availability in addictions. *Addiction Biology*. nov 2012;17(6):981-90.
22. Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition—A Systematic Review. *Biological Psychiatry*. avr 2016;79(7):557-67

23. Bloomfield MAP, Morgan CJA, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD. Dopaminergic Function in Cannabis Users and Its Relationship to Cannabis-Induced Psychotic Symptoms. *Biological Psychiatry*. mars 2014;75(6):470-8.
24. 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. *Journal of Psychiatric Research*. nov 2015;70:113-20.
25. 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. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. juin 2017;76:155-62.
26. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. janv 2013;9(1):44-53.
27. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: Development and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. sept 2014;42:44-84.
28. Masland RH. The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci*. sept 2001;4(9):877-86.
29. Bloomfield SA, Völgyi B. The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. *Nat Rev Neurosci*. juill 2009;10(7):495-506.
30. Yazulla S. Endocannabinoids in the retina: From marijuana to neuroprotection. *Progress in Retinal and Eye Research*. sept 2008;27(5):501-26.
31. Wu SM, Maple BR. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vision Research*. mai 1998;38(10):1371-84.
32. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Lalanne L, Giersch A, Laprevote V. Cannabis use and human retina: The path for the study of brain synaptic transmission dysfunctions in cannabis users. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. nov 2019;106:11-22.

33. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol.* janv 2004;108(1):17-39.
34. Reis RAM, Ventura ALM, Kubrusly RCC, de Mello MCF, de Mello FG. Dopaminergic signaling in the developing retina. *Brain Research Reviews.* avr 2007;54(1):181-8.
35. Popova E. Role of dopamine in distal retina. *J Comp Physiol A.* mai 2014;200(5):333-58.
36. Perlis RH. Translating biomarkers to clinical practice. *Mol Psychiatry.* nov 2011;16(11):1076-87.
37. Lozupone M, La Montagna M, D'Urso F, Daniele A, Greco A, Seripa D, et al. The Role of Biomarkers in Psychiatry. In: Guest PC, éditeur. *Reviews on Biomarker Studies in Psychiatric and Neurodegenerative Disorders* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 12 mars 2020]. p. 135-62.
38. Zipursky RB, Meyer JH, Verhoeff NP. PET and SPECT Imaging in Psychiatric Disorders. *Can J Psychiatry.* mars 2007;52(3):146-57.
39. Hutton BF. The origins of SPECT and SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mai 2014;41(S1):3-16.
40. Lameka K, Farwell MD, Ichise M. Positron Emission Tomography. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 12 mars 2020]. p. 209-27.
41. Egerton A, Mehta MA, Montgomery AJ, Lappin JM, Howes OD, Reeves SJ, et al. The dopaminergic basis of human behaviors: A review of molecular imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* juill 2009;33(7):1109-32.
42. Leroy C, Karila L, Martinot J-L, Lukasiewicz M, Duchesnay E, Comtat C, et al. Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: a high-resolution PET study: DAT availability in addictions. *Addiction Biology.* nov 2012;17(6):981-90.

43. Kundu P, Voon V, Balchandani P, Lombardo MV, Poser BA, Bandettini PA. Multi-echo fMRI: A review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals. *NeuroImage*. juill 2017;154:59-80.
44. Liu L, Yuan G, Cheng Z, Zhang G, Liu X, Zhang H. Identification of the mRNA Expression Status of the Dopamine D2 Receptor and Dopamine Transporter in Peripheral Blood Lymphocytes of Schizophrenia Patients. Singh B, éditeur. *PLoS ONE*. 25 sept 2013;8(9):e75259.
45. Liu L, Jia F, Yuan G, Chen Z, Yao J, Li H, et al. Tyrosine hydroxylase, interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α are overexpressed in peripheral blood mononuclear cells from schizophrenia patients as determined by semi-quantitative analysis. *Psychiatry Research*. mars 2010;176(1):1-7.
46. Pellicano C, E. Pontieri F, Fanciulli A, R. Buttarelli F. The Dopaminergic System in Peripheral Blood Lymphocytes: From Physiology to Pharmacology and Potential Applications to Neuropsychiatric Disorders. *CN*. 1 juin 2011;9(2):278-88.
47. Boneberg E-M, von Seydlitz E, Pröpster K, Watzl H, Rockstroh B, Illges H. D3 dopamine receptor mRNA is elevated in T cells of schizophrenic patients whereas D4 dopamine receptor mRNA is reduced in CD4⁺-T cells. *Journal of Neuroimmunology*. avr 2006;173(1-2):180-7.
48. Asor E. Platelets: A possible glance into brain biological processes in schizophrenia. *WJP*. 2012;2(6):124.
49. Ernst M, Luciana M. Neuroimaging of the dopamine/reward system in adolescent drug use. *CNS Spectr*. août 2015;20(4):427-41.
50. Li Z, He Y, Tang J, Zong X, Hu M, Chen X. Molecular imaging of striatal dopamine transporters in major depression—A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. mars 2015;174:137-43.

51. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* févr 2015;130(1):1-12.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Le cannabis est une substance neuromodulatrice qui agit sur la transmission synaptique du système nerveux central. L'usage régulier de cannabis induit une diminution de la capacité de synthèse de la dopamine dans le cerveau. La rétine est considérée comme un moyen efficace pour étudier les dysfonctions de la transmission synaptique cérébrale. Nous avons précédemment étudié l'impact de l'usage régulier de cannabis sur la fonction rétinienne. Utilisant l'onde N95 du PERG, nous avons mis en évidence un délai de réponse de 6ms des cellules ganglionnaires. Utilisant l'onde b du flash ERG, nous avons mis en évidence un délai de réponse de 1ms des cellules bipolaires. Dans cette étude, nous avons analysé le fonctionnement des cellules amacrines car elles sont localisées entre les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires. Elles contribuent à l'amplification du signal entre ces deux couches de la rétine. Ce sont les principales cellules dopaminergiques de la rétine. Pour ce faire nous avons utilisé un flash ERG 3.0 en séquence de potentiels oscillatoires chez des sujets usagers réguliers de cannabis comparé à un groupe témoin. Nous avons évalué l'amplitude et le temps de latence des ondes potentiels oscillatoires OP1, OP2, OP3 et OP4. Les résultats ont mis en évidence une diminution de l'amplitude des potentiels oscillatoires OP2 et OP3 chez les usagers réguliers de cannabis. Ces résultats reflètent l'impact de l'usage régulier de cannabis sur le fonctionnement des cellules amacrines. Cela met en lumière les anomalies de la transmission dopaminergique centrale car des résultats similaires ont été mis en évidence dans la maladie de Parkinson. Les potentiels oscillatoires pourraient donc être utilisés comme des biomarqueurs de la modulation dopaminergique centrale.

TITRE EN ANGLAIS : Oscillatory potentials abnormalities in regular cannabis users: amacrine cells dysfunction as a marker of central dopaminergic modulation

THÈSE : MÉDECINE, PSYCHIATRIE, ANNÉE 2020

MOTS CLEFS : dopamine, transmission synaptique, cellules amacrines, rétine, électrorétinogramme, biomarqueur

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye BP20199

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY
