



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2015

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

**PERTINENCE DES MESURES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES RÉTINIENNES
DANS LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR : UNE REVUE DE
LITTÉRATURE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Thomas SCHWITZER

le 8 décembre 2015

Examineurs de la thèse :

M. le Pr Raymund SCHWAN	Professeur	Président
Mme le Pr Karine ANGIOI-DUPREZ	Professeur	Juge
M. le Pr Bernard KABUTH	Professeur	Juge
M. le Dr Vincent LAPRÉVOTE	Docteur	Juge et Directeur

**Président de l'Université de Lorraine: Professeur Pierre
MUTZENHARDT**

Doyen de la Faculté de Médecine: Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

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

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

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

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

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

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

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

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

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

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

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

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (pharmacien)

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

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

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

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

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

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

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

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

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

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

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur

François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

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

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

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

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

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

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

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

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

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA –
Docteur Abderrahim OUSSALAH

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

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

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

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALABERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d’Urgence ; Addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

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

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

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

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

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

Docteur Stéphane ZUILY

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

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

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

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

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

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

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER –
Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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

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

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

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

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

**À mon Maître et Président du Jury, Monsieur le Professeur Raymund
Schwan,**

*Professeur de Psychiatrie d'Adultes,
Centre Psychothérapique de Nancy*

Je vous remercie vivement de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Vous, dont la rencontre il y a maintenant quelques années, m'a apporté tant d'enrichissements professionnels.

Pour la confiance que vous me témoignez, votre disponibilité, votre accessibilité, vos qualités humaines.

Pour l'honneur et le plaisir que je prends à travailler à vos côtés,

Pour ces années de travail et tout ce que vous m'avez appris,

je vous formule ici toute ma reconnaissance et mes plus sincères remerciements.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Karine Angioi-Duprez, Juge

*Professeur d'Ophtalmologie,
CHU de Nancy*

Je vous remercie infiniment de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger à mon jury et de juger mon travail.

Je vous remercie pour votre gentillesse et votre disponibilité. Je vous remercie de m'avoir intéressé à votre spécialité, l'ophtalmologie, de m'y avoir accompagné et de continuer à le faire.

J'espère que vous trouverez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Bernard Kabuth, Juge

*Professeur de Pédopsychiatrie,
Docteur en Psychologie,
Centre Psychothérapique de Nancy*

Je vous suis très reconnaissant de me faire l'honneur de juger ce travail.

Pour la qualité et la convivialité de vos enseignements de pédopsychiatrie, pour les premières consultations de pédopsychiatrie auxquelles j'ai pu participer avec vous, je vous adresse ma profonde gratitude.

Veillez trouver à travers ce travail l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Vincent Laprèvote, Juge et Directeur de thèse

*Docteur en Psychiatrie d'Adultes,
Centre Psychothérapique de Nancy*

Vincent,

Je t'adresse ici mes plus chaleureux remerciements pour avoir accompagné au plus près ce travail, ainsi que tous les autres. Je te remercie pour toutes les choses que tu m'as apprises et pour la confiance que tu me témoignes. Je te suis reconnaissant pour ta patience et ta disponibilité mais aussi pour ta gentillesse. Je veux te témoigner ici l'honneur et le plaisir que j'ai à travailler avec toi.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes attentes.

À la mémoire du Docteur Isabelle Ingster-Moati,

*Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier en Ophtalmologie,
Hôpital Necker Enfants Malades, Paris*

A ma famille,

A Floriane pour sa présence à mes côtés au quotidien, son sourire, sa bonne humeur. Pour son soutien dans la réalisation de ce travail et pour son amour depuis tant d'années maintenant.

A mes parents qui ont toujours été là pour moi. Pour les valeurs qu'ils m'ont apprises et qui ont été essentielles dans la réalisation de ce travail.

A mon frère Mathias.

A mes amis,

Un remerciement particulier à Catherine et Joffrey, Margaux et Maxime, Natacha et Fred, Julie et Thomas, Aline et Florent, Gaylor et Anne-So pour tous les bons moments passés ensemble.

A tous mes amis et ceux qui font partie de ma vie.

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

1. PRESENTATION DU SUJET	20
<i>1.1 Les maladies mentales en psychiatrie</i>	<i>20</i>
<i>1.2 Intérêt des marqueurs biologiques en psychiatrie et en médecine</i>	<i>21</i>
<i>1.3 La perception visuelle</i>	<i>25</i>
<i>1.4 La fonction rétinienne</i>	<i>27</i>
<i>1.5 Un exemple : le trouble dépressif majeur.....</i>	<i>30</i>
<i>1.6 Les marqueurs biologiques dans le trouble dépressif majeur.....</i>	<i>32</i>
2. ARTICLE	35
3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	44
<i>3.1 Résumé des résultats</i>	<i>44</i>
<i>3.2 Limites de la littérature actuelle.....</i>	<i>45</i>
<i>3.3 Perspectives des mesures électrophysiologiques rétiniennes en santé mentale.....</i>	<i>46</i>
BIBLIOGRAPHIE	52
ANNEXES	57

1. PRÉSENTATION DU SUJET

1.1 Les maladies mentales en psychiatrie

La psychiatrie est une spécialité médicale qui vise à étudier la psychopathologie des maladies mentales afin de pouvoir proposer aux patients des soins appropriés, médicamenteux et psychothérapiques ou souvent les deux conjointement. Les maladies mentales représentent des problèmes graves de santé publique car ce sont généralement des maladies chroniques qui entraînent à long terme un handicap fonctionnel, social et professionnel important si une prise en charge adaptée n'est pas mise en place ou si les soins proposés sont inefficaces ou partiellement efficaces chez les patients (1). Ces maladies mentales résultent la plupart du temps de l'association de plusieurs facteurs : des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et des anomalies dans les phénomènes de régulations biologiques (2). Les principales anomalies biologiques aujourd'hui reconnues et à l'origine du développement des thérapies pharmacologiques sont celles impliquées dans le dysfonctionnement de la neurotransmission cérébrale.

En psychiatrie, les évaluations diagnostiques et d'efficacité thérapeutique reposent sur les propos des patients recueillis lors d'un ou plusieurs entretiens cliniques, sur des échelles, des questionnaires ou des auto-questionnaires. Ces évaluations sont calquées généralement sur une liste de symptômes issue du Manuel Statistique des Troubles Mentaux, actuellement la cinquième édition (DSM-V) (3). Ce manuel apparaît comme un outil diagnostique qui prend en considération les différentes maladies mentales comme des entités séparées. Cependant, la délimitation entre ces troubles reste floue et n'est pas strictement définie. Cela complique la

distinction entre les entités nosographiques qui partagent des symptômes similaires. Les pathologies psychiatriques sont donc différenciées uniquement sur des symptômes cliniques sans prendre en considération d'éventuelles différences biologiques, ce qui rend difficile la séparation des sous-groupes de patients. Parallèlement, le choix des stratégies thérapeutiques est lié aux éléments cliniques d'une part mais également à l'expérience du clinicien. Ces éléments sont d'un intérêt clinique indéniable mais dans les perspectives d'apporter des soins individualisés et personnalisés aux patients, cette catégorisation paraît insuffisante en raison de la part de subjectivité qu'il peut exister dans un tel processus d'évaluation clinique. En complément, et quand cela est possible, le clinicien peut s'aider d'informations également subjectives recueillies auprès de la famille du patient.

1.2 Intérêt des marqueurs biologiques en psychiatrie et en médecine

Malgré les nombreuses avancées neuroscientifiques, il existe à ce jour un seul test biologique commercialisé, sans être encore validé, pour une utilisation clinique dans les troubles psychiatriques, le « MDDScore », et pouvant être utilisé dans l'aide au diagnostic des patients souffrant d'un trouble dépressif majeur (4). Il s'agit d'un test sanguin qui consiste en neuf marqueurs biologiques associés aux facteurs neurotrophiques, métaboliques, inflammatoires et à l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (4). Hormis ce test, il n'existe pas de marqueurs biologiques validés et utilisables en clinique qui pourraient aider au diagnostic des troubles mentaux, prédire la réponse thérapeutique ou dépister les prodromes qui pourraient être les premiers signes d'entrée dans une maladie mentale. En complément des informations recueillies par le praticien et en étant plus objectifs que l'évaluation clinique, l'utilisation de ces marqueurs permettrait d'adapter et d'individualiser les soins au patient, ce

qui pourrait dans certaines situations conduire à une prise en charge avant le début d'entrée dans la maladie. Parallèlement, en augmentant l'efficacité thérapeutique, ils pourraient avoir un impact significatif sur la qualité de vie et permettre de maintenir une insertion socio-professionnelle de bonne qualité. Ils permettraient ainsi d'améliorer le pronostic à long terme chez ces patients et contribueraient à diminuer les coûts considérables de ces soins pour la société, ce qui reste l'un des objectifs majeurs de santé publique pour les générations à venir. Le développement des marqueurs biologiques en psychiatrie est relativement lent, bien qu'ils soient régulièrement utilisés dans les autres disciplines médicales.

Les marqueurs biologiques sont régulièrement utilisés en médecine dans l'identification d'un processus pathologique mais également dans l'identification de la réponse ou de l'efficacité d'un traitement pharmacologique car ils en apportent une preuve objective et mesurable (5,6). Classiquement, les marqueurs biologiques sont régulièrement utilisés pour affirmer la présence ou l'absence d'une maladie (marqueurs biologiques de diagnostic), prévoir une thérapeutique efficace (marqueurs biologiques de traitement), évaluer la réponse au traitement (marqueurs biologiques de réponse aux traitements), prédire l'apparition future d'une maladie (marqueurs biologiques prédictifs) et prédire la toxicité des traitements pharmacologiques (7–10). Les autres spécialités médicales utilisent les marqueurs biologiques de manière régulière. Par exemple, les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont utilisés pour la classification du cancer du sein (11). De la même manière, la diminution du taux extracellulaire de beta amyloïde dans le cerveau est considérée comme un indicateur du risque de développer la maladie neurodégénérative d'Alzheimer (12). Enfin, l'électrocardiogramme a une valeur prédictive positive de 97% pour identifier un infarctus du myocarde (13). Même si la découverte d'un marqueur biologique est associée à l'amélioration

de la pratique clinique, il y a également des inconvénients et des considérations éthiques à envisager. Les marqueurs biologiques doivent en effet avoir au moins un bénéfice pour les cliniciens ou pour les patients. Ces limites peuvent être par exemple illustrées par le test génétique de dépistage de la maladie de Huntington qui permet, chez les patients à risques, qu'ils soient symptomatiques ou non, d'identifier les anomalies génétiques à l'origine de la maladie. Etant donné qu'il n'existe à ce jour pas de traitements curateurs de la maladie, les descendants des patients atteints ne souhaitent pas forcément connaître le diagnostic dont l'annonce pourrait avoir un impact significatif sur leur qualité de vie et augmenter la probabilité de développer des troubles anxieux et dépressifs par exemple.

Alors que les applications des marqueurs en psychiatrie pourraient être les mêmes que dans les autres disciplines médicales, certaines considérations spécifiques sont nécessaires au développement d'un marqueur biologique pertinent (10). Premièrement, ces marqueurs ne sont pas spécifiques d'une maladie psychiatrique et corrélés directement à leur diagnostic mais apportent une aide au clinicien pour différencier deux entités nosographiques ayant des symptômes proches. En effet, les symptômes ou les maladies mentales ne sont pas codés directement par le patrimoine génétique du sujet mais sont sous l'influence de facteurs environnementaux et/ou épigénétiques qui favorisent leur apparition. Deuxièmement, ces marqueurs doivent être précis au niveau individuel et dans la pratique clinique et ne doivent pas simplement représenter une différence statistique dans les études expérimentales. Troisièmement, dans le but de développer ces marqueurs, il est essentiel que les tests de mesures à travers le monde et entre les équipes de recherche soient standardisés pour assurer la reproductibilité, la fiabilité et la robustesse de ces marqueurs. Quatrièmement, afin que ces marqueurs ne répondent pas à la loi du « tout ou rien » mais puissent s'adapter à la variabilité

inter- et intra-individuelle des patients, des données normatives associées aux marqueurs pourraient se révéler utiles. Cinquièmement, ces marqueurs doivent être simples, faciles à utiliser, adaptés aux populations de patients souffrant de maladies mentales, validés, sensibles, spécifiques et avec un rapport coût-efficacité acceptable pour être utilisés par les spécialistes mais aussi en pratique générale. Sixièmement, les marqueurs uniques ne sont pas suffisants, les approches multimodales semblent plus fiables et plus pertinentes. Il existe une grande diversité d'approches qui peuvent être combinées, comme par exemple les tests biochimiques, cognitifs, électrophysiologiques, génétiques, de neuro-imagerie, etc. ... Septièmement, les études longitudinales évaluant un grand nombre de marqueurs sur une période de temps suffisamment longue sont plus adaptées que les études transversales actuellement réalisées. Enfin, des partenariats industriels, académiques et gouvernementaux pourraient être envisagés pour identifier correctement des marqueurs biologiques qui pourraient devenir des tests cliniques.

Une des difficultés majeures actuelles dans les domaines de la clinique et de la recherche en psychiatrie est la difficulté d'accéder au fonctionnement du cerveau. Il existe donc un besoin de développer des approches permettant d'étudier d'une manière indirecte les fonctions neurologiques et les mécanismes cérébraux impliqués dans l'apparition des maladies mentales. Dans les dernières décennies, il y a eu un effort important qui a été réalisé dans la recherche en psychiatrie pour permettre le développement de marqueurs biologiques à la fois utiles comme aides diagnostiques et thérapeutiques mais également comme méthodes d'approche de la pathogénèse des maladies mentales.

1. 3 La perception visuelle

La perception visuelle est une fonction cognitive sensorielle qui pourrait représenter un candidat intéressant pour permettre d'accéder indirectement au cerveau et ainsi étudier les mécanismes cérébraux à l'origine des maladies mentales (14). La perception visuelle est un mécanisme complexe qui englobe des processus cognitifs afin d'extraire des informations à partir de la lumière de l'environnement dans le but de construire une représentation pertinente de l'environnement. Brièvement, le traitement de l'information visuelle commence dans la rétine avec l'absorption de la lumière par les photopigments des photorécepteurs, initiant ainsi la conversion de la lumière en activité électrique (15). L'information visuelle est ensuite transmise au cerveau par le nerf optique formé par les axones des cellules ganglionnaires (15). Le premier relai principal des voies visuelles qui conduisent au cerveau est le thalamus, plus particulièrement le corps genouillé latéral où sont effectués des traitements différentiels de contraste, de répartition spatiale et de séquence temporelle (16). L'information est ensuite transmise au cortex occipital, en particulier au cortex visuel primaire et secondaire, qui fournit des informations sur les formes, les mouvements ou les couleurs (17). Parmi les deux voies, la voie ventrale va au lobe frontal à travers le lobe temporal, tandis que la voie dorsale va au lobe frontal à travers le lobe pariétal. Ces deux voies effectuent un traitement différent de l'information visuelle, permettant l'identification et la localisation de l'information, et aident à former une représentation complexe et cohérente de l'environnement (17). Toutes ces voies sont densément interconnectées, permettant des interactions complexes rétroactives (18). Les trois principales étapes du traitement de l'information visuelle, la rétine, le thalamus et le cortex visuel, ont un intérêt, en raison de leur rôle essentiel et de leur accessibilité pour la mesure.

L'étude du traitement de l'information visuelle comme mesure indirecte du fonctionnement cérébral présente plusieurs avantages. La fonction visuelle est une fonction accessible qui est relativement bien connue et largement étudiée (19). En dépit de l'évolution des mammifères, la fonction visuelle présente une bonne préservation de ses caractéristiques anatomiques et fonctionnelles entre les espèces, permettant ainsi la translation des résultats entre les espèces animales et humaines (20). De nombreux progrès technologiques ont été récemment faits dans le développement de méthodes non-invasives, standardisées et donc reproductibles permettant d'examiner les différents stades du traitement de l'information visuelle, et en particulier les trois stades cruciaux : rétine, thalamus (corps géniculé latéral) et cortex visuel primaire et secondaire (21). De nombreuses techniques, électrophysiologiques, d'imagerie ou pharmacologiques peuvent être utilisées seules ou couplées aux autres techniques pour étudier les mécanismes physiologiques ou moléculaires impliqués dans le traitement de l'information visuelle (22,23). De plus, cette fonction présente un intérêt croissant dans la recherche en psychiatrie dont les dernières études retrouvent des anomalies de la fonction visuelle chez les patients atteints de maladies mentales (20,24). Ces nouvelles données suggéreraient que la fonction visuelle pourrait donc représenter une mesure pertinente pour explorer les anomalies cérébrales présentes dans ces maladies. Enfin, la perception visuelle de bas niveau -par opposition à celle de haut niveau- est moins liée à des processus attentionnels, mnésiques et exécutifs, donc plus facile à étudier isolément (25).

1.4 La fonction rétinienne

La rétine représente le premier stade du traitement de l'information visuelle (15). Elle est accessible et constitue, en raison de son origine embryologique, une extension anatomique et développementale du système nerveux central. La transmission de l'information visuelle au niveau de la rétine présente des similarités avec la transmission de cette information dans le cerveau (26). En effet, elle dépend de mécanismes de dépolarisation et d'hyperpolarisation des principales cellules impliquées dans la transmission du signal : les cônes, les bâtonnets, les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires (15). Cette transmission est également sous l'influence de phénomènes de neurotransmission chimique impliquant certains des principaux neurotransmetteurs retrouvés dans le cerveau : sérotonine, dopamine, glutamate et acide gamma-aminobutyrique (GABA), pour ne citer que les principaux (27–32). De plus, le signal rétinien est transmis entre les couches cellulaires rétinienne sous la forme d'un signal électrique qui, à la fin de son intégration rétinienne, va aboutir à la décharge de potentiels d'actions par les cellules ganglionnaires, dernier relai rétinien de la transmission de l'information visuelle (15). Enfin, la rétine et le cerveau sont reliés par le nerf optique qui est formé par les axones des cellules ganglionnaires et qui va transmettre les potentiels d'actions aux stades plus intégrés situés principalement au niveau du corps géniculé latéral dans le thalamus puis au cortex visuel (15). Dans ce contexte, il a donc été suggéré que la rétine constituait un site approprié pour examiner les troubles de la neurotransmission dans les maladies neuropsychiatriques (33,34) et les troubles addictifs (14,35). Les étapes du traitement rétinien de l'information visuelle sont résumées ci-après. La rétine est donc composée de plusieurs couches cellulaires impliquées dans les premières étapes du traitement de l'information visuelle (15). Brièvement, la lumière est absorbée par les photopigments des photorécepteurs, nommés les bâtonnets et les cônes, induisant ainsi la conversion de lumière

en signal électrique. Après ce phénomène appelé la phototransduction, le signal est transféré aux cellules bipolaires puis aux cellules ganglionnaires et l'information visuelle est relayée au cerveau, particulièrement au cortex visuel, via le nerf optique et le corps géniculé latéral. De plus, la rétine contient des cellules amacrines et des cellules horizontales agissant comme des interneurons, et des cellules de Müller qui ont une fonction gliale. L'épithélium pigmentaire rétinien fait aussi partie de la rétine et joue un rôle dans plusieurs fonctions trophiques, comme par exemple l'absorption de la lumière, les mécanismes de renouvellement des disques des photorécepteurs et la modulation immunitaire, pour n'en citer que quelques unes (36). La fonction rétinienne peut être mesurée en utilisant des techniques non-invasives, comme l'électrorétinogramme flash (ERG flash), l'électrorétinogramme pattern (ERG pattern), l'électrorétinogramme multifocal (ERG multifocal) et l'électro-oculogramme (EOG) (21). Ces techniques apportent des mesures objectives, non-invasives, fiables et standardisées permettant l'évaluation du fonctionnement des différents types cellulaires retrouvés dans la rétine. Par exemple, les mesures d'ERG flash étudient la fonction des photorécepteurs et des cellules bipolaires, les mesures d'ERG pattern évaluent la fonction maculaire et celle des cellules ganglionnaires, les mesures d'ERG multifocal étudient les propriétés spatiales du fonctionnement du système central des cônes et les mesures d'EOG enregistrent la réponse du segment externe des photorécepteurs et celle de l'épithélium pigmentaire. Une représentation schématique de la rétine avec les différentes techniques électrophysiologiques est présentée à la figure 1.

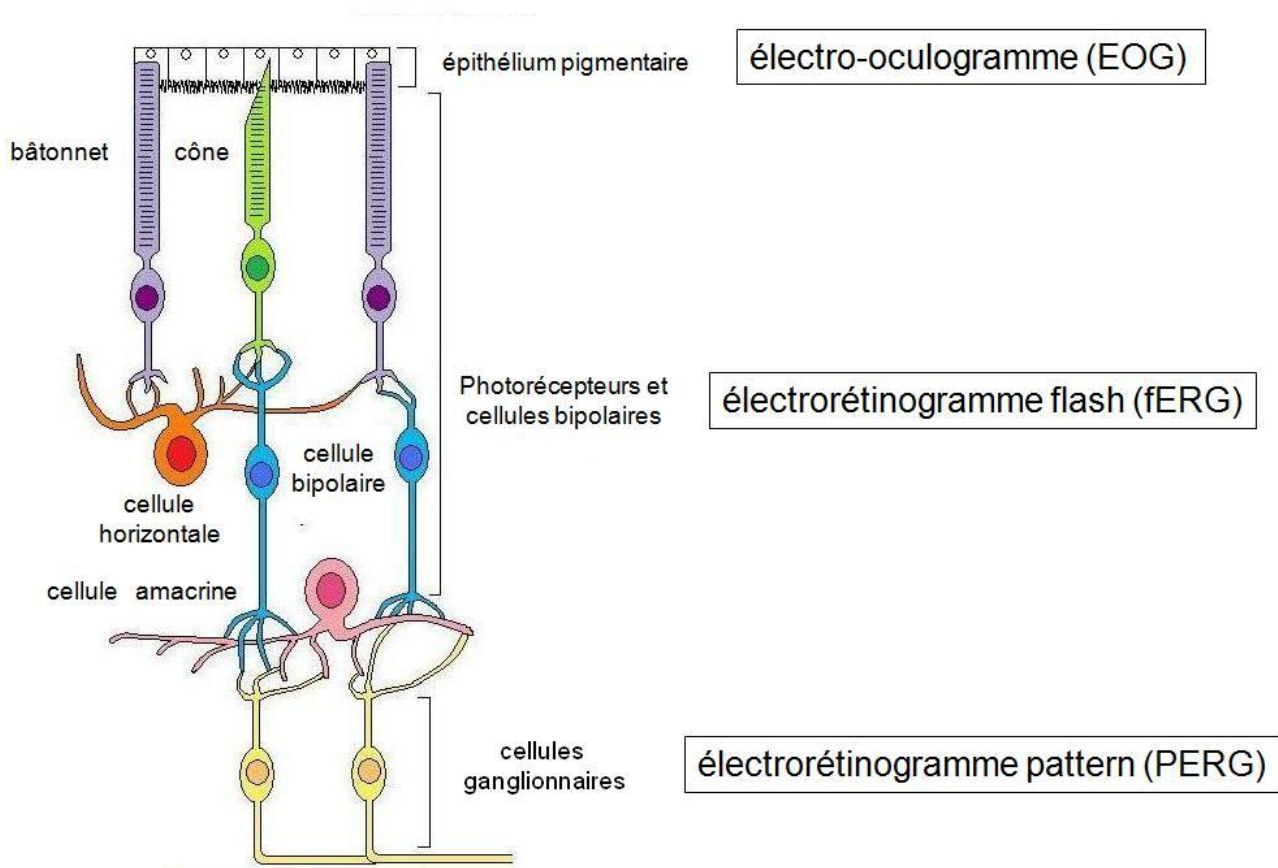


Figure 1. Représentation schématique de la rétine et des méthodes électrophysiologiques standardisées permettant d'évaluer la fonction des principaux stades de la rétine.

1.5 Un exemple : le trouble dépressif majeur

Parmi toutes les maladies psychiatriques, le trouble dépressif majeur est un trouble mental sévère et complexe qui touche des centaines de millions de personnes dans le monde (37). La symptomatologie se compose essentiellement d'un ralentissement psychomoteur, d'une tristesse de l'humeur, de sentiments de dévalorisation et de dépréciation, d'une fatigabilité, d'idées suicidaires, de troubles des fonctions instinctuelles (sommeil et appétit) et de troubles cognitifs notamment mnésiques, attentionnels et dyséxécutifs (3). Certains de ces symptômes peuvent varier dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution (par exemple le sommeil et l'appétit) et sont parfois aspécifiques. Ils peuvent également varier considérablement d'un individu à l'autre. Le trouble dépressif majeur présente une comorbidité élevée avec d'autres troubles psychiatriques et avec des facteurs socio-environnementaux compliquant la pose du diagnostic. En pratique, dans certaines situations, le diagnostic est relativement simple à réaliser avec des signes cliniques francs et caractéristiques d'un trouble dépressif majeur. Dans d'autres situations plus complexes, le diagnostic est difficile à établir avec la manifestation de symptômes hétérogènes pouvant faire évoquer un trouble de la personnalité ou un trouble délirant. Enfin, dans le cadre de troubles co-occurents, comme par exemple, l'association d'un trouble dépressif majeur et d'un trouble de la personnalité, l'affirmation diagnostique est plus longue à établir. Dans tous ces cas, les symptômes entraînent une détérioration importante de la qualité de vie à des niveaux comparables à ceux observés dans les maladies chroniques entraînant une déficience physique (38). Ils doivent donc être diagnostiqués et traités rapidement afin de soulager la souffrance du patient.

A ce jour, il est admis que la physiopathologie du trouble dépressif majeur associe des facteurs génétiques, des stress psycho-sociaux actuels ou passés et des perturbations dans

plusieurs voies de signalisations moléculaires notamment celles ciblant la transmission cérébrale mono-aminergique : les voies sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique (39). En se basant sur ces hypothèses physiopathologiques, la prise en charge du trouble dépressif majeur associe des antidépresseurs agissant la plupart de temps sur la neurotransmission cérébrale à une prise en charge psychologique. Dans certaines situations, l'électroconvulsivothérapie peut avoir un intérêt (40). Même en présence d'un diagnostic rapidement établi et d'un traitement rapidement initié, l'efficacité sur la symptomatologie peut être longue à obtenir. Pendant cette période, un handicap fonctionnel, un isolement social et un arrêt de l'activité professionnelle peuvent perdurer. En dehors du délai d'efficacité des traitements pharmacologiques, le psychiatre est confronté à la réponse du patient à la molécule utilisée qui peut être extrêmement variable et qu'il ne peut pas prédire. En effet, il a été démontré que plus de 50 % des patients ne répondent pas correctement au traitement antidépresseur (41), que 12 % d'entre eux ont une réponse partielle et que 19 % à 34 % d'entre eux ne répondent pas du tout aux traitements pharmacologiques instaurés (42).

1.6 Les marqueurs biologiques dans le trouble dépressif majeur

Le trouble dépressif majeur est un trouble hétérogène dont la physiopathologie est encore mal connue. De ce fait, les marqueurs biologiques ont tenté d'être classés en sous-groupes hétérogènes avec des mécanismes biologiques très différents qui pourraient être impliqués dans sa pathogenèse. Plusieurs revues de littérature récentes ont répertorié les sous-groupes suivants : biochimique, génétique, épigénétique, neuro-imagerie, protéomique et métabolomique (5,13,43–46). Parmi les marqueurs qui ont concentré le plus de recherches se trouvent les marqueurs biochimiques dont il est présenté ici les principaux résultats issus de la littérature. Pour ne citer que quelques exemples, il a été proposé que le profil lipidique et notamment le taux de cholestérol total serait plus faible chez les patients souffrant de dépression (5,6). De plus, il serait associé à certains symptômes présents dans ce trouble comme les idéations suicidaires. Le cholestérol étant un composé présent dans les membranes plasmiques des cellules neuronales, il a été évoqué que le taux faible de cholestérol total retrouvé chez les patients pouvait être corrélé à des dysfonctionnements dans la transmission synaptique de sérotonine. D'autres facteurs comme les facteurs immunologiques et inflammatoires ont été évoqués. Le trouble dépressif majeur serait accompagné de l'activation des systèmes immunitaire et inflammatoire, induisant ainsi un changement dans les taux de cytokines, ce qui pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie. Des concentrations sériques plus importantes d'interleukine-6, de TNF- α (Tumor Necrosis Factor) et de Protéine C Réactive (PCR) ont, entre autres, été retrouvées chez les patients souffrant d'un trouble dépressif majeur, ont été corrélées à certains symptômes dépressifs et ont été relatées à la réponse aux traitements antidépresseurs. Enfin, le taux sérique du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) a également été proposé comme marqueur biologique du trouble dépressif majeur car son taux serait plus faible chez

les patients que chez les témoins et son taux remonterait après l'initiation d'un traitement antidépresseur. Malheureusement, les études évoquant un lien entre le trouble dépressif majeur et ces facteurs biologiques ont montré des résultats divergents. Plus récemment, les études génétiques portées sur le système sérotoninergique, sur la voie métabolique monoaminergique, sur le BDNF ou encore sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien semblent montrer des résultats intéressants (5). Dernièrement, la découverte de nouvelles technologies comme la protéomique ou la métabolomique introduisent de nouvelles perspectives dans la recherche en psychiatrie (5).

En se basant sur ces hypothèses physiopathologiques et comme précédemment décrit, le « MDDScore » a été développé pour une utilisation comme aide dans l'affirmation diagnostique du trouble dépressif majeur (4). Il est composé de l'association de neuf marqueurs biologiques : $\alpha 1$ antitrypsine, apolipoprotéine C3, BDNF, cortisol, facteur de croissance épidermique, myéloperoxydase, prolactine, résistine et TNF α de type II (4). Le résultat de ce test permet d'obtenir un score de 1 à 9 représentant la probabilité du sujet à présenter un trouble dépressif majeur (1, probabilité faible ; 9, probabilité forte). Cet examen a été évalué sur des échantillons de sang collectés sur trois sites aux Etats-Unis pendant une période de deux ans chez 68 patients présentant un trouble dépressif majeur diagnostiqué sur la base des critères diagnostiques du DSM-IV et chez 86 patients témoins, tous âgés entre 18 et 75 ans (4). Les échantillons ont été randomisés entre des kits d'entraînement et des kits de validation. Les kits d'entraînement ont permis de développer une régression logistique incluant le genre et l'indice de masse corporelle afin d'intégrer l'influence de ces paramètres sur les neuf marqueurs du test. Le kit d'entraînement a montré une sensibilité de 93% et une spécificité de 95% pour différencier les patients souffrant d'un trouble dépressif majeur des sujets sains et le kit de validation a présenté une sensibilité de 96% et une spécificité de 86%.

Selon les auteurs, l'aire sous la courbe (AUC) calculée avec un test de ROC (Receiver Operating Characteristic) et permettant d'évaluer les performances du test est en faveur d'une utilisation clinique du « MDDScore ». Par exemple, l'AUC pour le « MDDScore » est supérieure à celle retrouvée pour les enzymes cardiaques permettant d'aider au diagnostic d'infarctus du myocarde (AUC, 0.93-0.97 *versus* 0.8-0.85) (4).

Dans ce contexte, il apparaît crucial de développer des marqueurs biologiques à la fois utiles pour le clinicien mais également afin de soulager rapidement les symptômes et ainsi améliorer la qualité de vie des patients présentant un trouble dépressif majeur. En considérant que la fonction rétinienne est un bon candidat pour explorer de manière indirecte les dysfonctionnements de neurotransmission présents dans la dépression, il nous a paru intéressant d'examiner si des anomalies de la fonction rétinienne mesurée avec des examens électrophysiologiques avaient été observées chez les patients présentant un trouble dépressif majeur.

2. ARTICLE



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychires

Review

The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder



Thomas Schwitzer^{a, b, c, *}, Joëlle Lavoie^d, Anne Giersch^c, Raymund Schwan^{a, b},
Vincent Laprevote^{a, b, e}

^a EA7298, INGRES, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France^b Centre Psychothérapique de Nancy, Nancy, France^c INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France^d Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA^e Maison des Addictions, CHU Nancy, Nancy, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 June 2015

Received in revised form

15 August 2015

Accepted 8 September 2015

Keywords:

Major depressive disorder

Electroretinogram

Electrooculogram

Pathophysiology

Biological marker

Monoamine neurotransmission

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is a severe mental illness leading to long-term disabilities. One of the current challenges in psychiatric research is to develop new approaches to investigate the pathophysiology of MDD and monitor drug response in order to provide better therapeutic strategies to the patients. Since the retina is considered as part of the central nervous system, it was suggested that it constitutes an appropriate site to investigate mental illnesses. In the past years, several teams assessed the retinal function of patients with mood disorders and many relevant abnormalities have been reported. Investigation of the retinal electrophysiological abnormalities in MDD remains a young emerging field, but we believe that the current findings are very promising and we argue that objective retinal electrophysiological measurements may eventually become relevant tools to investigate the pathophysiology of MDD. Here, we review the retinal abnormalities detected with objective electrophysiological measurements such as the flash electroretinogram (fERG), the pattern electroretinogram (PERG) and the electrooculogram (EOG) in patients with MDD. We discuss how these changes might reflect the pathophysiology of MDD in both clinical and scientific points of view, according especially to the monoamine neurotransmission deficiency hypothesis. We also discuss the technical details that must be taken into consideration for a potential use of the objective retinal electrophysiological measurements as tools to investigate the pathophysiology of MDD.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	114
2. Materials and methods	115
3. Results	116
3.1. Studies reporting fERG anomalies in MDD patients	116
3.2. Studies reporting PERG anomalies in MDD patients	116
3.3. Studies reporting EOG anomalies in MDD patients	116
4. Discussion	116
4.1. Summary of the findings	116
4.2. The monoamine deficiency hypothesis as a potential mechanism of the retinal electrophysiological abnormalities in MDD	118

* Corresponding author. Centre Psychothérapique de Nancy, 1, rue du Docteur Archambault, Laxou F-54 521, France.

E-mail address: thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr (T. Schwitzer).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.09.003>

0022-3956/© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

4.3. Technical considerations	118
5. Conclusion	119
Contributors	119
Role of funding sources	119
Conflicts of interest	119
Acknowledgments	119
References	119

1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is one of the most severe mental diseases affecting hundreds of millions of people worldwide (Smith, 2014). Although it is currently ranked as the fourth leading cause of disability by the World Health Organization, it is projected that it will become the second leading cause in 2020 (Kessler and Bromet, 2013). To date, it is known that the pathophysiology of MDD combines genetic factors, past or current psychosocial stresses, as well as disruptions in several molecular signaling pathways (Charney and Manji, 2004). With its extreme gravity, the current treatment used for MDD is antidepressant therapy alone or in combination with psychotherapy (Friedman, 2014). Pharmacotherapy in MDD predominantly targets monoamine neurotransmitter signaling pathways, such as dopamine, serotonin and norepinephrine, which suggests a potential implication of these molecules in the pathophysiology of this disorder (Hamon and Blier, 2013). The pharmacological approaches are generally safe, but the clinical benefits are often observed after weeks or even months of administration (Berton and Nestler, 2006). Moreover, it was demonstrated that up to 50%–60% of the patients do not achieve adequate response to antidepressant therapy (Fava, 2003), with 12% of them achieving a partial response and 19%–34% being non-responders (Fava and Davidson, 1996). Consequently, there is a need to develop new approaches to better access and investigate the molecular mechanisms implicated in MDD pathophysiology, as well as to monitor drug response in patients. Considering the high risk of morbidity and mortality of untreated MDD patients (Kessler and Bromet, 2013), this currently constitutes a crucial step in psychiatric research and practice in order to provide better therapeutic strategies to the patients.

The retina represents an easy-to-access part of the central nervous system and it was therefore suggested that it constitutes an appropriate site to investigate major neuropsychiatric illnesses (Lavoie et al., 2014b) and addictive disorders (Schwitzer et al., 2015; Laprevote et al., 2015). This structure is composed of several cell layers implicated in the first stages of visual processing. Briefly, light is absorbed by the photopigments of the photoreceptors,

named rods and cones, thus initiating the conversion of light into electric signal. Following this phenomenon called photo-transduction, the signal is transferred to the bipolar and ganglion cells and the visual information is relayed to the brain, especially to the visual cortex, via the optic nerve and the lateral geniculate nucleus. Moreover, the retina contains amacrine and horizontal cells acting as interneurons, as well as Müller cells that have a glial function. The retinal pigment epithelium is also part of the retina and plays a role in several trophic functions, including light absorption, photoreceptor disk renewal mechanisms and immune modulation, to name a few (Wimmers et al., 2007; Hoon et al., 2014). The retinal function can be measured using non-invasive techniques, such as the flash electroretinogram (fERG), the pattern electroretinogram (PERG), the multifocal electroretinogram (mfERG) and the electrooculogram (EOG). These techniques yield measures and allow the function assessment of the different cell types found in the retina.

The fERG measures the electric biopotential evoked mainly by the photoreceptor cells, namely rods and cones, and the ON-bipolar and Müller cells complex, in response to a light stimulation. fERG recordings performed under photopic and scotopic conditions are called light- and dark-adapted fERG respectively, according to the flash luminance intensity used, which is measured in cd.s.m^{-2} (cd.s.m^{-2}) (McCulloch et al., 2015). Two main components are usually observed on a typical fERG trace: an electronegative component called a-wave, followed by an electropositive component named b-wave. The a-wave is generated by the hyperpolarization of the photoreceptors and the b-wave reflects the depolarization of the ON-bipolar and Müller cells complex. Two main parameters are derived from these components, named by convention the amplitude measured in microvolts (μV) and the implicit time measured in milliseconds (ms) (McCulloch et al., 2015). The a-wave amplitude is measured from the baseline to the trough, and the b-wave amplitude is measured from the trough of the a-wave to the peak of the b-wave. The implicit time represents the time necessary to reach the maximal amplitude of the waves. Typical fERG traces and their main components are represented in Fig. 1. These measures represent the initial responses at the retinal level.

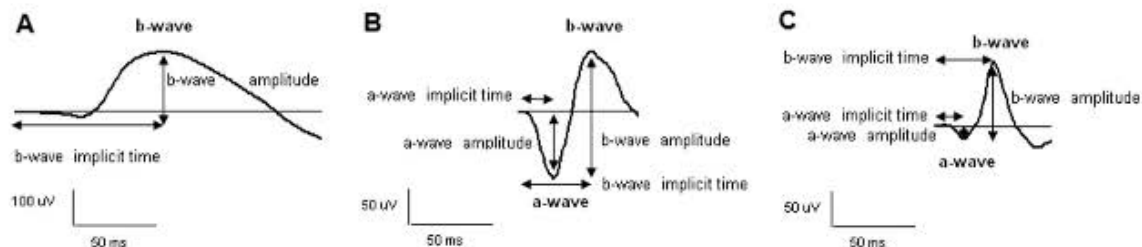


Fig. 1. Typical fERG traces obtained when assessing the rod response (A), the mixed rod and cone response (B) and the cone response (C). The arrows represent the way the parameters are measured, namely the a- and b-wave amplitude and implicit time.

The PERG records the central macular function of the retina, as well as the retinal ganglion cells response using reversal black and white checkerboards viewed with a central fixation (Holder, 2001). These signals represent later and more integrated responses of the retina. The manipulation of the contrast level of the reversing black and white checkerboards during PERG informs on retinal contrast gain. To investigate the transient PERG, checkerboards are presented at 2–6 reversals per second (1–3 Hz). Two main waves are usually described on the transient PERG trace: a positive wave named P50, followed by a negative wave called N95 (Bach et al., 2013). Like for the fERG, both the amplitude and implicit time of these waves can be measured (Holder et al., 2010). P50 is, in part, attributed to the retinal ganglion cells and macular photoreceptors and is used to evaluate the macular function. N95 is generated by the retinal ganglion cells and reflects their functioning (Luo and Frishman, 2011). A typical transient PERG trace and its main components are represented in Fig. 2. The steady-state PERG represents a useful complementary measurement that can be added to the transient PERG for retinal recordings in clinical settings and research. Higher temporal frequencies of at least 5 Hz or more are used to evoke a response of a steady-state PERG. The International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) standards recommend a reversal rate of approximately 16 reversals per second (8 Hz) (Bach et al., 2013). The recordings of the steady-state PERG have the appearance of sine waves. The amplitude and the phase shift of the response at the reversal rate are measured using a Fourier analysis. The steady-state responses are mainly linked to the ganglion cells function.

The EOG measures a variation of electrical potentials between skin electrodes located in external and internal canthus (Arden and Constable, 2006). This variation corresponds to an electrical potential between the front and the back of the eye and is called standing potential (Marmor et al., 2011). This potential mainly originates from the retinal pigment epithelium and varies with the retinal illumination. It is obtained by asking the subjects to make lateral eye movements in both photopic and scotopic conditions. It is possible to derive two parameters from the EOG trace, namely the dark trough, which represents the trough of the curve in dark condition whose origin remains unclear, and the light peak, which represents the maximal peak in light condition and corresponds to the maximal depolarization of the basal membrane of the retinal pigment epithelium. These parameters are represented on a typical EOG trace in Fig. 3.

Previously, many relevant retinal electrophysiological abnormalities have been reported in patients with mood disorders, especially in seasonal affective disorder (Hébert et al., 2002, 2004; Lavoie et al., 2009). Although it might seem surprising to consider retinal responses as a sensible index for predicting a complex

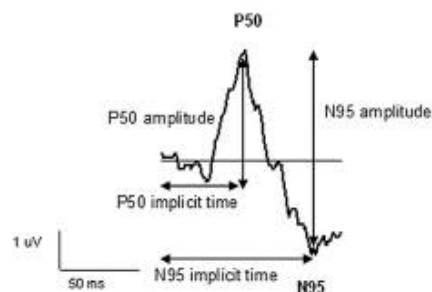


Fig. 2. Typical PERG trace. The arrows represent the way the parameters are measured, namely the P50 and N95 amplitude and implicit time.

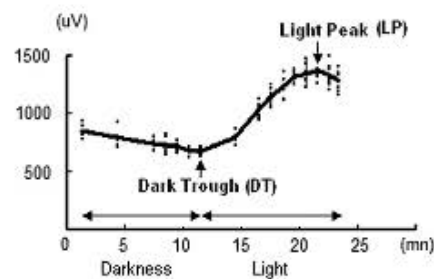


Fig. 3. Typical EOG trace. The vertical arrows represent the dark trough and the light peak and the horizontal arrows represent the dark and light conditions.

clinical state, such as MDD, several studies have suggested so (Seggie et al., 1991; Fountoulakis et al., 2004, 2005, 2013; Bubl et al., 2010, 2012, 2015; Fornaro et al., 2011; Fam et al., 2013). Despite the fact that the exploration of retinal electrophysiological abnormalities in MDD patients remains a young emerging field, we believe that the current literature on the subject is very promising and we argue that these objective retinal electrophysiological measurements may become relevant tools to investigate the pathophysiology of MDD and represent a way to indirectly assess brain dysfunctions in this disorder. On the basis of these findings and our own experience, we suggest that the exploration of the retinal function provides useful information in both clinical settings and research in MDD. In this review, we summarize data on previous published results observed in MDD patients, suggesting that these techniques might be of benefit. Noteworthy, the mfERG is not part of this review since no study using this technique in MDD patients has been published to this date. We also discuss the potential mechanisms linked with the monoamine deficiency hypothesis that might be implicated in the abnormalities observed in patients, as well as the technical details that must be taken into consideration when using objective retinal electrophysiological measurements as tools to investigate the pathophysiology of MDD.

2. Materials and methods

In order to thoroughly explore the literature about retinal electrophysiological measurements in MDD, a search for relevant articles was conducted in the Pubmed and Google Scholar databases using the following keywords ("flash electroretinogram" OR "pattern electroretinogram" OR "multifocal electroretinogram" OR "electrooculogram" OR "retinal electrophysiological measurements") AND ("major depressive disorder" OR "depression" OR "depressive disorder" OR "mood disorder"). All results up to April 1st 2015 were examined for the selection process. Relevant publications were chosen through an individual independent selection of titles by all the authors: TS, JL, AG, RS and VL. The articles selected had to be written in English and be related to the topic of the review. Additionally, a manual search was performed on the bibliography of each selected article. Following our thorough search, we included 9 original published reports in this review. An overview of the main findings is presented in the Results Section. In the Discussion Section, we consider the relevance of retinal electrophysiological measurements such as the fERG, the PERG and the EOG to study the pathophysiology of MDD. Finally, we underline the main limitations of the current literature and we discuss some methodological considerations that may help future investigations to provide a clearer picture of retinal dysfunctions in MDD patients.

3. Results

3.1. Studies reporting fERG anomalies in MDD patients

Despite the fact that no fERG differences have been reported between MDD patients and healthy controls (Fountoulakis et al., 2004; Fornaro et al., 2011; Fam et al., 2013), it was suggested that fERG might serve to predict the treatment response and the drug's effectiveness (Fornaro et al., 2011). In fact, dark-adapted 0.01 and 3.0 fERGs, as well as light-adapted 3.0 fERG were recorded in 20 MDD patients and 20 healthy matched controls before and after 12 weeks of treatment with duloxetine, a serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor. Twelve out of 20 MDD patients responded to the antidepressant treatment, as measured by the Hamilton Rating Scale for Depression. Interestingly, only these patients had significantly decreased rod b-wave amplitude from baseline to week 12, which represents the end of the duloxetine treatment. Additionally, at baseline, the rod b-wave amplitude was significantly increased in patients responding to duloxetine compared with the patients not responding to the treatment, as well as healthy controls. The mean age was very similar between the groups (45, 40 and 44 years old for the control, the responder and the non-responder group, respectively), excluding a potential effect of age. These observations suggest that fERG assessment may reflect a specific biological condition at the level of rod bipolar cells in MDD patients responding to duloxetine. Moreover, since electrophysiological assessments appear sensitive to central neurotransmitter signaling pathways (Lavoie et al., 2014a), they also support the possibility that fERG might serve as a potential technique to predict and monitor the pharmacotherapy response in MDD patients. Another study evaluated the photopic fERG of 50 patients with MDD (21–60 years old) and 15 healthy controls (20–55 years old) and revealed the presence of several correlations between fERG parameters and psychometric assessments, as well as individual symptoms (Fountoulakis et al., 2005).

3.2. Studies reporting PERG anomalies in MDD patients

Several investigations using the PERG have revealed differences between MDD patients and healthy controls (Bubl et al., 2010, 2012, 2015). For example, a study assessed the PERG-based contrast gain in 40 patients with MDD (mean age: 43.2 years old), and 40 healthy matched controls (mean age: 43.3 years old) (Bubl et al., 2010). As previously stated, the manipulation of the contrast level of the reversing black and white checkerboards during PERG recording informs on the retinal contrast gain. This method correlates the PERG amplitude obtained after a Fourier analysis with the contrast level of the reversed black and white checkerboard. Five series of reversing checkerboard at 12 reversals per second were used with a contrast level of 3.2%, 7.3%, 16.2%, 36% and 80%. Interestingly, a significant reduction in retinal contrast gain was found in the 20 unmedicated (mean age: 41.8 years old) and 20 medicated (mean age: 44.6 years old) MDD patients independently of the antidepressant therapy, in comparison with the control group.

Studies have also suggested that PERG measurements might predict the state of the disease. Consequently, they might constitute a valuable help for the monitoring of the disease evolution and might serve for the modulation of the treatment according to the disease severity. For example, it was suggested that PERG recordings abnormalities may be used as a state marker of MDD (Bubl et al., 2012). In fact, by reassessing the PERG of 14 of the previously enrolled MDD patients and the 40 control subjects, Bubl et al. (2012) reported that the decreased contrast gain of MDD patients at baseline normalizes with remission of the disease and becomes significantly different from the contrast gain of the non-remitted

group. Importantly, the contrast gain was similar between the non-remitted ($n = 4$) and the remitted patients ($n = 10$) at baseline and no correlation was reported between the duration of therapy and the contrast gain. This result was observed although the mean age of the groups was somewhat different (40.4, 48.8 and 43.3 years old in the remitted, non-remitted and control group, respectively), but no statistical analysis was provided to completely exclude an effect of age. In addition, the decrease in retinal contrast gain in MDD patients was recently correlated with a reduction of the visual evoked potential amplitude, which pleads for a correlation between retinal and cortical function (Bubl et al., 2015). Although these results are promising, the mechanisms of contrast gain control in MDD patients need further investigations to establish the link between retinal and cortical function.

3.3. Studies reporting EOG anomalies in MDD patients

The EOG has also shown differences between MDD patients and controls subjects. A study demonstrated that depressed patients have a lower standing potential compared to the control group in response to darkness, but not to light (Seggie et al., 1991). A decrease in both dark trough and light peak values was also reported in patients with MDD in comparison with healthy controls (Fountoulakis et al., 2005). However, in both of these studies, the Arden ratios –the ratios between the light and dark potentials– were found to be similar between the groups. A limit of these studies is the large age range of both patients and controls groups (25–77 years old in the former and 20–60 years old in the latter). Noteworthy, no difference was found between antidepressant-naïve (mean age: 38.2 years old) and accustomed depressed patients (mean age: 43.7 years old) (Fountoulakis et al., 2013). In addition, by using EOG, a study reported the presence of a correlation between electrophysiological abnormalities and the psychometric assessments, as well as the individual symptoms (Fountoulakis et al., 2005). Overall, these findings suggest that some aspects of the pathophysiology of MDD may be reflected at the level of the retinal pigment epithelium.

4. Discussion

4.1. Summary of the findings

The assessment of the retinal function in MDD is currently a young emerging field and the number of studies investigating this topic remains small. However, according to the literature herein highlighted using the fERG, the PERG and the EOG, it is suggested that the retinal physiology is affected in MDD. The main retinal abnormalities are summarized in Table 1. Since each one of these techniques evaluates the physiology of different retinal cell types, the reported changes in MDD patients compared to healthy controls might provide information on the pathophysiology of MDD. In the following, we discuss about the applicability of these techniques in the context of psychiatry research and clinical setting.

First, fERG assessment with single flash stimulation may not represent a valuable method to differentiate MDD patients and control subjects, since no abnormalities have been reported between these groups (Fountoulakis et al., 2004; Fornaro et al., 2011; Fam et al., 2013). However, fERG recordings may be used as a tool to monitor drug response in MDD patients and distinguish pharmacotherapy responders and non-responders, as well as to explore the biological abnormalities underlying clinical features, especially in the field of monoamine neurotransmission (Fornaro et al., 2011). The fact that the b-wave amplitude, as measured with the fERG, is altered differentially by pharmacotherapy in responders and non-responders MDD patients suggests that the bipolar-Müller cells

Table 1

Main retinal anomalies detected with electrophysiological measurements in patients with major depressive disorders (MDD).

Retinal measurements	Type of recordings	Anomalies observed in MDD patients	References
Flash electroretinogram (fERG)	Rod and rod-cone response	No anomaly was observed	Fam et al. (2013)
	Rod response	Lower b-wave amplitude in patients responding to Duloxetine	Fornaro et al. (2011)
	Cone response	Prolonged b-wave latency in patients having thought of death	Fountoulakis et al. (2005)
	Cone response	Larger b-wave latency in patients with melancholic anhedonia	Fountoulakis et al. (2005)
	Cone response	No anomaly was detected	Fountoulakis et al. (2004)
Pattern electroretinogram (PERG)	Contrast gain	No anomaly was found	Fam et al. (2013)
	Contrast gain	Reduction of contrast gain	Bubl et al. (2010)
	Contrast gain	Normalization of contrast gain in remitted patient	Bubl et al. (2012)
	Contrast gain	Correlation between visual evoked potentials and contrast gain	Bubl et al. (2015)
	Dark condition	Lower standing potential	Seggie et al. (1991)
Electrooculogram (EOG)	Dark condition	Decrease in dark trough	Fountoulakis et al. (2005)
	Light condition	Decrease in light peak	Fountoulakis et al. (2005)
	Dark and light condition	No anomaly was reported	Fountoulakis et al. (2004)
	Dark and light condition	No difference between antidepressant-naïve and accustomed	Fountoulakis et al. (2013)

complex is sensitive to the changes in molecular neurotransmission following drug administration. In addition, the observation that patients responding to duloxetine have higher rod b-wave amplitude before starting the pharmacotherapy suggests that this parameter is modulated by a preexistent physiological condition in these patients, which can predict the treatment response. This knowledge might be useful since most of the psychiatric drugs are not controlled with plasma medication levels, which do not systematically give an indication of the individual responsiveness of the treatment.

Interestingly, the fERG has already been shown to be of interest in another depressive illness, which is the seasonal affective disorder. This disorder is characterized by the presence of recurrent depressive episodes with atypical symptoms in fall and winter and a complete remission during spring and summer. Seasonal affective disorder patients also generally show a good response to bright light therapy (Rosenthal et al., 1984). A luminance response function curve has been used to investigate the retinal sensitivity in patients with seasonal affective disorder, which is obtained by stimulating the retina with flashes at increasing intensities. Studies reported that seasonal affective disorder patients had a decrease in rod retinal sensitivity – as measured with a shift in the luminance response function curve –, a decrease in cone b-wave amplitude and an increase in cone b-wave implicit time (Hébert et al., 2002, 2004; Lavoie et al., 2009). These fERG abnormalities were present during the depressive state and were normalized during the remission state or following a 4-week bright light therapy treatment (Lavoie et al., 2009). These observations suggest that fERG abnormalities in seasonal affective disorder patients may be useful to differentiate the state of the disease, predict treatment effectiveness and consequently adapt the patient's follow-up.

Second, assessing the PERG retinal contrast gain may be more useful than the fERG to differentiate MDD patients and controls subjects. In fact, as previously stated, a decrease in PERG retinal contrast gain has been reported in MDD patients, independently of the antidepressant pharmacotherapy (2010, 2012, 2015). Of interest, this measure normalizes with remission (Bubl et al., 2012). However, a study failed to describe any difference between MDD patients (mean age: 44.5 years old) and healthy controls (mean age: 43.7 years old) when measuring this parameter (Fam et al., 2013). The authors of this study attributed this discrepancy with the previous reports to potential seasonal variation in Bubl's et al. studies since MDD patients with seasonal patterns were not explicitly excluded. Further investigations are needed in different MDD cohorts to validate the presence of deficits in retinal contrast gain in these patients. It would also be worthwhile to study the retinal contrast gain of patients with seasonal affective disorder or bipolar disorder in comparison with healthy controls to investigate

whether this parameter is characteristic of the depressive state and can represent a marker for this state.

Third, some parameters of the EOG assessments differ between MDD patients and healthy controls and are correlated with individual features of MDD (Seggie et al., 1991; Fountoulakis et al., 2005). These results might appear consistent with the use of EOG to differentiate patients and healthy controls. However, several correlations between MDD's features and EOG parameters are derived from one eye and are not replicated with the other eye, questioning their degree of validity and reliability (Fountoulakis et al., 2005). They should be replicated to conclude on the relevance of using EOG in MDD investigations. The potential interest of EOG in other mood disorders is supported by some studies, although the findings are somewhat mixed. As an example, an early study revealed that manic patients present a higher EOG ratio than healthy controls (Economou and Stefanis, 1979). Another study demonstrated that EOG ratios are significantly lower in patients with seasonal affective disorder than controls (Lam et al., 1991), but only a trend toward significance was reported in a following study attempting to replicate this result (Ozaki et al., 1993). Moreover, it was reported that light therapy does not change the EOG ratio, even when it is clinically effective (Ozaki et al., 1993). It was then suggested that a lower EOG ratio cannot serve as a biomarker for seasonal affective disorder, but it may constitute an interesting indirect way, complementary with other retinal electrophysiological measurements, to approach the mechanisms of this disorder (Lam et al., 1991).

Part of retinal electrophysiological studies in MDD patients showed several links between clinical features and electrophysiological parameters (Seggie et al., 1991; Fountoulakis et al., 2005). As stated, these results appear surprising and they therefore should be viewed cautiously. However, according to the current knowledge reported in the literature, one explanation may be the potential link between clinical symptoms and neurotransmitters activities that might also be expressed through retinal response. Furthermore, considering that retinal function anomalies were observed in MDD patients, it is legitimate to explore the potential consequences of these lower-level retinal deficits on higher-level vision and especially on the difficulties experienced by MDD patients in daily life activities. The current state of the literature indicates that patients with social and physical anhedonia, a symptom found in MDD, experienced less pleasure than controls in response to sensory and social positive pictures with changing levels of luminance contrast (Rey et al., 2010). It would be interesting to demonstrate whether the retinal dysfunctions detected in MDD patients are implicated in the deficits observed in such visual tasks, and whether the deficits observed in patients with anhedonia are generalized to all patients with retinal electrophysiological abnormalities.

4.2. The monoamine deficiency hypothesis as a potential mechanism of the retinal electrophysiological abnormalities in MDD

All of the results reported in this review are based on clinical observations. However, the molecular mechanisms underlying the retinal electrophysiological abnormalities observed in patients with MDD have been scarcely explored. Even though the results relating retina responses and clinical symptoms may appear as being surprising, there are potential hypotheses to explain these relationships. As previously stated, according to the current literature, one may hypothesize that these retinal electrophysiological abnormalities reflect systemic monoaminergic neurotransmission deficiencies. This statement may serve as a starting point to investigate the molecular underpinnings of the observations outlined in this review and eventually provide a better understanding of the pathophysiology of depressive disorders.

Given several similarities between the retina and the rest of the brain, assessing the primary retinal stages of visual processing may provide an indirect measure to approach brain functioning and may represent a valuable model to study the central nervous system neurotransmission. The retina is anatomically and developmentally an extension of the central nervous system, and the retina and the brain are connected by the optic nerve, which is formed by the axons of the ganglion cells (Hoon et al., 2014). The retina and the brain display several similar properties. Indeed, neurotransmitters such as dopamine (Witkovsky, 2004; Reis et al., 2007), serotonin (Gastinger et al., 2006), glutamate, GABA and glycine (Wu and Maple, 1998; Betz and Laube, 2006; de Souza et al., 2013) are expressed in both the brain and the retina. Additionally, previous and current evidence suggests that retinal processing is a good candidate to explore brain neurotransmission. In fact, retinal electrophysiological measurements –fERG, PERG and EOG—are sensitive to administration of pharmacological agents acting on the central nervous system neurotransmission, especially of those acting on serotonergic and dopaminergic systems (Porciatti et al., 1989; Rudolf and Wioland, 1990; Schneider and Zrenner, 1991; Peppe et al., 1998). Finally, the retinal function is known to be affected in other psychiatric, substance use and neurological disorders involving neurotransmission dysfunctions (Lavoie et al., 2014b; Schwitzer et al., 2015; Laprevote et al., 2015; Garcia-Martin et al., 2014).

According to the monoamine deficiency hypothesis, MDD pathophysiology may arise from a deficit in the neurotransmission of serotonin, norepinephrine and dopamine (Thase, 2007; Belmaker and Agam, 2008; aan het Rot et al., 2009; Hamon and Blier, 2013; Friedman, 2014). Although this is a simple view of the pathophysiology of MDD, past and current development of pharmacotherapy was based on this monoamine neurotransmission deficiency theory. Of interest, norepinephrine is present in limited amounts in the retina (Osborne, 1981), but dopamine and serotonin are expressed in the retina and play major physiological roles (Witkovsky, 2004; Gastinger et al., 2006).

Dopamine is the main catecholamine expressed in the retina and its role in retinal physiology is readily described (Witkovsky, 2004; Reis et al., 2007). Previous evidence highlights the PERG contrast gain as a good indicator of retinal dopamine neurotransmission. In fact, it was demonstrated that retinal dopaminergic amacrine cells play a major role in the retinal contrast gain (Djamgoz et al., 1997). Also, a number of previous papers reported altered contrast gain, as measured with the PERG, in Parkinson's disease, which is another brain disorder involving dopaminergic dysfunctions (Bodis-Wollner et al., 1987; Tebartz van Elst et al., 1997; Langheinrich et al., 2000). Since a role of dopamine deficiency in MDD pathophysiology has been suggested, abnormalities in the retinal contrast gain observed in MDD patients may be linked

to dopaminergic neurotransmission dysfunctions, but this hypothesis needs to be tested.

Serotonin is another chemical messenger detected in the mammalian retina and implicated in retinal physiology (Gastinger et al., 2006). This monoamine is targeted by a broad range of antidepressants, such as duloxetine, which is a drug mediating the serotonergic and noradrenergic neurotransmission. As reported in this review, duloxetine administration to MDD patients led to the remission of the depressive symptoms, which was associated with a decrease in rod b-wave amplitude (Fornaro et al., 2011). Since serotonin receptors are detected in retinal bipolar cells (Gastinger et al., 2006), it may be possible that the stimulation of the serotonergic pathway can impact the fERG measurements and be at the origin of the fERG phenotypes observed in duloxetine-responders MDD patients. Moreover, a previous report correlated a decrease in serotonin neurotransmission to suicidal behavior (Arango et al., 2003). Interestingly, it was demonstrated that patients with depressive symptoms have prolonged photopic b-wave implicit time (Fountoulakis et al., 2005). A recent report showed that tryptophan hydroxylase 2 knockin (Tph2-KI) mice, that have a decrease of 80% in brain serotonin, have an increase in fERG photopic b-wave implicit time (Lavoie et al., 2014a). Consequently, we suggest that dysfunctions in brain serotonin neurotransmission found in MDD or following the administration of drugs acting on the serotonergic system may be at the origin of some of the fERG observations highlighted in this review, but this hypothesis needs further investigation.

In the future, physiological studies about the molecular mechanisms underlying the fERG, PERG and EOG abnormalities in MDD patients are strongly warranted. Moreover, we should not underestimate the need to extend this investigation in other mood disorders, such as seasonal affective disorder and bipolar disorder. Translational studies using animal models and anti-depressive drugs administration will undoubtedly help in the understanding of the pathophysiology of depressive disorders and unravel the molecular and cellular pathways at the origin of the retinal function abnormalities highlighted in this review.

4.3. Technical considerations

Although promising, the use of fERG, PERG and EOG techniques requires rule-following and standardized protocols. When assessing retinal electrophysiological recordings, several aspects must indeed be taken into consideration in order to obtain reproducible and accurate data. One of them is the effect of medication. Since the pharmacotherapy used in MDD is involved in the modulation of ionic transports and neurotransmission, we can outline their potential effects on the electrophysiological recordings outcomes. However, using the current literature alone, it is difficult to reach a consensus about the effect of the numerous psychiatric drugs on the retinal electrophysiological measurements since the studies were performed on different animal species using different doses and different drugs (Lavoie et al., 2014b). As an example, it was demonstrated that the mood stabilizer lithium decreases the Arden ratio of the EOG, which normalizes with the cessation of the treatment (Emrich et al., 1984). Nevertheless, a recent finding revealed that lithium increases the rod b-wave amplitude at Vmax and decreases the rod b-wave implicit time in mice (Lavoie et al., 2015). Moreover, we should not underestimate that a combination of several drugs usually constitutes the pharmacotherapy of psychiatric patients. Since some of the drugs are known to modulate retinal function, their effect on electrophysiological recordings must be taken into consideration in the analysis and interpretation of the results.

Another aspect that should be considered cautiously is the

deviation from the standards of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) in the protocols used for retinal function assessments. ISCEV standards are regularly actualized for each one of the techniques described in this review (Marmor et al., 2011; Hood et al., 2012; Bach et al., 2013; McCulloch et al., 2015). Concerning the fERG, studies reported in this review do not systematically assess the rod and cone systems. Studying both light- and dark-adapted fERG is actually critical since it provides insights on both systems that are associated with their own physiology and functioning. Moreover, the use of corneal electrodes together with dilated pupils is important to get reproducible recordings with larger amplitudes of the waves (McCulloch et al., 2015). These criteria recommended by the ISCEV were not systematically used in the studies reported in this review. Since electrophysiological measurements can be affected by inter-individual variations, it is crucial to use standardized protocols to ensure more reliable results and allow comparison between studies. Similarly, there is a need for replications of previous studies to provide a clearer picture of the electrophysiological dysfunctions found in the retina of patients with MDD. Additionally, since no study performing mfERG in patients with MDD has been published yet, exploring the spatial properties of the retinal cone function (Holder et al., 2010) in MDD patients could be worthwhile.

An accurate matching between the patients and healthy controls is also crucial. In fact, as previously discussed (Lavoie et al., 2014b), the age, the gender and the race of the subjects can affect the retinal function assessments. Moreover, it is important to reach sample sizes that are representative of the general population. Studies with low sample size need to be replicated in order to validate the observations previously reported. With all these technical considerations being taken into account, we believe that objective retinal electrophysiological measurement studies may lead to reliable observations and may further be used as tools to investigate the pathophysiology of MDD.

Finally, to this date, it is unfortunately impossible to compare the fERG abnormalities between MDD and seasonal affective disorder patients because of the different approaches and protocols used to investigate these pathologies. Noteworthy, photopic fERG in bipolar disorder has also been investigated using a single flash stimulation and no significant difference was reported in comparison with healthy matched controls (Balogh et al., 2008). A study investigating the dynamic of the fERG response using a luminance response function would be worthwhile in order to determine if the retinal sensitivity of patients with MDD and bipolar disorder is also affected during the depressive state and thus be used as a general state biomarker for depression. Moreover, studies investigating the drug effect of other types of antidepressant drugs on the fERG are strongly warranted to validate the use of this technique as a tool to monitor drug response.

5. Conclusion

Studying the retinal electrophysiological abnormalities in patients with MDD represents a young emerging field in psychiatric research. Despite the small number of investigations published on this topic, we think that the findings highlighted in the current literature are promising and we believe that objective retinal electrophysiological measurements represent relevant tools to investigate the pathophysiology of MDD. As outlined in this review, it is important to take advantage of each one of the different techniques, since they assess specific types of cells and give different information on the pathophysiology of MDD. Nonetheless, there is a need to adjust the study design according to the desired

outcome. For example, in a context where the goal of the study is to investigate the response to a new anti-depressive drug in MDD patients, using fERG recordings may serve to predict and monitor drug response, while assessing the retinal contrast gain with the PERG may be used to predict the state of the disease. Importantly, it is crucial to combine several of these techniques to get a clear picture of the retinal function phenotypes observed in MDD since they are non-invasive, costless and relatively easy to perform. Consequently, there is an urgent need for replication studies with larger sample sizes together with studies investigating the molecular underpinnings of the retinal electrophysiological abnormalities reported in MDD patients.

Contributors

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

Role of funding sources

This study was funded by a French National Research Agency Grant (ANR-12-SAMA-0016-01) and by the French "Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA)" (authors VL, RS, AG, TS). JL holds a research fellowship from the Canadian Institutes of Health Research. They have no role in the writing of the report and in the decision to submit the article for publication.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgments

The authors thank the French National Research Agency, the French Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA) and the Canadian Institutes of Health Research.

References

- aan het Rot, M., Mathew, S.J., Charney, D.S., 2009 Feb 3. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* 180 (3), 305–313.
- Arango, V., Huang, Y., Underwood, M.D., Mann, J.J., 2003 Oct. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J. Psychiatr. Res.* 37 (5), 375–386.
- Arden, G.B., Constable, P.A., 2006 Mar. The electro-oculogram. *Prog. Retinal Eye Res.* 25 (2), 207–248.
- Bach, M., Brigell, M.G., Hawlina, M., Holder, G.E., Johnson, M.A., McCulloch, D.L., et al., 2013 Feb. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 126 (1), 1–7.
- Balogh, Z., Benedek, G., Kéri, S., 2008 Jan 1. Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32 (1), 297–300.
- Belmaker, R.H., Agam, G., 2008 Jan 3. Major depressive disorder. *N. Engl. J. Med.* 358 (1), 55–68.
- Berton, O., Nestler, E.J., 2006 Feb. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci.* 7 (2), 137–151.
- Betz, H., Laube, B., 2006 Jun. Glycine receptors: recent insights into their structural organization and functional diversity. *J. Neurochem.* 97 (6), 1600–1610.
- Bodis-Wollner, I., Marx, M.S., Mitra, S., Bobak, P., Mylin, L., Yahr, M., 1987 Dec. Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain J. Neurol.* 110 (Pt 6), 1675–1698.
- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Bach, M., Tebartz van Elst, L., 2010 Jul 15. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol. Psychiatry* 68 (2), 205–208.
- Bubl, E., Ebert, D., Kern, E., van Elst, L.T., Bach, M., 2012 Aug. Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 201, 151–158.
- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Riedel, A., Tebartz van Elst, L., Bach, M., 2015 Jun. Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 265 (4), 343–350.
- Charney, D.S., Manji, H.K., 2004 Mar 23. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci.*

- STKE Signal Transduct. Knowl. Environ. 225, re5.
- Djamgoz, M.B., Hankins, M.W., Hirano, J., Archer, S.N., 1997 Dec. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vis. Res.* 37 (24), 3509–3529.
- Economou, S.G., Stefanis, C.N., 1979 Aug. Electrooculographic (EOG) findings in manic-depressive illness. *Acta Psychiatr. Scand.* 60 (2), 155–162.
- Emrich, H.M., Ullrich, A., Adamczyk, J., Stein, R., 1984 Dec. Lithium affects EOG in humans. *Psychiatry Res.* 13 (4), 355–357.
- Fam, J., Rush, A.J., Haaland, B., Barbier, S., Luu, C., 2013 Jul. Visual contrast sensitivity in major depressive disorder. *J. Psychosom. Res.* 75 (1), 83–86.
- Fava, M., 2003 Apr 15. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 53 (8), 649–659.
- Fava, M., Davidson, K.G., 1996 Jun. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 19 (2), 179–200.
- Fornaro, M., Bandini, F., Ogliastro, C., Cordano, C., Martino, M., Cestari, L., et al., 2011 Dec. Electroretinographic assessment in major depressed patients receiving duloxetine: might differences between responders and non-responders indicate a differential biological background? *J. Affect. Disord.* 135 (1–3), 154–159.
- Fountoulakis, K.N., Fotiou, F., Iacovides, A., Kaprinis, G., 2005 Mar 29. Is there a dysfunction in the visual system of depressed patients? *Ann. Gen. Psychiatry* 4 (1), 7.
- Fountoulakis, K.N., Gonda, X., Andreoulakis, E., Fokas, K., Iacovides, A., 2013 Dec. No differences between drug naive and drug experienced unipolar depressed patients in terms of neurobiological testing: a cross sectional study. *J. Psychiatr. Res.* 47 (12), 1984–1990.
- Fountoulakis, K.N., Iacovides, A., Fotiou, F., Nimatoudis, J., Bascialla, F., Ioannidou, C., et al., 2004. Neurobiological and psychological correlates of suicidal attempts and thoughts of death in patients with major depression. *Neuropsychobiology* 49 (1), 42–52.
- Friedman, R.A., 2014 Oct 30. Antidepressants' black-box warning—10 years later. *N. Engl. J. Med.* 371 (18), 1666–1668.
- Garcia-Martin, E., Rodriguez-Mena, D., Satue, M., Almarazegui, C., Dolz, I., Alarcia, R., et al., 2014 Feb. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55 (2), 696–705.
- Gastinger, M.J., Tian, N., Horvath, T., Marshall, D.W., 2006 Aug. Retinopetal axons in mammals: emphasis on histamine and serotonin. *Curr. Eye Res.* 31 (7–8), 655–667.
- Hamon, M., Blier, P., 2013 Aug 1. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 45, 54–63.
- Hebert, M., Beattie, C.W., Tam, E.M., Yatham, L.N., Lam, R.W., 2004 Jun. Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res.* 127 (1–2), 27–34.
- Hebert, M., Dumont, M., Lachapelle, P., 2002 Apr. Electrophysiological evidence suggesting a seasonal modulation of retinal sensitivity in subsyndromal winter depression. *J. Affect. Disord.* 68 (2–3), 191–202.
- Holder, G.E., 2001 Jul. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog. Retinal Eye Res.* 20 (4), 531–561.
- Holder, G.E., Ciesla, G.G., Miyake, Y., Tobimatsu, S., Weleber, R.G., 2010 Sep. International federation of clinical neurophysiology. International federation of clinical neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 121 (9), 1393–1409.
- Hood, D.C., Bach, M., Brigell, M., Keating, D., Kondo, M., Lyons, J.S., et al., 2012 Feb. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 124 (1), 1–13.
- Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., Wong, R.O.L., 2014 Sep. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog. Retinal Eye Res.* 42C, 44–84.
- Kessler, R.C., Bromet, E.J., 2013. The epidemiology of depression across cultures. *Annu. Rev. Public Health* 34, 119–138.
- Lam, R.W., Beattie, C.W., Buchanan, A., Remick, R.A., Zis, A.P., 1991 Nov. Low electrooculographic ratios in patients with seasonal affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 148 (11), 1526–1529.
- Langheirich, T., Tebartz van Elst, L., Lagrèze, W.A., Bach, M., Lücking, C.H., Greenlee, M.W., 2000 Jan. Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 111 (1), 66–74.
- Laprevote, V., Schwitzer, T., Giersch, A., Schwan, R., 2015 Jan 2. Flash electroretinogram and addictive disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 56, 264.
- Lavoie, J., Hébert, M., Beaulieu, J.-M., 2015 Feb 1. Looking beyond the role of glycogen synthase kinase-3 genetic expression on electroretinogram response: what about lithium? *Biol. Psychiatry* 77 (3), e15–e17.
- Lavoie, J., Iljano, P., Sotnikova, T.D., Gaimetdinov, R.R., Beaulieu, J.-M., Hébert, M., 2014 Mar 15. The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 75 (6), 479–486.
- Lavoie, J., Mazade, M., Hébert, M., 2014 Jan 3. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 48, 129–134.
- Lavoie, M.-P., Lam, R.W., Bouchard, G., Sasseville, A., Charron, M.-C., Gagné, A.-M., et al., 2009 Aug 1. Evidence of a biological effect of light therapy on the retina of patients with seasonal affective disorder. *Biol. Psychiatry* 66 (3), 253–258.
- Luo, X., Frishman, L.J., 2011. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52 (12), 8571–8584.
- Marmor, M.F., Brigell, M.G., McCulloch, D.L., Westall, C.A., Bach, M., 2011 Feb. International society for clinical electrophysiology of vision. ISCEV standard for clinical electro-oculography (2010 update). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 122 (1), 1–7.
- McCulloch, D.L., Marmor, M.F., Brigell, M.G., Hamilton, R., Holder, G.E., Tzekov, R., et al., 2015 Feb. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 130 (1), 1–12.
- Osborne, N.N., 1981 Jan. Noradrenaline, a transmitter candidate in the retina. *J. Neurochem.* 36 (1), 17–27.
- Ozaki, N., Rosenthal, N.E., Moul, D.E., Schwartz, P.J., Oren, D.A., 1993 Nov. Effects of phototherapy on electrooculographic ratio in winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res.* 49 (2), 99–107.
- Peppe, A., Stanzione, P., Pierantozzi, M., Semprini, R., Bassi, A., Santilli, A.M., et al., 1998 Apr. Does pattern electroretinogram spatial tuning alteration in Parkinson's disease depend on motor disturbances or retinal dopaminergic loss? *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 106 (4), 374–382.
- Porciatti, V., Alessi, R., Bagnoli, P., Signorini, G., Raffaeli, A., 1989 May. Serotonin depletion modifies the pigeon electroretinogram. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 72 (1), 93–100.
- Reis, R.A.M., Ventura, A.L.M., Kubrusly, R.C.C., de Mello, M.C.F., de Mello, F.G., 2007 Apr. Dopaminergic signaling in the developing retina. *Brain Res. Rev.* 54 (1), 181–188.
- Rey, G., Knoblauch, K., Prévost, M., Komano, O., Jouvett, R., Dubal, S., 2010 Apr 30. Visual modulation of pleasure in subjects with physical and social anhedonia. *Psychiatry Res.* 176 (2–3), 155–160.
- Rosenthal, N.E., Sack, D.A., Gillin, J.C., Lewy, A.J., Goodwin, F.K., Davenport, Y., et al., 1984 Jan. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 41 (1), 72–80.
- Rudolf, G., Wöland, N., 1990 Nov. Effects of intravitreal and intravenous administrations of dopamine on the standing potential and the light peak in the intact chicken eye. *Curr. Eye Res.* 9 (11), 1077–1082.
- Schneider, T., Zrenner, E., 1991 Apr. Effects of D-1 and D-2 dopamine antagonists on ERG and optic nerve response of the cat. *Exp. Eye Res.* 52 (4), 425–430.
- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Ingster-Moati, L., Lalanne, L., Giersch, A., et al., 2015 Jan. The cannabinoid system and visual processing: a review on experimental findings and clinical presumptions. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 25 (1), 100–112.
- Seggie, J., MacMillan, H., Griffith, L., Shannon, H.S., Martin, J., Simpson, J., et al., 1991 Feb. Retinal pigment epithelium response and the use of the EOG and Arden ratio in depression. *Psychiatry Res.* 36 (2), 175–185.
- Smith, K., 2014 Nov 13. Mental health: a world of depression. *Nature* 515 (7526), 181.
- de Souza, C.F., Acosta, M.L., Polkinghorne, P.J., McGhee, C.N.J., Kalloniatis, M., 2013 Sep. Amino acid immunoreactivity in normal human retina and after brachytherapy. *Clin. Exp. Optom. J. Aust. Optom. Assoc.* 96 (5), 504–507.
- Tebartz van Elst, L., Greenlee, M.W., Foley, J.M., Lücking, C.H., 1997 Dec. Contrast detection, discrimination and adaptation in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Brain J. Neurol.* 120 (Pt 12), 2219–2228.
- Thase, M.E., 2007 Dec 6. Molecules that mediate mood. *N. Engl. J. Med.* 357 (23), 2400–2402.
- Wimmers, S., Karl, M.O., Strauss, O., 2007 May. Ion channels in the RPE. *Prog. Retinal Eye Res.* 26 (3), 263–301.
- Witkovsky, P., 2004 Jan. Dopamine and retinal function. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* 108 (1), 17–40.
- Wu, S.M., Maple, B.R., 1998 May. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vis. Res.* 38 (10), 1371–1384.

3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

3.1 Résumé des résultats

Le développement de marqueurs biologiques est un domaine émergent de la recherche en psychiatrie. En complément de l'entretien clinique qui reste un moment privilégié de la relation thérapeutique et essentiel dans le processus de soins, les marqueurs biologiques pourraient représenter des outils précieux, objectifs et mesurables, pour le clinicien comme aide au diagnostic et pour orienter et évaluer les stratégies thérapeutiques. Dans ces perspectives, la fonction visuelle est une porte d'entrée accessible du cerveau et facilement mesurable qui pourrait également permettre d'étudier la pathogenèse des maladies mentales (14,20,47). Le premier relai dans le traitement de l'information visuelle qui permet au sujet de voir l'environnement qui l'entoure est la rétine. En dépit de l'originalité de cette démarche et bien qu'il soit délicat de corréler des anomalies de la fonction rétinienne à des maladies complexes comme les maladies mentales, un certain nombre d'études ont déjà essayé de le faire et semblent montrer des résultats prometteurs (33,34).

Parmi les maladies mentales, le trouble dépressif majeur est une maladie complexe et hétérogène à l'origine d'un handicap important chez les patients. Les marqueurs biologiques pourraient de ce fait se révéler être utiles dans la pratique clinique. Il existe à ce jour, un nombre limité d'études de la fonction rétinienne chez les patients souffrant d'un trouble dépressif majeur mais les résultats existants montrent des anomalies électrophysiologiques rétinienne objectivées avec l'ERG flash, l'ERG pattern et l'EOG chez ces patients (33). A la lecture des résultats, ces examens sont complémentaires pour explorer la physiopathologie de la maladie et chacun d'eux pourrait avoir une utilité propre pour la pratique clinique. Par exemple, ils pourraient servir d'aide au diagnostic, fournir des informations relatives au stade

clinique de la pathologie et à sa sévérité, ou bien encore prédire la réponse au traitement (33). Ces mesures électrophysiologiques présentent plusieurs avantages qui font qu'elles pourraient représenter des marqueurs biologiques adaptés à la pratique clinique. En effet, ces mesures sont fiables, reproductibles, non-invasives, relativement simples, faciles à utiliser et peu coûteuses.

3.2 Limites de la littérature actuelle

Il existe un certain nombre de limites à la littérature actuelle rendant, à ce jour, impossible d'envisager les mesures électrophysiologiques rétinienne comme marqueurs biologiques dans le trouble dépressif majeur. Les études actuelles ont été réalisées sur un nombre limité de sujets et sont donc non représentatives de la population générale, non applicables au niveau individuel ni en pratique courante. Ces études restent encore isolées et les protocoles utilisés sont variables d'une étude à l'autre.

Comme un grand nombre d'autres candidats qui sont au stade de la découverte, ces mesures doivent être répliquées dans des cohortes de grandes tailles, longitudinales, réalisées dans des conditions de vie réelle afin d'être davantage représentatives de la population générale (10). Des protocoles standardisés pouvant être répliqués doivent être utilisés, permettant ainsi de diminuer la variabilité des résultats et d'assurer leur reproductibilité et leur validité. Afin de prendre en compte les variations individuelles et le pourcentage d'erreurs lié au marqueur, il est indispensable d'y associer des valeurs normatives. Le rapport coût-efficacité doit également être apprécié et des calculs statistiques de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative sont indispensables pour définir la pertinence de ces marqueurs potentiels. Il semble aujourd'hui qu'une simple mesure est insuffisante pour satisfaire à elle seule toutes les caractéristiques d'un marqueur clinique pertinent et valide.

Des stratégies multimodales semblent plus adaptées et prometteuses qu'une simple mesure car elles intègrent des techniques complémentaires. Les mesures électrophysiologiques rétiniennes pourraient par exemple être associées à des potentiels évoqués visuels mesurés isolément ou pendant des tâches de perception visuelle pour évaluer un éventuel déficit cérébral du traitement de l'information, à des mesures génétiques pour différencier la part des composantes génétique et épigénétique et à des mesures de neuro-imagerie pour dépister d'éventuelles modifications anatomiques sous-jacentes. Elles permettraient ainsi d'avoir une idée plus claire de la pathogénèse du trouble dépressif majeur. Toutes ces mesures doivent être évaluées simultanément sur une période de temps suffisamment longue. Enfin, certaines variations étant spécifiques de la fonction visuelle, il est également crucial de pouvoir les considérer. Par exemple, il est reconnu que la réponse rétinienne obtenue avec les explorations électrophysiologiques décroît avec l'âge (48). Il pourrait donc être pertinent de cibler une population de patients plus jeunes qui présente une fonction rétinienne préservée et ainsi limiter l'influence de l'âge sur les mesures.

3.3 Perspectives des mesures électrophysiologiques rétiniennes en santé mentale

Ces anomalies détectées chez les patients souffrant d'un trouble dépressif majeur sont retrouvées au niveau de la rétine, le stade le plus précoce du traitement de l'information visuelle. Par conséquent, d'autres études sont nécessaires pour vérifier si ces anomalies persistent aux stades supérieurs et plus intégrés, le thalamus et le cortex visuel. Cela permettrait d'appréhender si ces anomalies sont corrigées et éventuellement comment elles le sont. Devant ces hypothèses, des mesures de potentiels évoqués visuels, simultanées aux mesures rétiniennes pourraient se révéler utiles. Bien que le cerveau soit le stade le plus

intégré des voies visuelles, le traitement de l'information qu'il réalise et qui permet au sujet de percevoir son environnement, va dépendre des informations reçues des stades antérieurs dont le stade rétinien. De ce fait, il pourrait être légitime de s'interroger si les anomalies perçues au niveau rétinien peuvent avoir d'éventuelles conséquences fonctionnelles et d'évaluer leur éventuel impact sur les activités de la vie quotidienne. Enfin, en considérant que certains symptômes présents dans le trouble dépressif majeur sont corrélés à des anomalies électrophysiologiques spécifiques au niveau rétinien, il pourrait être pertinent de pratiquer ces examens chez des patients souffrant d'autres maladies mentales afin de savoir si ces anomalies sont spécifiques au trouble dépressif majeur ou caractéristiques d'un symptôme précis pouvant être retrouvé dans d'autres entités nosographiques. Ces informations permettraient d'avoir une idée plus claire de la sensibilité et de la spécificité de ces techniques comme marqueurs biologiques pouvant être utiles dans la pratique clinique.

Certaines de ces explorations électrophysiologiques rétiniennes ont déjà été étudiées dans d'autres pathologies mentales comme par exemple la dépression saisonnière, la schizophrénie, le trouble bipolaire ou encore les troubles du spectre autistique (34). Comme pour le trouble dépressif majeur, ces études ont été réalisées sur de petits échantillons, méritant d'être répliquées sur des populations plus grandes en utilisant des protocoles standardisés pour assurer la reproductibilité des résultats.

Parallèlement aux données présentes dans la dépression, l'étude de la fonction rétinienne dans la schizophrénie bénéficie actuellement d'un intérêt croissant (47,49–51). La schizophrénie est également une pathologie mentale fréquente, puisqu'elle touche environ 0.5% à 1% de la population générale, et complexe qui nécessite une prise en charge spécifique et adaptée à chaque patient (52). L'installation de cette maladie mentale résulte de facteurs génétiques, environnementaux et neurobiologiques dont certains mécanismes auraient pour

conséquence un dysfonctionnement des systèmes de neurotransmission cérébrale, notamment la voie de signalisation dopaminergique. Elle touche principalement les personnes âgées de 18 à 35 ans, dont certaines pourraient développer avant le début de la maladie un certain nombre de signes précurseurs appelés prodromes (52). Ces prodromes pourraient être dépistés avant le début de l'installation de la maladie et leur identification pourrait conduire à une prise en charge précoce et adaptée, permettant peut-être d'éviter le développement de la maladie chez certains patients. Une étude réalisée en 2008 sur 26 patients souffrant de schizophrénie a montré que ces patients présentaient une diminution de l'onde a de l'ERG flash en condition photopique (marqueur du fonctionnement des cônes) au stade aigu de la maladie par rapport aux sujets sains (50). Cette anomalie a été corrélée négativement avec les symptômes positifs de la maladie et ne serait plus détectable après une période de traitement et de suivi adaptés. Ces résultats montrent que cette anomalie pourrait être spécifique de la maladie, varier selon les symptômes positifs et disparaître avec une prise en charge thérapeutique adaptée. Ces anomalies de l'onde a de l'ERG flash ont été retrouvées dans une étude récente réalisée chez 105 patients souffrant de schizophrénie en comparaison à 150 sujets sains (51). Dans cette nouvelle étude sur un échantillon de patients plus importants, d'autres anomalies ont été mises en évidence, comme par exemple une diminution de l'amplitude et une augmentation de la latence de l'onde b de l'ERG flash réalisé en condition photopique.

A la lecture de ces résultats et en considérant le fonctionnement de la rétine, l'ERG pattern, qui n'a à ce jour pas été évalué dans la schizophrénie, pourrait représenter une mesure complémentaire, pertinente et sensible, pour améliorer la compréhension de la physiopathologie de la maladie. L'ERG flash et l'ERG pattern sont des mesures complémentaires qui évaluent des stades rétiens différents et apportent donc des informations différentes sur la physiopathologie. L'ERG flash évalue principalement le bio-

potentiel électrique évoqué par les premiers stades du traitement de l'information rétinienne, les photorécepteurs et les cellules bipolaires. L'ERG pattern renseigne sur le fonctionnement des cellules ganglionnaires, dernier stade rétinien avant que l'information visuelle ne soit transmise au thalamus et au cortex visuel par le nerf optique (21). L'ERG pattern utilise la présentation d'un renversement de damiers noirs et blancs réalisant ainsi un changement de niveaux de contraste dont est particulièrement sensible l'organisation ON-OFF des champs récepteurs des cellules ganglionnaires. Le signal électrique transmis aux cellules ganglionnaires provient donc des cellules photoréceptrices et des cellules bipolaires et est sous l'influence des cellules amacrines et des cellules horizontales. Le signal émis au niveau des cellules ganglionnaires résulte donc de l'intégration des signaux émis par les niveaux antérieurs de la rétine. Il est donc plus intégré à ce stade qu'au niveau des photorécepteurs et des cellules bipolaires. De plus, il semble que l'ERG pattern apparait être un bon examen pour étudier la transmission dopaminergique, qui est altérée dans la schizophrénie (53,54). Les changements de niveaux de contraste des damiers noirs et blancs durant l'examen induiraient une réponse largement influencée par les cellules dopaminergiques amacrines rétiniennes (55). Enfin, des anomalies de l'ERG pattern ont été retrouvées dans la maladie de Parkinson qui est une pathologie dopaminergique (56). Ces altérations apparaissent de bons marqueurs biologiques dans la maladie de Parkinson puisqu'elles peuvent prédire la qualité de vie et la sévérité de la maladie (56).

Un des facteurs de risque de la schizophrénie est constitué par les consommations de cannabis qui pourraient dans une sous-population spécifique augmenter le risque de développer la maladie (57). Les consommations importantes de cannabis et la dépendance au cannabis s'inscrivent dans le domaine des pathologies addictives. Ces pathologies résultent en

partie d'anomalies du circuit de la récompense qui implique la transmission dopaminergique, dont certaines mesures rétinienne, notamment le pattern ERG, paraissent sensibles. Il apparaît également que le cannabis, substance neurotoxique, agit sur d'autres systèmes de neurotransmission comme la neurotransmission glutamatergique (57). Le glutamate est également un neurotransmetteur présent dans la rétine et jouant un rôle important dans la transmission verticale du signal rétinien (30,32,58). Les principales cellules rétinienne, les cônes, les bâtonnets, les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires expriment des récepteurs au glutamate et sont impliqués dans des mécanismes de régulation synaptique des concentrations de glutamate présent dans la rétine (30,32,58). Des mesures rétinienne électrophysiologiques comme l'ERG flash et l'ERG pattern pourraient s'avérer des mesures indirectes pertinentes servant à évaluer la neurotoxicité du cannabis (35).

Toutes ces mesures du fonctionnement du système visuel, de la rétine (ERG flash, pattern, multifocal) au cortex visuel (potentiels évoqués visuels), simultanées ou non, s'inscrivent dans les perspectives de développement de marqueurs biologiques pertinents qui, en offrant un accès indirect au cerveau, peuvent permettre d'améliorer la compréhension des mécanismes cérébraux impliqués dans les maladies mentales, de représenter un jour une aide potentielle au diagnostic de ces troubles et ainsi de personnaliser les soins proposés aux patients.

Malgré la recherche pour le développement de marqueurs biologiques en psychiatrie, cette discipline s'appuie avant tout sur un examen clinique dont vont être issues les orientations diagnostiques et thérapeutiques. Cet examen clinique a également pour vertu de poser avec le patient les fondements d'une relation thérapeutique de bonne qualité qui favorisera ensuite l'alliance et l'observance thérapeutiques, décisives dans l'efficacité des

soins. Dans ce contexte, les marqueurs biologiques représenteraient simplement une aide diagnostique et/ou thérapeutique éventuellement disponible pour le clinicien quand celui-ci en exprimerait le besoin, en complément de l'examen clinique qui reste irremplaçable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ghio L, Respino M, Belvederi Murri M, Cocchi A, Meneghelli A, Amore M, et al. Attitudes of Mental Health Workers Towards Early Interventions in Psychiatry: A National Survey. *J Nerv Ment Dis.* oct 2015;203(10):756-61.
2. Stein DJ, He Y, Phillips A, Sahakian BJ, Williams J, Patel V. Global mental health and neuroscience: potential synergies. *Lancet Psychiatry.* févr 2015;2(2):178-85.
3. DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013^e éd.
4. Bilello JA, Thurmond LM, Smith KM, Pi B, Rubin R, Wright SM, et al. MDDScore: confirmation of a blood test to aid in the diagnosis of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* févr 2015;76(2):e199-206.
5. Huang T-L, Lin C-C. Advances in biomarkers of major depressive disorder. *Adv Clin Chem.* 2015;68:177-204.
6. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 3 janv 2014;48:102-11.
7. Boksa P. A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci JPN.* mars 2013;38(2):75-7.
8. Kluge W, Alsaif M, Guest PC, Schwarz E, Bahn S. Translating potential biomarker candidates for schizophrenia and depression to animal models of psychiatric disorders. *Expert Rev Mol Diagn.* sept 2011;11(7):721-33.
9. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* nov 2011;36(12):2375-94.
10. Scarr E, Millan MJ, Bahn S, Bertolino A, Turck CW, Kapur S, et al. Biomarkers for Psychiatry: The Journey from Fantasy to Fact, a Report of the 2013 CINP Think Tank. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP.* 2015;18(10).
11. Vaz-Luis I, Winer EP, Lin NU. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: does estrogen receptor status define two distinct subtypes? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* févr 2013;24(2):283-91.
12. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry.* janv 2012;69(1):98-106.

13. Oquendo MA, McGrath P, Weissman MM. Biomarker studies and the future of personalized treatment for depression. *Depress Anxiety*. nov 2014;31(11):902-5.
14. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Ingster-Moati I, Lalanne L, Giersch A, et al. The cannabinoid system and visual processing: a review on experimental findings and clinical presumptions. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2015;25(1):100-12.
15. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: Development and disease. *Prog Retin Eye Res*. sept 2014;42C:44-84.
16. Tootell RB, Hamilton SL, Switkes E. Functional anatomy of macaque striate cortex. IV. Contrast and magno-parvo streams. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. mai 1988;8(5):1594-609.
17. Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*. 6 mai 1988;240(4853):740-9.
18. Nowak LG, James AC, Bullier J. Corticocortical connections between visual areas 17 and 18a of the rat studied in vitro: spatial and temporal organisation of functional synaptic responses. *Exp Brain Res*. nov 1997;117(2):219-41.
19. Palczewski K. Chemistry and Biology of Vision. *J Biol Chem*. 10 nov 2011;287(3):1612-9.
20. Yoon JH, Sheremata SL, Rokem A, Silver MA. Windows to the soul: vision science as a tool for studying biological mechanisms of information processing deficits in schizophrenia. *Front Psychol*. 2013;4:681.
21. Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG, International Federation of Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. sept 2010;121(9):1393-409.
22. Disney AA, Aoki C, Hawken MJ. Gain modulation by nicotine in macaque v1. *Neuron*. 21 nov 2007;56(4):701-13.
23. Katzner S, Busse L, Carandini M. GABAA Inhibition Controls Response Gain in Visual Cortex. *J Neurosci*. 20 avr 2011;31(16):5931-41.
24. Javitt DC. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009;5:249-75.
25. Knight RA, Silverstein SM. A process-oriented approach for averting confounds resulting from general performance deficiencies in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2001;110(1):15-30.

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. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. janv 2004;108(1):17-40.
28. Reis RAM, Ventura ALM, Kubrusly RCC, de Mello MCF, de Mello FG. Dopaminergic signaling in the developing retina. *Brain Res Rev*. avr 2007;54(1):181-8.
29. Gastinger MJ, Tian N, Horvath T, Marshak DW. Retinopetal axons in mammals: emphasis on histamine and serotonin. *Curr Eye Res*. août 2006;31(7-8):655-67.
30. Wu SM, Maple BR. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vision Res*. mai 1998;38(10):1371-84.
31. Betz H, Laube B. Glycine receptors: recent insights into their structural organization and functional diversity. *J Neurochem*. juin 2006;97(6):1600-10.
32. de Souza CF, Acosta ML, Polkinghorne PJ, McGhee CNJ, Kalloniatis M. Amino acid immunoreactivity in normal human retina and after brachytherapy. *Clin Exp Optom J Aust Optom Assoc*. sept 2013;96(5):504-7.
33. Schwitzer T, Lavoie J, Giersch A, Schwan R, Laprevote V. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 10 sept 2015;70:113-20.
34. Lavoie J, Maziade M, Hébert M. The brain through the retina: The flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 janv 2014;48:129-34.
35. Laprevote V, Schwitzer T, Giersch A, Schwan R. Flash electroretinogram and addictive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2 janv 2015;56:264.
36. Wimmers S, Karl MO, Strauss O. Ion channels in the RPE. *Prog Retin Eye Res*. mai 2007;26(3):263-301.
37. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 13 nov 2014;515(7526):181.
38. Pyne JM, Patterson TL, Kaplan RM, Ho S, Gillin JC, Golshan S, et al. Preliminary longitudinal assessment of quality of life in patients with major depression. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33(1):23-9.
39. Charney DS, Manji HK. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE Signal Transduct Knowl Environ*. 23 mars 2004;2004(225):re5.

40. Cano M, Cardoner N, Urretavizcaya M, Martínez-Zalacáin I, Goldberg X, Via E, et al. Modulation of Limbic and Prefrontal Connectivity by Electroconvulsive Therapy in Treatment-resistant Depression: A Preliminary Study. *Brain Stimulat.* 1 sept 2015;
41. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 15 avr 2003;53(8):649-59.
42. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am.* juin 1996;19(2):179-200.
43. Schneider B, Prvulovic D. Novel biomarkers in major depression. *Curr Opin Psychiatry.* janv 2013;26(1):47-53.
44. Kunugi H, Hori H, Ogawa S. Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* oct 2015;69(10):597-608.
45. Lener MS, Iosifescu DV. In pursuit of neuroimaging biomarkers to guide treatment selection in major depressive disorder: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci.* mai 2015;1344:50-65.
46. Kalia M, Costa E Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. *Metabolism.* mars 2015;64(3 Suppl 1):S11-5.
47. Silverstein SM, Keane BP. Vision science and schizophrenia research: toward a review of the disorder. Editors' introduction to special section. *Schizophr Bull.* juill 2011;37(4):681-9.
48. Birch DG, Anderson JL. Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* nov 1992;110(11):1571-6.
49. Silverstein SM, Rosen R. Schizophrenia and the eye. *Schizophr Res Cogn.* juin 2015;2(2):46-55.
50. Balogh Z, Benedek G, Kéri S. Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* janv 2008;32(1):297-300.
51. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, Émond C, Gagné A-M, Sasseville A, et al. Light evoked potentials measured by electroretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia. *Schizophr Res.* mars 2015;162(1-3):294-5.
52. Seidman LJ, Nordentoft M. New Targets for Prevention of Schizophrenia: Is It Time for Interventions in the Premorbid Phase? *Schizophr Bull.* juill 2015;41(4):795-800.
53. Bubl E, Kern E, Ebert D, Bach M, Tebartz van Elst L. Seeing Gray When Feeling Blue? Depression Can Be Measured in the Eye of the Diseased. *Biol Psychiatry.* juill 2010;68(2):205-8.

54. Bubl E, Ebert D, Kern E, van Elst LT, Bach M. Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* août 2012;201:151-8.
55. Djamgoz MB, Hankins MW, Hirano J, Archer SN. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Res.* déc 1997;37(24):3509-29.
56. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* févr 2014;55(2):696-705.
57. 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.
58. Massey SC, Miller RF. N-methyl-D-aspartate receptors of ganglion cells in rabbit retina. *J Neurophysiol.* janv 1990;63(1):16-30.

ANNEXES

Publication acceptée en rapport avec le travail de thèse



REVIEW

The cannabinoid system and visual processing: A review on experimental findings and clinical presumptions



Thomas Schwitzer^{a,b,d,e}, Raymund Schwan^{a,b,c,d},
Karine Angioi-Duprez^f, Isabelle Ingster-Moati^g,
Laurence Lalanne^{h,i}, Anne Giersch^e, Vincent Laprevote^{a,b,c,d,*}

^aEA7298, INGRES, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy F-54000, France

^bMaison des Addictions, CHU Nancy, Nancy F-54000, France

^cCentre d'Investigation Clinique CIC-INSERM 9501, CHU Nancy, Nancy F-54000, France

^dCentre Psychothérapique de Nancy, Nancy F-54000, France

^eINSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg F-67000, France

^fService d'Ophtalmologie, CHU Nancy, Nancy F-54000, France

^gUniversité Paris 7 Denis Diderot, UFR de Médecine, Paris F-75000, France

^hClinique Psychiatrique, CHRU Strasbourg, FTMS, Strasbourg, F-67000, France

ⁱINSERM U1114, Physiopathologie et Psychopathologie Cognitive de la Schizophrénie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg F-67000, France

Received 2 June 2014; received in revised form 19 September 2014; accepted 4 November 2014

KEYWORDS

Cannabis;
Endocannabinoid system;
Visual information processing;
Neurotransmission;
Visual dysfunctions;
Driving impairments

Abstract

Cannabis is one of the most prevalent drugs used worldwide. Regular cannabis use is associated with impairments in highly integrative cognitive functions such as memory, attention and executive functions. To date, the cerebral mechanisms of these deficits are still poorly understood. Studying the processing of visual information may offer an innovative and relevant approach to evaluate the cerebral impact of exogenous cannabinoids on the human brain. Furthermore, this knowledge is required to understand the impact of cannabis intake in everyday life, and especially in car drivers. Here we review the role of the endocannabinoids in the functioning of the visual system and the potential involvement of cannabis use in visual dysfunctions. This review describes the presence of the endocannabinoids in the critical stages of visual information processing, and their role in the modulation of visual neurotransmission

*Corresponding author at: Maison des Addictions, CHU Nancy, Hôpital St Julien, 1, rue Foller, Nancy F-54000, France. Tel.: +33 383858385; fax: +33 383852415.

E-mail address: v.laprevote@chu-nancy.fr (V. Laprevote).

and visual synaptic plasticity, thereby enabling them to alter the transmission of the visual signal. We also review several induced visual changes, together with experimental dysfunctions reported in cannabis users. In the discussion, we consider these results in relation to the existing literature. We argue for more involvement of public health research in the study of visual function in cannabis users, especially because cannabis use is implicated in driving impairments.

© 2014 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

1. Introduction

Cannabis use is very widespread in industrialized countries. In the United States, the lifetime prevalence of cannabis use is estimated at 42%, and the prevalence in the year preceding the interview at 21.5% (Degenhardt et al., 2008). In the European Union, some 75.5 million people aged 15–64 years old report having already smoked cannabis at least once in their lives, and 23 million Europeans used cannabis in the year preceding interview (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, and Publications Office of the European Union, 2010). Regular cannabis use may have long-term health consequences. Part of these effects is comparable to that of tobacco, especially when smoked without a filter, such as bronchopulmonary cancers (Mehra et al., 2006), chronic respiratory diseases (Tetrault et al., 2007), arteritis (Sauvanier et al., 2002) and reproductive disorders (Holt et al., 2005; Vescovi et al., 1992). However, other outcomes are more directly linked to cannabis itself, such as psychiatric and cognitive effects. For example, higher risk of developing schizophrenia is correlated with cannabis use (Casadio et al., 2011; Moore et al., 2007). In a recent cohort study, 20 years of regular cannabis use was found to result in a significant intelligence quotient (IQ) decrease and major impairment in executive functions and processing speed (Meier et al., 2012). More specifically, the best-documented cognitive impairments due to regular cannabis use involve executive functions (Bolla et al., 2002; Pattij et al., 2008; Verdejo-Garcia et al., 2006), memory (Bolla et al., 2002; Solowij and Battisti, 2008), and attention (Solowij et al., 1995). Studying the impact of cannabis use on these cognitive functions is particularly relevant from a clinical point of view. However, the precise neural mechanisms underlying impairments due to cannabis use, in particular those in cognitive functions critical for car driving, are still being debated. Consequently, modeling the effects of exogenous cannabinoids on the human brain on this basis is problematic because these high-level cognitive functions are tightly integrated and involve many brain areas (Aggleton, 2014; Funahashi and Andreau, 2013; Somers and Sheremata, 2013).

Low-level vision may therefore be a good candidate for conceptualizing the neural impact of regular cannabis use for several reasons. Despite the evolution of mammals, the visual function displays good preservation of functional and anatomical characteristics across species (Yoon et al., 2013), thus allowing the translation of findings between animals and humans. A broad range of techniques – electrophysiological, imaging and pharmacological – can be used alone or coupled to

each other to study anatomical details and physiological or molecular mechanisms of the visual system (Disney et al., 2007; Katzner et al., 2011). For example, pharmacological modulation of gabaergic and glutamatergic receptors by the administration of agonists or antagonists may be useful techniques. In the human being, studying the earliest stages of visual processing, for example at the retina level, has the advantage of being less sensitive to attentional variation during experimental measurements, thus eliminating the bias of nonspecific generalized attentional deficit, which is difficult to control (Knight and Silverstein, 2001). Besides this fundamental question, and considering that the visual function seems to be altered in cannabis users, it is now crucial to obtain more insight on how cannabis use may change visual perception, especially given the pervasive role of vision in human everyday life. For example, cannabis users drive, and so we need to know whether or not regular intake of cannabis affects the visual ability of drivers.

This review looks at the involvement of the endocannabinoid system in visual processing, and whether exogenous cannabinoids may affect visual function. We review human and animal studies that have examined the distribution of cannabinoid receptors and ligands, together with those that have investigated the involvement of the cannabinoid system in neurotransmission and synaptic plasticity of visual information processing. We also review studies that have shown visual changes and experimental visual dysfunctions following both acute and chronic cannabis use. These results are discussed on the basis of the existing data in the literature. Since cannabis constitutes the most prevalent illicit drug implicated in road fatalities, we also argue for more involvement of public health research in the study of visual function among cannabis users (Hartman and Huestis, 2013).

2. Experimental procedures

A search for relevant articles was conducted in the Pubmed and Google Scholar databases using the following keywords (“CANNABIS” OR “CANNABINOID” OR “MARIJUANA” OR “THC”) AND (“VISION” OR “VISUAL PROCESSING” OR “VISUAL SYSTEM” OR “VISUAL CORTEX” OR “RETINAL PROCESSING” OR “RETINA” OR “THALAMUS”). All results up to February 28, 2014 were examined for the selection process. Relevant publications were chosen through an individual independent selection of titles by three authors (TS, VL, RS). The articles selected had to be written in English and be related to the topic of the review. Additionally, a manual search was performed on the bibliography of each selected article.

3. Cannabis and the endocannabinoid system

3.1. Main psychoactive components

The psychotropic effects of *Cannabis sativa* L. are mediated by two major compounds: Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) (Gaoni and Mechoulam, 1964; Mechoulam et al., 1967) and cannabidiol (CBD) (Mechoulam and Shvo, 1963). The concentration of THC contained in cannabis consumed has been constantly increasing since the 1960s, raising the ratio of THC to CBD (Potter et al., 2008). THC may increase the risk of psychotic disorders in a specific high-risk population (Bossong and Niesink, 2010), whereas recent findings suggest that CBD may have antipsychotic properties (Schubart et al., 2014).

3.2. Receptors

Cannabinoid compounds are mainly active on CB1 and CB2 receptors (Devane et al., 1988; Herkenham et al., 1990; Howlett et al., 1986; Matsuda et al., 1990; Munro et al., 1993). CB1 receptors are predominantly expressed in the mammalian central nervous system (CNS), with a higher density in basal ganglia, hippocampus, cerebellum and cerebral cortices, correlated with the motor and cognitive regions of the brain (Glass et al., 1997; Herkenham et al., 1991, 1990; Hohmann and Herkenham, 1999; Mailleux et al., 1992; Moldrich and Wenger, 2000; Tsou et al., 1998; Westlake et al., 1994). CB2 receptors are mainly detected in the peripheral and immune tissues (Berdyshev, 2000; Munro

et al., 1993; Sugiura and Waku, 2000; Wilson and Nicoll, 2001), but it appears that CB2 receptors also have a functional presence in the CNS at a lower level than CB1 receptors (Ashton et al., 2006; Gong et al., 2006; Lu et al., 2000; Onaivi et al., 2006, 2008; Ross et al., 2001; Van Sickle, 2005).

3.3. Main endocannabinoids

In mammals, two main compounds act on endocannabinoid receptors: *N*-arachidonylethanolamine (anandamide, AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) (Devane et al., 1992; Mechoulam and Hanus, 2000). Anandamide is involved post-synaptically through CB1 and CB2 receptors as a retrograde messenger to modulate the release of neurotransmitters (Egertová and Elphick, 2000; Glass and Northup, 1999), and expresses more affinity for CB1 than CB2 receptors (Felder et al., 1995). 2-AG acts pre-synaptically and has more affinity for CB1 receptors (Hanus et al., 2001; Marzo et al., 2004; Sugiura and Waku, 2000). Recent findings have shown that 2-AG is more readily detected in the brain than anandamide, and that it exerts less affinity for CB1 receptors than anandamide (Chevalleyre et al., 2006). In goldfish, anandamide and 2-AG appear to be expressed in all brain areas, with a higher level of anandamide in the hypothalamus and a higher level of 2-AG in the telencephalon (Valenti et al., 2005). In rats and humans, anandamide has been found in the cortex, hippocampus, striatum and cerebellum (Felder et al., 1995), correlated with higher levels of CB1 receptors, and in the thalamus, correlated with low levels of CB1 receptors (Egertová and Elphick, 2000; Felder et al., 1996).

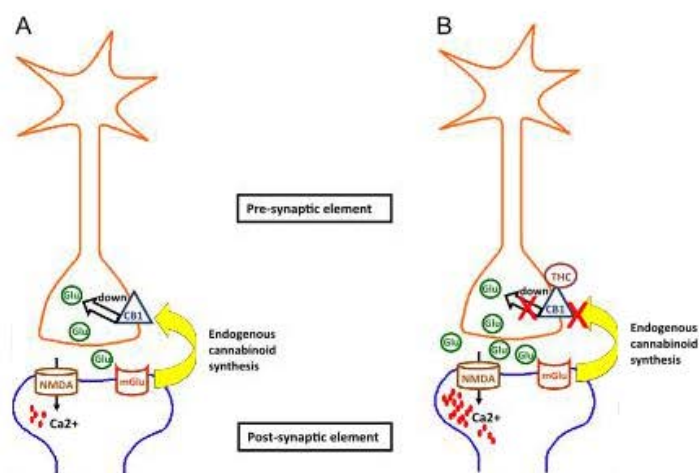


Figure 1 Role of the cannabinoid system in the regulation of neurotransmission in a glutamatergic synapse (A) and dysregulation induced by exogenous cannabinoids (B). (A) The synaptic release of glutamate (Glu) results in a post-synaptic influx of calcium (Ca²⁺) through NMDA receptors (NMDA). The glutamate receptor (mGlu) is then stimulated, engaging a post-synaptic synthesis of endocannabinoids. Consequently, they regulate, through cannabinoid receptors CB1 (CB1), the synthesis and release of glutamate, thus preventing an increase in post-synaptic influx of Ca²⁺. (B) The blockade of CB1 receptors by exogenous cannabinoids such as THC inhibits the pre-synaptic regulation of glutamate release, leading to an excess of post-synaptic influx of Ca²⁺. This therefore induces apoptosis of the cell.

3.4. Synaptic process

CB1 receptors are detected at the level of pre-synaptic localization in the brain neurons (Mechoulam and Parker, 2013). They play a post-synaptic regulatory role by modulating the release of neurotransmitters such as gamma-aminobutyric acid (GABA) and glutamate (Mechoulam and Parker, 2013; Straiker and Mackie, 2006; Wilson and Nicoll, 2001). The stimulation of a glutamatergic neuron results in a synaptic release of glutamate, which induces a post-synaptic influx of calcium through NMDA receptors (Bossong and Niesink, 2010). The post-synaptic increase in the Ca^{2+} concentration activates the process of synaptic strengthening (Bossong and Niesink, 2010), and by stimulating the post-synaptic metabotropic glutamate receptor mGlu engages a post-synaptic synthesis of endocannabinoids. Through CB1 pre-synaptic receptors, endocannabinoids achieve a regulatory role on pre-synaptic glutamate release, which prevents an excessive post-synaptic release of calcium (Bossong and Niesink, 2010; Yazulla, 2008). Exogenous cannabinoids, such as THC, prevent the pre-synaptic regulation of glutamate release induced by endocannabinoids by blocking the cannabinoid CB1 receptor, and may lead to an excess of post-synaptic calcium influx, thus accelerating the pruning of the post-synaptic part of the synapse and the apoptosis of the cell (Bossong and Niesink, 2010; Yazulla, 2008). The role of the cannabinoid system in the synaptic process of a glutamatergic neuron is presented in Figure 1.

4. The endocannabinoid system and vision

Visual perception is a complex mechanism that embraces the cognitive processes for the retrieval of information from environmental light in order to construct a meaningful representation of the environment. Briefly, visual processing begins in the retina with the absorption of light by the photopigment of the photoreceptors, thus initiating the conversion of light into neural activity (Hoon et al., 2014). The retina also contains amacrine and horizontal cells acting as interneurons, and which join together bipolar and photoreceptor cells respectively, and Müller cells, which have a glial function (Hoon et al., 2014). The visual information is relayed to the brain by the optic nerve formed by the axons of the ganglion cells (Hoon et al., 2014). The first main relay in the brain's visual pathways is in the thalamus, where the lateral geniculate nucleus performs differential processing of contrast, spatial distribution and temporal sequence (Tootell et al., 1988). The information is then transmitted to the occipital cortex, especially in the primary and secondary visual cortex, which provides knowledge about forms, movements or colors (Livingstone and Hubel, 1988). From there, the ventral pathway goes to the frontal lobe through the temporal lobe, while the dorsal pathway goes to the frontal lobe through the parietal lobe. These two pathways perform differential processing, allowing the identification and localization of the information, and help to form a coherent, complex representation of the environment (Livingstone and Hubel, 1988). All the areas briefly presented here are densely interconnected, allowing retro-active complex interactions (Nowak et al., 1997). Analysis

of the literature on cannabis and vision yields information on three main stages in this visual processing that are of interest because of their critical role and their accessibility for measurement: retina, thalamus and visual cortex.

4.1. Retinal localization

Animal studies have shown that cannabinoid CB1 and CB2 receptors are expressed in the retina of several species. CB1 and CB2 receptors are detected in the retina of goldfish (Cottone et al., 2013; Straiker et al., 1999a; Yazulla et al., 2000), rodents (Buckley et al., 1998; Cecyre et al., 2013; Lalonde et al., 2006; López et al., 2011; Lu et al., 2000; Porcella et al., 1998; Straiker et al., 1999a; Zabouri et al., 2011) and non-human primates (NHP) (Bouskila et al., 2012, 2013; Straiker et al., 1999a). CB1 receptors are found in the retina of the chick and the tiger salamander (Straiker et al., 1999a).

In addition, CB1 and CB2 receptors are expressed in the human retina. CB1 receptors are detected in the human retina in the inner plexiform layer (IPL), outer plexiform layer (OPL), two synaptic layers of the retina, inner nuclear layer, ganglion cell layers, outer segments of photoreceptor cells and retinal pigmentary epithelium (RPE) cells (Porcella et al., 2000; Straiker et al., 1999b; Wei et al., 2009). CB2 receptors are expressed in the human RPE cells (Wei et al., 2009). Recent findings suggest that the deletion of CB1 receptors in the human RPE may protect RPE cells from oxidative damage, the key mechanism of age-related macular degeneration (AMD) (Wei et al., 2013). This suggests a possible modulation of information transmission by the cannabinoid system at the retina level.

2-AG and anandamide, two major ligands of CB1 and CB2 receptors, have also been detected in the retina. In animal species, 2-AG and anandamide are expressed in rat and bovine retina (Bisogno et al., 1999; Straiker et al., 1999a), while anandamide is found in goldfish, porcine and bovine retina (Bisogno et al., 1999; Glaser et al., 2005; Matsuda et al., 1997). In humans, 2-AG is expressed at a high level in the retina (Chen et al., 2005; Matias et al., 2006), whereas anandamide is detected at a lower level in the retina (Chen et al., 2005; Matias et al., 2006; Stamer et al., 2001). Interestingly, a recent study showed that their concentrations might be changed in diabetic retinopathy (DR) and AMD (Matias et al., 2006), also showing a possible involvement of cannabinoid ligands in the retinal pathologic processes.

The retina constitutes the best documented level of visual information processing concerning the regulatory role of the cannabinoid system. A number of animal studies have highlighted the involvement of the cannabinoid system in the synaptic process, thus allowing the modulation of the neurotransmission at the retina level. First, the cannabinoid system is involved in the regulation of several inward and outward ionic channels. For instance, cannabinoid agonists induce a dose-dependent reversible modulation of calcium, potassium and chloride currents in bipolar, rod, cone and ganglion cells (Fan and Yazulla, 2003, 2004, 2005, 2007; Lalonde et al., 2006; Opere et al., 2006; Straiker et al., 1999a; Straiker and Sullivan, 2003; Yazulla et al., 2000; Zhang et al., 2013). Additionally, THC may inhibit the

monoamine oxidase activity in the retina, thus regulating the level of neurotransmitters (Gawienowski et al., 1982). Also, cannabinoid agonists alter the spontaneous post-synaptic currents within retinal ganglion cells (Middleton and Protti, 2011). Finally, by acting on ionic currents and electrical potentials, the cannabinoid system may modulate the release of several neurotransmitters such as dopamine, noradrenaline, GABA, and glutamate (Middleton and Protti, 2011; Opere et al., 2006; Schlicker et al., 1996; Straiker and Sullivan, 2003; Weber and Schlicker, 2001). By their likely involvement in the retinal neurotransmission, cannabinoid agonists affect phototransduction, leading to alterations in the retinal sensitivity, which was studied using whole-cell patch-clamp recordings performed from ON-bipolar cells and cones (Fan and Yazulla, 2005; Struik et al., 2006; Yazulla et al., 2000). Interestingly, such involvement of the cannabinoid system in the modulation of the retinal response has been confirmed by ERG measurements. The retinal function may be assessed by several ERGs using different stimulations. Flash ERG measurements allow the assessment of the functional properties of the photoreceptors and bipolar-Müller cell complex following a flash stimulation. Pattern ERG evaluates the macular and ganglion cell functions in response to a reversible black and white checkerboard, and multifocal ERG explores the spatial characteristics of central retinal cone function in response to multiple hexagons distributed over a screen (Holder et al., 2010). Using fERG under both scotopic and photopic conditions, mice lacking CB1 or CB2 receptors presented modifications of a-wave and b-wave amplitudes (Cecyre et al., 2013). These waves respectively represent an electronegative component generated by the photoreceptors and an electropositive component originating from bipolar cells and Müller cells.

Besides, Chaves et al. (2008) have shown the involvement of the cannabinoid system in plasticity mechanisms occurring between the retina and the thalamus. Using immunohistochemistry, immunoblotting, and real-time PCR techniques, they have demonstrated that retinal ablation increases the level of CB1 protein in the contralateral optic tectum in the adult chick brain. These findings suggest that the cannabinoid system participates in the neuroprotection of the visual function and plays a major role in development, through synaptic plasticity, of the visual system. Such functions may therefore be disrupted by exogenous cannabinoids.

Based on these findings, the cannabinoid system may modulate the human visual function at the retina level by its involvement in the retinal transmission of the visual signal (Laprevote et al., 2015). Since alterations at the central level in dopamine and serotonin neurotransmission may affect the ERG measurements and thus alter the retinal response, the retinal function may constitute a possible biological marker of brain neurochemistry (Lavoie et al., 2014).

4.2. Thalamus localization

CB1 receptors are heterogeneously distributed in the thalamus in rats (Herkenham et al., 1990, 1991; Moldrich and Wenger, 2000; Tsou et al., 1998), mice (Yoneda et al., 2013), NHP (Herkenham et al., 1990; Yoneda et al., 2013), and

humans (Glass et al., 1997; Herkenham et al., 1990). Interestingly, CB1 receptors are detected in the lateral geniculate nucleus (LGN), the colliculus superior and the suprachiasmatic nucleus in the rat and mouse (Herkenham et al., 1991; Yoneda et al., 2013), and in the LGN and the colliculus superior in humans (Glass et al., 1997). Both the LGN and the colliculus superior have neural connections with the primary visual brain area, and relay visual information from the retina to the primary visual cortex (Sherman and Guillery, 2002).

Dasilva et al. (2012) have shown that the administration of cannabinoid agonists induces an excitatory effect on a part of cells and an inhibitory effect on another part of the cells in the LGN of adult rats, thus revealing two cell populations. These effects were mediated by the activation of CB1 receptors, and were blocked by a cannabinoid antagonist. As a consequence, both spontaneous and visual activities of the cells were altered. According to these findings, cannabinoid agonists, through CB1 receptors, may modulate, at a cellular level, the visual neurotransmission from the thalamus to the visual cortex. This demonstrates the potential ability of cannabis to disrupt the processing of visual information at the thalamic level.

4.3. Cortical localization

The visual cortex forms a later stage in visual information processing. CB1 and CB2 receptors are detected in the primary (V1) and secondary (V2) visual cortex of rats and mice (Gong et al., 2006; Herkenham et al., 1991; Onaivi et al., 2006; Tsou et al., 1998; Yoneda et al., 2013). In NHP, CB1 receptors have also been found in V1 and V2 (Ong and Mackie, 1999). Interestingly, CB1 receptors are more strongly expressed in V2 (layers I, II, IV, V, VI) than in V1 (layers I, II, III, IVA, IVB, IVC, V, VI) in humans (Glass et al., 1997).

Like in the retina and the LGN, the cannabinoid system is able to modulate the neural transmission in the adult visual cortex. Interestingly, Ohiorhenuan et al. (2014) have recorded the electroencephalogram (EEG), local field potentials (LFP) and single-unit activity of V1 and V2 in adult NHP. A decrease in EEG power, LFP power and LFP coherence was induced by the administration of a cannabinoid agonist. Additionally, at the level of individual neurons they found an increase in the latency and duration of the neuronal response. Taken together, these findings show the involvement of the cannabinoid system in the modulation of the neuronal activity of the visual cortex at the level of individual neurons as well as at the level of neuronal networks.

Besides, the developmental role of the cannabinoid system during early postnatal development in visual cortical plasticity has been recently established in animal studies. This knowledge warrants attention because it may inform us on the potential effects of cannabis use during pregnancy. In mice aged from postnatal day 13 (P13) to P27, the administration of a cannabinoid agonist significantly reduced both the amplitude and the frequency of inhibitory post-synaptic currents (IPSC) in layer IV of V1 (Garkun and Maffei, 2014). Using the ocular dominance plasticity, a model of cortical plasticity Liu et al. (2008) found that during

Table 1 Summary of cannabinoid functions in critical stages of visual processing.

Visual structures	Functions of cannabinoids	Species	References
Retina	Ionic channels	Tiger	Straiker et al. (1999a), Straiker and Sullivan (2003)
		salamander	
		Goldfish	
	Enzymatic activity	Rat	Lalonde et al. (2006), Zhang et al. (2013)
		Bovine	
		Bovine	
	Release of neurotransmitters	Tiger	Opere et al. (2006)
		salamander	
		Guinea-pig	
	Synaptic plasticity	Mouse	Middleton and Protti (2011)
Bovine			
Chick			
Retinal sensitivity	Goldfish	Chaves et al. (2008)	
Functioning of photoreceptors and bipolar-Müller cells	Mouse	Fan and Yazulla (2005), Struik et al. (2006), Yazulla et al. (2000)	
Oxidative damage	Human	Cecyre et al. (2013)	
	Rat		
	Non-human primate		
Thalamus	Neurotransmission	Mouse	Wei et al. (2013)
Cortex	Neurotransmission	Human	Dasilva et al. (2012)
	Synaptic plasticity	Ohiorhenuan et al. (2014)	Garkun and Maffei (2014), Liu et al. (2008), Huang et al. (2008), Jiang et al. (2010a, 2010b)

postnatal development, the blockade of cannabinoid receptors prevented the ocular dominance shift in layer II/III, but not in layer IV. As observed in long-term depression (LTD), cannabinoid ligands are involved in the heterosynaptic LTD (hetero-LTD) of excitatory synapses, which is predominant from P7 to P14 (Crozier et al., 2007; Huang et al., 2008). Finally, the cannabinoid system plays a major role in the maturation of GABAergic transmission between eye opening and puberty (Jiang et al., 2010a, 2010b).

The endocannabinoid system is detected through the critical stages of visual information processing. As this system is involved in neural transmission and synaptic plasticity in the visual cortex, exogenous cannabinoids may lead to impairment of the visual function. The main functions of cannabinoids in these crucial stages of visual processing are summarized in Table 1.

5. Cannabis use and human vision

5.1. Case reports and case series

Several publications have related that acute use of cannabis results in improved visual function and contributes to visual side-effects. The most surprising report concerns Jamaican fishermen, whose night vision improved shortly after smoking *C. sativa*, and who were able to navigate safely through coral reefs in night conditions (West, 1991). This observation was recently confirmed by showing that the administration of dronabinol, a synthetic THC, resulted in a dose-related increase in scotopic sensitivity, and that inhaling

a mixture of *C. sativa* and tobacco resulted in an enhanced dark adaptation and scotopic sensitivity (Russo et al., 2004). In both situations, vision was improved. Furthermore, Consroe et al. (1997) report that patients with multiple sclerosis used cannabis to reduce some of their symptoms including visual symptoms such as double vision or vision dimness. On the other hand, a study conducted nearly four decades ago, which examined the analgesic effect of THC, found that single oral dose administration of THC induced visual side-effects such as blurred vision (Noyes et al., 1975). Interestingly, all these effects are acute consequences of cannabis use.

Besides these acute visual changes, several case series have described residual visual effects of regular cannabis use. A case report describes the occurrence of flickering black spots in a man after cessation of five years of daily cannabis use, and persisting for 8 months after drug abstinence (Laffi and Safran, 1993). Similarly, a case series reported several visual disturbances (visual distortions, illusions of movement, color vision disturbances, flashbacks) in eight regular cannabis smokers, which persisted after cessation of use (Lerner et al., 2011). These findings showing the involvement of cannabinoid use in visual abnormalities are isolated, and only one study, to our knowledge, has studied the impact of chronic cannabis use on a large number of visual parameters compared with a non-user group (Dawson et al., 1977). In this large study, only small differences were measured concerning Snellen acuity, intra-ocular pressure, pupil response and color vision. Unfortunately, contrast sensitivity was not evaluated in cannabis users in this study.

5.2. Experimental studies

Despite these clinical presumptions, few studies have evaluated the earliest stages of visual processing in cannabis users. Even so, experimental tests of the visual function have shown several impairments. For example, regular cannabis users have increased foveal glare recovery time after smoking a cigarette containing 8 or 15 mg of THC (Adams et al., 1978). This might demonstrate a possible direct acute action of THC on retinal processing. Ehrenreich et al. (1999) have shown that the use of cannabis between ages 12 and 16 years was associated with impairments in visual scanning in adulthood. Similarly, chronic cannabis users with early age drug consumption have shown longer response times and a higher number of fixations on a square stimulus than controls in a visual scanning task (Huestegge et al., 2002), and both are residual effects of cannabis use. In a study assessing the residual impact of regular cannabis use on visuomotor integration, the authors showed that cannabis affected the strength of the binding between task-relevant stimulus and response features (Colzato and Hommel, 2008). This suggests a critical role of dopaminergic transmission, in particular through CB1 receptors, in visuomotor integration, which may be modulated by cannabinoids. Binocular depth inversion (BDI) is an illusion of visual perception informative of impaired visual processing. It is sensitive and regularly used in psychiatric and addictive disorders such as psychotic states and alcohol withdrawal (Emrich, 1989; Schneider et al., 1998, 2002). Both acute and chronic cannabis use may induce a reduction of BDI, showing acute and residual effects of cannabis, respectively (Emrich et al., 1991; Leweke et al., 1999; Semple et al., 2003).

A few studies using cerebral imaging have investigated the consequences of cannabis use on brain areas involved in visual processing. A radial visual checkerboard in alternating block viewed during functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to assess the acute impact of 10 mg of THC and 600 mg of CBD compared with placebo on visual processing in healthy volunteers (Winton-Brown et al., 2011). THC decreased activation in the secondary visual cortex, which was activated in the placebo condition, and increased activation in the primary visual cortex in the right hemisphere, compared with placebo. Also, CBD increased activation in the right occipital lobe compared with placebo. Interestingly, during visual processing, THC and CBD have similar effects on brain response in several regions and opposite effects in others. Additionally, in MRI, an interesting study has reported as a residual consequence of cannabis use a significant reduction in global and bilateral thalamic volume in cannabis users compared with a non-user group in a population at high familial risk of developing schizophrenia (Welch et al., 2011). Since the thalamus relays the visual information between the retinal and cortical pathways, and has neural connections with the retina and the primary visual cortex, the loss of thalamic volume due to cannabis use may have potential consequences on the processing of visual information.

Several studies performing visually evoked potential measurements in cannabis users have shown inconsistent results, in particular for the P300 component. This is a positive wave that represents the amount of attentional resources involved in stimulus characterization (Polich, 2007). For example, cannabis

users showed a reduction in the amplitude of the visual P300 compared with non-users when all subjects were psychiatric inpatients. However, when users and non-users were screened to be healthy participants, no difference was seen (Patrick et al., 1995). In this situation, psychiatric disorders and drugs could disturb the results. In addition, in an older study that evaluated the consequences of the inhalation of THC on many cardiovascular, respiratory and neurological parameters, no difference was shown on visually evoked potentials (Low et al., 1973). More recently, visually event-related potentials recorded 2 h after acute intakes of different THC doses during a visual selective attention task showed a dose effect on several parameters (Böcker et al., 2010). A significant acute dose effect on the amplitude of P300 and SFD 80, which is related to perception of high versus low spatial frequency gratings, was observed. This suggests a non-selective decrease in attentional or processing resources. Evaluation of steady-state visually evoked potential (SSVEP), which represents a type of EEG response of visual occipital brain areas to periodic visual stimulation, has shown residual effects of cannabis, such as impairments in SSVEP and transient N160 component in cannabis users (Skosnik et al., 2006). The transient N160 component is a negative component representing a main stage of processing in the recognition and extraction of a visual pattern (Simon et al., 2007). Interestingly, female cannabis users and cannabis users with early age drug consumption showed decreased power values at 18 Hz in SSVEP. Additionally, the transient N160 component appears to be reduced in cannabis users. Based on these findings, cannabis use may affect both early and later cortical stages of visual information processing.

These impairments in visual processing are correlated with previous clinical observations. In both situations, cannabis use is implicated in clinical and electrophysiological visual dysfunctions. As cannabis use is implicated in visual dysfunctions, the impact of regular cannabis use on visual information processing warrants evaluation for its consequences on public health.

6. Discussion

This review examines the broad involvement of the cannabinoid system in visual processing, and the potential consequences of regular cannabis use. The cannabinoid system is closely involved in the visual function for several reasons. Endocannabinoids are expressed through critical stages of the visual system, such as in the retina, the LGN and the visual cortex. The modulation of the cannabinoid system by exogenous agonists or antagonists may disrupt the neural transmission in the retina, the thalamus and the visual cortex, thereby modifying the processing of the visual information. In the longer term, the endocannabinoid system may play a dynamic role in the development and function of the visual system through synaptic plasticity.

Besides the potential role of the cannabinoid system on the early processing of visual information, there is still a lack of knowledge about the potential effect of regular cannabis use on the human visual function. Nonetheless, acute and regular cannabis uses are correlated with alterations of human vision. Interestingly, case reports and case

series have shown that cannabis use can lead to visual disturbances, reduction of visual symptoms and improvement of the visual function. Furthermore, experimental studies have reported several dysfunctions at the retina and cortical level in visual information processing of cannabis users. Based on these findings, we need more studies, for example clinical prospective studies in cannabis users versus healthy controls, that evaluate visual information processing in cannabis users in order to find out whether cannabis use disturbs visual function. Such information is critical and constitutes a major public health challenge, since cannabis is one of the most prevalent drugs detected in drivers' blood or oral fluid, and is implicated in motor vehicle accidents (MVAs) (Hartman and Huestis, 2013). The association between cannabis and driving impairments has been clearly established in the United States and the European Union (Hartman and Huestis, 2013; Raes and Verstraete, 2006). For example, driving under the influence of cannabis is correlated with increased crash risk and decreased driving ability (Hartman and Huestis, 2013). Car drivers classified as positive for cannabis therefore represent an expanding target audience for prevention campaigns in public health-care provision. A better knowledge of the impact of cannabis on cognitive functions critical for driving is therefore crucial, especially for the decrease in mortality and morbidity on roads and for the development of appropriate legislation. Further investigation to evaluate the visual function in regular cannabis users and to assess the impact on regular cannabis use on driving is needed.

On this basis, studying the visual function in regular cannabis users represents a relevant and original approach allowing the evaluation of the impact of exogenous cannabinoids on an accessible, well-studied function (Palczewski, 2011). Currently, mounting evidence suggests that visual processing represents an additional interesting measure to explore neural dysfunctions associated with mental disorders (Javitt, 2009; Yoon et al., 2013). The visual system forms one of the early information processing entities, and has now been largely studied (Palczewski, 2011). Much technological progress has been recently made in the study of structural and functional characteristics of the visual system (Disney et al., 2007; Katzner et al., 2011; Palczewski, 2011), such as the development of non-invasive methods yielding valuable information on the central level of neurotransmitter, for example magnetic resonance spectroscopy (MRS). Additionally, there are standardized measures to examine different stages of visual processing. Concerning the retina, standard clinical electroretinography allows the evaluation of the retinal function in dark and light adaptation to differentiate the rod and cone responses (Marmor et al., 2009). Scotopic ERG evaluates the rod response and the response of the ON-bipolar cells, while photopic ERG evaluates cone response and simultaneous ON and OFF pathways (Holder et al., 2010). The contrast sensitivity function assesses spatial specificity, and temporal discrimination of the visual system is evaluated by both visual backward masking (Giersch and Herzog, 2004) and simultaneity threshold measurements (Brown et al., 2003). These behavioral measurements can be extended by electrophysiological ones such as event-related potentials (ERP) to evaluate temporal dynamics of early visual processing. Cerebral imaging coupled with the

previous behavioral paradigms then allows the evaluation of the cerebral areas involved in visual information processing.

There are many possible reasons for the difficulties met in developing clinical studies assessing the impact of cannabis consumption (Carlin et al., 1972; Weil et al., 1969). Firstly, because cannabis is an illicit drug in most countries, cannabis users may be suspicious and reluctant to participate in a clinical study. They may think that the main goal of studying cannabis is to prove its toxic effects and thus plead against its legalization. Secondly, it is important to control composition and route of administration to limit some variations in measurements. Cannabinoid agonists may be administered by oral, intra-venous or inhaled routes, and this may change the dose ingested. Similarly, the frequency and extent of use may vary with the type of drug (Huestis, 2007). Furthermore, the evolution of the concentration of THC and CBD contained in the cannabis consumed complicates the understanding of dose-related effects of each compound. Thirdly, the acute administration of cannabis induces impairments in cognitive functions (Crean et al., 2011; Lundqvist, 2005; Solowij and Battisti, 2008), making it difficult to perform any kind of measurement, and especially to interpret the results. Fourthly, cannabis may be associated with other psychoactive drugs, complicating the extraction of the specific effect of cannabis use (González Pérez et al., 1995). A number of studies that have evaluated the cognitive functions in cannabis users have already overcome these various difficulties. Consequently, it is critical to obtain data regarding the impact of cannabis intake on the visual function in regular users.

Several methodological considerations have to be borne in mind for future research on cannabis. One is to accurately evaluate, with a consistent measurement tool, the dose of cannabinoids consumed to seek a dose-effect relationship. Also, cannabis may induce acute, residual or withdrawal effects that can be evaluated and so reported to provide a clear picture of the consequences of cannabis use. In studies assessing the residual effects of cannabis, measurements must be performed some time after the last cannabis use to prevent acute cognitive deficits such as attentional and awareness disturbance (Knight and Silverstein, 2001). The use of licit or illicit drugs associated with cannabis use makes screening for these drugs necessary, as they are liable to disrupt the functioning of several biological systems, for example thiamine deficiency in alcohol use, thus altering the cannabinoid function. In future studies, urine analyses should therefore be systematically performed to rule out these confounding factors. Some substances such as tobacco or alcohol may also be evaluated by questionnaires. Finally, since cannabis is widely used with tobacco, for example smoked as a mixture (Agrawal et al., 2012), a control group of tobacco users may be needed to differentiate the effects of each drug.

Developing new models and biomarkers assessing the neurotoxicity of substance consumption and allowing the early detection of these disorders now represents a new challenge in the neurosciences. For example in schizophrenia, the development of tasks that allow the evaluation of visual perception has been added to the Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS) battery (Carter et al., 2011). Thus further work is needed to develop valid, reproducible,

reliable and easy-to-use markers of neural activity in cannabis users, thereby facilitating the screening of these disorders and the understanding of neural mechanisms underlying related deficits. Visual function may provide some of these markers.

7. Conclusion

Although visual abnormalities have been observed in cannabis users, few studies have yet evaluated the impact of cannabis use on visual information processing. Recent findings in animal and human studies have shown the distribution of endocannabinoids throughout the visual system and their involvement in critical mechanisms such as visual synaptic plasticity and visual neurotransmission. Such knowledge may enhance our understanding of the biological mechanisms underlying cannabis-related deficits, and so prompt more studies in cannabis users. Additionally, technological advances such as the development of precise, non-invasive measurement, together with standardized protocols, currently allow the rigorous assessment of visual function and ensure reproducible results. Consequently, further investigation of the visual function at the retinal and cortical levels after both acute and chronic cannabis use is needed to provide a clearer picture of visual dysfunctions due to cannabis use. We see that studying the effects of cannabis use is far from straightforward. This review outlines some methodological considerations that may help future research on this public health issue.

Role of funding source

This work was funded by a French National Research Agency Grant (ANR-12-SAMA-0016-01) and by the French "Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie".

Contributors

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

Conflict of interest

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

Acknowledgments

This work was supported by the French National Research Agency and the French "Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie".

References

- Adams, A.J., Brown, B., Haegerstrom-Portnoy, G., Flom, M.C., Jones, R.T., 1978. Marijuana, alcohol, and combined drug effects on the time course of glare recovery. *Psychopharmacology* 56, 81-86.

- Aggleton, J.P., 2014. Looking beyond the hippocampus: old and new neurological targets for understanding memory disorders. *Proc. Biol. Sci.* 281, 1-9. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2014.0565>.
- Agrawal, A., Budney, A.J., Lynskey, M.T., 2012. The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. *Addiction* 107, 1221-1233. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.03837.x>.
- Ashton, J.C., Friberg, D., Darlington, C.L., Smith, P.F., 2006. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: an immunohistochemical study. *Neurosci. Lett.* 396, 113-116. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2005.11.038>.
- Berdyshev, E.V., 2000. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem. Phys. Lipids* 108, 169-190.
- Bisogno, T., Delton-Vandenbroucke, I., Milone, A., Lagarde, M., Di Marzo, V., 1999. Biosynthesis and inactivation of N-arachidonylethanolamine (anandamide) and N-docosahexaenylethanolamine in bovine retina. *Arch. Biochem. Biophys.* 370, 300-307. <http://dx.doi.org/10.1006/abbi.1999.1410>.
- Böcker, K.B.E., Gerritsen, J., Hunault, C.C., Kruidenier, M., Mensinga, T.T., Kenemans, J.L., 2010. Cannabis with high 89-THC contents affects perception and visual selective attention acutely: an event-related potential study. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 96, 67-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2010.04.008>.
- Bolla, K.I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., Cadet, J.L., 2002. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 59, 1337-1343.
- Bosson, M.G., Niesink, R.J.M., 2010. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Prog. Neurobiol.* 92, 370-385. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.010>.
- Bouskila, J., Burke, M.W., Zabouri, N., Casanova, C., Pito, M., Bouchard, J.-F., 2012. Expression and localization of the cannabinoid receptor type 1 and the enzyme fatty acid amide hydrolase in the retina of vervet monkeys. *Neuroscience* 202, 117-130. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.041>.
- Bouskila, J., Javadi, P., Casanova, C., Pito, M., Bouchard, J.-F., 2013. Müller cells express the cannabinoid CB2 receptor in the vervet monkey retina. *J. Comp. Neurol.* 521, 2399-2415. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.23333>.
- Brown, L.N., Metz, L.M., Sainsbury, R.S., 2003. Sensory temporal thresholds and interhemispheric transfer times in multiple sclerosis: a preliminary study of a new outcome measure. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 25, 783-792. <http://dx.doi.org/10.1076/j.jcen.25.6.783.16476>.
- Buckley, N.E., Hansson, S., Harta, G., Mezey, E., 1998. Expression of the CB1 and CB2 receptor messenger RNAs during embryonic development in the rat. *Neuroscience* 82, 1131-1149.
- Carlin, A.S., Bakker, C.B., Halpern, L., Post, R.D., 1972. Social facilitation of marijuana intoxication: impact of social set and pharmacological activity. *J. Abnorm. Psychol.* 80, 132-140.
- Carter, C.S., Barch, D.M., The CNTRICS Executive Committee, 2011. Imaging biomarkers for treatment development for impaired cognition: report of the sixth CNTRICS meeting: biomarkers recommended for further development. *Schizophr. Bull.* 38, 26-33.
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R.M., Di Forti, M., 2011. Cannabis use in young people: the risk for schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1779-1787. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.007>.
- Cecyre, B., Zabouri, N., Hupé-Gourguet, F., Bouchard, J.-F., Casanova, C., 2013. Roles of cannabinoid receptors type 1 and 2 on the retinal function of adult mice. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 8079-8090. <http://dx.doi.org/10.1167/iops.13-12514>.
- Chaves, G.P., Nogueira, T.C.A., Britto, L.R.G., Bordin, S., Torão, A.S., 2008. Retinal removal up-regulates cannabinoid CB(1) receptors in the chick optic tectum. *J. Neurosci. Res.* 86, 1626-1634. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.21613>.

- Chen, J., Matias, I., Dinh, T., Lu, T., Venezia, S., Nieves, A., Woodward, D.F., Di Marzo, V., 2005. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 330, 1062-1067. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.095>.
- Chevalere, V., Takahashi, K.A., Castillo, P.E., 2006. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 37-76. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834>.
- Colzato, L.S., Hommel, B., 2008. Cannabis, cocaine, and visuomotor integration: evidence for a role of dopamine D1 receptors in binding perception and action. *Neuropsychologia* 46, 1570-1575. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.014>.
- Consroe, P., Musty, R., Rein, J., Tillery, W., Pertwee, R., 1997. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 38, 44-48.
- Cottone, E., Pomatto, V., Cerri, F., Campantico, E., Mackie, K., Delpero, M., Guastalla, A., Dati, C., Bovolin, P., Franzoni, M.F., 2013. Cannabinoid receptors are widely expressed in goldfish: molecular cloning of a CB2-like receptor and evaluation of CB1 and CB2 mRNA expression profiles in different organs. *Fish Physiol. Biochem.* 39, 1287-1296. <http://dx.doi.org/10.1007/s10695-013-9783-9>.
- Crean, R.D., Crane, N.A., Mason, B.J., 2011. An evidence-based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J. Addict. Med.* 5, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1097/ADM.0b013e31820c23fa>.
- Crozier, R.A., Wang, Y., Liu, C.-H., Bear, M.F., 2007. Deprivation-induced synaptic depression by distinct mechanisms in different layers of mouse visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 1383-1388. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0609596104>.
- Dasilva, M.A., Grieve, K.L., Cudeiro, J., Rivadulla, C., 2012. Endocannabinoid CB1 receptors modulate visual output from the thalamus. *Psychopharmacology* 219, 835-845. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-011-2412-3>.
- Dawson, W.W., Jiménez-Antillón, C.F., Perez, J.M., Zeskind, J.A., 1977. Marijuana and vision—after ten years' use in Costa Rica. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 16, 689-699.
- Degenhardt, L., Chiu, W.-T., Sampson, N., Kessler, R.C., Anthony, J.C., Angermeyer, M., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., Gureje, O., Huang, Y., Karam, A., Kostyuchenko, S., Lepine, J.P., Mora, M.E., Neumark, Y., Ormel, J.H., Pinto-Meza, A., Posada-Villa, J., Stein, D.J., Takeshima, T., Wells, J.E., 2008. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med.* 5, e141. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050141>.
- Devane, W.A., Dysarz, F.A., Johnson, M.R., Melvin, L.S., Howlett, A.C., 1988. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34, 605-613.
- Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., Mechoulam, R., 1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258, 1946-1949.
- Disney, A.A., Aoki, C., Hawken, M.J., 2007. Gain modulation by nicotine in macaque V1. *Neuron* 56, 701-713. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.09.034>.
- Egertová, M., Elphick, M.R., 2000. Localisation of cannabinoid receptors in the rat brain using antibodies to the intracellular C-terminal tail of CB₁. *J. Comp. Neurol.* 422, 159-171.
- Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H.J., Moeller, M.R., Poser, W., Schilling, L., Gigerenzer, G., Hoehe, M.R., 1999. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 142, 295-301.
- Emrich, H.M., 1989. A three-component-system hypothesis of psychosis: impairment of binocular depth inversion as an indicator of function disequilibrium. *Br. J. Psychiatry* 155, 37-39.
- Emrich, H.M., Weber, M.M., Wendl, A., Zihl, J., von Meyer, L., Hanisch, W., 1991. Reduced binocular depth inversion as an indicator of cannabis-induced censorship impairment. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40, 689-690.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Publications Office of the European Union, 2010. Annual Report 2010: The State of the Drugs Problem in Europe. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Fan, S.-F., Yazulla, S., 2003. Biphasic modulation of voltage-dependent currents of retinal cones by cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55212-2. *Vis. Neurosci.* 20, 177-188.
- Fan, S.-F., Yazulla, S., 2004. Inhibitory interaction of cannabinoid CB1 receptor and dopamine D2 receptor agonists on voltage-gated currents of goldfish cones. *Vis. Neurosci.* 21, 69-77.
- Fan, S.-F., Yazulla, S., 2005. Reciprocal inhibition of voltage-gated potassium currents (I_{K(V)}) by activation of cannabinoid CB1 and dopamine D1 receptors in ON bipolar cells of goldfish retina. *Vis. Neurosci.* 22, 55-63. <http://dx.doi.org/10.1017/S0952523805221089>.
- Fan, S.-F., Yazulla, S., 2007. Retrograde endocannabinoid inhibition of goldfish retinal cones is mediated by 2-arachidonoyl glycerol. *Vis. Neurosci.* 24, 257-267. <http://dx.doi.org/10.1017/S095252380707006X>.
- Felder, C.C., Joyce, K.E., Briley, E.M., Mansouri, J., Mackie, K., Blond, O., Lai, Y., Ma, A.L., Mitchell, R.L., 1995. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol. Pharmacol.* 48, 443-450.
- Felder, C.C., Nielsen, A., Briley, E.M., Palkovits, M., Priller, J., Axelrod, J., Nguyen, D.N., Richardson, J.M., Riggan, R.M., Koppel, G.A., Paul, S.M., Becker, G.W., 1996. Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide, in brain and peripheral tissues of human and rat. *FEBS Lett.* 393, 231-235.
- Funahashi, S., Andreau, J.M., 2013. Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *J. Physiol.* 107, 471-482. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.05.001>.
- Gaoni, Y., Mechoulam, R., 1964. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1646-1647. <http://dx.doi.org/10.1021/ja01062a046>.
- Garkun, Y., Maffei, A., 2014. Cannabinoid-dependent potentiation of inhibition at eye opening in mouse V1. *Front. Cell. Neurosci.* 8, 46. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2014.00046>.
- Gawienowski, A.M., Chatterjee, D., Anderson, P.J., Epstein, D.L., Grant, W.M., 1982. Effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on monoamine oxidase activity in bovine eye tissues, in vitro. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 22, 482-485.
- Giersch, A., Herzog, M.H., 2004. Lorazepam strongly prolongs visual information processing. *Neuropsychopharmacology* 29, 1386-1394. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300429>.
- Glaser, S.T., Deutsch, D.G., Studholme, K.M., Zimov, S., Yazulla, S., 2005. Endocannabinoids in the intact retina: ³H-anandamide uptake, fatty acid amide hydrolase immunoreactivity and hydrolysis of anandamide. *Vis. Neurosci.* 22, 693-705. <http://dx.doi.org/10.1017/S0952523805226020>.
- Glass, M., Dragunow, M., Faulk, R.L., 1997. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 77, 299-318.
- Glass, M., Northup, J.K., 1999. Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors. *Mol. Pharmacol.* 56, 1362-1369.
- Gong, J.-P., Onaivi, E.S., Ishiguro, H., Liu, Q.-R., Tagliaferro, P.A., Brusco, A., Uhl, G.R., 2006. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res.* 1071, 10-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.035>.
- González Pérez, J., Parafita Mato, M., Segade García, A., Díaz Rey, A., 1995. Intraocular motility, electrophysiological tests and visual fields in drug addicts. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 15, 493-498.

- Hanus, L., Abu-Lafi, S., Fride, E., Breuer, A., Vogel, Z., Shalev, D.E., Kustanovich, I., Mechoulam, R., 2001. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 3662-3665. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.061029898>.
- Hartman, R.L., Huestis, M.A., 2013. Cannabis effects on driving skills. *Clin. Chem.* 59, 478-492. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2012.194381>.
- Herkenham, M., Lynn, A.B., Johnson, M.R., Melvin, L.S., de Costa, B.R., Rice, K.C., 1991. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J. Neurosci.* 11, 563-583.
- Herkenham, M., Lynn, A.B., Little, M.D., Johnson, M.R., Melvin, L.S., de Costa, B.R., Rice, K.C., 1990. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 1932-1936.
- Hohmann, A.G., Herkenham, M., 1999. Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience* 92, 1171-1175.
- Holder, G.E., Celesia, G.G., Miyake, Y., Tobimatsu, S., Weleber, R.G., International Federation of Clinical Neurophysiology, 2010. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin. Neurophysiol.* 121, 1393-1409. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.010>.
- Holt, V.L., Cushing-Haugen, K.L., Daling, J.R., 2005. Risk of functional ovarian cyst: effects of smoking and marijuana use according to body mass index. *Am. J. Epidemiol.* 161, 520-525. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwi080>.
- Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., Wong, R.O.L., 2014. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 42C, 44-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.06.003>.
- Howlett, A.C., Qualy, J.M., Khachatrian, L.L., 1986. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabinimimetic drugs. *Mol. Pharmacol.* 29, 307-313.
- Huang, Y., Yasuda, H., Sarihi, A., Tsumoto, T., 2008. Roles of endocannabinoids in heterosynaptic long-term depression of excitatory synaptic transmission in visual cortex of young mice. *J. Neurosci.* 28, 7074-7083. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0899-08.2008>.
- Huestegge, L., Radach, R., Kunert, H.-J., Heller, D., 2002. Visual search in long-term cannabis users with early age of onset. *Prog. Brain Res.* 140, 377-394. [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)40064-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123(02)40064-7).
- Huestis, M.A., 2007. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem. Biodivers.* 4, 1770-1804. <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.200790152>.
- Javitt, D.C., 2009. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 5, 249-275. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153502>.
- Jiang, B., Huang, S., de Pasquale, R., Millman, D., Song, L., Lee, H.-K., Tsumoto, T., Kirkwood, A., 2010a. The maturation of GABAergic transmission in visual cortex requires endocannabinoid-mediated LTD of inhibitory inputs during a critical period. *Neuron* 66, 248-259. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.021>.
- Jiang, B., Sohya, K., Sarihi, A., Yanagawa, Y., Tsumoto, T., 2010b. Laminar-specific maturation of GABAergic transmission and susceptibility to visual deprivation are related to endocannabinoid sensitivity in mouse visual cortex. *J. Neurosci.* 30, 14261-14272. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2979-10.2010>.
- Katzner, S., Busse, L., Carandini, M., 2011. GABAA inhibition controls response gain in visual cortex. *J. Neurosci.* 31, 5931-5941. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5753-10.2011>.
- Knight, R.A., Silverstein, S.M., 2001. A process-oriented approach for averting confounds resulting from general performance deficiencies in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 110, 15-30. <http://dx.doi.org/10.1037/0021-843X.110.1.15>.
- Laffi, G.L., Safran, A.B., 1993. Persistent visual changes following hashish consumption. *Br. J. Ophthalmol.* 77, 601-602.
- Lalonde, M.R., Jollimore, C.A.B., Stevens, K., Barnes, S., Kelly, M.E., 2006. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of calcium signaling in rat retinal ganglion cells. *Mol. Vis.* 12, 1160-1166.
- Laprevote, V., Schwitzer, T., Giersch, A., Schwan, R., 2015. Flash electroretinogram and addictive disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 56, 264. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.04.005>.
- Lavoie, J., Illiano, P., Sotnikova, T.D., Gainetdinov, R.R., Beaulieu, J.-M., Hébert, M., 2014. The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 75, 479-486. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.024>.
- Lerner, A.G., Goodman, C., Rudinski, D., Bleich, A., 2011. Benign and time-limited visual disturbances (flashbacks) in recent abstinent high-potency heavy cannabis smokers: a case series study. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 48, 25-29.
- Leweke, F.M., Schneider, U., Thies, M., Munte, T.F., Emrich, H.M., 1999. Effects of synthetic delta9-tetrahydrocannabinol on binocular depth inversion of natural and artificial objects in man. *Psychopharmacology* 142, 230-235.
- Liu, C.-H., Heynen, A.J., Shuler, M.G.H., Bear, M.F., 2008. Cannabinoid receptor blockade reveals parallel plasticity mechanisms in different layers of mouse visual cortex. *Neuron* 58, 340-345. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2008.02.020>.
- Livingstone, M., Hubel, D., 1988. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 240, 740-749. <http://dx.doi.org/10.1126/science.3283936>.
- López, E.M., Tagliaferro, P., Onaivi, E.S., López-Costa, J.J., 2011. Distribution of CB2 cannabinoid receptor in adult rat retina. *Synapse* 65, 388-392. <http://dx.doi.org/10.1002/syn.20856>.
- Low, M.D., Klonoff, H., Marcus, A., 1973. The neurophysiological basis of the marijuana experience. *Can. Med. Assoc. J.* 108, 157-165.
- Lundqvist, T., 2005. Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 81, 319-330. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2005.02.017>.
- Lu, Q., Straiker, A., Lu, Q., Maguire, G., 2000. Expression of CB2 cannabinoid receptor mRNA in adult rat retina. *Vis. Neurosci.* 17, 91-95.
- Mailleux, P., Parmentier, M., Vanderhaeghen, J.J., 1992. Distribution of cannabinoid receptor messenger RNA in the human brain: an in situ hybridization histochemistry with oligonucleotides. *Neurosci. Lett.* 143, 200-204.
- Marmor, M.F., Fulton, A.B., Holder, G.E., Miyake, Y., Brigell, M., Bach, M., International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2009. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc. Ophthalmol.* 118, 69-77. <http://dx.doi.org/10.1007/s10633-008-9155-4>.
- Marzo, V.D., Bifulco, M., Petrocellis, L.D., 2004. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 771-784. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1495>.
- Matias, I., Wang, J.W., Moriello, A.S., Nieves, A., Woodward, D.F., Di Marzo, V., 2006. Changes in endocannabinoid and palmitoylethanolamide levels in eye tissues of patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 75, 413-418. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2006.08.002>.
- Matsuda, L.A., Lolait, S.J., Brownstein, M.J., Young, A.C., Bonner, T.I., 1990. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346, 561-564. <http://dx.doi.org/10.1038/346561a0>.
- Matsuda, S., Kanemitsu, N., Nakamura, A., Mimura, Y., Ueda, N., Kurahashi, Y., Yamamoto, S., 1997. Metabolism of anandamide, an endogenous cannabinoid receptor ligand, in porcine ocular tissues. *Exp. Eye Res.* 64, 707-711. <http://dx.doi.org/10.1006/exer.1996.0265>.

- Mechoulam, R., Braun, P., Gaoni, Y., 1967. Stereospecific synthesis of (-)- Δ^9 -THC and (+)- Δ^9 -THC. *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4552-4554. <http://dx.doi.org/10.1021/ja00993a072>.
- Mechoulam, R., Hanus, L., 2000. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem. Phys. Lipids* 108, 1-13.
- Mechoulam, R., Parker, L.A., 2013. The endocannabinoid system and the brain. *Annu. Rev. Psychol.* 64, 21-47. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143739>.
- Mechoulam, R., Shvo, Y., 1963. Hashish-I: the structure of cannabinoid. *Tetrahedron* 19, 2073-2078. [http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020\(63\)85022-X](http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020(63)85022-X).
- Mehra, R., Moore, B.A., Crothers, K., Tetrault, J., Fiellin, D.A., 2006. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 166, 1359-1367. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.13.1359>.
- Meier, M.H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R.S.E., McDonald, K., Ward, A., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2012. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, E2657-E2664. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1206820109>.
- Middleton, T.P., Protti, D.A., 2011. Cannabinoids modulate spontaneous synaptic activity in retinal ganglion cells. *Vis. Neurosci.* 28, 393-402. <http://dx.doi.org/10.1017/S0952523811000198>.
- Moldrich, G., Wenger, T., 2000. Localization of the CB1 cannabinoid receptor in the rat brain. *An immunohistochemical study. Peptides* 21, 1735-1742.
- Moore, T.H.M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R.E., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G., 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370, 319-328. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3).
- Munro, S., Thomas, K.L., Abu-Shaar, M., 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61-65. <http://dx.doi.org/10.1038/365061a0>.
- Nowak, L.G., James, A.C., Buller, J., 1997. Corticocortical connections between visual areas 17 and 18a of the rat studied in vitro: spatial and temporal organisation of functional synaptic responses. *Exp. Brain Res.* 117, 219-241.
- Noyes Jr., R., Brunk, S.F., Avery, D.A., Canter, A.C., 1975. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18, 84-89.
- Ohiorhenuan, I.E., Mechler, F., Purpura, K.P., Schmid, A.M., Hu, Q., Victor, J.D., 2014. Cannabinoid neuromodulation in the adult early visual cortex. *PLoS One* 9, e87362. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087362>.
- Onaivi, E.S., Ishiguro, H., Gong, J.-P., Patel, S., Meozzi, P.A., Myers, L., Perchuk, A., Mora, Z., Tagliaferro, P.A., Gardner, E., Brusco, A., Akinshola, B.E., Hope, B., Lujilde, J., Inada, T., Iwasaki, S., Macharia, D., Teasenfz, L., Arinami, T., Uhl, G.R., 2008. Brain neuronal CB2 cannabinoid receptors in drug abuse and depression: from mice to human subjects. *PLoS One* 3, e1640. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0001640>.
- Onaivi, E.S., Ishiguro, H., Gong, J.-P., Patel, S., Perchuk, A., Meozzi, P.A., Myers, L., Mora, Z., Tagliaferro, P., Gardner, E., Brusco, A., Akinshola, B.E., Liu, Q.-R., Hope, B., Iwasaki, S., Arinami, T., Teasenfz, L., Uhl, G.R., 2006. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1074, 514-536. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1369.052>.
- Ong, W.Y., Mackie, K., 1999. A light and electron microscopic study of the CB1 cannabinoid receptor in primate brain. *Neuroscience* 92, 1177-1191.
- Opere, C.A., Zheng, W.D., Zhao, M., Lee, J.S., Kulkarni, K.H., Ohia, S.E., 2006. Inhibition of potassium- and ischemia-evoked [3 H] D-aspartate release from isolated bovine retina by cannabinoids. *Curr. Eye Res.* 31, 645-653. <http://dx.doi.org/10.1080/02713680600762747>.
- Palczewski, K., 2011. Chemistry and Biology of Vision. *J. Biol. Chem.* 287, 1612-1619. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R111.301150>.
- Patrick, G., Straumanis, J.J., Struve, F.A., Nixon, F., Fitz-Gerald, M.J., Manno, J.E., Soucair, M., 1995. Auditory and visual P300 event related potentials are not altered in medically and psychiatrically normal chronic marijuana users. *Life Sci.* 56, 2135-2140.
- Pattij, T., Wiskerke, J., Schoffelmeier, A.N.M., 2008. Cannabinoid modulation of executive functions. *Eur. J. Pharmacol.* 585, 458-463. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.099>.
- Polich, J., 2007. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2128-2148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>.
- Porcella, A., Casellas, P., Gessa, G.L., Pani, L., 1998. Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marijuana. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 58, 240-245.
- Porcella, A., Maxia, C., Gessa, G.L., Pani, L., 2000. The human eye expresses high levels of CB1 cannabinoid receptor mRNA and protein. *Eur. J. Neurosci.* 12, 1123-1127.
- Potter, D.J., Clark, P., Brown, M.B., 2008. Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *J. Forensic Sci.* 53, 90-94. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1556-4029.2007.00603.x>.
- Raes, E., Verstraete, A.-G., 2006. Cannabis and driving: the situation in Europe. *Ann. Pharm. Fr.* 64, 197-203.
- Ross, R.A., Coutts, A.A., McFarlane, S.M., Anavi-Goffer, S., Irving, A.J., Pertwee, R.G., MacEwan, D.J., Scott, R.H., 2001. Actions of cannabinoid receptor ligands on rat cultured sensory neurones: Implications for antinociception. *Neuropharmacology* 40, 221-232.
- Russo, E.B., Merzouki, A., Mesa, J.M., Frey, K.A., Bach, P.J., 2004. Cannabis improves night vision: a case study of dark adaptation and scotopic sensitivity in kif smokers of the Rif mountains of northern Morocco. *J. Ethnopharmacol.* 93, 99-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2004.03.029>.
- Sauvanier, M., Constans, J., Skopinski, S., Barcat, D., Berard, A., Parrot, F., Guerin, V., Vergnes, C., Midy, D., Baste, J.C., Conri, C., 2002. Lower limb occlusive arteriopathy: retrospective analysis of 73 patients with onset before the age of 50 years. *J. Mal. Vasc.* 27, 69-76.
- Schlicker, E., Timm, J., Göthert, M., 1996. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of dopamine release in the retina. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 354, 791-795.
- Schneider, U., Borsutzky, M., Seifert, J., Leweke, F.M., Huber, T.J., Rolnik, J.D., Emrich, H.M., 2002. Reduced binocular depth inversion in schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 53, 101-108.
- Schneider, U., Dietrich, D.E., Sternemann, U., Seeland, I., Giesdorf, D., Huber, T.J., Becker, H., Emrich, H.M., 1998. Reduced binocular depth inversion in patients with alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 33, 168-172.
- Schubart, C.D., Sommer, I.E.C., Fusar-Poli, P., de Witte, L., Kahn, R.S., Boks, M.P.M., 2014. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 51-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.11.002>.
- Seiple, D.M., Ramsden, F., McIntosh, A.M., 2003. Reduced binocular depth inversion in regular cannabis users. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75, 789-793.
- Sherman, S.M., Guillery, R.W., 2002. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B.* 357, 1695-1708. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2002.1161>.
- Simon, G., Petit, L., Bernard, C., Rebaï, M., 2007. N170 ERPs could represent a logographic processing strategy in visual word recognition. *Behav. Brain Funct.* 3, 21. <http://dx.doi.org/10.1186/1744-9081-3-21>.
- Skosnik, P., Krishnan, G., Vohs, J., O'Donnell, B., 2006. The effect of cannabis use and gender on the visual steady state evoked potential. *Clin. Neurophysiol.* 117, 144-156. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2005.09.024>.

- Solowij, N., Battisti, R., 2008. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr. Drug Abuse Rev.* 1, 81-98.
- Solowij, N., Michie, P.T., Fox, A.M., 1995. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol. Psychiatry* 37, 731-739. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00178-6](http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(94)00178-6).
- Somers, D.C., Sheremata, S.L., 2013. Attention maps in the brain. *Wiley Interdiscip. Rev.* 4, 327-340. <http://dx.doi.org/10.1002/wcs.1230>.
- Stamer, W.D., Golightly, S.F., Hosohata, Y., Ryan, E.P., Porter, A.C., Varga, E., Noecker, R.J., Felder, C.C., Yamamura, H.I., 2001. Cannabinoid CB1 receptor expression, activation and detection of endogenous ligand in trabecular meshwork and ciliary process tissues. *Eur. J. Pharmacol.* 431, 277-286.
- Straiker, A.J., Maguire, G., Mackie, K., Lindsey, J., 1999a. Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40, 2442-2448.
- Straiker, A., Mackie, K., 2006. Cannabinoids, electrophysiology, and retrograde messengers: challenges for the next 5 years. *AAPS J.* 8, E272-E276. <http://dx.doi.org/10.1208/aapsj080231>.
- Straiker, A., Stella, N., Piomelli, D., Mackie, K., Karten, H.J., Maguire, G., 1999b. Cannabinoid CB1 receptors and ligands in vertebrate retina: localization and function of an endogenous signaling system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 14565-14570.
- Straiker, A., Sullivan, J.M., 2003. Cannabinoid receptor activation differentially modulates ion channels in photoreceptors of the tiger salamander. *J. Neurophysiol.* 89, 2647-2654. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00268.2002>.
- Struik, M.L., Yazulla, S., Kamermans, M., 2006. Cannabinoid agonist WIN 55212-2 speeds up the cone response to light offset in goldfish retina. *Vis. Neurosci.* 23, 285-293. <http://dx.doi.org/10.1017/S0952523806232127>.
- Sugiura, T., Waku, K., 2000. 2-Arachidonoylglycerol and the cannabinoid receptors. *Chem. Phys. Lipids* 108, 89-106.
- Tetrault, J.M., Crothers, K., Moore, B.A., Mehra, R., Concato, J., Fiellin, D.A., 2007. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 167, 221-228. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.3.221>.
- Tootell, R.B., Hamilton, S.L., Switkes, E., 1988. Functional anatomy of macaque striate cortex. IV. Contrast and magno-parvo streams. *J. Neurosci.* 8, 1594-1609.
- Tsou, K., Brown, S., Sañudo-Peña, M.C., Mackie, K., Walker, J.M., 1998. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 83, 393-411.
- Valenti, M., Cottone, E., Martinez, R., De Pedro, N., Rubio, M., Viveros, M.P., Franzoni, M.F., Delgado, M.J., Di Marzo, V., 2005. The endocannabinoid system in the brain of *Carassius auratus* and its possible role in the control of food intake. *J. Neurochem.* 95, 662-672. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03406.x>.
- Van Sickle, M.D., 2005. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 310, 329-332. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1115740>.
- Verdejo-García, A., Rivas-Pérez, C., López-Torrecillas, F., Pérez-García, M., 2006. Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addict. Behav.* 31, 1373-1382. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.11.003>.
- Vescovi, P.P., Pedrazzoni, M., Michelini, M., Maninetti, L., Bernardelli, F., Passeri, M., 1992. Chronic effects of marijuana smoking on luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin levels in human males. *Drug Alcohol Depend.* 30, 59-63.
- Weber, B., Schlicker, E., 2001. Modulation of dopamine release in the guinea-pig retina by G(i)- but not by G(s)- or G(q)-protein-coupled receptors. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 15, 393-400.
- Weil, A.T., Zinberg, N.E., Nelsen, J.M., 1969. Clinical and psychological effects of marijuana in man. *Subst. Use Misuse* 4, 427-451. <http://dx.doi.org/10.3109/10826086909062025>.
- Wei, Y., Wang, X., Wang, L., 2009. Presence and regulation of cannabinoid receptors in human retinal pigment epithelial cells. *Mol. Vis.* 15, 1243-1251.
- Wei, Y., Wang, X., Zhao, F., Zhao, P.-Q., Kang, X.-L., 2013. Cannabinoid receptor 1 blockade protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative injury. *Mol. Vis.* 19, 357-366.
- Welch, K.A., Stanfield, A.C., McIntosh, A.M., Whalley, H.C., Job, D.E., Moorhead, T.W., Owens, D.G.C., Lawrie, S.M., Johnstone, E.C., 2011. Impact of cannabis use on thalamic volume in people at familial high risk of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 199, 386-390. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.110.090175>.
- Westlake, T.M., Howlett, A.C., Bonner, T.I., Matsuda, L.A., Herkenham, M., 1994. Cannabinoid receptor binding and messenger RNA expression in human brain: an in vitro receptor autoradiography and in situ hybridization histochemistry study of normal aged and Alzheimer's brains. *Neuroscience* 63, 637-652. [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90511-8](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(94)90511-8).
- West, M.E., 1991. Cannabis and night vision. *Nature* 351, 703-704. <http://dx.doi.org/10.1038/351703b0>.
- Wilson, R.I., Nicoll, R.A., 2001. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 410, 588-592. <http://dx.doi.org/10.1038/35069076>.
- Winton-Brown, T.T., Allen, P., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S.J., Füsar-Poli, P., Crippa, J.A., Seal, M.L., Martin-Santos, R., Fytche, D., Zuardi, A.W., Atakan, Z., McGuire, P.K., 2011. Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 36, 1340-1348. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.17>.
- Yazulla, S., 2008. Endocannabinoids in the retina: from marijuana to neuroprotection. *Prog. Retin. Eye Res.* 27, 501-526. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.07.002>.
- Yazulla, S., Studholme, K.M., McIntosh, H.H., Fan, S.F., 2000. Cannabinoid receptors on goldfish retinal bipolar cells: electron-microscope immunocytochemistry and whole-cell recordings. *Vis. Neurosci.* 17, 391-401.
- Yoneda, T., Kameyama, K., Esumi, K., Daimyo, Y., Watanabe, M., Hata, Y., 2013. Developmental and visual input-dependent regulation of the CB1 cannabinoid receptor in the mouse visual cortex. *PLoS One* 8, e53082. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053082>.
- Yoon, J.H., Sheremata, S.L., Rokem, A., Silver, M.A., 2013. Windows to the soul: vision science as a tool for studying biological mechanisms of information processing deficits in schizophrenia. *Front. Psychol.* 4, 681. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00681>.
- Zabouri, N., Bouchard, J.-F., Casanova, C., 2011. Cannabinoid receptor type 1 expression during postnatal development of the rat retina. *J. Comp. Neurol.* 519, 1258-1280. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.22534>.
- Zhang, C.-Q., Wu, H.-J., Wang, S.-Y., Yin, S., Lu, X.-J., Miao, Y., Wang, X.-H., Yang, X.-L., Wang, Z., 2013. Suppression of outward K⁺ currents by WIN55212-2 in rat retinal ganglion cells is independent of CB1/CB2 receptors. *Neuroscience* 253, 183-193. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.056>.

VU

NANCY, le **09/10/2015**
Le Président de Thèse

NANCY, le **14/10/2015**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **R. SCHWAN**

Professeur **M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 8072

NANCY, le **16/10/2015**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre **MUTZENHARDT**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Un des défis actuels de la recherche en psychiatrie est le développement de nouveaux marqueurs permettant d'étudier la physiopathologie des maladies mentales, fournissant une aide diagnostique et permettant de surveiller la réponse aux traitements pharmacologiques, afin de fournir des stratégies thérapeutiques personnalisées et adaptées à chaque patient. Parmi ces approches, la fonction visuelle présente un intérêt particulier pour étudier de manière indirecte le fonctionnement du cerveau. Elle présente de nombreuses caractéristiques propres à un bon marqueur biologique. Le premier stade du traitement de l'information visuelle se situe au niveau de la rétine, qui est une extension anatomique et développementale du système nerveux central. De par son accessibilité aux mesures, elle constitue donc un site approprié pour étudier les pathologies mentales. De plus, la fonction rétinienne peut être étudiée avec des méthodes électrophysiologiques qui sont standardisées, assurant ainsi la reproductibilité des résultats. Ces dernières années, plusieurs équipes ont évalué la fonction rétinienne avec ces techniques chez les patients souffrant de maladies mentales et des résultats intéressants ont pu être mis en évidence. Nous passons en revue ici les anomalies rétiniennes détectées, avec des mesures électrophysiologiques comme l'électrorétinogramme flash (ERG flash), l'électrorétinogramme pattern (ERG pattern) et l'électro-oculogramme (EOG), chez les patients souffrant d'un trouble dépressif majeur. Ces résultats sont discutés avec ceux retrouvés dans d'autres pathologies psychiatriques et nous présentons les perspectives de ces mesures rétiniennes dans le domaine de la recherche en psychiatrie.

TITRE EN ANGLAIS

Relevance of retinal electrophysiological measurements in major depressive disorder: a review of the literature

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : trouble dépressif majeur, électrorétinogramme, électro-oculogramme, physiopathologie, marqueur biologique, neurotransmission

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex