



## 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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Martine CLEMENCE-FAU**

Le 6 février 2020 à Nancy

**L'APPORT DE L'ETUDE DE LA RETINE PAR TOMOGRAPHIE PAR COHERENCE  
OPTIQUE DANS LA COMPREHENSION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES  
TROUBLES DE L'HUMEUR**

**Composition du jury :**

Président : Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Juges : Madame la Professeure Karine ANGIOI-DUPREZ  
Monsieur le Professeur Bernard KABUTH  
Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE

Directeur : Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

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

**Doyen de la Faculté de Médecine :  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne  
Pr Laure JOLY**

**Assesseurs :**

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

**Chargés de mission**

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

*Présidente du Conseil de la Pédagogie* : Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

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

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

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

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

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

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### **2<sup>e</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>e</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### **43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

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

Professeur Antoine VERGER

#### **2<sup>e</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie

CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY -

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### **44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

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

#### **2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### **3<sup>e</sup> sous-section (Biologie cellulaire)**

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### **4<sup>e</sup> sous-section : (Nutrition)**

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

### **45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>e</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

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

Professeur Christian RABAUD

### **46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### **4<sup>e</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### **47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

#### **2<sup>e</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

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

Professeur Guillaume VOGIN

#### **3<sup>e</sup> sous-section : (Immunologie)**

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

#### **4<sup>e</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

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

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

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

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

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

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

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

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

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

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

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

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

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

Professeure Adeline GERMAIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)**

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

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

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

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

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

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

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

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

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

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

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

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

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

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

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

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

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

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : (Immunologie)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Philippe GUERCI

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

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

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

**2° sous-section : (Neurochirurgie)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

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

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

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

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

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

Docteur Fabrice VANHUYSE

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

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Anthony LOPEZ

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

Docteur Cyril PERRENOT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3° sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

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

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

Docteure Eva FEIGERLOVA

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

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

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

### 66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

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

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

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

## **Remerciements**

**À notre Maître et Président de Jury,**

**Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN**

Professeur des Universités Praticien Hospitalier de Psychiatrie

Vous m'avez fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Je vous remercie pour votre confiance et pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

Merci également pour votre accompagnement, vos conseils attentionnés, et votre soutien permanent tout au long de mon cursus universitaire.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de ma vive reconnaissance.

**A notre Maître et Juge,**

**Madame la Professeure Karine ANGIOI-DUPREZ**

Professeure des Universités Praticien Hospitalier d'Ophtalmologie

Votre présence dans ce jury est un honneur.

Merci d'avoir apporté votre précieuse contribution à ce travail, et de faire le lien entre ces deux disciplines, la psychiatrie et l'ophtalmologie, qui me sont si chères.

Merci pour vos conseils avisés, vos encouragements, et la gentillesse dont vous avez fait preuve à mon égard.

Vous trouverez ici l'expression de mon profond respect et de ma sympathie.

**À notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Bernard KABUTH**

Professeur des Universités Praticien Hospitalier de Pédopsychiatrie

Vous m'avez fait l'honneur de participer au jury de ma thèse.

Ma découverte de la pédopsychiatrie dans vos différents services a été instruite par vos riches enseignements, où sont toujours subtilement mêlés humour et une profonde humanité, je tiens à vous en remercier très sincèrement.

Merci également pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre confiance.

Vous trouverez ici l'expression de ma profonde gratitude.

**À notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Vincent LAPREVOTE**

Professeur des Universités Praticien Hospitalier de Psychiatrie

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse.

Je vous remercie pour cette marque de confiance, et pour l'intérêt que vous avez manifesté pour mon travail.

Merci également pour l'écoute bienveillante dont vous avez toujours fait preuve à mon égard, ainsi que pour la richesse et le professionnalisme de votre guidance et de vos enseignements.

Vous trouverez ici l'expression de mon profond respect.

**À notre Maître, Juge et Directeur,**

**Monsieur le Docteur Thomas SCHWITZER**

Merci d'avoir accepté de partager ce long travail, de m'avoir guidée, encouragée, avec beaucoup de patience, et toujours dans la bonne humeur.

Merci pour tes multiples relectures, la pertinence et la justesse de tes remarques, merci de m'avoir tant appris et d'avoir permis cette réalisation.

Je veux te témoigner ma profonde et sincère reconnaissance, mon respect, et ma sympathie.

# Remerciements

*« Parfois on regarde les choses telles qu'elles sont en se demandant pourquoi.*

*Parfois on les regarde telles qu'elles pourraient être en se disant pourquoi pas... » G R*

A **Jean-Luc**, mon éternel amour, merci pour ton dévouement, ta patience, ta générosité. Merci de m'avoir redonné le souffle, de m'accompagner dans mes rêves, d'avoir permis cette vie-là, et de la rendre plus belle chaque jour, *You raise me up...*

A mes filles **Célia** et **Anaëlle**, mes rayons de soleil, vous illuminez chaque instant de mon existence. Vous avoir donné la vie, et vous tenir la main, pour découvrir ce monde que chacun peut contribuer à rendre meilleur, est mon plus beau cadeau.

A mon père **Maurice**, parti trop tôt mais toujours tellement présent en moi, merci de m'avoir transmis, au-delà de la souffrance et jusqu'à ton dernier souffle, ton amour de la vie. Dans les pires moments, tu écrivais « si ça se maintient tout ira bien », cet élan de vie m'accompagne à chaque pas... A ma mère, **Jeanne-Antide**, partie trop vite mais dans mon cœur pour l'éternité, merci de m'avoir appris à accueillir et à aimer l'Autre, tel qu'il est, tes mots résonnent toujours en moi « pas de jugement... », ta bonté et ta bienveillance m'aident à trouver mon chemin. Chers parents, votre étoile brille et me guide encore et toujours.

A ma sœur **Anne**, si différente et si semblable, à mes côtés pour le meilleur et pour pire, merci d'être là, telle que tu es, une si belle personne, pour tes proches et pour tes patients, je t'aime.

A ma formidable famille, mon beau-fils **Benjamin**, mon beau-frère **Daniel**, mon neveu **Sylvain**, ma nièce **Marion**, ma nièce et délicieuse filleule **Justine**, mes cousins et cousines **Marie-Christine**, **Valérie**, **Maryse**, **Marie-Odile**, **Pierrette**, **Isabelle**, **Frédérique**... tous si précieux pour moi, mes **oncles** et **tantes**, tant de peines et de joies partagées, avec toujours tellement d'amour.

A mes beaux-parents, **Alain** et **Jeanine**, quel bonheur de vous avoir connus, merci pour votre accueil, votre tendresse, même loin de ce monde, vous êtes à nos côtés.

A **Milou** et **Milka**, nos compagnons à poils, maîtres en câlinothérapie, merci d'avoir rejoint notre famille et de lui apporter douceur et espièglerie.

A **Me Willy**, partie en fredonnant Debussy, merci de m'avoir emmenée si loin dans les trésors de votre art, d'avoir guidé mes mains sur le clavier, années après années, à la rencontre des ballades de Chopin et des envolées de Liszt, et aussi de m'avoir toujours soutenue, à votre manière...

A mes amis, **Florence, Nadège, Florent, Stéphane, Isabelle** et **Isabelle, Judith, Mehrad** et **Aurélié, Laurence** et **Laurent, Pascale, Bérénice, David, Andreea, Matina, Wahiba...** que je ne peux pas tous citer, merci d'être là, si fidèles, d'être vous, chacun unique et merveilleux, j'ai tant de chance d'avoir croisé vos routes.

A mes chers voisins et amis, de Messein, **Audrey** et **Pascal, Sophie** et **Mickael, Sandra** et **Alan, Elodie** et **Matthias**, et de Damprichard, **Robert** et **Marie, Elisabeth**, comme je suis heureuse de vous savoir près de moi.

A mes anciens collègues d'**Alcon**, plus que des collègues et souvent de vrais amis, merci d'avoir été là dans les moments difficiles, et aussi d'avoir partagé de si joyeuses et exotiques parties de rires !

Merci **Dr Remy**, pour avoir cru en moi, et pour votre soutien indéfectible.

Merci à toutes les équipes côtoyées lors de mes stages d'internat, merci à **l'unité 6, à l'unité D, à Séraphine** et toute l'équipe du **CMP de Saint Nicolas de Port** où j'ai passé une année si riche, merci à tous pour votre soutien et votre gentillesse.

Merci aux **équipes de pédopsychiatrie, de la liaison aux Glacis**, merci mes trois « drôles de dames », puis au **CMP de Neuves Maisons**, quelle belle découverte dans mon parcours, j'ai tant appris grâce à vous, sur mon métier et aussi sur moi.

Merci à tous les **internes** qui ont intégré « maman » avec sympathie et simplicité...

Merci à tous les **patients**, pour tout ce que nous avons échangé, construit ou déconstruit, vous m'avez, vous aussi, tellement donné...

Merci à tous ceux qui ont été bienveillants envers moi, et aussi à ceux qui l'ont été beaucoup moins, c'est également grâce à vous que j'ai pu trouver du sens et me trouver.

Et puis comme je le dis souvent aux patients, il est important aussi de se remercier soi-même... parce que prendre soin de soi et être bienveillant envers soi-même, c'est déjà prendre soin de l'autre et être bienveillant envers lui, je l'ai appris grâce à vous tous.

*« Prendre soin des autres, partager leurs problèmes, faire preuve de compassion, tel est le fondement d'une vie heureuse pour soi-même, pour sa famille et pour l'humanité tout entière »*

*Pensées et méditations du dalaï-lama*

## SERMENT

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

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	17
Les troubles de l’humeur : Evolution des classifications et des connaissances.....	17
Les difficultés nosographiques, reflet du questionnement physiopathologique .....	17
Les hypothèses étiopathogéniques.....	18
Les biomarqueurs dans les troubles de l’humeur .....	24
La rétine comme site d’exploration du système nerveux central.....	27
Les fondements .....	27
Les avancées.....	31
Etude de la structure rétinienne par OCT .....	32
Structure de la rétine.....	32
La tomographie par cohérence optique (OCT) .....	34
L’OCT, nouveau biomarqueur dans les maladies psychiatriques .....	36
<b>REVUE DE LA LITTÉRATURE</b> .....	38
<b>DISCUSSION</b> .....	81
Synthèse des résultats.....	81
Limites.....	83
Perspectives.....	86
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	89

# INTRODUCTION

---

## Les troubles de l'humeur : Evolution des classifications et des connaissances

### Les difficultés nosographiques, reflet du questionnement physiopathologique

Les troubles de l'humeur constituent un ensemble d'affections psychiatriques à large spectre clinique, historiquement regroupées indistinctement dans le vaste registre des « troubles mentaux ». Les fluctuations thymiques sont décrites depuis plus de 3000 ans, attribuables à diverses origines qui sont restées longtemps fantaisistes, et souvent stigmatisantes. Jusqu'à la fin du XIXème siècle, les altérations de l'humeur sont considérées comme symptomatiques d'un esprit dérangé, et c'est donc la perturbation du fonctionnement cognitif qui serait responsable de la dérégulation affective et émotionnelle. C'est à partir de 1883, avec Emil Kraepelin, psychiatre allemand, que la nosographie propose de séparer différentes entités. La première édition de son *Traité* date de 1883, la dernière de 1915. La classification distingue alors les troubles de la pensée -marqués par le délire- sous le terme de « démence précoce », qui deviendra plus tard la schizophrénie, et les troubles affectifs nommés « folie maniaco-dépressive » ou psychose maniaco-dépressive en France. A partir de 1966, Angst et d'autres auteurs identifient le trouble bipolaire (manies isolées et alternance manies-mélancolies), le distinguant de la dépression unipolaire (Angst, 1966). Le trouble bipolaire est rapidement subdivisé en différentes entités. Des auteurs néo-kraepelinien ont plaidé à la fin du XXème siècle pour le regroupement des troubles bipolaires et des troubles dépressifs très récurrents. La quatrième version du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM 4, 1994) réunit les troubles dépressifs et bipolaires dans le chapitre commun des troubles de l'humeur. Depuis le DSM 5 (2013), les troubles bipolaires sont de nouveau distingués dans une catégorie séparée des troubles dépressifs. Ces divergences à réunir ou à scinder ces deux pathologies reflètent bien leur complexité et les limites de notre compréhension de leur physiopathologie.

Si dans la tradition kraepelinienne, certains regroupent les pathologies des affects ou de l'humeur, les distinguant des psychoses, dans un modèle dichotomique, d'autres ont proposé inversement la notion d'un continuum qui comprendrait un spectre s'étendant de la schizophrénie aux troubles de l'humeur en passant par les troubles schizoaffectifs (Taylor,

1992). Un modèle neurodéveloppemental de nature dimensionnelle a été récemment proposé pour les maladies psychiatriques (Bhat et al., 2012; Peralta and Cuesta, 2007). Le DSM5 maintient néanmoins des catégories distinctes pour ces affections, puisque malgré des arguments en faveur d'une origine partagée, notamment des anomalies cérébrales ou des particularités génétiques communes, il n'y a actuellement pas de preuve biologique suffisante pour réviser la nosographie psychiatrique (Cosgrove and Suppes, 2013). Blacker and Tsuang, ont également noté, dans une revue de la littérature, les failles des classifications catégorielles en se référant aux chevauchements symptomatologiques et aux limites diagnostiques entre le trouble bipolaire et (1) le trouble unipolaire- l'épisode dépressif caractérisé récurrent pouvant se compliquer d'un épisode maniaque- (2) le trouble schizoaffectif – en cas de symptomatologie psychotique - et (3) le trouble de la personnalité borderline (Blacker and Tsuang, 1992). Le diagnostic est en effet exclusivement clinique et il n'y actuellement pas de moyen fiable et objectif permettant d'affirmer l'appartenance à une catégorie, et donc de répondre sans équivoque à la question du diagnostic différentiel. Ces débats perdurent donc, et la controverse est entretenue par des arguments cliniques, biologiques, neuroscientifiques, pharmacologiques... Elle justifie la poursuite des investigations, rendue nécessaire par ailleurs par la fréquence et la gravité de ces affections, ainsi que par les limites des traitements actuellement disponibles.

### Les hypothèses étiopathogéniques

Dans le cas de la dépression, plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été formulées. Les premières molécules ont été développées sur les bases de la théorie, longtemps prédominante, qui postulait qu'une déplétion en neurotransmetteurs monoaminergiques était à l'origine du trouble. Néanmoins, différentes études ayant évalué l'effet de la privation de monoamine suggèrent que d'autres mécanismes interviennent (Delgado, 2000). L'efficacité partielle et inconstante des antidépresseurs ciblant les récepteurs des monoamines incite également à s'intéresser à d'autres acteurs.

Le système monoaminergique pourrait aussi dans certaines situations avoir davantage un rôle de modulateur. Les symptômes de la dépression ne seraient alors pas directement liés au déficit en monoamine mais plutôt à l'influence de ce système sur d'autres mécanismes

neurobiologiques, ou son association avec ceux-ci, impliquant d'autres neurotransmetteurs, neuropeptides ou voies de signalisation intracellulaire.

Parmi les autres pistes explorées, l'une d'elle a émergé grâce aux progrès de la neuroimagerie. Des altérations fonctionnelles et structurelles de certaines zones cérébrales impliquées dans l'humeur et l'émotion ont été ainsi mises en évidence. Elles sont connectées entre elles via des circuits neuronaux dont le rôle a été montré dans l'épisode dépressif caractérisé, en particulier le circuit LCSPT (limbic-cortical-striatal-pallidum-thalamic) (Hamon and Blier, 2013). Des pertes de matière grise dans plusieurs zones cérébrales impliquées dans les processus émotionnels comme le cortex frontal, préfrontal orbitofrontal, le cortex cingulaire, l'hippocampe et le striatum ont également été observées chez des patients atteints de dépression. Certains paramètres cliniques sont impliqués, comme la durée de la maladie, dont l'association avec le volume de l'hippocampe et du cortex préfrontal orbitofrontal et subgenuel a été montrée (Arnone et al., 2012). Ces changements de structure cérébrale, retrouvés dans de nombreux travaux, seraient le reflet de mécanismes de neurodégénérescence dans cette pathologie.

Parmi les facteurs incriminés, l'implication de phénomènes inflammatoires, dont témoigne en particulier le taux de marqueurs inflammatoires circulants, est à présent admise (Brown et al., 2018). Dowlati et al., dans une méta-analyse, rapportent une concentration sanguine de cytokines pro inflammatoires TNF- $\alpha$  and IL-6 significativement plus élevée chez les sujets dépressifs comparés aux témoins (Dowlati et al., 2010). Dans une méta-analyse cumulative, Rita Haapakoski et al. ont confirmé des niveaux moyens plus élevés d'IL-6 et de PCR chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé (Haapakoski et al., 2015). Les cytokines pourraient passer de la périphérie au système nerveux central (SNC) par différents mécanismes et/ou être produites directement dans le cerveau. Elles interagiraient ensuite avec la plupart des mécanismes physiopathologiques connus pour leur implication dans la dépression comme (1) le métabolisme des neurotransmetteurs, dont la sérotonine – par déplétion du tryptophane-, la noradrénaline, la dopamine et le glutamate, (2) la fonction neuroendocrine, en particulier par l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ou (3) la plasticité neuronale. En effet, l'activation prolongée des cytokines pourrait produire une succession de dysfonctionnements supposés impliqués dans la dépression incluant une diminution du soutien neurotrophique, de la neurogénèse, une augmentation de l'activation glutamatergique, du stress oxydatif, une apoptose cellulaire

(concernant en particulier les astrocytes et oligodendrocytes), et une perturbation des interactions entre les neurones et la glie (Miller et al., 2009). Cui et al. se sont intéressés dans une revue de la littérature aux relations entre l'inflammation et le glutamate. Ils ont observé que les malades atteints de dépression résistante ont un taux de marqueurs inflammatoires élevés dans le SNC et le sang périphérique, et que chez ces patients, on observe un effet thérapeutique rapide de la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate. L'inflammation influencerait la libération, la transmission et le métabolisme du glutamate, aboutissant à une accumulation de glutamate extracellulaire dans le SNC, qui va se lier aux récepteurs NMDA extrasynaptiques. Il en résulte un blocage de la voie de signalisation mTOR dont un des produits finaux est le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Ceci conduit à la diminution de la neurogénèse et de la plasticité synaptique, susceptible de causer une dépression (Cui et al., 2019). D'autres travaux suggèrent l'efficacité de traitements ciblant cette composante inflammatoire, comme (1) les AINS en association avec un antidépresseur, (celocoxib), (2) certains compléments alimentaires aux propriétés antiinflammatoires (L-méthylfolate, curcuma, EPA), des anti-cytokines comme l'anti TNF- $\alpha$ , anti-IL6 ou anti-IL7 ou encore un antibiotique aux propriétés antiinflammatoires (minocycline) (Jha, 2019).

La neurodégénérescence et la neuroinflammation sont donc des acteurs centraux dans la physiopathologie de la dépression. La neuroprogression pourrait impliquer une neurodégénérescence tardive, une altération de la neurogénèse et de la plasticité neuronale. L'inflammation et le stress oxydatif en seraient les principaux contributeurs (Bakunina et al., 2015; Hurley and Tizabi, 2013).

Ceci est admis également dans le trouble bipolaire (TBP). Les hypothèses biochimiques ont, comme dans la dépression, été largement explorées, avec comme potentiels facteurs impliqués certains neurotransmetteurs, hormones et neuropeptides. Il a été en particulier proposé que la manie serait due à un excès de catécholamines, la dépression à un déficit, ou encore qu'un fonctionnement déficient de la sérotonine serait impliqué dans la manie et la dépression via son rôle modulateur vis-à-vis des autres neurotransmetteurs, en particulier la noradrénaline et la dopamine (Hilty et al., 2006). Un dysfonctionnement du système glutamatergique a aussi été suggéré (Yüksel and Öngür, 2010) sur la base d'observations de

taux élevés dans le liquide céphalorachidien des patients malades, d'études post-mortem et de neuroimagerie.

De nombreux travaux en neuroimagerie ont mis en évidence des altérations de la structure cérébrale dans le trouble bipolaire, suggérant ainsi des mécanismes de mort neuronale et de neurodégénérescence. Ils ont révélé des pertes de matière cérébrale, en particulier dans l'hippocampe, le gyrus fusiforme, le cervelet, et le lobe temporal, majorées en cas de répétition des épisodes thymiques (Moorhead et al., 2007). Une corrélation a été observée entre la diminution de la matière grise totale et la durée de la maladie (Frey et al., 2008). Tout comme dans le trouble dépressif, la neurodégénérescence, l'altération de la neurogénèse et de la neuroplasticité participent à la neuroprogression. Ces phénomènes seraient induits par des modifications des taux de cytokines inflammatoires, de corticostéroïdes et de neurotrophines, de la production d'énergie par les mitochondries et du stress oxydatif (Vieta et al., 2018).

Les arguments en faveur d'une participation inflammatoire dans ce trouble sont en effet également nombreux. Une revue de la littérature en 2018 a pointé les bases étiopathogéniques communes entre le trouble bipolaire et la maladie d'Alzheimer. Les auteurs ont formulé leur hypothèse à partir de la constatation de plus en plus évidente d'une comorbidité entre ces deux affections. Ils ont aussi noté que de nombreux symptômes psychiatriques peuvent se développer avant ou après une maladie neurodégénérative. Ils ont décrit les mécanismes physiopathologiques et les dysfonctionnements moléculaires sous-jacents communs à ces deux pathologies, dont l'altération de la neurogénèse et la neurotoxicité. La mort cellulaire serait liée à un environnement inflammatoire, à l'activation de la microglie, au stress oxydatif, et à l'excitotoxicité en raison d'une libération excessive de glutamate (Corrêa-Velloso et al., 2018). Le rôle de phénomènes inflammatoires, et du système immunitaire inné, est de plus en plus suggéré dans le trouble bipolaire, avec de potentielles applications thérapeutiques (Rosenblat and McIntyre, 2016). Dans une revue de la littérature, Rosenblat et al., ont observé l'intérêt de thérapies adjuvantes ciblant les phénomènes inflammatoires (AINS, oméga 3, N-acétylcystéine, Pioglitazone) (Rosenblat et al., 2016). Une étude récente a montré que la coadministration de N-acétyl cystéine et d'aspirine sur une période de 16 semaines était associée à une réduction de la symptomatologie dépressive lors d'une dépression bipolaire (Bauer et al., 2018).

Les processus qui contribuent à la neuroprogression s'ajoutent à de probables facteurs constitutionnels et/ou neurodéveloppementaux, dont l'impact semble particulièrement marqué dans le trouble bipolaire (O'Shea and McInnis, 2016; Vieta et al., 2018). Des anomalies de la substance grise corticale et subcorticale ont été retrouvées chez des patients à haut risque avant le premier épisode (Nery et al., 2013), dont la variabilité pourrait refléter l'hétérogénéité phénotypique. Une diminution du volume de substance blanche dans plusieurs zones cérébrales chez des apparentés asymptomatiques de patients atteints d'un trouble bipolaire a aussi été observée (Nery et al., 2017). Des anomalies de la substance blanche en région préfrontale, correspondant à une désorganisation axonale, sont présentes chez des adolescents dès le premier épisode maniaque (Adler et al., 2006). Gao et al. ont également observé des lésions structurelles chez des patients pédiatriques en phase maniaque. Ils ont trouvé une diminution du volume de substance grise de l'hippocampe gauche, celui-ci étant négativement associé à la sévérité de l'épisode maniaque évaluée par la YMRS (Young Mania Rating Scale). Ils ont également observé une atteinte de la substance blanche, objectivée par une baisse de l'anisotropie fractionnelle dans le cortex cingulaire antérieur droit. Ces anomalies de l'anisotropie fractionnelle peuvent s'expliquer par une perte axonale ou par une altération des oligodendrocytes producteurs de myéline (Gao et al., 2013). Dans une méta-analyse en 2009 portant sur des patients atteints d'un premier épisode, Vita et al. ont trouvé que les volumes intracrâniens et de substance blanche totale étaient significativement réduits (Vita et al., 2009). Toutes ces études confirment les données issues de travaux antérieurs, qui ont conclu à une atteinte structurale précoce, prédominante au niveau du système limbique antérieur.

L'ensemble de ces résultats pourrait être en faveur d'une anomalie neurodéveloppementale touchant la substance grise et la substance blanche dans cette maladie, à laquelle s'ajoute un effet progressif lié à l'évolution de la maladie, en particulier l'impact des épisodes thymiques. Cette progression avec atteinte neurodégénérative de causes multiples, conduirait à une perte de neurones et de leurs axones amplifiant les lésions précoces de la substance grise et de la substance blanche. Le cumul de facteurs de prédisposition, génétiques et/ou neurodéveloppementaux, et d'un processus neurodégénératif aggravant lié à l'évolution de la maladie, est donc probable dans cette pathologie (Buoli et al., 2017).

Bien que ces hypothèses permettent de progresser dans la compréhension de la physiopathologie des troubles de l'humeur, celle-ci n'est toujours pas parfaitement élucidée. Il existe vraisemblablement des mécanismes communs, dont la neurodégénérescence et la neuroinflammation. Leur contribution pourrait varier en fonction des types et sous types pathologiques, et ils pourraient coexister avec des mécanismes plus spécifiques à chaque trouble. Plusieurs études comparant des patients atteints de trouble dépressif et des patients atteints de trouble bipolaire sont en faveur de cette hypothèse. Une méta-analyse de 2017, portant sur des explorations cérébrales par neuroimagerie morphométrique, a conclu que les altérations de la matière grise présentent certains patterns similaires et d'autres différents dans le trouble dépressif et dans le trouble bipolaire. Les auteurs font l'hypothèse que ceci pourrait témoigner de la présence de processus physiopathologiques communs à ces pathologies et de possibles mécanismes distincts propres à chaque trouble. Ils suggèrent que la neurodégénérescence est l'une des causes de cette perte de matière cérébrale (Wise et al., 2017). Il a été observé une perte de volume cérébral total dans le trouble bipolaire (Frey et al., 2008). En revanche, le volume cérébral global paraît préservé dans la dépression, les altérations seraient localisées plutôt que diffuses (Arnone et al., 2012). Ceci conforte l'hypothèse selon laquelle, dans le trouble bipolaire, les phénomènes à l'origine de la perte de matière cérébrale pourraient agir plus sévèrement et/ou être associés à d'autres mécanismes neurotoxiques, et/ou encore s'ajouter à une atteinte préexistante.

Ces hypothèses nécessitent d'être confirmées et précisées. Il existe différentes approches pour explorer les mécanismes impliqués au niveau du système nerveux central et progresser dans la compréhension de ces pathologies. Il est nécessaire de poursuivre ces recherches, à l'aide des nouveaux moyens disponibles, non seulement pour améliorer notre connaissance mais aussi pour aider au diagnostic, au traitement et au suivi de ces maladies.

## Les biomarqueurs dans les troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur sont des pathologies de présentation hétérogène, dont le diagnostic, parfois délicat, repose sur la symptomatologie clinique et les critères du DSM. Ces pathologies sont sévères, invalidantes, ont des conséquences parfois lourdes sur le fonctionnement de l'individu, et peuvent être à l'origine d'isolement. Le choix des traitements et le suivi de leur efficacité repose également sur des données subjectives. Il n'existe en effet actuellement aucun paramètre objectif, facilement mesurable et fiable permettant de dépister, de diagnostiquer sans ambiguïté, d'évaluer ou de suivre ces maladies. Les recherches sont néanmoins actives depuis des décennies, afin de trouver de tels biomarqueurs. Différentes pistes – marqueurs biologiques, neuroimagerie-, ont été ou sont toujours explorées.

Dans la dépression, des marqueurs inflammatoires ont été explorés, comme la CRP, l'IL-6, le TNF- $\alpha$ , ou d'autres protéines comme la protéine gliale S 100 (Kalia and Costa E Silva, 2015; Yang et al., 2008). Un test sanguin, basé sur le dosage de 9 protéines- facteurs neurotrophiques, métaboliques, inflammatoires et associés à l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien -, fournit le *MDD score*, qui pourrait aider à la confirmation diagnostique de l'épisode dépressif caractérisé (Bilello et al., 2015). Des marqueurs associés au dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, à la fonction et à l'autoimmunité thyroïdiennes, ou encore au stress oxydatif sont également explorés (Young et al., 2016). L'hypothèse d'une altération de la neurogénèse, en particulier concernant les régions impliquées dans l'humeur et la mémoire, a conduit à s'intéresser aux facteurs trophiques. Une importante réduction de l'ARNm et des taux de protéines de ces facteurs dans l'hippocampe, le cortex préfrontal et l'amygdale en post mortem a été retrouvée. Des taux sanguins abaissés de BDNF ont été mesurés chez des patients dépressifs, ils étaient corrigés après traitement antidépresseur. Le BDNF pourrait donc être un marqueur diagnostique et pronostique de la réponse au traitement. D'autres neurotrophines comme l'IGF1 (Insulin-like Growth Factor), le GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophin Factor), le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sont aussi étudiés dans cette perspective (Sharma et al., 2016). Des marqueurs génétiques, des altérations de la méthylation de l'ADN, sont d'autres candidats biologiques proposés comme marqueurs dans la dépression (Olbrich and Arns, 2013; Young et al., 2016).

Des paramètres structurels et fonctionnels issus de l'électrophysiologie, la neuroimagerie, incluant IRM et IRM fonctionnelle (IRMf), la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), la Tomographie par émission de positrons (TEP) et la Tomographie par émission monophotonique (TEMP), sont d'autres pistes étudiées. Parmi tous ces travaux, ceux de Hellewell et al. ont identifié des modèles reproductibles de pertes de substance grise dans plusieurs régions clés, représentant une organisation primaire des anomalies structurelles dans la dépression. Ils les ont proposé comme possible biomarqueurs dans cette pathologie (Hellewell et al., 2019). Ces techniques peuvent approcher directement les processus biologiques et biochimiques dans le cerveau. Elles sont donc prometteuses, mais restent pour la plupart coûteuses et peu accessibles en pratique clinique (Jentsch et al., 2015).

En ce qui concerne le trouble bipolaire, différents marqueurs ont été également proposés. Les indicateurs biologiques ont été explorés initialement, et font toujours l'objet de travaux, coexistant avec ceux plus récents issus de la neuroimagerie. Parmi les marqueurs périphériques, les premières recherches ont ciblé les neurotransmetteurs monoaminergiques et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. L'intérêt porte aujourd'hui davantage sur des molécules en lien avec les hypothèses physiopathologiques les plus récentes comme (1) les processus cellulaires associés à la neurogénèse et la plasticité synaptique, impliquant les neurotrophines, (2) le rôle des processus inflammatoires avec les cytokines ou encore (3) le stress oxydatif et la fonction mitochondriale (Sagar and Pattanayak, 2017). Un index de toxicité basé sur ces trois dimensions a été proposé pour évaluer l'activité de la maladie bipolaire (Kapczinski et al., 2011). Parmi tous ces candidats, le BDNF semble fournir les résultats les plus reproductibles. Plusieurs méta-analyses confirment que chez les patients atteints de trouble bipolaire, le BDNF est diminué et les marqueurs pro-inflammatoires augmentés, surtout lors des épisodes aigus. Le BDNF a été proposé comme marqueur de la phase aiguë, mais aussi de progression et de réponse aux traitements (Fernandes et al., 2015; Goldstein and Young, 2013). Des marqueurs génétiques, ainsi que des endophénotypes comme potentiels indicateurs d'état mental à risque sont aussi recherchés (Sagar and Pattanayak, 2017).

Dans le domaine de la neuroimagerie, des analyses morphométriques ont en particulier montré un putamen plus large lors du premier épisode mais non évolutif (possible facteur de vulnérabilité), un élargissement du troisième ventricule et du ventricule latéral, d'autant plus net que la maladie progresse, ou un déclin progressif de la substance grise de l'hippocampe, du cervelet, du cortex préfrontal (possibles marqueurs de progression) (Roda et al., 2014). Dans une revue en 2016, Hozer F et al. ont confirmé des changements structuraux progressifs en neuroimagerie en faveur de la neurodégénérescence, mais l'impossibilité actuellement de différencier les sous types de trouble bipolaire (Hozer and Houenou, 2016). La localisation d'hyperintensités de la substance blanche dans l'hémisphère cérébral droit pourrait être un marqueur de vulnérabilité dans les fratries de patients atteints de TBP (Gulseren et al., 2006). Les mêmes auteurs ont constaté que le nombre total de ces hyperintensités chez les patients augmente avec le nombre d'épisodes maniaques, renseignant ainsi sur l'évolution. Chez les apparentés de patients avec un TBP, de 8 à 17 ans, et en bonne santé, des particularités de la matière grise ont été retrouvées (Ladouceur et al., 2008). Des anomalies électrophysiologiques retrouvées chez des apparentés de patients avec un trouble bipolaire ont également été proposées comme marqueurs de risque (Hébert et al., 2010). D'autres pistes provenant d'études en neuroimagerie fonctionnelle ont retrouvé une activité augmentée de l'amygdale et du système sous cortical impliqué dans le traitement des émotions, ainsi qu'une activité diminuée du cortex préfrontal, dorsolatéral et ventral de façon prédominante, impliqués dans les fonctions cognitives (Phillips and Vieta, 2007).

Des marqueurs qui permettraient de distinguer la dépression unipolaire du trouble bipolaire ont aussi été recherchés. Les changements d'activité en neuroimagerie fonctionnelle dans les aires cérébrales impliquées dans les émotions seraient constatés aux stimuli négatifs et non positifs dans la dépression unipolaire, la distinguant ainsi de la dépression bipolaire. De plus, les patterns d'activité retrouvés dans les deux maladies seraient limités à l'épisode thymique dans la dépression unipolaire, alors que communs aux phases dépressive, maniaque et euthymique dans le TBP (Phillips and Vieta, 2007). D'autres études ultérieures ont aussi suggéré que l'imagerie fonctionnelle pourrait aider à différencier les différents types de dépression (Almeida et al., 2010). Des spécificités en IRMf, ainsi que des particularités de la substance blanche - hyperintensités, anomalies étendues de la

connectivité- pourraient aussi distinguer la dépression unipolaire du trouble bipolaire (Jentsch et al., 2015). Des examens par IRM morphométrique ont révélé des anomalies microstructurales dans le corps calleux chez les patients atteints de trouble bipolaire au cours de l'épisode dépressif ou en phase euthymique, les distinguant des patients atteints d'une dépression unipolaire (Matsuoka et al., 2017).

Des recherches ont également porté sur des paramètres biologiques. Parmi les différentes propositions, il a été suggéré que le pool du glutamate serait différemment altéré dans le trouble bipolaire et dans la dépression. (Yüksel and Öngür, 2010).

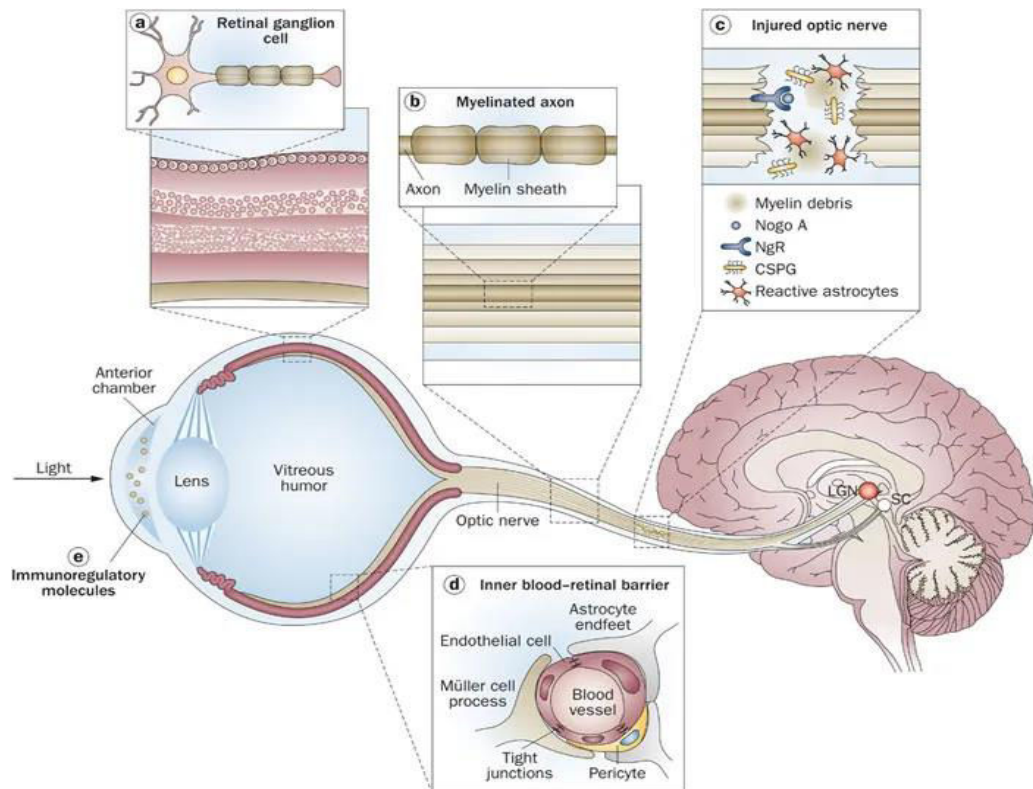
Les biomarqueurs proposés sont fréquemment les mêmes dans les deux troubles, ce qui rejoint l'hypothèse d'une base physiopathologique commune. Aucun de ces biomarqueurs n'est assez sensible et spécifique pour être utilisé en pratique clinique, mais ces pathologies sont complexes, plurifactorielles, hétérogènes, ce qui rend la recherche de biomarqueur particulièrement délicate. Il est nécessaire de poursuivre les explorations et de définir des indicateurs capables d'assister le clinicien pour le diagnostic, le diagnostic différentiel et le suivi de ces pathologies. Il est probable qu'une combinaison de plusieurs biomarqueurs sera nécessaire pour répondre à ces attentes. De nouveaux paramètres ont été proposés récemment. Ils sont issus de travaux qui se sont intéressés à la rétine pour explorer le système nerveux central. Cette approche offre de nouvelles perspectives et est particulièrement prometteuse. Ces nouveaux biomarqueurs rétiniens pourraient à l'avenir faire partie du panel d'indicateurs utilisables en clinique.

## **La rétine comme site d'exploration du système nerveux central**

### **Les fondements**

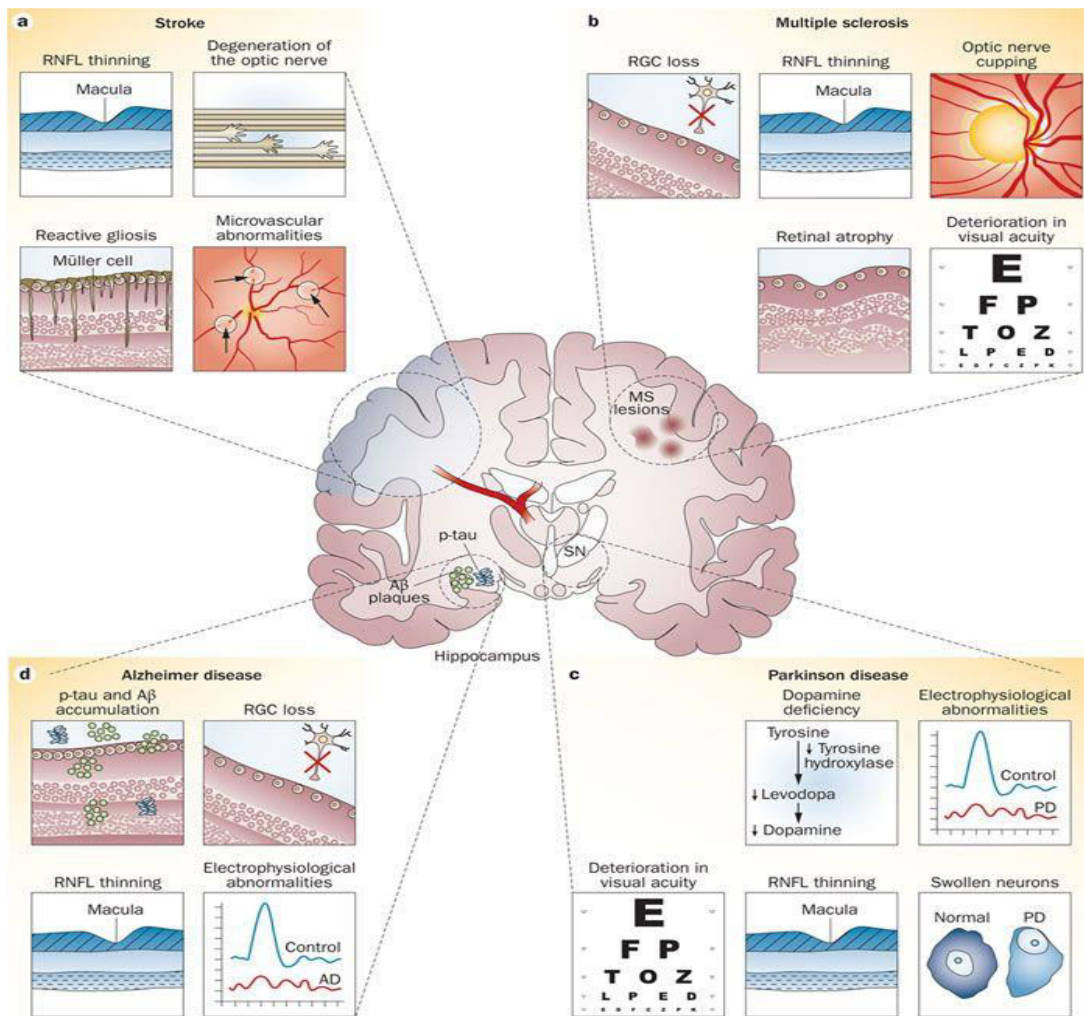
La rétine, fine membrane de tissu neurosensoriel tapissant la surface interne du globe oculaire, est un site d'investigation du système nerveux central facilement accessible. La rétine est en effet une extension anatomique et développementale du système nerveux central. L'origine embryologique est commune. La rétine est connectée au cerveau occipital par les axones des cellules ganglionnaires qui forment le nerf optique, traversent le chiasma optique puis, via les corps géniculés latéraux, atteignent le cortex visuel primaire (Fig 1).

Elle est organisée sous forme de couches cellulaires de neurones spécialisés et interconnectés par des synapses. Les neurones rétiniens et cérébraux présentent des caractéristiques semblables d'un point de vue fonctionnel et anatomique. De nombreuses pathologies du système nerveux central présentent de plus des manifestations rétiniennes corrélées avec les mécanismes cérébraux et susceptibles de contribuer au diagnostic (London et al., 2013) (Fig 2). La rétine est dotée d'un système de neurotransmission qui fait intervenir de nombreux neurotransmetteurs, dont la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline (Gastinger et al., 2006; Hadjiconstantinou and Neff, 1984; Reis et al., 2007). Or, ces neurotransmetteurs sont précisément ceux qui sont impliqués dans les troubles mentaux. Des études ont montré que la fonction rétinienne est sensible à l'administration de psychotropes comme les antipsychotiques antidopaminergiques (Bartel et al., 1990; Schneider and Zrenner, 1991), ou encore les antidépresseurs monoaminergiques (Fornaro et al., 2011). Enfin, la fonction rétinienne n'est pas affectée par les modifications des fonctions cognitives de haut niveau (mémoire, attention, exécution de tâches), qui sont fréquentes dans les pathologies mentales et susceptibles d'altérer les résultats de l'étude directe du fonctionnement cérébral. Pour toutes ces raisons, la rétine est donc proposée comme moyen d'étude privilégié du système nerveux central depuis quelques années (London et al., 2013), en neurologie (Cheung et al., 2015; Frohman et al., 2008; Lambe et al., 2018; Liao et al., 2018; Tak et al., 2018), puis en psychiatrie, ainsi que pour les troubles addictifs (Laprevote et al., 2015; Lavoie et al., 2014a, 2014b; Schönfeldt-Lecuona et al., 2016a, 2019; Schwitzer et al., 2015, 2016).



**Fig 1. L'œil est une extension du système nerveux central (London et al., 2013).**

- a. Les couches rétinienne sont composées de plusieurs types de neurones de morphologie commune à celle d'autres neurones du SNC.
- b. Les axones de ces cellules sont myélinisés par des oligodendrocytes postérieurs au globe et forment le nerf optique qui s'étend jusqu'aux corps géniculés latéraux.
- c. Les lésions du nerf optique produisent, de la même manière que pour les autres neurones du SNC, un environnement délétère à la survie des neurones intègres et à la régénération des neurones lésés.
- d. Comme le SNC, l'œil a une relation unique avec le système immunitaire grâce à :  
une barrière spécialisée, la barrière hémato-rétinienne (équivalent à la barrière hémato-encéphalique) et
- e. la présence constitutive de molécules immunomodulatrices.



**Fig 2. La plupart des pathologies du système nerveux central présentent des manifestations oculaires qui sont le reflet de l'état cérébral et précèdent souvent le diagnostic (London et al., 2013).**

- Dans l'accident vasculaire cérébral, les changements oculaires comprennent l'amincissement de la RNFL, s'accompagnant d'une dégénérescence du nerf optique et de gliose réactive des cellules de Müller. Les anomalies de la microvascularisation rétinienne reflètent la pathologie cérébrovasculaire et peuvent aider à l'évaluation du risque d'accident vasculaire cérébral.
  - Dans les yeux de patients atteints de sclérose en plaques, il y a une perte de cellules ganglionnaires, dont le témoin est l'amincissement de la RNFL maculaire et l'excavation papillaire, et également une atrophie rétinienne et une détérioration de l'acuité visuelle.
  - Dans la maladie de Parkinson, le déficit de dopamine au niveau du cerveau est également présent dans la rétine, contribuant possiblement aux altérations de la fonction visuelle (évaluées par électrophysiologie) et à la diminution de l'acuité visuelle. Les altérations structurelles rétinienne incluent un amincissement de la RNFL et un gonflement des neurones.
  - Dans la maladie d'Alzheimer, il y a une accumulation anormale dans la rétine de protéines A $\beta$  and p-tau, rappelant le phénotype de la maladie dans le cerveau. Une perte de cellules ganglionnaires et un amincissement de la RNFL sont aussi observés, ainsi que des anomalies des tests électrophysiologiques.
- Ces observations suggèrent que l'œil est un organe qui peut aider à la recherche et au diagnostic de différentes maladies neurodégénératives.

## Les avancées

Dans le cas des maladies mentales, la rétine a déjà permis, grâce à l'électrophysiologie, d'améliorer la connaissance des aspects fonctionnels, en particulier la neurotransmission. Cette technique permet de mesurer et d'évaluer le fonctionnement de différentes cellules rétiniennes. Lavoie et al., dans une revue en 2014, ont rapporté les anomalies retrouvées à l'électrorétinogramme (ERG) chez des patients atteints de troubles psychiatriques comme le trouble affectif saisonnier, la schizophrénie, le trouble du spectre autistique et les addictions. Ils ont suggéré que ces altérations de la fonction rétinienne pourraient être des indicateurs intéressants dans les maladies psychiatriques (Lavoie et al., 2014b). Dans une étude sur des souris la même année, ils ont observé que les réponses à l'ERG pouvaient être altérées par des perturbations de la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique centrale (Lavoie et al., 2014a). Ils en ont conclu que les anomalies constatées à l'ERG dans les maladies psychiatriques pourraient jouer le rôle de biomarqueurs du dysfonctionnement monoaminergique.

Schwitzer et al. explorent ces pistes depuis plusieurs années. Ils ont en particulier observé, à partir des travaux de la littérature, que la fonction rétinienne étudiée par électrophysiologie est altérée dans le trouble dépressif. Les paramètres d'étude étaient le fERG (flash electroretinogram), le PERG (pattern electroretinogram), et l'EOG (electrooculogram) (Schwitzer et al., 2015). Le fERG mesure la réponse à une stimulation lumineuse des photorécepteurs, des cellules bipolaires de type ON et des cellules de Müller. Ce paramètre pourrait permettre de suivre la réponse au traitement des patients atteints de dépression, et de distinguer les répondeurs des non répondeurs. Il serait aussi possible d'explorer les anomalies biologiques sous tendant les tableaux cliniques, en particulier concernant la neurotransmission. L'onde b est en effet altérée de façon différente chez les répondeurs et les non répondeurs, ce qui suggère que le complexe constitué des cellules bipolaires et des cellules de Müller est sensible aux changements dans la neurotransmission induite par la prise du traitement. Il a été constaté que l'onde b, avant tout traitement, était plus ample chez les répondeurs à la Duloxétine, antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ce paramètre de l'ERG pourrait donc présenter physiologiquement chez certains patients un aspect prédictif de la réponse au traitement par Duloxétine (Fornaro et al., 2011). Comme les mesures électrophysiologiques paraissent

sensibles aux voies de signalisation des neurotransmetteurs centraux (Lavoie et al., 2014a), ces observations suggèrent la possibilité d'explorer le fERG comme technique potentielle pour prédire et suivre la réponse pharmacologique dans l'épisode dépressif caractérisé (Schwitzer et al., 2015).

Le pERG explore la fonction maculaire centrale et la réponse des cellules ganglionnaires rétiniennes à une stimulation par damier noir et blanc. Des différences sont retrouvées entre les patients et les témoins, notamment le gain de contraste rétinien est diminué chez les patients. De plus, les mesures se normalisent sous traitement. Certains travaux suggèrent également que ce paramètre pourrait prédire le stade de la maladie. Il pourrait être un indicateur de suivi et aider à l'ajustement du traitement en fonction de la sévérité de la maladie (Schwitzer et al., 2015). Enfin, certains paramètres de l'EOG diffèrent entre les patients et les témoins (Fountoulakis et al., 2005; Seggie et al., 1991). Ils pourraient donc constituer une aide diagnostique, bien que d'autres explorations soient nécessaires pour reproduire et confirmer ces résultats.

Ces travaux confirment l'apport potentiel de la rétine comme site d'étude du SNC dans le cadre des maladies psychiatriques, en ce qui concerne les aspects fonctionnels, ici la neurotransmission. Elle pourrait permettre de progresser dans la connaissance physiopathologique, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires sous tendant ces particularités des paramètres électrophysiologiques.

Une autre approche consiste à s'intéresser aux aspects structurels de la rétine, elle pourrait être aussi informative et fournir une aide précieuse et complémentaire aux précédents travaux de recherche. Une des techniques d'imagerie privilégiées de la rétine est la tomographie par cohérence optique. De réalisation simple et rapide, elle permet une visualisation précise et segmentée de la structure rétinienne.

## Etude de la structure rétinienne par OCT

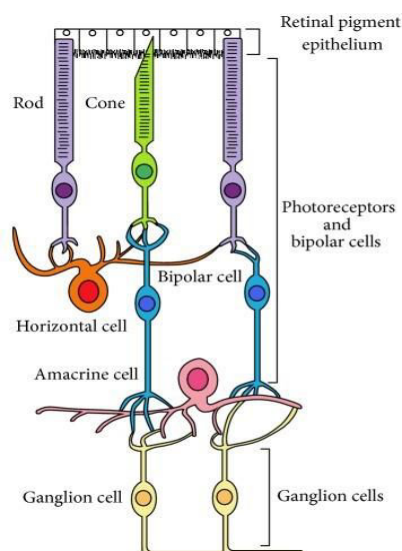
### *Structure de la rétine*

Successivement, la rétine est composée de :

- La membrane limitante interne au contact du vitré
- La couche des fibres optiques (RNFL), axones des cellules ganglionnaires
- La couche des cellules ganglionnaires (GCL), comprenant les corps cellulaires des cellules ganglionnaires (deuxième neurone)

- La couche plexiforme interne, (IPL) lieu des synapses entre cellules ganglionnaires (deuxième neurone), cellules bipolaires (premier neurone), et cellules amacrines (interneurone)
- La couche nucléaire interne (INL), comprenant les corps cellulaires de plusieurs types de cellules : bipolaires, amacrines, horizontales, Müller (cellules gliales de soutien s'étendant sur la quasi-totalité de l'épaisseur de la rétine)
- La couche plexiforme externe (OPL), lieu de la synapse entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires et les cellules horizontales
- La couche nucléaire externe, (ONL) correspondant aux corps cellulaires des photorécepteurs
- La membrane limitante externe, zone de contact entre les segments externes des photorécepteurs et les prolongements externes des cellules de Müller
- La couche des photorécepteurs : cônes et bâtonnets
- L'épithélium pigmentaire, monocouche de cellules pigmentées séparant la neurorétine et la choroïde

Au-delà de la rétine se trouve la choroïde, structure richement vascularisée à rôle nutritif et trophique, et principal apport vasculaire de la rétine externe. Le signal lumineux est initialement absorbé par les photopigments des photorécepteurs, les cônes et les bâtonnets, couche de cellules nerveuses immédiatement adjacente à l'épithélium pigmentaire. L'énergie lumineuse est à ce stade convertie en un signal électrique qui est transmis aux cellules bipolaires puis ganglionnaires. (Fig. 3)

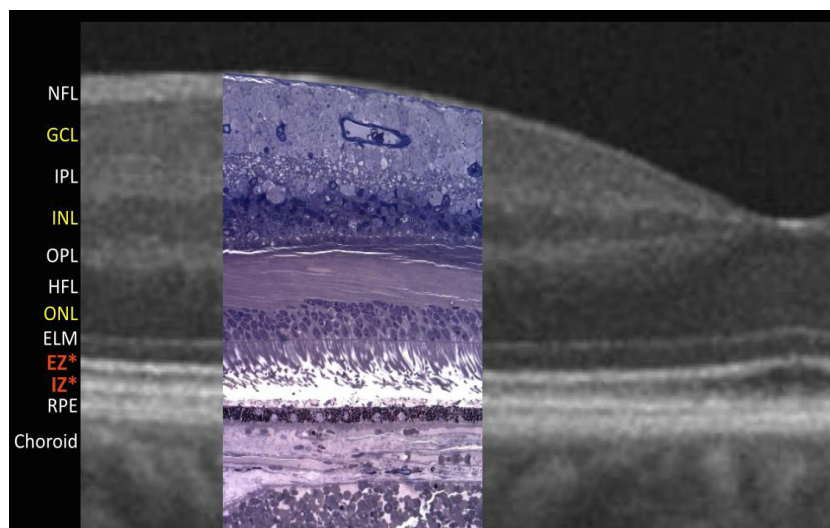


**Fig. 3. Structure de la rétine avec ses différentes couches cellulaires (Schwitzer et al., 2016)**

### *La tomographie par cohérence optique (OCT)*

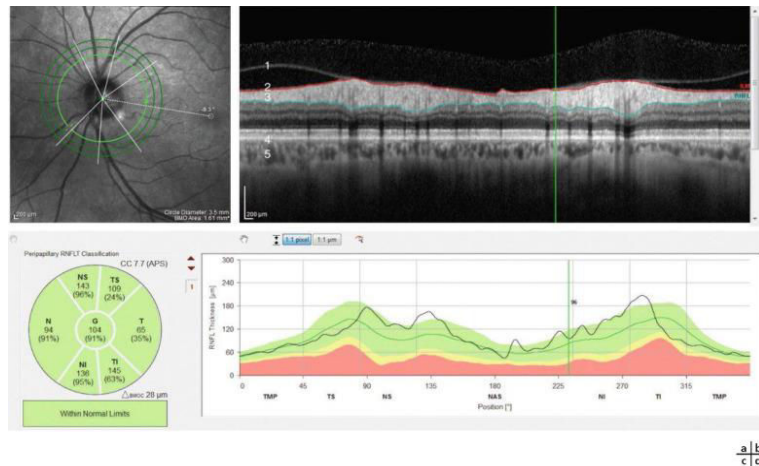
C'est une technique simple et non invasive, sans contact, qui, depuis son apparition il y a environ 25 ans, a révolutionné l'imagerie oculaire, domaine pour lequel elle a été initialement développée. Son champ d'utilisation s'est peu à peu étendu à d'autres spécialités, en particulier à la neurologie, puis à la psychiatrie.

Elle utilise le principe de l'interférométrie au laser, qui combine l'analyse des longueurs d'onde de la lumière de référence et de la lumière réfléchiée par les structures de l'œil. Ceci est à l'origine des différences de contraste sur les clichés d'OCT et permet la visualisation in vivo de structures anatomiques rétinienne en coupe optique de la rétine avec une haute résolution. Ainsi, la réflectivité lumineuse, dans le domaine spectral, des différents plans de l'épaisseur rétinienne est enregistrée à l'aide d'un spectromètre et d'une caméra. Chaque valeur de réflectivité tissulaire est convertie en une échelle colorimétrique ou en un niveau de gris. L'OCT permet d'explorer le segment antérieur et postérieur et fournit des images des structures étudiées sous forme de coupes axiales, avec une précision de quelques micromètres. Elle apporte des informations anatomiques, renseigne sur les phénomènes physiologiques et pathologiques, et fournit une cartographie des épaisseurs des différentes couches de la rétine (Fig. 4, 5 et 6).



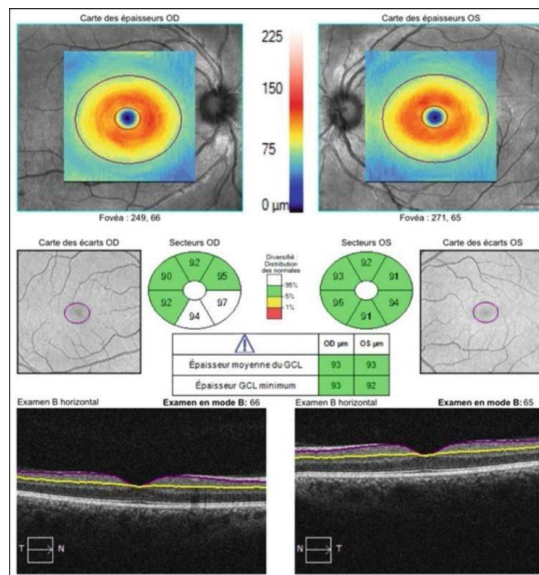
**Fig. 4. Image d'OCT et rapports histologiques, Curcio, IOVS (2011).**

Couche des fibres optiques (NFL), couche des cellules ganglionnaires (GCL), couche plexiforme interne (IPL), couche nucléaire interne (INL), couche plexiforme externe (OPL), couche des fibres de Henlé (axones des cônes) (HFL), couche nucléaire externe (ONL), membrane limitante externe (ELM), zone ellipsoïde (entre segment interne et externe des photorécepteurs) (EZ), zone d'interdigitation (entre segment externe et épithélium pigmentaire) (IZ); Épithélium pigmentaire rétinien (RPE)



**Fig. 5 . Exemple de rapport d'épaisseur en fibres nerveuses péripapillaires chez un sujet sain (OCT en ophtalmologie, rapport SFO 2019, Pr Korobelnik).**

a. Scans péripapillaires de 3,5 mm, 4,1 mm, 4,7 mm et ligne inter-papillo-maculaire. b. Coupe OCT issue du scan circulaire de 3,5 mm montrant la hyaloïde postérieure (1), la couche limitante interne automatiquement segmentée par le logiciel (2), la couche des fibres nerveuses péripapillaires automatiquement segmentée par le logiciel (3), la couche de l'épithélium pigmentaire (4), la choroïde (5). c. Épaisseur moyenne globale et sectorielle en fibres nerveuses péripapillaires et classification par rapport à la base de données normatives. d. Épaisseur en fibres nerveuses péripapillaires sur 360° montrant un profil normal avec deux pics d'épaisseur en temporal supérieur et en temporal inférieur, classification par rapport à la base de données normatives (vert : « valeur normale » au-dessus du 5e percentile des yeux de la base de données normatives; jaune : « valeur limite » entre le 1er et le 5e percentile des yeux de la base de données normative; rouge : « valeur anormale » en dessous du 1er percentile des yeux de la base de données normative), (OCT Spectralis®, Heidelberg Engineering).



**Fig. 6. Cartographie de l'épaisseur des cellules ganglionnaires (OCT en ophtalmologie, rapport SFO 2019, Pr Korobelnik).**

Les différents paramètres de la mesure de l'épaisseur des cellules ganglionnaires sont présentés comparativement aux deux yeux, avec les lignes de segmentation constituant le support de la cartographie pour vérifier l'absence d'artéfacts.

## L'OCT, nouveau biomarqueur dans les maladies psychiatriques

Initialement destinée aux pathologies glaucomateuses et maculaires, la tomographie par cohérence optique bénéficie d'un intérêt croissant dans d'autres affections, systémiques et neurologiques (Cameron and Tatham, 2016; Maldonado et al., 2015). Les paramètres d'intérêt, altérés dans ces pathologies, correspondent surtout aux mesures d'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires (GCL) et de la couche des axones de ces cellules (pRNFL). Ils pourraient renseigner sur les mécanismes physiopathologiques et jouer le rôle de biomarqueurs. L'amincissement de ces couches correspondant à une perte neuronale (corps cellulaires et axones) pourrait en effet refléter des mécanismes de neurodégénérescence cérébrale (Galetta et al., 2011; London et al., 2013). Une diminution significative d'épaisseur de la couche des axones des cellules ganglionnaires de la rétine en zone péripapillaire a été observée chez les patients souffrant de maladies neurologiques comme la sclérose en plaques (SEP) (Hanson et al., 2016), la maladie d'Alzheimer (Kwon et al., 2017) ou la maladie de Parkinson (Yu et al., 2014). Un épaississement de certaines structures peut aussi permettre de mettre en évidence des phénomènes inflammatoires, dans les maladies oculaires mais aussi dans certaines maladies neurologiques comme la SEP (Wicki et al., 2018). L'OCT pourrait donc fournir des biomarqueurs diagnostiques, de progression et pronostiques pour ces maladies neurodégénératives (Gupta et al., 2016; Satue et al., 2016, 2016). Des corrélations entre les paramètres OCT témoignant d'une perte de neurones (épaisseur de la pRNFL et de la GCL) et les marqueurs d'atrophie cérébrale en IRM (volume de matière grise et blanche) ont été mises en évidence, renforçant la validité de ce modèle pour mieux caractériser les maladies neurodégénératives et depuis peu neuropsychiatriques (Mutlu et al., 2017; Ong et al., 2015; Shi et al., 2019).

Les pathologies psychiatriques, qui bénéficient de plus en plus de l'apport précieux des neurosciences, sont en effet également explorées à travers la rétine, et en particulier à l'aide de la tomographie par cohérence optique. Dans la schizophrénie, plusieurs équipes ont récemment montré un amincissement de la pRNFL, de la GCL et de l'IPL (Celik et al., 2016; Lee et al., 2013; Schönfeldt-Lecuona et al., 2016b; Yilmaz et al., 2016) associé à la sévérité et à la durée de la maladie. L'hypothèse d'une probable contribution de mécanismes dégénératifs a ainsi été posée dans cette affection.

Considérant les découvertes scientifiques portant sur l'intérêt d'explorer la rétine pour mieux connaître le système nerveux central, et le potentiel de la tomographie par cohérence optique pour rechercher de nouveaux indicateurs dans les maladies psychiatriques, nous sommes intéressés à la littérature émergente sur cette question ciblée plus spécifiquement sur les troubles de l'humeur. Dans cette revue, nous avons synthétisé les résultats de 4 études concernant l'épisode dépressif caractérisé et de 6 études portant sur le trouble bipolaire. L'objectif de ce travail était d'explorer l'intérêt de cette approche pour mieux comprendre la physiopathologie des troubles de l'humeur, et trouver de nouveaux biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, et d'aide à la prise en charge de ces maladies.

## REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

Soumis le 8 décembre 2019 à la revue *Journal of Affective Disorders*, actuellement en reviewing

### **Retinal structural changes in mood disorders: the Optical Coherence Tomography to better understand physiopathology?**

Martine **Clémence-Fau**<sup>a</sup>, Raymund **Schwan**<sup>a, b, c</sup>, Karine **Angioi-Duprez**<sup>d</sup>,  
Vincent **Laprévote**<sup>a, b, c</sup>, Thomas **Schwitzer**<sup>a, b \*</sup>

<sup>a</sup>Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France

<sup>b</sup>INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Pôle de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France.

<sup>c</sup>Maison des Addictions, CHRU Nancy, Nancy, France

<sup>d</sup>Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France.

#### **\*Corresponding author:**

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

**Article Type:** Review

**Figure:** 1

**Table:** 1

**Text word count:** 9886

**Abstract word count:** 248

## **Abstract**

### *Background*

Mood disorders are particularly common, debilitating conditions. Diagnosis can be difficult as it may involve different pathophysiological assumptions. This could explain why such disorders are resistant to treatment. The retina is an extension of the central nervous system and shares a common embryonic origin with the brain. Optical coherence tomography (OCT) is an imaging technique for analysing the different layers of the retina. We reviewed studies that examined the retina with OCT in mood disorders.

### *Methods*

We conducted Pubmed search and additional manual research based on the bibliography in each of selected articles. We found and analysed 10 articles relevant to our subject.

### *Results*

This literature review confirms that it is possible to use OCT to detect neurodegeneration and neuroinflammation in mood disorders. Their impact is thought to depend on the duration and severity of the disease, and whether it is in acute or chronic stage. The differences seen in studies dealing with depression and those looking at bipolar disorder may reflect the particular characteristics of each disorder. A number of OCT parameters can be proposed as biomarkers of active or chronic inflammation and neurodegeneration. Markers of predisposition to an at-risk mental state are also suggested.

### *Limitations*

The main limitation is selection bias, studies including more varied population would help to confirm and precise these results.

### *Conclusion*

OCT is thus a particularly promising tool for evaluating some of the etiopathogenetic mechanisms involved in mood disorders. The combination with other approaches could help to find more specific biomarkers.

## Introduction

Mood disorders are a set of severe psychiatric illnesses that affect patients' individual function and quality of life, often chronically (Kessler and Bromet, 2013; Vieta et al., 2018). Initial presentation of the disease varies in duration and intensity and is sometimes followed by recovery, although this frequently involves relapses. A distinction is made between major depressive disorders (MDD) and bipolar disorders (BD). MDD is one of the most debilitating conditions and is widespread throughout the world (Smith, 2014). Life prevalence varies by country, from 3% (in Japan) to 16% (in the United States), with a prevalence of between 8% and 12% in the majority of countries (Andrade et al., 2003). One-third of patients recover from MDD after just one treatment; the rate then declines for subsequent treatments and only around two-thirds of patients are in remission after four treatments (Rush et al., 2006). The prevalence of bipolar disorders also varies by country. It is estimated at 0.6% for BP-I, 0.4% for BP-II and 1.4% for subsyndromal BD, resulting a worldwide lifetime prevalence of 2.4% for the bipolar disorder spectrum (Merikangas et al., 2011). BD is a chronic, cyclical condition. Treatment aims to deal with acute episodes and prevent recurrences, but complete remission between episodes is rare (Leboyer and Kupfer, 2010). It is estimated that patients are symptomatic for half their lifetime, with the majority experiencing subsyndromal emotional symptoms between acute episodes three times more frequently than syndromal episodes (Judd et al., 2002).

These conditions are therefore common, and also present a disparate picture, with subcategories within each mood disorder. Diagnosis is based on clinical findings and can therefore be complex. It can also be difficult to establish a differential diagnosis and, for example, to distinguish unipolar depression from bipolar depression, which are clinically similar. Furthermore, an overlap between the symptoms of mood disorders and other diseases (psychotic and neurological) means there is potential for diagnostic errors. Drug treatment is based primarily on the current neurobiological knowledge of these disorders and is also often complex. A number of mechanisms have been suggested to try to explain how such disorders arise. One of the earliest hypotheses was monoamine dysfunction. Other neurotransmitters like glutamate are also currently thought to be involved. There is frequent mention, too, of disruption to the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis feedback loop, oxidative stress, neuroinflammation, impaired neurogenesis, and neurodegeneration. The

involvement and interaction of these mechanisms may also vary depending on disorder types and subtypes, going some way to explaining their clinical variability. There are a number of reasons why further research is needed to achieve a better understanding and thus more appropriate care of these conditions: (1) Despite all the avenues of exploration cited, their pathophysiology is still not completely clear. (2) The available medical treatments are limited in their efficacy, possibly reflecting their inability to target all the underlying mechanisms involved. (3) There is currently no objective, reliable indicator for identifying and monitoring these disorders or for identifying at-risk populations. Lastly, (4) many people with mood disorders are stigmatised by those around them, who sometimes struggle to recognise that they have a disease. The discovery of objective biomarkers could help to change the perception of these conditions and thereby benefit overall support for patients and their social and occupational integration.

The retina has the potential to provide some interesting biomarkers. It offers an easy route for non-invasive access to the central nervous system, which emerges at the retina via the optic nerve, composed of ganglion cell axons. From the papilla, the nerve passes through the cortex, via the optic chiasm and then the lateral geniculate bodies, arriving at the primary visual cortex in the occipital lobe. The retina comprises several layers, from the ganglion cells to the pigment epithelium, which is the outermost layer. Beyond this is the choroid, a richly vascularised structure which provides food and nutrients and is the main vascular supply to the outer retina. The light signal is absorbed initially by the photopigments in the rod and cone photoreceptors, a layer of nerve cells immediately adjacent to the pigment epithelium. At this stage, light energy is converted into an electrical signal which is transmitted to the bipolar cells and then the ganglion cells. The retina also contains horizontal and amacrine cells, which act as interneurons, and Müller glial cells. Retinal and cerebral neurons share similar functional and anatomical characteristics (London et al., 2013), providing further rationale for the retina as an ideal location for investigating the central nervous system.

The retina has already been the focus of several papers in respect of mental illness. Electrophysiology has helped to improve understanding of functional aspects, notably neurotransmission (Lavoie et al., 2014; Schwitzer et al., 2015). Imaging can provide additional information relating to structural parameters. (1) It yields a qualitative and quantitative representation of the area of investigation, providing details of the anatomical

relationships and allowing the measurement of certain parameters for the biological structures. (2) It can provide information on the physiological, pathological and metabolic processes via *in vivo* investigation. (3) Optical coherence tomography (OCT), an eye imaging technique, is a quick and easy, non-invasive and inexpensive way of acquiring structural information. Initially intended for use in glaucoma and macular conditions, it appears promising for the evaluation of many systemic and neurological diseases (Cameron and Tatham, 2016). Scans chiefly target those conditions involving inflammation – multiple sclerosis – and neurodegenerative processes – Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease – (Doustar et al., 2017; Satue et al., 2016). More recently, psychiatric conditions such as schizophrenia have begun to be explored (Celik et al., 2016; Samani et al., 2018; Schönfeldt-Lecuona et al., 2016a).

The OCT imaging method uses laser light which is directed towards the tissue to be examined and reflects off its different interfaces. Analysis of the reflected beam provides a cross-sectional image of the retina. A variety of technologies have been used to obtain such images. The very first devices used interferometry, where images were the result of interference between two beams which were originally produced by splitting a laser light with a wavelength in the near-infrared region. This produced a reference beam with a known trajectory reflecting off a moving mirror, and a beam passing through the eye and reflecting off the different interfaces. By analysing this interference, it was possible to determine the reflectivity of the retinal layers at one point. Repeating these A-scans provided a reflectivity profile over a specified distance. Since 2007, this technology has been superseded by new “Spectral Domain” devices that use a spectrometer in place of the interferometer, breaking down the target signal into multiple wavelengths. For each wave, a mathematical calculation (Fourier transform) is used to determine the location and reflectivity of the reflector point and hence, of a large number of signals reflected from the retina, without the use of a moving mirror. This technology improves both the speed of image acquisition and image resolution. The high-resolution images obtained represent the difference in reflectivity between the different structures of the retina, taking the form of anterior-posterior sections. This makes it possible to measure the thickness of the different retinal layers, specifically in the macula and the papilla. Segmentation of the macular region, which varies according to the nature of the device, distinguishes between the internal

limiting membrane, the retinal nerve fibre layer (RNFL), the ganglion cell layer (GCL), the inner plexiform layer (IPL), the inner nuclear layer (INL), the outer plexiform layer (OPL), the outer nuclear layer (ONL), the external limiting membrane, the photoreceptor layer and the retinal pigment epithelium (RPE) (fig. 1). Measurement of total retinal thickness extends from the internal limiting membrane to the Bruch membrane, which separates the retina from the choroid. In the peripapillary region, the peripapillary retinal nerve fibre layer (pRNFL) is measured by means of a scan of around 3.5mm in diameter around the papilla, intercepting the nerve fibres (axons) that converge on the optical disc.

This literature review focuses on the study of the retina using OCT in mood disorders. It provides an overview the findings of research that evaluated the structure of the retina in patients with MDD and BD compared with control subjects, and the links between retinal layer measurements and the clinical parameters of the disease. It raises the question of the value of OCT in understanding the etiopathogenesis of mood disorders. It also provides an opportunity to discuss the advisability of using the retinal parameters obtained with this technique as biomarkers in these illnesses, as well as their place in overall care.

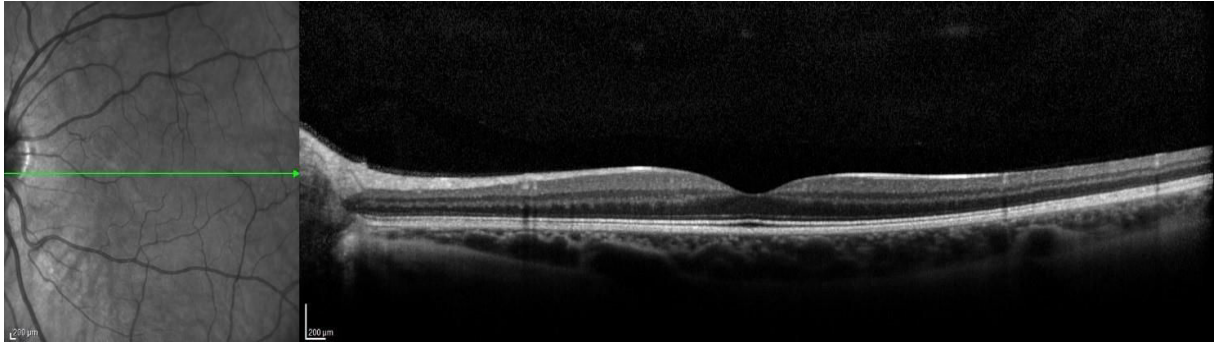


Fig. 1a.

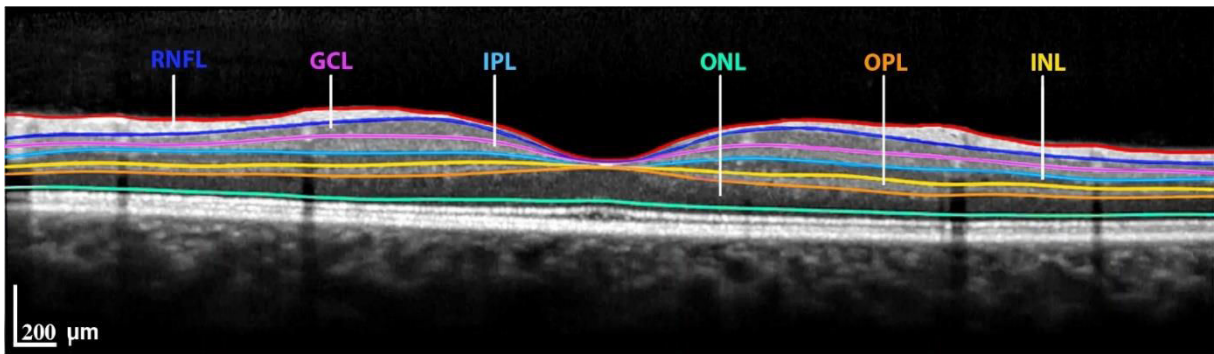


Fig. 1b.

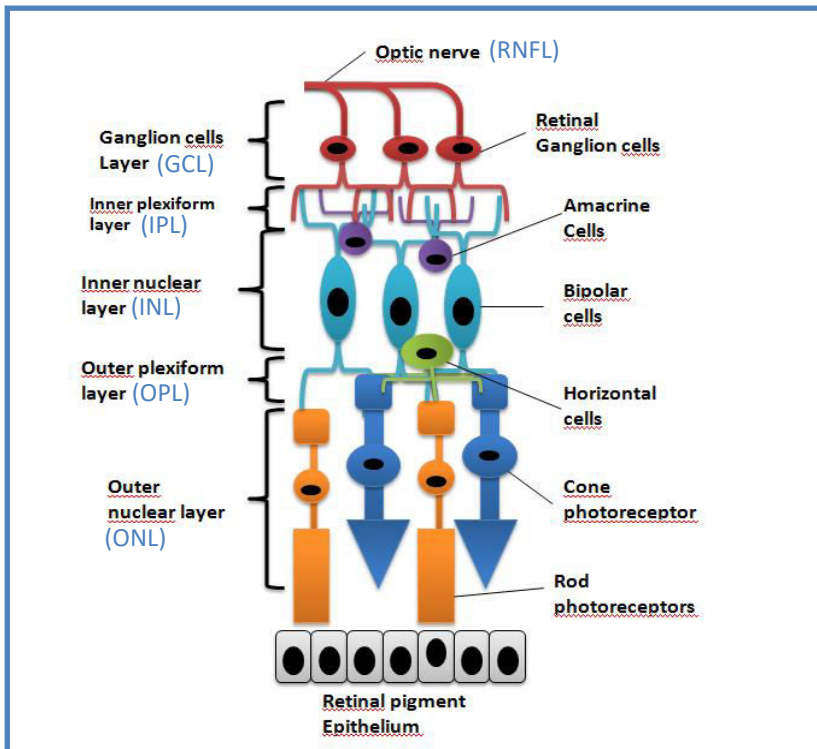


Fig. 1c.

Fig. 1a,b,c.

a. Exemplary of a normal B-scan SD-OCT

b. Image of a SD-OCT with manually corrected segmentation into the following retinal layers: retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL) and outer nuclear layer (ONL).

c. sketch of retinal segmentation

## **Material and methods**

For this literature review, we searched PubMed between September and December 2018 for articles with the following keywords: (“optical coherence tomography” OR “retinal nerve fiber layer” OR “retinal ganglion cell layer” OR “retinal thickness”) AND (“depressive disorder” OR “bipolar disorder”). We evaluated the 19 articles retrieved, keeping the articles in English that were relevant to the focus of our research. We selected the resulting 10 articles for our literature review and conducted additional manual research based on the bibliography in each of these articles. Of the 10 articles selected for this review, 6 pertain to MDD and 4 to BD.

## Findings

### OCT and Major Depressive Disorder

Yildiz et al. measured the peripapillary parameters (thickness of the total pRNFL and when segmented into superior, nasal, inferior and temporal quadrants) and macular parameters (thickness of the ganglion cell and inner plexiform layer (GCIPL), central macular thickness (CMT), mean macular thickness (MMT), and mean macular volume (MMV)) in 58 patients, comparing them with 57 healthy control subjects. The patients had a mean MDD disease duration of 6.5 years, and a mean age of 44.59 years, and were in acute phase at the time of the study. They were matched to the control subjects based on age, sex and whether they were smokers. The authors found no significant difference between the two groups (Yildiz et al., 2016). This can be explained by selection bias: the patients most often had mild to moderate depression, and some of the control subjects who were evaluated using the QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptoms) score but did not undergo a structured psychiatric assessment, had mild depressive symptoms. The difference between the two groups may have been too small to be demonstrated. The majority (70%) of patients were experiencing a first episode and therefore had a short disease duration, which could also have limited the impact of the illness on the parameters measured. There were other possible confounding factors, such as a the significantly higher presence of medical comorbidities – not documented in the study – in the patients as compared with the controls. Lastly, only the right eye of each participant was assessed, which might also have limited interpretation of the results. Sönmez et al. did not observe any significant difference in their research focusing on the peripapillary region, either. They compared bilateral pRNFL thickness (temporal, nasal, inferonasal, superotemporal, superonasal, inferotemporal and overall) in 30 patients with MDD (mean age 34.57 years, mean disease duration 5.70 years, mean number of episodes 2.17, mainly mild or moderate depression) and 30 healthy age- and sex-matched control subjects (Sönmez et al., 2017). This is also consistent with the conclusions drawn by Schönfeldt-Lecuona et al, who found no significant difference in pRNFL thickness between 28 patients and 20 controls. Similarly, there was no significant difference in the macular parameters (total volume and thickness and volume and thickness of each layer – RNFL, GCIPL, INL, OPL and ONL) evaluated by subfield using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) macular oedema evaluation grid. They found a

significant variance between the total macular volume of the right eye and the left eye (greater by  $+0.03\text{mm}^3$  for the left eye) in patients with MDD (Schönfeldt-Lecuona et al., 2018). This finding should be interpreted with care, however, since the cause could be an artefact or a measurement error. As in the study by Sönmez et al., the study population (aged around 46.93 years, relatively short mean disease duration of 5.31 years, moderate depression), was similar to the population in the Yildiz et al. study, which could have led to a common selection bias in all three studies.

Schönfeldt-Lecuona et al. did not obtain any significant results from analysis of the correlation with the disease parameters, age, BMI, or level of education. This sets their study apart from the work of Yildiz et al., who provided some interesting findings in this regard. They looked at the relationship between the values measured using OCT and the disease parameters (date of onset of the disease, total number of depressive episodes and suicide attempts, duration of the most recent episode and QIDS score). Their findings showed a weak negative correlation between the duration of the most recent episode and the thickness of the nasal pRNFL, and the thickness of the GCIPL ( $p < 0.05$ ). Contrary to expectations, there was a weak positive correlation between the QIDS score and total pRNFL. Linear regression analysis revealed that the existence of familial psychiatric history is a predictor of reduced MMT and MMV ( $p = 0.001$ ) and lesser GCIPL thickness ( $p = 0.001$ ), which was also significantly negatively associated with the duration of the most recent episode ( $p = 0.02$ ). There was a significant positive association between the total pRNFL thickness and the existence of familial history ( $p = 0.002$ ), as well as with the total QIDS score ( $p = 0.004$ ) (Yildiz et al., 2016). This study suggests that the longer the most recent episode, the greater the atrophy of the retinal layers examined, and that the GCIPL appears to be more sensitive than the pRNFL when it comes to the detection of retinal thinning. The positive association of QIDS score with pRNFL thickness could be indicative of inflammation in the acute phase of the disease.

The hypothesis of neurodegenerative and inflammatory mechanisms put forward in this study is consistent with the work of Kalenderoglu et al., which compared 50 recurrent MDD patients, 50 first episode patients and 50 control patients with a mean age of 39.14 years for the first episode and 40.76 years for recurrent episodes. Patients presented with severe depression according to the Ham-D Hamilton (Depression Rating Scale) and CGI (Clinical

Global Impression) scales. The authors found that the volumes of the GC and IP layers – measured separately, in contrast to previous studies with a single cumulative value for the GCL and IPL – were smaller in patients with an MDD than in the controls ( $p < 0.001$ ), and that this was more pronounced in recurring episodes than in the first episode. They obtained the same result with pRNFL thickness (looking at the global value, given that there was a strong correlation between the different measurements in the temporal, nasal, superotemporal, inferotemporal, superonasal and inferonasal regions and globally). The difference was no longer significant following Bonferroni correction, however. They also showed that the choroid was thicker in patients with an MDD than in the controls ( $p < 0.001$ ), and that the difference was greater in first-episode than in recurrent MDD. There was a negative correlation between the clinical parameters (severity as evaluated by the Ham-G and CGI depression scores, disease duration) and the volumes of the GCL and IPL. Choroidal thickness was also significantly negatively correlated with all the disease severity parameters (Kalenderoglu et al., 2016a). They observed that the GCL and IPL were thinner in patients taking antipsychotic drugs. This can be attributed to an effect of treatment but also, in keeping with the conclusions of this study, to the fact that patients requiring such treatment would be suffering from a more severe form and would therefore show greater deterioration of the retinal parameters. This study supports the existence of neurodegeneration (impairment of the retinal neurons quantified by the decrease in GCL volume) and neuroinflammation (as reflected by choroid hypervascularisation in the active phase of the disease) in MDD. It appears to be best observed in the first episode, when there is an increase in vascularisation and therefore in overall choroid thickness. Degeneration appears to be increasingly pronounced in recurrent episodes, which would explain why the choroid is thinner. The ganglion cell nuclei and dendrites (GCL and IPL respectively) may be affected sooner than the axons, with the pRNFL thus being the final layer to sustain neurodegenerative damage. This is consistent with the observations of Yildiz et al. on the greater sensitivity of the GCL and IPL. Inflammation may also be more pronounced in the more vascularised pRNFL, with the effect on the thickness measurement being the opposite of that seen in degeneration. These hypotheses may also explain why a number of authors were unable to detect any change in this peripapillary parameter. The study by Kalenderoglu et al. also suggests that neuronal injury is cumulative with recurrent depressive episodes and correlated with the severity of the disease. This supports the hypothesis that the absence of

significant differences in some studies is linked to the fact that their patients had mild forms of depression.

#### OCT and Bipolar Disorder

Kalenderoglu et al., 2016, compared 43 type 1 BD patients with 43 controls matched for age and sex. The patients had a mean disease duration of 6.8 years, their mood had been stable for 6 months, and their mean age was 35.55 years. The study found that the pRNFL was thinner in the patients than in the control subjects across the seven measurements taken on both sides (in the superonasal, inferonasal, nasal, superotemporal, inferotemporal and temporal regions and globally). Only the difference in the total value was significant, however ( $p=0.011$ ). There was a significant negative correlation between the disease parameters (CGI scores, Young Mania Rating Scale (YMRS), disease duration and number of hospital admissions) and the value for total pRNFL thickness. GCL volume was significantly smaller in the patient group ( $p=0.000$ ) and there was a negative correlation with the disease parameters which was stronger than with the pRNFL (Kalenderoglu et al., 2016b). The results are congruent with the findings of the same team in their investigation of MDD. (Kalenderoglu et al., 2016a). Nonetheless, it is interesting to note that, contrary to their findings in MDD patients, there was no significant difference in choroid thickness between the two groups in the study comparing BD patients with control subjects. It is likely that neurodegeneration and inflammation are also present in bipolar disorder. The hypothesis that there is a degenerative effect that starts in the neuron cell bodies (GCL) and then gradually spreads to the axons, and that inflammation impacts the pRNFL to a greater extent than the GCL, is also plausible. By contrast, the authors note that such inflammation is not detected in the choroid as it is in MDD. In this study, however, their patients are euthymic and not in the acute phase as they were in the study on MDD. This finding therefore appears entirely consistent with the previous conclusions, which suggest that the choroid could be used a marker of inflammation in the active phase. Furthermore, the patients have had the disease for longer, which may also explain the absence of any difference in choroid thickness. Indeed, it could be that gradual atrophy is concealing possible inflammatory thickening.

Khalil et al. also saw some thinning of the retinal layers in BD. They compared 40 patients with a mean disease duration of 7.13 years for a type 1 BD with no psychotic symptoms, who were in manic, mixed or active depressive phase or in partial remission and had a mean age of 30.9 years, with 40 healthy age- and sex-matched control subjects. The temporal, superior, inferior and mean pRNFL was significantly thinner in both eyes in the patients than in the controls. The GCC (ganglion cell complex comprising the RNFL, GCL and IPL) was significantly reduced on average in the right eye ( $p < 0.001$ ) and the left eye ( $p = 0.002$ ), in the left superior and inferior quadrants. By contrast, they did not establish any correlation between age and OCT parameters. Nor was there any correlation between the disease parameters (age at onset, number of depressive, manic or mixed episodes, severity as evaluated using the YMRS and HAMD scores) and the OCT parameters, with the exception of the right inferior pRNFL which was positively correlated with the number of manic episodes ( $p = 0.034$ ). (Khalil et al., 2017). This absence of any measurable correlation may be linked to the fact that the population was mainly young patients with a history of mania (0.20 and 0.87 depressive or mixed episodes respectively versus 3 manic episodes) who were in a mild phase, as shown by the YMRS and HAMD scores. There are neurodegenerative processes at work in this study, however, and these can be seen from the pRNFL and GCC measurements, as in the work of Mehraban et al. focusing on the peripapillary zone. They examined the pRNFL in 30 patients in an acute phase of BD, most with psychotic symptoms at the time of the measurements, with a mean age of 33.8 years and a mean time since diagnosis of 10.6 years and compared them with 30 age- and sex-matched controls. The inferior, superior, nasal and mean pRNFL was significantly thinner ( $p = 0.001$ ) in the patients than in the controls. The difference in the temporal pRNFL was not significant. There was a significant correlation between disease duration and the pRNFL. None of the other disease parameters (age at onset, number of episodes, episode type) was significantly correlated with the pRNFL (Mehraban et al., 2016). This could be explained by the characteristics of the patient population, with 86.7% of patients having had just one manic episode and 83.4% having most often had no depressive episodes, or just one. The findings from the study are in keeping with the hypothesis of neuron loss in BD, for which pRNFL is a relevant measurement parameter. It is interesting to note that the patients in this study are in the acute phase, which is assumed to be inflammatory, and that there is nonetheless a measurable thinning of the pRNFL. This can be explained by the fact that the disease

duration is sufficiently long for there to be an observable effect on the axons. Furthermore, the cohort included a high percentage of psychotic patients, and almost half of them had never experienced a depressive episode. It is therefore possible that psychotic symptoms and/or manic states have a more pronounced effect on the atrophy of the optic nerve fibres. This also confirms the correlation with disease severity as seen in these clinical forms.

Joe et al. also studied a population with psychotic features. This was a small group of 6 chronic patients with a mean age of 56 years, 3 of whom had a BD, while the other 3 had schizophrenia. They had a long disease duration (16 to 39 years), were stable at the time of the study and were compared with 18 control subjects. More of the patients than the controls were diabetic, while levels of smoking, hypertension and dyslipidaemia were similar or higher in the control group. The authors observed a decrease in macular thickness in the patients as compared with the controls. The decrease was significant in the centre of the macula and throughout the inner and superior-outer areas. A reduction in choroid thickness was also detected, although it was non-significant. None of the measurements was correlated with disease duration (Joe et al., 2018). This study suggests that thinning of the inner macula could be a marker of degenerative progression in such psychotic diseases. In addition, a reduction in choroid thickness could be a marker of neurovascular dysfunction. Interpretation of these findings is limited, however, due to the very small number of patients: just three of them suffered from BD, while the other three had schizophrenia. The participants also had major comorbidities that restricted the comparability of the groups.

All these studies looked at peripapillary parameters and/or the macular region (global value and GCL only). The work of Garcia-Martin et al. confirms the previous findings and provides additional information by virtue of the methodology used. In their study of 30 euthymic patients with a mean BD disease duration of 16.47 years and 80 controls, with mean ages of 49.67 and 49.97 years respectively, they performed a comprehensive analysis of the different retinal layers. In the macular region, they saw a significant decrease in several sectors, affecting total retinal thickness (inner nasal, superior, temporal and outer superior), the RNFL (superior sectors), the GCL (inner sectors,  $p < 0.001$ ) and the IPL (inner sectors and minimum central thickness) as measured in each of the nine subfields defined by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grid. There was also significant thinning of the peripapillary RNFL in all temporal sectors and on average ( $p = 0.044$ ) in the patients with a

bipolar disorder. Conversely, the authors noted a significant increase in INL thickness in several sectors (inner superior and inferior, and all the outer sectors). They also found a reduction in GCL volume in the patients with BD compared with the controls, and an increase in INL volume. They found no significant change in the outer retinal layers. They reported a strong positive correlation between the minimum central thickness of the GCL and disease duration, which contradicts the findings of other authors. They also observed a moderate association between disease duration and the superior outer thickness of the outer plexiform layer (Garcia-Martin et al., 2018). This study confirms the value of OCT (pRNFL, GCL, IPL) in detecting neurodegenerative processes in BD and monitoring disease progression. It indicates that a global value for retinal thickness may not be reliable because it does not capture changes in the opposite direction in the different layers. This also suggests that the study of parameters relevant to other layers of the retina could provide new information in the future.

Polo et al. also argue the importance of detailed analysis of the retina in their recent study using a new OCT technology which offers the potential for segmenting the retina in slightly different ways that can still be compared with other devices. The study includes 23 euthymic-phase patients with a mean BD disease duration of 16.12 years and a mean age of 49.67 years, and 23 age- and sex-matched control subjects. Their findings also support the existence of gradual neurodegenerative processes in the pathophysiology of BD, linked to disease duration. Analysing the macula using the nine subfields in the ETDRS grid, they found a significant decrease in total retinal thickness in the centre, inner temporal, inner nasal and inner inferior subfields. Six-sector analysis revealed a significant decrease in the GCL+ (between the RNFL and the INL, corresponding to the GCIPL) for the mean ( $p=0.002$ ), superior, superonasal, inferonasal and inferior values, as well as significant changes in the GCL++ (between the inner limiting membrane and the inner nuclear layer, corresponding to RNFL+GCIPL) in the inferonasal and inferotemporal regions. In the peripapillary area, they noted a significant decrease in total retinal thickness for the mean, superotemporal, superonasal, nasal and inferotemporal values. The four-quadrant analysis of the total retina revealed a significant reduction in the superior, inferior and nasal quadrants. Similarly, the values for the GCL+ (nasal) and GCL++ (mean, superotemporal, superonasal, nasal and inferotemporal) were significantly lower in the patient group. In the four-quadrant analysis,

the reduction in the GCL++ was significant in both the superior and inferior regions. The pRNFL was significantly thinner on average ( $p=0.002$ ) and in the superotemporal and superonasal sectors. The same observation was made for the value of the superior quadrant in the four-quadrant analysis. There was no significant difference with regard to macular or peripapillary choroid thickness, but there was nonetheless a downward trend, with a high standard deviation. In summary, the authors' principal findings were a quantifiable thinning of the total thickness and the GCIPL in the macular region, and of the GCIPL and pRNFL in the peripapillary region, in the patients compared with the controls. Correlation analysis revealed a significant inverse relationship between disease duration and total retinal thickness in the outer temporal and inner inferior macular subfields of the ETDRS grid, and between disease duration and the thickness of the peripapillary RNFL in the inferior temporal subfield (Polo et al., 2018). Compared with other studies, the authors noted some variability in the impaired macular subfields, affecting the GCIPL. They hypothesise that there may be a focal impairment but also, more probably, an overall loss of ganglion cells concealed by the low statistical power. The difference in the results for total retinal thickness and GCIPL thickness (more impaired subfields for the GCIPL compared with total retinal thickness) confirms the importance of evaluating the retina in layers: total macular thickness might not reflect all the changes in the inner layers. In both the peripapillary and macular regions, the effect is greater in the nasal quadrant than the temporal quadrant. The decrease in the CGL++ was significant in more subfields than the two layers (GCIPL and pRNFL) taken separately, which is an additional supporting argument for the importance of examining the retina by subfield and analysing the layers separately and together. The disparities in the findings of the different studies in respect of the impaired segments could be partly attributable to the different OCT technologies. This is also the case for the correlation analysis between disease parameters and OCT measurements. With regard to the absence of a significant decrease in the choroid which is consistent with the findings of Kalenderoglu et al., (Kalenderoglu et al., 2016b), the authors suggest that the statistical power may be inadequate to demonstrate any change. This could also be linked to the effects of inflammation, which may obscure the degenerative appearance of the choroid. Furthermore, as with the study by Kalenderoglu et al., the patients are euthymic, which explains why a more pronounced inflammatory effect in the active phase does not increase

choroid thickness either. In line with previous research, this study shows OCT to be a good indicator and informational tool for monitoring BD.

## **Discussion**

Summary of results (table 1)

The results for MDD are inconsistent, with some authors finding OCT-measurable changes in the retinal layers in this disorder and correlations between OCT values and disease parameters, and some who find none. These apparent discrepancies are likely to be explained by selection bias and other methodological limits, however. The overall results still support a gradual neurodegenerative process combined with an inflammatory mechanism that is more pronounced in the active phase of the disease. There is greater consensus in the results of the studies that focused on BD, which all report a decrease in the retinal parameters investigated using OCT in the patients as compared with the controls. Correlation analysis provides slightly less consistent results, which may be linked to different biases. These results confirm the existence of neurodegenerative and neuroinflammatory processes in BD which are observable with OCT. The results of several studies highlight the value of studying the subfields of the retina layer by layer, which could provide a fuller picture of these points.

**Table 1:** summary of OCT parameter results in patients with MDD and BD compared with control subjects

	Parameters studied	Population	Main findings	Reference
	pRNFL, GCIPL, CMT, MMT, MMV	58 patients, MA: 44.59, DD: 6.5, mild/moderate intensity	No significant difference between patients and control subjects as regards OCT parameters. OCT measurements correlated or associated with certain disease parameters	<a href="#">Yildiz et al., 2016</a>
	pRNFL	30 patients, MA: 34.57, DD: 5.70, mild/moderate intensity	No significant difference in pRNFL thickness between patients and controls	<a href="#">Sönmez et al., 2018</a>
<b>MDD</b>	Total macular thickness and volume and thickness and volume per layer: RNFL, GCIPL, INL, OPL, ONL and pRNFL	28 patients, MA: 46.93, DD: 5.31, moderate intensity	No significant difference in macular and pRNFL parameters between patients and controls Significant difference in total macular volume between patients' left and right eyes	<a href="#">Schönfeldt-Lecuona et al., 2018</a>
	GCL, IPL, pRNFL, choroid	50 patients (first episode), 50 patients (recurrent episode), MA: 39.14 (first episode), 40.76 (recurrent episode), severe depression	GCL and IPL volumes and pRNFL thickness significantly smaller in the patients than in the controls. Differences more pronounced in recurrent episodes. Choroid significantly thicker in the patients, difference is more pronounced in the first episode OCT measurements correlated with disease parameters	<a href="#">Kalenderoglu et al., 2016</a>
	pRNFL, GCL, choroid	43 patients, MA: 35.55, DD: 6.8, euthymic	pRNFL thickness and GCL volume significantly smaller in the patients. OCT measurements correlated with the disease parameters.	<a href="#">Kalenderoglu et al., 2016</a>
	pRNFL, Ganglion Cell Complex GCC (RNFL+GCL+IPL)	40 patients, MA: 30.90, DD: 7.13, depressive, manic, mixed, mild/moderate episode or partial remission	pRNFL and GCC significantly reduced across a number of sectors in the patients Right inferior pRNFL positively correlated with the number of manic episodes, no other correlation between OCT measurements and disease parameters	<a href="#">Khalil et al., 2017</a>
	pRNFL	30 patients, MA: 33.8, DD: 10.6, severe (psychotic)	pRNFL significantly thinner in a number of sectors in the patients Significant correlation between disease duration and the pRNFL	<a href="#">Mehraban, 2015</a>
<b>BD</b>	Macular and choroid thickness	6 patients including 3 with a BD, MA: 56, Disease duration from 16 to 39 years, euthymic	Macula significantly thinner in a number of sectors in the patients. Non-significant decrease in choroid thickness No correlation with disease duration	<a href="#">Joe et al., 2018</a>
	Total macular thickness, macular RNFL, GCL, IPL, INL and pRNFL	30 patients, MA: 49.67, DD: 16.47, euthymic	Significant decrease across a number of sectors in the macular region affecting total retinal thickness, RNFL, GCL, IPL, and pRNFL in the patients. Significant increase in INL thickness	<a href="#">Garcia-Martin et al., 2018</a>
	Macular: total thickness, GCL+ (GCIPL), GCL++ (GCIPL+RNFL), choroid; Peripapillary: Total retinal thickness, GCL+, GCL++, pRNFL, choroid	23 patients, MA: 49.67, DD: 16.12, euthymic	Macula: Significant decrease in total retinal thickness, GCL+ and GCL++ in a number of sectors in the patients; Peripapillary: significant decrease in total retinal thickness, GCL+, GCL++ and pRNFL in a number of sectors. Significant inverse relationship between disease duration and certain OCT parameters	<a href="#">Polo et al., 2018</a>

MA (years): mean age (patients)

DD (years): disease duration (mean)

## Pathophysiology

The pathophysiology of psychiatric diseases is complex and is still the subject of much investigation. The retina has become a focal location for studying the central nervous system. OCT allows for exploration of structural aspects of the retina, and in particular for observing the degenerative process (Galetta et al., 2011). Retinal markers may provide information on brain neurodegeneration. Several studies in fact concluded that there was a relationship between certain retinal parameters measured with OCT (RNFL, GCL and IPL) and the brain atrophy evaluated using Magnetic Resonance Imaging via the volume of grey and white matter (Mutlu et al., 2017; Ong et al., 2015; Shi et al., 2019). Some studies looked at the structural changes in the retina in neurological and then psychiatric diseases, using OCT as a measurement technique. In schizophrenia, there was shown to be a thinning of the pRNFL, the GCL and the IPL (Celik et al., 2016; Lee et al., 2013; Schönfeldt-Lecuona et al., 2016b; Yilmaz et al., 2016) associated with disease severity and duration. This was attributed to the likely contribution of degenerative mechanisms in this illness. Evidence of inflammation can also be seen in the thickening of certain structures in diseases of the eye and also in certain neurological diseases such as multiple sclerosis (Wicki et al., 2018). Some authors have recently become interested in the use of this technique to study the retina in mood disorders. The present literature review provides new arguments which confirm that OCT is also a valuable technique, and a relevant tool for evaluating some of the etiopathogenetic mechanisms involved in these conditions.

### *Major Depressive Disorder*

It is recognised that the pathophysiology of a confirmed episode of depression is the result of interaction between a genetic vulnerability and environmental factors. Disruption to multiple brain circuits has been shown, involving numerous agents and various communication and signalling pathways. The hypothesis of monoamine depletion as the sole aetiology of MDD is inadequate (Delgado, 2000), and other avenues are therefore being explored. A number of research studies have suggested that a neurodegenerative process could be involved. This is corroborated by the results of post-mortem examinations and by animal studies. They propose the existence of degenerative neuron impairment in MDD, affecting the prefrontal cortex, the anterior cingulate cortex, the hippocampus and the

amygdala in particular (Banasr et al., 2011; Brown et al., 2018). This neurodegeneration is thought to occur following or in parallel with a number of other mechanisms, which may interact. These include but are not limited to an impairment in neurogenesis and neuroplasticity, a decrease in neurotrophic factors involving the glutamate system (Marsden, 2011), oxidative stress, and a combination of impaired function of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal endocrine axis and an increase in neurotoxic cortisol and pro-inflammatory factors (Furtado and Katzman, 2015). A number of other authors also suggest that inflammation plays a role in depression, having observed higher concentrations of pro-inflammatory cytokines in patients with MDD than in control subjects (Dowlati et al., 2010; Haapakoski et al., 2015). Overall, this research does not completely clarify the complex pathophysiology of depression, but it does confirm that neurodegeneration and neuroinflammation play a major etiopathogenetic role in this disease. Considering all the findings summarised in this literature review, OCT can be proposed as a relevant tool for studying brain neurodegeneration and neuroinflammation in MDD. The first process appears to develop gradually, with its impact being dependent on disease duration and severity, and on the number of episodes. The second mechanism seems to be more discernible in the active phases of the disease, and more visible in highly vascularised structures. It also appears to be easier to detect early in the disease: over time, its tendency to increase the thickness of some layers of the retina appears to be obscured by the opposing influence of degeneration.

### *Bipolar Disorder*

Genetic, neurobiological, neuroanatomical and environmental hypotheses are also commonly put forward for the pathophysiology of BD, but no single model has been proposed that would bring all these different strands together. Proposals currently on the table cite mechanisms that are often the same as in MDD. The conclusions of the overview of the studies contained in this literature review are also consistent in this regard and confirm that OCT can be used to observe neurodegenerative and neuroinflammatory processes at work in BD. The interaction between the different mechanisms and the extent and intensity of each could still vary between MDD and BD, as well as between the subtypes of these two disorders, hence certain specific features.

Numerous neuroimaging studies confirm the involvement of neurodegeneration in BD. Accelerated loss of brain volume has been reported in BD as the disease progresses. Moorhead et al. saw a reduction in grey matter in the hippocampus, the fusiform gyrus, the cerebellum and the temporal lobe, in correlation with the number of unstable mood episodes (Moorhead et al., 2007). Frey et al. found an inverse correlation between disease duration and total grey matter volume (Frey et al., 2008).

Of the other, non-exclusive, etiopathogenetic avenues for investigation, various biochemical hypotheses have been explored. These involve neurotransmitters including catecholamines, serotonin, GABA (gamma aminobutyric acid), glutamate, hormones and neuropeptides (BDNF (brain-derived neurotrophic factor, thyroid hormones, steroids, etc.) (Hilty et al., 2006; Yüksel and Öngür, 2010). While the most recent studies incorporate most of these different avenues of exploration, their focus is increasingly on synaptic modulation and neural plasticity in the limbic system, which involves a number of mechanisms. This is a progressive disease that makes patients with a predisposition increasingly vulnerable to stress factors over time and repeated episodes, as a result of “kindling”, or sensitisation, which may reflect impaired neuroplasticity. Increased neurodegeneration, sensitivity to neurotoxic agents, neuronal apoptosis and impaired neuroplasticity all contribute to neuroprogression. They are thought to be induced by several mechanisms, including changes in levels of inflammatory cytokines (Vieta et al., 2018). There is a growing case in this respect to support the involvement of the innate immune system and inflammation in BD, with potential therapeutic applications (Rosenblat and McIntyre, 2016).

Furthermore, inheritance plays a major role: BD appears to be one of those diseases for which certain people have greatest genetic susceptibility (Vieta et al., 2018). A neurodevelopmental aetiology has been suggested (Adler et al., 2006; Gao et al., 2013; Nery et al., 2017, 2013; O’Shea and McInnis, 2016; Vita et al., 2009) with early abnormalities affecting grey and white matter. There also appears to be a gradual effect linked to disease progression, with unstable mood episodes in particular having an impact. This progression may involve multi-cause neurodegeneration, leading to neuronal and axonal loss exacerbating the lesions in the grey and white matter. In a review of the literature, Buoli et al. explored neurodevelopmental and neurodegenerative hypotheses in BD, concluding that both approaches were valid (Buoli et al., 2017).

This model therefore implies a cumulation of predisposing and aggravating factors linked to the progression of the disease. Certain changes may be discernible prior to the first episode, then from the first episode, and then progressively in correlation with certain disease parameters (duration, number of episodes and severity). Each stage of the disease could be influenced by genetic specificities and environmental stress factors. In comparison with MDD, genetics and neurodevelopment could play a greater role in BD, with brain injury occurring earlier, worsening rapidly from the first episode onwards, and characterised by more severe progression. There is a possibility of increased neurotoxicity in manic episodes compared with depressive episodes and in the psychotic episodes that are more frequent in BD than in MDD.

The findings of the studies contained in this literature review are entirely consistent with these hypotheses, confirming the value of examining the retina using OCT. In contrast to studies of MDD, significant differences in the retinal parameters are seen consistently between the BD patients and the controls. There may be several, potentially related, explanations for this. These are: (1) the duration of the disease in the patients in these studies, compared with patients with an MDD (selection bias); (2) the potentially greater degenerative impact in BD; and (3) the existence of early impairment, or impairment that pre-dates the onset of the disease in the case of BD, in addition to the progressive damage.

#### Biomarkers in mood disorders

Diagnosis of mood disorders is currently based on clinical symptoms and subjective data. Diagnostic errors are possible, sometimes with critical consequences for the patient. For this reason, reliable, objective biomarkers would be of value to (1) aid with the diagnosis of the disease and its subtypes; (2) better predict progression and prognosis; (3) help in the choice of treatment and monitor the response to such treatment; and lastly, (4) make it easier to identify subjects at risk. These biomarkers, which are present in individuals who are affected or at risk and absent in healthy, non-risk subjects, should help to distinguish these two groups as clearly and specifically as possible. They also need to be dynamic, to provide information on disease progression. Any such biomarker must also be applicable, reproducible, straightforward to measure, non-invasive, easy to access and inexpensive.

Various biomarkers have already been suggested in psychiatric diseases. Some are biological in nature; these include different substances (hormones, cytokines, neurotransmitters, proteins such as BDNF, genetic and epigenetic markers) measured in the peripheral blood, the urine or more rarely, in the cerebrospinal fluid. Others derive from neuroimaging. A number of authors have looked for markers that would help to distinguish between MDD and BD, and have found different profiles in the two diseases for certain biological parameters or parameters derived from imaging (Almeida et al., 2010; Fernandes et al., 2009; Jentsch et al., 2015; Matsuoka et al., 2017; Phillips and Vieta, 2007; Wise et al., 2017; Yüksel and Öngür, 2010). These different avenues are providing some interesting results and continue to be explored. The difficulty in identifying biomarkers that are sufficiently sensitive and specific to be used in a clinical setting may reflect the diversity of the disorders, possibly linked to the variability of the underlying organic substrates. The markers studied in both diseases are frequently the same. This is consistent with the complex, combined pathophysiological mechanisms that are common to both diseases, but which may act and interact in different ways in each.

OCT parameters offer a further avenue for exploration, and also have direct relevance to the pathophysiological mechanisms involved. Degeneration and disease progression are detectable in the macular region in the GCL and IPL, and in the pRNFL (Garcia-Martin et al., 2018; Kalenderoglu et al., 2016a, 2016b; Khalil et al., 2017; Mehraban et al., 2016; Polo et al., 2018). These parameters could therefore have some value as prognostic markers – especially cognitive markers – given that an association has been shown between macular OCT parameters and cognitive function (Ito et al., 2019). The ganglion cell layer appears more sensitive than the optic nerve fibre layer for observing atrophic degeneration (Kalenderoglu et al., 2016a, 2016b; Yıldız et al., 2016). This has been suggested previously in Multiple Sclerosis, a chronic disease involving inflammation of the central nervous system (Saidha et al., 2015). In both cases, it could be exactly the role of inflammation at play. In mood disorders, this variability between the two GCL and pRNFL parameters is especially striking in the active period. The oedema linked to inflammation and associated acute phase hypervascularisation may in fact induce differential changes in each layer, in the opposite direction from those induced by neurodegeneration. Where thinning of the pRNFL is less apparent in the active phase, it could thus be due to this combination of the two processes.

The impact of neuroinflammation in the acute phase, which is likely to obscure the neurodegenerative effect at localised level, particularly in the axons, has also been suggested in another psychiatric disease, schizophrenia (Celik et al., 2016). It is therefore likely that neurodegeneration and neuroinflammation coexist in different mental disorders. The differential impairment of the CGL and the pRNFL is inconsistent in studies of mood disorders, however. This could potentially reflect a variable influence and role for both mechanisms depending on the different forms of the disease. A further hypothesis to explain non-identical injury to the GCL and the pRNFL is the gradual, sequential spread of degeneration, affecting the cellular bodies first and the axons last of all. In this case, comparative evaluation of these two layers would provide information on whether the disease is at an early or advanced stage. These markers of neurodegeneration (IPL and especially GCL) are more greatly impaired in BD than in MDD. While selection bias is a possibility, the hypothesis of more severe impairment in BD is also plausible. In this case, these biomarkers could potentially assist with the differential diagnosis between unipolar and bipolar depression. Of the other measurements taken using OCT in mood disorders, the effects of inflammation in the active phase appear to be particularly discernible in the choroid. It may be thickened as a result, but during the first few episodes of non-stable mood instead, as it also experiences degenerative atrophy as the disease progresses (Kalenderoglu et al., 2016a, 2016b). Information on the degree of chronic inflammation could be provided by the INL value, since this retinal layer is thicker in euthymic BD patients than in control subjects (Garcia-Martin et al., 2018). This argument supports the persistence of inflammatory activity outside of acute phases in bipolar disorder at least, which could contribute to its progression. There could be value in investigating this parameter in MDD, to explore its potential usefulness for differential diagnosis. Lastly, OCT parameters could provide markers of predisposition to an at-risk mental state. A family history of psychiatric disease is a predictor of a decrease in certain values (MMT, MMV, CGL and IPL) and an increase in the pRNFL (Yıldız et al., 2016). It would be useful to specifically investigate the potential of these parameters as markers of early detection, by comparing them in at-risk and non-risk subjects.

In summary, the CGL and IPL are serious candidates as markers of neurodegenerative progression and prognosis. The pRNFL could be a marker of progression of axonal damage in the chronic phase. If this degenerative impairment is assumed to be simultaneous with and identical to the impairment of the cellular bodies, the difference between the change in the CGL and the pRNFL may make it possible to evaluate inflammatory symptoms and reactive gliosis in the axons. On the contrary, if the assumption is one of successive damage affecting the axons last of all, the difference between the GCL and pRNFL measurements may in this case be an indicator of progression and the stage of the disease. Like the choroid, the pRNFL could also be a marker of inflammation in the active phase. This would be applicable at the onset of the disease especially, since repeated episodes involve progressive degeneration which has the opposite effect. The INL could be explored as a possible marker of chronic inflammation. These parameters might then be of use in evaluating the efficacy of new neuroprotective or neurotrophic anti-inflammatory treatments. The CGL and INL both provide avenues for exploration to support the differential diagnosis between unipolar and bipolar disorder. Furthermore, several measurements associated with familial psychiatric history could be potential biomarkers of an at-risk mental state.

These findings all have to be confirmed and clarified. Additional studies looking at mood disorders at different stages of their progression – in the acute and chronic phases, at onset and later on – and measuring all the retinal layers, may clarify whether these values can be used as biomarkers in a clinical setting. The purpose of continuing these explorations would also be to be able to differentiate profiles specific to mood disorders. Currently, the findings regarding the possibility of examining neurodegeneration and inflammation are consistent with observations in other psychiatric and neurological diseases, but do not help to distinguish these diseases from one another. It could be useful to look at markers that combine structural parameters like OCT or MRI, or functional parameters like electrophysiology or functional MRI, with biological values (proteins, hormones, neurotransmitters, genes, etc.). Taking the approach of incorporating different avenues of exploration at this stage of the research could in fact help in finding profiles that are specific to MDD and BD. This could help in understanding more about the variability in their pathophysiology and therefore in better characterising mood disorders and their different forms, to improve treatment.

## The role of pharmacological agents

The majority of patients with a mood disorder receive psychotropic treatment. This may have an impact on the findings, since the patients and the controls are not comparable on this factor. Furthermore, there is a potential intra-group variability which cannot be controlled since patients frequently have different drugs. The effect of different substances on the retina and therefore on OCT parameters cannot be clearly evaluated; the effect of drug combinations, even less so. Furthermore, studies do not always specify the drug type. There is therefore a degree of confounding bias that is difficult to control. There are arguments in the literature in support of a possible impact of these drugs on the retina. This is a wide-ranging topic and cannot be addressed in detail here. The many studies reveal some suggestions for the different pharmacological classes. The antidepressants most commonly used, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), could be responsible for impairment of certain retinal layers (GCL, pRNFL), in correlation with treatment duration (Agarwal et al., 2018; Costagliola et al., 2008; Guclu et al., 2018; Lochhead, 2015). In contrast, other drugs, like certain tricyclic antidepressants and bupropion, appear to have a protective effect on these structures of the eye (Han et al., 2016; Masís et al., 2017). The treatment of bipolar disorders is based on mood stabilisers, primarily lithium and valproate. There are a number of arguments in the literature to support a protective effect of these drugs on the ganglion cells and the optic nerve in rats (Azuchi et al., 2017; Biermann et al., 2011; Kimura et al., 2015; Liu et al., 2017; Manji et al., 2000; Rowe and Chuang, 2004; Zhang et al., 2012). One of the two studies exploring the effect of valproate on the human retina also suggests an absence of toxicity (Lobefalo et al., 2006), but the second does not confirm these results (Dereci et al., 2015). Various antipsychotics such as risperidone, aripiprazole, quetiapine and olanzapine can also be used in bipolar disorder for their mood stabilising and/or antipsychotic action. There is no consistency in the results of studies conducted with these drugs, which suggest a protective effect in some cases (Koprivica et al., 2011; Onder et al., 2013; Yulug et al., 2008) and a deleterious impact in others (Faure et al., 2015; Han et al., 2017). The specific treatment of mood disorders is also frequently combined with anxiolytic drugs, represented primarily by benzodiazepines. These drugs have been seen to have a neuroprotective effect on the retinal ganglion cells (Ling et al., 2012) and the optic nerve (Fern et al., 1993) in rats.

These proposals should all be considered with caution. In particular, some results obtained in animals have not been confirmed in humans, or not consistently. The groups of patients who participated in the studies cited in this review are diverse in terms of the treatments received. In the papers on MDD, most patients received a psychotropic treatment, frequently an antidepressant, alone or in combination, with no details on the type of drug. Since SSRIs, which appear to have a deleterious impact on the retina and the optic nerve, are prescribed most widely, it cannot be ruled out that some of the differences seen in patients are due to treatment. This statement requires qualification, however. In fact, (1) the work of Kalenderoglu et al. (Kalenderoglu et al., 2016a), which compared patients in their first depressive episode and recurrent episodes to healthy controls, confirms that there are other factors to explain the structural changes seen. During the first episode, patients had no treatment, but still differed significantly from the controls in respect of OCT parameters. Furthermore, (2) certain antidepressant treatments appear to have a more protective effect. Lastly, (3) this treatment is often combined with benzodiazepine anxiolytics, which also appear to have something of a protective effect on the retinal cells. In these last two cases, though, it is possible that the protective effect of the treatments may obscure certain changes in the retinal structure that result from the disease. This could also explain why such changes are often not detectable. It has already been seen that structural changes in the brain could be halted or even repaired by certain antidepressants (Banasr et al., 2011). Other studies have also shown that certain electrophysiological abnormalities in MDD returned to normal with antidepressant treatment (Bubl et al., 2012). It is also possible for treatment to have a favourable impact, therefore, and this is more likely in the case of studies on BD. In our review, most authors reported on the treatment given to the patients enrolled. Most often, this was lithium or valproate and more rarely, antipsychotics. The drug regimens followed by these patients may therefore have a neuroprotective effect on the retina. This strengthens the validity of the results that favour attributing the differences seen to the disease.

## Methodological considerations

### *Confounding factors*

There are some confounding factors to be considered when interpreting the results, like substance use. The previous paragraph raised the question of psychotropic drugs. In most studies, drug addiction is an exclusion criterion. The exception to this is tobacco, which is likely to introduce confounding, as suggested by a number of papers. Indeed, some authors have found a change in some retinal layers in smokers when compared with non-smokers (Dervişoğulları et al., 2015; El-Shazly et al., 2018, 2017; Garcia-Martin et al., 2017; Teberik, 2019). Some thought that retinal atrophy was affected by the extent and duration of tobacco consumption (Ahuja et al., 2016; Moschos et al., 2016). One hypothesis for explaining these changes is disruption to blood flow. Thinning of the choroid has in fact been observed immediately after consumption of a cigarette, and has been attributed to reduced blood flow and the vasoconstrictor effect of nicotine. (Sizmaz et al., 2013; Zengin et al., 2014). Certain studies, however, found no significant variation in the thickness of the choroid (Kantarci et al., 2016) or the retinal layers (Duman et al., 2017) between smokers and non-smokers, and suggest there could be other confounding factors. While the results are not consistent, tobacco use is likely to have had an impact on OCT measurements. The studies contained in this literature review frequently reported this confounding bias. Several authors controlled for it by checking that the percentage of smokers was statistically comparable in both the patient and the control groups. As a result of this approach, Yildiz et al. found a correlation in MDD between OCT measurements and several disease parameters which is therefore not confounded by smoking (Yıldız et al., 2016). In their work on BD, Garcia-Martin et al., Kalenderoglu et al., et Polo et al. also eliminated the possible impact of tobacco (Garcia-Martin et al., 2018; Kalenderoglu et al., 2016b; Polo et al., 2018). This strengthens the validity of the results overall and confirms that tobacco use in the patient group is not responsible for the differences observed.

Two studies of interest suggest, however, that the consequences of smoking could be linked to the mother's tobacco use during pregnancy: children whose mothers smoked during pregnancy have been reported to have a thinner pRNFL (Ashina et al., 2017; Pueyo et al., 2011). None of the studies contained in this literature review considers this facet of family

history. Nevertheless, it is recognised that tobacco use is more common in people with psychiatric disorders (Aubin et al., 2012). Genetic vulnerability to these diseases is also recognised. This implies that the probability that any patient enrolled in the study had a mother with a psychiatric disease and who was a smoker was greater than in the control group. Patients might therefore have a congenital decrease in the pRNFL, a potential bias that could be controlled for by matching patients and control subjects on maternal tobacco use.

Other confounding factors have been suggested. A number of studies have looked at ocular and systemic factors likely to influence parameters of retinal structure. In a study of 6,309 participants, Khawaja et al. gathered epidemiological data relating to the pRNFL. They identified that age, being of male sex, a shorter axial length, a high BMI in men alone and lens implants were associated with a thinner pRNFL. According to the authors, the link between greater axial length and thicker pRNFL was consistent with the results of studies in which magnification error was corrected. Otherwise, the inverse relationship was seen (Khawaja et al., 2013). Hashmani and Hashmani in fact found a negative correlation between axial length and the thickness of most of the retinal layers as well as the whole retina in the peripapillary region (Hashmani and Hashmani, 2017). Based on a study of 1,973 patients and 3,224 eyes, Lamparter et al. found that age, spherical equivalent, axial length and a history of glaucoma were the best predictors of pRNFL measured using OCT (Lamparter et al., 2018). Myers et al. confirmed the link with axial length in a study of 3,032 eyes. They explained that the most decisive morphometric parameter may be the ratio of axial length to corneal curvature, where a higher ratio is associated with a retina that is thicker in the centre and thinner in the inner and outer rings (Myers et al., 2015). According to the authors, this indicates that it is the degree of nearsightedness rather than axial length alone that is most strongly associated with retinal thickness. Similarly, Jonas et al. explored the impact of biometric parameters. They concluded from a multivariate analysis that myopic axial globe elongation was associated with retinal thinning in the equatorial and pre-equatorial regions, while foveal thickness was mostly unaffected by axial length (Jonas et al., 2016). These results are consistent with the conclusions of Szigeti et al., who found a moderate negative correlation between a number of macular retinal layers and axial length (GCL+IPL, INL, ONL and total retinal thickness), and observed a more pronounced negative correlation at the

periphery and for the outer layers, suggesting “elongation” of these layers with the length of the eye (Szigeti et al., 2015). Of the different confounding factors mentioned and used in these studies, neither the biometric notion of axial length nor its ratio to the corneal curvature (refractive notion) are considered in the studies of mood disorders (except where certain authors exclude patients with high refractive errors, but the thresholds are variable and are not always specified). These parameters are likely to have had an impact on the findings and it would be illuminating to include them in subsequent research.

Another possible reason for bias is linked to the measurement technique. Protocols and devices vary from one study to another. The technology is the same, however, with SD-OCT Spectral Domain devices being used most often (apart from Polo et al., who used SS-OCT “Swept-source OCT”). Measurements taken using these different devices are accurate and reproducible but not comparable. Artefacts linked to poor patient fixation are unlikely in this patient population who do not have eye disease. The potential for technical errors remains, however, and there is a possible bias linked to the choice of automatic, manual or semi-automatic positioning (automatic with manual correction) – an operator-dependent choice in the last two cases. Only a minority of authors specify the method for segmenting the lines that separate two retinal layers.

#### *Other limitations and perspectives*

One of the limitations of the studies discussed in this literature review is selection bias. In fact, studies including a larger, more varied population with regard to the disease parameters would help to confirm and clarify the relationships between these parameters (disease duration, stage, number and type of episode, severity) and the OCT measurement values. These measurements must also be adequately segmented, and the segmentation method must be specified. This is essential for capturing the change in the different retinal layers, since it does not appear to be uniform. Layer-by-layer and cumulative investigation would provide additional information on the pathophysiological mechanisms and support the definition of more specific markers.

Longitudinal follow-up studies would also be of value in developing a better understanding of progression. Combining OCT with other structural and/or functional methods of investigation could also be informative, providing the opportunity to improve our understanding of the pathophysiology of these diseases and to define combined biomarkers that can best meet the needs of clinical practice.

**Conflicts of interest**

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

**Funding**

no funding source

**Contributors**

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

**Acknowledgements**

## References

- Adler, C.M., Adams, J., DelBello, M.P., Holland, S.K., Schmithorst, V., Levine, A., Jarvis, K., Strakowski, S.M., 2006. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 163, 322–324. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.322>
- Agarwal, A., Aggarwal, K., Kumar, A., Gupta, V., 2018. Bilateral cystoid macular edema misdiagnosed as pars planitis in a patient on sertraline therapy. *Am J Ophthalmol Case Rep* 11, 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2018.06.021>
- Ahuja, S., Kumar, P.S., Kumar, V.P., Kattimani, S., Akkilagunta, S., 2016. Effect of chronic alcohol and tobacco use on retinal nerve fibre layer thickness: a case–control study. *BMJ Open Ophthalmology* 1, e000003. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2016-000003>
- Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J.J., Berglund, P., Bijl, R.V., De Graaf, R., Vollebergh, W., Dragomirecka, E., Kohn, R., Keller, M., Kessler, R.C., Kawakami, N., Kiliç, C., Offord, D., Ustun, T.B., Wittchen, H.-U., 2003. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 12, 3–21.
- Ashina, H., Li, X.Q., Olsen, E.M., Skovgaard, A.M., Larsen, M., Munch, I.C., 2017. Association of Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Weight With Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children Aged 11 or 12 Years: The Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study. *JAMA Ophthalmology* 135, 331. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0043>
- Aubin, H.-J., Rollema, H., Svensson, T.H., Winterer, G., 2012. Smoking, quitting, and psychiatric disease: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 271–284. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.06.007>
- Azuchi, Y., Kimura, A., Guo, X., Akiyama, G., Noro, T., Harada, C., Nishigaki, A., Namekata, K., Harada, T., 2017. Valproic acid and ASK1 deficiency ameliorate optic neuritis and neurodegeneration in an animal model of multiple sclerosis. *Neurosci. Lett.* 639, 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.12.057>
- Banasr, M., Dwyer, J.M., Duman, R.S., 2011. Cell atrophy and loss in depression: reversal by antidepressant treatment. *Current Opinion in Cell Biology* 23, 730–737. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2011.09.002>
- Biermann, J., Boyle, J., Pielen, A., Lagrèze, W.A., 2011. Histone deacetylase inhibitors sodium butyrate and valproic acid delay spontaneous cell death in purified rat retinal ganglion cells. *Mol. Vis.* 17, 395–403.

- Brown, G.M., McIntyre, R.S., Rosenblat, J., Hardeland, R., 2018. Depressive disorders: Processes leading to neurogeneration and potential novel treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 80, 189–204. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.023>
- Bubl, E., Ebert, D., Kern, E., van Elst, L.T., Bach, M., 2012. Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *Br J Psychiatry* 201, 151–158. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.100560>
- Buoli, M., Serati, M., Caldiroli, A., Cremaschi, L., Altamura, A.C., 2017. Neurodevelopmental Versus Neurodegenerative Model of Schizophrenia and Bipolar Disorder: Comparison with Physiological Brain Development and Aging. *Psychiatr Danub* 29, 24–27.
- Cameron, J.R., Tatham, A.J., 2016. A window to beyond the orbit: the value of optical coherence tomography in non-ocular disease. *Acta Ophthalmol* 94, 533–539. <https://doi.org/10.1111/aos.12978>
- Celik, M., Kalenderoglu, A., Sevgi Karadag, A., Bekir Egilmez, O., Han-Almis, B., Şimşek, A., 2016. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *Eur. Psychiatry* 32, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.10.006>
- Costagliola, C., Parmeggiani, F., Semeraro, F., Sebastiani, A., 2008. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of its effects on intraocular pressure. *Curr Neuropharmacol* 6, 293–310. <https://doi.org/10.2174/157015908787386104>
- Delgado, P.L., 2000. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 6, 7–11.
- Dereci, S., Koca, T., Akçam, M., Türkyilmaz, K., 2015. An Evaluation of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children With Epilepsy Receiving Treatment of Valproic Acid. *Pediatr. Neurol.* 53, 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.016>
- Dervişoğulları, M.S., Totan, Y., Tenlik, A., Yüce, A., Güler, E., 2015. Effect of smoking on retina nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer complex. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 34, 282–285. <https://doi.org/10.3109/15569527.2014.975240>
- Doustar, J., Torbati, T., Black, K.L., Koronyo, Y., Koronyo-Hamaoui, M., 2017. Optical Coherence Tomography in Alzheimer’s Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol* 8, 701. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00701>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctôt, K.L., 2010. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 67, 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>

- Duman, Rahmi, Duman, Reşat, Sabaner, M.C., Çetinkaya, E., 2017. Effect of smoking on the thickness of retinal layers in healthy smokers. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 36, 366–369. <https://doi.org/10.1080/15569527.2017.1300162>
- El-Shazly, A.A.E.-F., Farweez, Y.A.T., Elewa, L.S., Elzankalony, Y.A., Farweez, B.A.T., 2017. Effect of Active and Passive Smoking on Retinal Nerve Fibre Layer and Ganglion Cell Complex. *Journal of Ophthalmology* 2017, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2017/6354025>
- El-Shazly, A.A.E.-F., Farweez, Y.A.T., Elzankalony, Y.A., Elewa, L.S., Farweez, B.A.T., 2018. EFFECT OF SMOKING ON MACULAR FUNCTION AND STRUCTURE IN ACTIVE SMOKERS VERSUS PASSIVE SMOKERS. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 38, 1031–1040. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001632>
- Faure, C., Audo, I., Zeitz, C., Letessier, J.-B., Robert, M.P., 2015. Aripiprazole-induced chorioretinopathy: multimodal imaging and electrophysiological features. *Doc Ophthalmol* 131, 35–41. <https://doi.org/10.1007/s10633-015-9494-x>
- Fern, R., Ransom, B.R., Stys, P.K., Waxman, S.G., 1993. Pharmacological protection of CNS white matter during anoxia: actions of phenytoin, carbamazepine and diazepam. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 266, 1549–1555.
- Frey, B.N., Zunta-Soares, G.B., Caetano, S.C., Nicoletti, M.A., Hatch, J.P., Brambilla, P., Mallinger, A.G., Soares, J.C., 2008. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol* 18, 717–722. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.04.015>
- Furtado, M., Katzman, M.A., 2015. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Res* 229, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.06.009>
- Galetta, K.M., Calabresi, P.A., Frohman, E.M., Balcer, L.J., 2011. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics* 8, 117–132. <https://doi.org/10.1007/s13311-010-0005-1>
- Gao, W., Jiao, Q., Qi, R., Zhong, Y., Lu, D., Xiao, Q., Lu, S., Xu, C., Zhang, Y., Liu, X., Yang, F., Lu, G., Su, L., 2013. Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in pediatric bipolar mania. *J Affect Disord* 150, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.021>
- Garcia-Martin, E., Gavin, A., Garcia-Campayo, J., Vilades, E., Orduna, E., Polo, V., Larrosa, J.M., Pablo, L.E., Satue, M., 2018. VISUAL FUNCTION AND RETINAL CHANGES IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002252>

- Garcia-Martin, E., Ruiz-de Gopegui, E., León-Latre, M., Otin, S., Altemir, I., Polo, V., Larrosa, J.M., Cipres, M., Casanovas, J.A., Pablo, L.E., 2017. Influence of cardiovascular condition on retinal and retinal nerve fiber layer measurements. *PLoS ONE* 12, e0189929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189929>
- Guclu, H., Gorgulu, Y., Gurlu, V.P., Kose Cinar, R., Ozal, S.A., Çaliyurt, O., 2018. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Macular Ganglion Cell Complex Thickness and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. *Current Eye Research* 43, 547–552. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1420198>
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K.P., Alenius, H., Kivimäki, M., 2015. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* 49, 206–215. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Han, J., Gao, L., Dong, J., Wang, Y., Zhang, M., Zheng, J., 2017. Dopamine attenuates ethanol-induced neuroapoptosis in the developing rat retina via the cAMP/PKA pathway. *Molecular Medicine Reports* 16, 1982–1990. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6823>
- Han, M.-L., Liu, G.-H., Guo, J., Yu, S.-J., Huang, J., 2016. Imipramine protects retinal ganglion cells from oxidative stress through the tyrosine kinase receptor B signaling pathway. *Neural Regen Res* 11, 476–479. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.179066>
- Hashmani, N., Hashmani, S., 2017. Three-dimensional mapping of peripapillary retinal layers using a spectral domain optical coherence tomography. *Clinical Ophthalmology Volume* 11, 2191–2198. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S150617>
- Hilty, D.M., Leamon, M.H., Lim, R.F., Kelly, R.H., Hales, R.E., 2006. A review of bipolar disorder in adults. *Psychiatry (Edgmont)* 3, 43–55.
- Ito, Y., Sasaki, M., Takahashi, H., Nozaki, S., Matsuguma, S., Motomura, K., Ui, R., Shikimoto, R., Kawasaki, R., Yuki, K., Sawada, N., Mimura, M., Tsubota, K., Tsugane, S., 2019. Quantitative Assessment of the Retina Using OCT and Associations with Cognitive Function. *Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.05.021>
- Joe, P., Ahmad, M., Riley, G., Weissman, J., Smith, R.T., Malaspina, D., 2018. A pilot study assessing retinal pathology in psychosis using optical coherence tomography: Choroidal and macular thickness. *Psychiatry Res* 263, 158–161. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.011>
- Jonas, J.B., Xu, L., Wei, W.B., Pan, Z., Yang, H., Holbach, L., Panda-Jonas, S., Wang, Y.X., 2016. Retinal Thickness and Axial Length. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 57, 1791–1797. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18529>

- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D.A., Leon, A.C., Rice, J.A., Keller, M.B., 2002. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 530–537.
- Kalenderoglu, A., Çelik, M., Sevgi-Karadag, A., Egilmez, O.B., 2016a. Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity. *J Affect Disord* 204, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.039>
- Kalenderoglu, A., Sevgi-Karadag, A., Celik, M., Egilmez, O.B., Han-Almis, B., Ozen, M.E., 2016b. Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr Psychiatry* 67, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.02.005>
- Kantarci, F.A., Tatar, M.G., Colak, H.N., Uslu, H., Yildirim, A., Goker, H., Gurler, B., Karaca, E.E., 2016. A PILOT STUDY OF CHOROIDAL THICKNESS IN LONG-TERM SMOKERS: *Retina* 36, 986–991. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000815>
- Kessler, R.C., Bromet, E.J., 2013. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annual Review of Public Health* 34, 119–138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
- Khalil, M.A., Saleh, A.A., Gohar, S.M., Khalil, D.H., Said, M., 2017. Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 218, 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.055>
- Khawaja, A.P., Chan, M.P.Y., Garway-Heath, D.F., Broadway, D.C., Luben, R., Sherwin, J.C., Hayat, S., Khaw, K.-T., Foster, P.J., 2013. Associations With Retinal Nerve Fiber Layer Measures in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 54, 5028. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11971>
- Kimura, A., Namekata, K., Guo, X., Noro, T., Harada, C., Harada, T., 2015. Valproic acid prevents NMDA-induced retinal ganglion cell death via stimulation of neuronal TrkB receptor signaling. *Am. J. Pathol.* 185, 756–764. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.11.005>
- Koprivica, V., Regardie, K., Wolff, C., Fernald, R., Murphy, J.J., Kambayashi, J., Kikuchi, T., Jordan, S., 2011. Aripiprazole protects cortical neurons from glutamate toxicity. *European Journal of Pharmacology* 651, 73–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.064>
- Lamparter, J., Schmidtman, I., Schuster, A.K., Siouli, A., Wasielica-Poslednik, J., Mirshahi, A., Höhn, R., Unterrainer, J., Wild, P.S., Binder, H., Lackner, K., Beutel, M.E., Münzel, T., Pfeiffer, N., Hoffmann, E.M., 2018. Association of ocular, cardiovascular, morphometric and lifestyle parameters with retinal nerve fibre layer thickness. *PLoS ONE* 13, e0197682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197682>

- Lavoie, J., Maziade, M., Hébert, M., 2014. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 48, 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.020>
- Leboyer, M., Kupfer, D.J., 2010. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry* 71, 1689–1695. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06347yel>
- Lee, W.W., Tajunisah, I., Sharmilla, K., Peyman, M., Subrayan, V., 2013. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 7785–7792. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12534>
- Ling, L., Xin-Hong, Q., Guo-Dong, F., Ming-Mei, W., An-An, Y., Xi-Ying, J., Si-Wei, Y., Gong, J., 2012. Different neuroprotection and therapeutic time windows by two specific diazepam regimens on retinal ganglion cells after optic nerve transection in adult rats. *Restorative Neurology and Neuroscience* 335–343. <https://doi.org/10.3233/RNN-2012-110216>
- Liu, Q., Li, H., Yang, J., Niu, X., Zhao, C., Zhao, L., Wang, Z., 2017. Valproic acid attenuates inflammation of optic nerve and apoptosis of retinal ganglion cells in a rat model of optic neuritis. *Biomed. Pharmacother.* 96, 1363–1370. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.066>
- Lobefalo, L., Rapinese, M., Altobelli, E., Di Mascio, R., Lattanzi, D., Gallenga, P.E., Chiarelli, F., Verrotti, A., 2006. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in adolescents with epilepsy treated with valproate and carbamazepine. *Epilepsia* 47, 717–719. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00505.x>
- Lochhead, J., 2015. SSRI-associated optic neuropathy. *Eye (Lond)* 29, 1233–1235. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.119>
- London, A., Benhar, I., Schwartz, M., 2013. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 9, 44–53. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.227>
- Manji, H.K., Moore, G.J., Chen, G., 2000. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 9, 82–96.
- Marsden, W.N., 2011. Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression. *Med. Hypotheses* 77, 508–528. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.06.021>

- Masís, M., Kakigi, C., Singh, K., Lin, S., 2017. Association between self-reported bupropion use and glaucoma: a population-based study. *Br J Ophthalmol* 101, 525–529. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308846>
- Mehraban, A., Samimi, S.M., Entezari, M., Seifi, M.H., Nazari, M., Yaseri, M., 2016. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 254, 365–371. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-2981-7>
- Merikangas, K.R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R.C., Lee, S., Sampson, N.A., Viana, M.C., Andrade, L.H., Hu, C., Karam, E.G., Ladea, M., Medina-Mora, M.E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J.E., Zarkov, Z., 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Moorhead, T.W.J., McKirdy, J., Sussmann, J.E.D., Hall, J., Lawrie, S.M., Johnstone, E.C., McIntosh, A.M., 2007. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 62, 894–900. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.005>
- Moschos, M.M., Nitoda, E., Laios, K., Ladas, D.S., Chatziralli, I.P., 2016. The Impact of Chronic Tobacco Smoking on Retinal and Choroidal Thickness in Greek Population. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2016/2905789>
- Mutlu, U., Bonnemaier, P.W.M., Ikram, M.A., Colijn, J.M., Cremers, L.G.M., Buitendijk, G.H.S., Vingerling, J.R., Niessen, W.J., Vernooij, M.W., Klaver, C.C.W., Ikram, M.K., 2017. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiol. Aging* 60, 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.003>
- Myers, C.E., Klein, B.E.K., Meuer, S.M., Swift, M.K., Chandler, C.S., Huang, Y., Gangaputra, S., Pak, J.W., Danis, R.P., Klein, R., 2015. Retinal Thickness Measured by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Eyes Without Retinal Abnormalities: The Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Ophthalmology* 159, 445-456.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.11.025>
- Nery, F.G., Monkul, E.S., Lafer, B., 2013. Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: A review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 47, 1124–1135. <https://doi.org/10.1177/0004867413496482>
- Nery, F.G., Norris, M., Eliassen, J.C., Weber, W.A., Blom, T.J., Welge, J.A., Barzman, D.A., Strawn, J.R., Adler, C.M., Strakowski, S.M., DelBello, M.P., 2017. White matter volumes in youth offspring of bipolar parents. *J Affect Disord* 209, 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.023>
- Onder, H.I., Aktan, G., Yuksel, H., Avcioglu, S., Yildirim, U., Kaya, M., Tunc, M., Gokce, F.M., 2013. Neuroprotective effects of olanzapine in N-methyl-D-aspartate-induced retinal injury. *J Ocul Pharmacol Ther* 29, 427–430. <https://doi.org/10.1089/jop.2012.0075>

- Ong, Y.-T., Hilal, S., Cheung, C.Y., Venketasubramanian, N., Niessen, W.J., Vrooman, H., Anuar, A.R., Chew, M., Chen, C., Wong, T.Y., Ikram, M.K., 2015. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neurosci. Lett.* 584, 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.010>
- O’Shea, K.S., McInnis, M.G., 2016. Neurodevelopmental origins of bipolar disorder: iPSC models. *Mol. Cell. Neurosci.* 73, 63–83. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.11.006>
- Polo, V., Satue, M., Gavin, A., Vilades, E., Orduna, E., Cipres, M., Garcia-Campayo, J., Navarro-Gil, M., Larrosa, J.M., Pablo, L.E., Garcia-Martin, E., 2018. Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. *Eye (Lond)*. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0261-6>
- Pueyo, V., Güerri, N., Oros, D., Valle, S., Tuquet, H., González, I., Ferrer, C., Pablo, L.E., 2011. Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. *Early Hum. Dev.* 87, 331–334. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.01.042>
- Rosenblat, J.D., McIntyre, R.S., 2016. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr. Clin. North Am.* 39, 125–137. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.006>
- Rowe, M.K., Chuang, D.-M., 2004. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* 6, 1–18. <https://doi.org/10.1017/S1462399404008385>
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M.E., Lavori, P.W., Lebowitz, B.D., McGrath, P.J., Rosenbaum, J.F., Sackeim, H.A., Kupfer, D.J., Luther, J., Fava, M., 2006. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Saidha, S., Al-Louzi, O., Ratchford, J.N., Bhargava, P., Oh, J., Newsome, S.D., Prince, J.L., Pham, D., Roy, S., van Zijl, P., Balcer, L.J., Frohman, E.M., Reich, D.S., Crainiceanu, C., Calabresi, P.A., 2015. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann. Neurol.* 78, 801–813. <https://doi.org/10.1002/ana.24487>
- Samani, N.N., Proudlock, F.A., Siram, V., Suraweera, C., Hutchinson, C., Nelson, C.P., Al-Uzri, M., Gottlob, I., 2018. Retinal Layer Abnormalities as Biomarkers of Schizophrenia. *Schizophr Bull* 44, 876–885. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx130>
- Satue, M., Obis, J., Rodrigo, M.J., Otin, S., Fuertes, M.I., Vilades, E., Gracia, H., Ara, J.R., Alarcia, R., Polo, V., Larrosa, J.M., Pablo, L.E., Garcia-Martin, E., 2016. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *J Ophthalmol* 2016, 8503859. <https://doi.org/10.1155/2016/8503859>

- Schönfeldt-Lecuona, C., Kregel, T., Schmidt, A., Pinkhardt, E.H., Lauda, F., Kassubek, J., Connemann, B.J., Freudenmann, R.W., Gahr, M., 2016a. From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomography (OCT) in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 42, 9–14. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv073>
- Schönfeldt-Lecuona, C., Kregel, T., Schmidt, A., Pinkhardt, E.H., Lauda, F., Kassubek, J., Connemann, B.J., Freudenmann, R.W., Gahr, M., 2016b. From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomography (OCT) in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 42, 9–14. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv073>
- Schönfeldt-Lecuona, C., Schmidt, A., Kregel, T., Kassubek, J., Dreyhaupt, J., Freudenmann, R.W., Connemann, B.J., Pinkhardt, E.H., Gahr, M., 2018. Retinal changes in patients with major depressive disorder - A controlled optical coherence tomography study. *J Affect Disord* 227, 665–671. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.077>
- Schwitzer, T., Lavoie, J., Giersch, A., Schwan, R., Laprevote, V., 2015. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 70, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.09.003>
- Shi, Z., Zheng, H., Hu, J., Jiang, L., Cao, X., Chen, Y., Mei, X., Li, C., Shen, Y., 2019. Retinal Nerve Fiber Layer Thinning Is Associated With Brain Atrophy: A Longitudinal Study in Nondemented Older Adults. *Front Aging Neurosci* 11, 69. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00069>
- Sizmaz, S., Küçükerdönmez, C., Pinarci, E.Y., Karalezli, A., Canan, H., Yilmaz, G., 2013. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 97, 601–604. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302393>
- Smith, K., 2014. Mental health: a world of depression. *Nature* 515, 181. <https://doi.org/10.1038/515180a>
- Sönmez, İ., Köşger, F., Aykan, Ü., 2017. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients with Major Depressive Disorder. *Noro Psikiyatrs Ars* 54, 62–66. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.10115>
- Szigeti, A., Tátrai, E., Varga, B.E., Szamosi, A., DeBuc, D.C., Nagy, Z.Z., Németh, J., Somfai, G.M., 2015. The Effect of Axial Length on the Thickness of Intraretinal Layers of the Macula. *PLoS ONE* 10, e0142383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142383>
- Teberik, K., 2019. The Effect of Smoking on Macular, Choroidal, and Retina Nerve Fiber Layer Thickness. *Turk J Ophthalmol* 49, 20–24. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2018.80588>

- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T.G., Carvalho, A.F., Suppes, T., Calabrese, J.R., Gao, K., Miskowiak, K.W., Grande, I., 2018. Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers* 4, 18008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
- Vita, A., De Peri, L., Sacchetti, E., 2009. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord* 11, 807–814. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00759.x>
- Wicki, C.A., Hanson, J.V.M., Schippling, S., 2018. Optical coherence tomography as a means to characterize visual pathway involvement in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 31, 662–668. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000604>
- Yıldız, M., Alim, S., Batmaz, S., Demir, S., Songur, E., Ortak, H., Demirci, K., 2016. Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexiform layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: Optical coherence tomography findings in major depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 251, 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.04.011>
- Yılmaz, U., Küçük, E., Ülgen, A., Özköse, A., Demircan, S., Ulusoy, D.M., Zararsız, G., 2016. Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. *Eur J Ophthalmol* 26, 375–378. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000723>
- Yüksel, C., Öngür, D., 2010. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol. Psychiatry* 68, 785–794. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.016>
- Yulug, B., Bakar, M., Ozan, E., 2008. The neuroprotective effect of olanzapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20, 107–108. <https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.1.107a>
- Zengin, M.O., Cinar, E., Kucukerdonmez, C., 2014. The effect of nicotine on choroidal thickness. *Br J Ophthalmol* 98, 233–237. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304044>
- Zhang, Z., Qin, X., Zhao, X., Tong, N., Gong, Y., Zhang, W., Wu, X., 2012. Valproic Acid Regulates Antioxidant Enzymes and Prevents Ischemia/Reperfusion Injury in the Rat Retina. *Current Eye Research* 37, 429–437. <https://doi.org/10.3109/02713683.2011.653616>

## DISCUSSION

---

### Synthèse des résultats

Cette revue apporte de nouveaux arguments qui confirment que l'OCT est une technique intéressante, et un outil d'évaluation pertinent de certains mécanismes étiopathogéniques en jeu dans les troubles de l'humeur.

La synthèse des études relatives à la dépression confirme qu'il existe des altérations de la structure rétinienne dans cette pathologie, observables par tomographie par cohérence optique. Ces changements morphologiques sont attribuables à des mécanismes de dégénérescence et d'inflammation. La rétine étant reconnue comme une fenêtre sur le système nerveux central, ces résultats sont en faveur de l'implication de ces phénomènes au niveau cérébral. Bien que la stricte comparaison entre patients et témoins n'ait pas permis, dans 3 études sur 4, de mettre en évidence une différence significative concernant les mesures obtenues en OCT, des biais de sélection pourraient en être à l'origine. Les résultats complémentaires des analyses de corrélation de ces valeurs avec les paramètres de la maladie le suggèrent, tout en pointant l'intérêt de cette technique de mesure. Ainsi, en considérant la quatrième étude qui a rapporté des différences significatives tout en confirmant l'association avec les paramètres de la maladie, nous pouvons suggérer que l'OCT est un outil pertinent pour étudier la neurodégénérescence et la neuroinflammation cérébrales dans l'épisode dépressif caractérisé. Le premier phénomène paraît progressif et fonction de la durée et de la sévérité de la maladie, ainsi que du nombre d'épisodes. Le second serait plus marqué dans les phases actives de la maladie, et atteindrait davantage les structures vascularisées. L'épaississement d'origine inflammatoire peut être masqué, dans les phases tardives de la maladie, par l'atteinte dégénérative atrophique.

Les études présentées dans cette revue attestent qu'il y a aussi dans le trouble bipolaire des modifications de la structure rétinienne dans le sens de l'atrophie de certaines couches et de l'épaississement d'autres couches, imputables à des mécanismes dégénératifs et inflammatoires respectivement. L'OCT est un outil tout à fait adapté pour les objectiver et les suivre. L'extrapolation de ces résultats au SNC conforte les hypothèses actuelles

concernant la participation de ces phénomènes dans le cerveau des patients atteints de ce trouble. Des différences significatives sont observées de façon systématique entre patients et témoins concernant l'amincissement des couches rétinienne, contrairement à ce qui a été observé dans la dépression unipolaire. Plusieurs hypothèses, possiblement associées, peuvent être formulées pour expliquer ces résultats : une atteinte dégénérative plus sévère – neurotoxicité accrue des phases maniaques et psychotiques -, une durée plus longue de la maladie chez les patients, ou encore une atteinte précoce voire préexistante au déclenchement de la maladie s'ajoutant aux lésions progressives. Ceci rejoint les données existantes de la littérature exposées précédemment, qui suggèrent à la fois une atteinte plus sévère dans le trouble bipolaire, ainsi que des altérations antérieures au premier épisode thymique et plus rapidement évolutives.

Cette revue suggère donc la coexistence d'un processus inflammatoire, prédominant en phase aiguë au moment des épisodes thymiques, et d'un phénomène dégénératif, progressif et cumulatif, dans les troubles de l'humeur. Ces mécanismes communs pourraient être associés à d'autres, distincts, entre l'épisode dépressif caractérisé et le trouble bipolaire.

Différents paramètres OCT sont proposés pour les identifier et les suivre. Ils pourraient avoir un rôle de marqueurs diagnostiques, de stade et de progression de la maladie. Ils ne peuvent néanmoins à eux seuls répondre à toutes les exigences de tels biomarqueurs, en particulier en raison du manque de spécificité. En effet, les mécanismes neurodégénératifs (dont les marqueurs sont la GCL, l'IPL, la pRNFL en phase chronique) et neuroinflammatoires (observables avec la pRNFL et la choroïde en phase active et débutante, l'INL en phase chronique) ont été identifiés à l'aide des mêmes paramètres dans d'autres maladies neurodégénératives et/ou neuropsychiatriques. Il est donc nécessaire de préciser l'indication de chaque paramètre en tant que biomarqueur, et d'explorer leur association avec d'autres marqueurs, électrophysiologiques, biologiques ou issus de l'imagerie. L'intérêt des paramètres OCT est la simplicité de leur mesure, qui peut ainsi faciliter l'accès à des marqueurs combinés.

Deux nouvelles pistes ont également été dégagées, qu'il serait intéressant d'explorer et de préciser. Il a en effet été possible d'identifier dans cette revue des potentiels marqueurs de diagnostic différentiel entre dépression bipolaire et unipolaire (INL et GCL), dont l'intérêt

clinique est majeur. En effet, le traitement d'un épisode dépressif s'inscrivant dans un trouble bipolaire par un antidépresseur à la place d'un thymorégulateur peut avoir des effets délétères pour le patient. Il est donc essentiel de trouver des indicateurs spécifiques permettant de différencier ces deux troubles cliniquement similaires en phase dépressive.

La seconde proposition innovante de cette revue concerne les paramètres OCT susceptibles de signaler des états mentaux à risque (MMT, MMV, CGL, IPL et pRNFL). Cette approche, de plus en plus étudiée dans les maladies psychiatriques, vise à identifier les sujets susceptibles de développer de telles pathologies. Compte tenu du retentissement personnel, socio-professionnel, et aussi de l'atteinte neurologique progressive (neurodégénérescence et neuroinflammation) dans ces maladies, une démarche préventive et une prise en charge précoce, sur la base de critères prédictifs, est en effet essentielle.

## Limites

Les principales limitations sont liées aux biais, en particulier de sélection, et de confusion, que les futures études devraient considérer.

Tous ces résultats doivent en effet être confirmés à l'aide de travaux de plus large envergure incluant davantage de patients situés le long d'un spectre variable en intensité, durée, type d'épisodes. Les facteurs confondants devraient tous être pris en compte. Ils incluent la consommation de psychotropes, tabac et autres substances - inconstamment cités et neutralisés dans les études figurant dans cette revue - mais aussi la longueur axiale et son rapport à la courbure cornéenne, ainsi que les antécédents de tabagisme maternel. Ces deux possibles facteurs confondants n'ont pas été identifiés comme tels dans les études présentées dans cette revue, puisque non cités et non recherchés chez les sujets inclus. La littérature fournit pourtant plusieurs études qui concluent toutes à une association entre la longueur axiale, ou pour certaines son rapport à la courbure cornéenne, et l'épaisseur de certaines couches rétiniennes ((Hashmani and Hashmani, 2017; Jonas et al., 2016; Khawaja et al., 2013; Lamparter et al., 2018; Myers et al., 2015; Sziget et al., 2015). Il s'agit donc d'un important paramètre à considérer. De même, deux études ont trouvé une diminution congénitale de la pRNFL chez des patients dont la mère était fumeuse (Ashina et al., 2017; Pueyo et al., 2011). Compte tenu de la vulnérabilité génétique de ces maladies

psychiatriques, et de la prévalence plus importante du tabagisme chez les personnes atteintes de trouble psychiatrique (Aubin et al., 2012), la probabilité de consommation tabagique maternelle pourrait être supérieure chez les patients comparativement aux témoins. Cet antécédent mérite donc d'être exploré.

Une autre question qui peut être discutée est la part possible de variabilité entre ce qu'apporte l'observation de la rétine et ce qui se passe au niveau du système nerveux central. Les arguments sont nombreux en faveur de la posture privilégiée de la rétine comme site d'exploration du cerveau, et celle-ci est indéniable. Néanmoins, il est aussi possible que ce reflet ne soit pas totalement superposable sur certains aspects. L'un des arguments qui peut être avancé est l'absence de concordance parfaite entre les effets des ISRS observés sur le SNC et ceux qui sont constatés in vivo sur la rétine.

Des travaux suggèrent en effet une action pro-neurogénique des ISRS, qui serait bénéfique dans la dépression. Kohl et al., à partir d'un modèle animal, ont trouvé que l'application chronique de fluoxétine entraîne une augmentation de la prolifération et de la différenciation des précurseurs neuronaux dans le gyrus denté, en favorisant la production de facteurs de croissance par les cellules gliales. La stimulation de la neurogénèse dans l'hippocampe pourrait ainsi contribuer à améliorer certains symptômes de la dépression (Kohl et al., 2012). Ceci rejoint les conclusions de travaux précédents (Santarelli et al., 2003). Mostert et al. ont recensé tous les effets neurobiologiques de la fluoxétine susceptibles d'offrir des perspectives thérapeutiques dans les maladies neurologiques. Ils ont trouvé qu'elle pourrait stimuler le CREB (cAMP-responsive element binding protein), augmenter la production de BDNF et de peptide neurotrophique S100 $\beta$ , améliorer la glycolyse dans les astrocytes, bloquer les canaux sodium et calcium voltage dépendant, et diminuer la conductance des canaux ioniques voltage-dépendants dans les mitochondries. Ils ont donc recherché dans la littérature les données concernant les effets thérapeutiques possibles de cette molécule dans les maladies neurologiques, à partir de modèles animaux et chez des patients, et ont trouvé un intérêt possible dans la maladie d'Alzheimer, l'AVC, la SEP, l'épilepsie, la maladie de Huntington, les lésions cérébrales traumatiques (Mostert et al., 2008). Plus récemment, Shan et al. ont postulé que la Fluoxetine a un effet protecteur contre l'apoptose neuronale induite par IL-1 $\beta$  via la régulation négative de p53, offrant un

potentiel thérapeutique dans les maladies neurologiques (Shan et al., 2016). En 2018, Connick et al. ont démarré une étude de phase IIb contrôlée randomisée en double aveugle afin d'évaluer le potentiel neuroprotecteur de trois molécules dont la fluoxétine dans la SEP (Connick et al., 2018). Un effet neuroprotecteur des ISRS est donc suggéré au niveau du système nerveux central, en revanche leur impact au niveau rétinien est plus controversé. La sérotonine, ou 5HT (5-hydroxytryptamine), et ses récepteurs sont bien présents dans la rétine des mammifères (Lograno and Romano, 2003, 2003; Sharif and Senchyna, 2006), et jouent un rôle crucial pour la fonction visuelle. Ils ont de multiples implications dans le fonctionnement cellulaire et vasculaire de la rétine (George et al., 2005). La sérotonine est présente en particulier dans une sous population de cellules amacrines, qui font synapses avec les cellules ganglionnaires rétiniennes (RGC). Les modèles animaux suggèrent une implication de la 5HT dans la régénérescence de la rétine post lésionnelle, la croissance rétinienne, et la possible médiation de cet effet via les récepteurs 5HT (Lima et al., 1994; Urbina et al., 1996). Boerrigter et al ont montré que la vascularisation rétinienne et choroïdienne est sensible à la sérotonine, dont le rôle vasoactif est connu. La viscosité sanguine et l'agrégation plaquettaire sont également affectées par la sérotonine. Ceci pourrait être impliqué dans le glaucome et la rétinopathie diabétique, qui s'accompagnent d'une altération des cellules rétiniennes et de leurs axones (Boerrigter et al., 1992). L'influence de la sérotonine sur le nerf optique serait particulièrement marquée.

Quelques études chez l'homme ont été réalisées. Guclu et al. ont mesuré la GCL et la RNLF par OCT chez des patients sous ISRS comparativement à des témoins, et suggèrent une relation entre ces traitements et la diminution de l'épaisseur de ces couches rétiniennes (Guclu et al., 2018). La GCL fovéale et la RNLF supérieure étaient corrélées à la durée du traitement. Le mécanisme supposé à l'origine de la rétinopathie induite par les ISRS est leur effet sur la phospholipase C. Celle-ci est stimulée par l'activation des récepteurs 5HT<sub>2A</sub>, et est requise pour la production de all-trans rétinol qui a un rôle critique dans la dégénérescence rétinienne par le stress oxydatif et la production d'espèces réactives de l'oxygène. Les ISRS pourraient également avoir un rôle délétère par leurs effets vasculaires. Costagliola et al. ont exploré l'effet des ISRS sur la pression intraoculaire, ainsi que leur possible rôle dans le développement d'une rétinopathie optique. Ils décrivent un mécanisme de vasospasme au niveau du nerf optique, qui pourrait être induit ou favorisé par l'augmentation du niveau de sérotonine plasmatique, et causer une altération de la

perfusion du nerf optique. L'utilisation à long terme d'un ISRS pourrait ainsi être responsable de neuropathie optique ischémique. Chez les patients athérosclérotiques, le risque est majoré. En effet la sérotonine est libérée par les plaquettes activées qui s'agrègent au contact des plaques d'athérome (Costagliola et al., 2008; Hayreh, 1999).

Il semble donc exister des mécanismes propres à la rétine, dont une part au moins serait liée à sa vascularisation, et peut être aussi au type de récepteurs impliqués. Ceci pourrait donc conduire à des effets localisés, qui ne seraient pas tous extrapolables au SNC. Les résultats impliquant certaines substances, en particulier vasoactives, nécessitent d'être interprétés avec prudence.

## Perspectives

Le développement des neurosciences a permis d'appréhender de façon innovante les maladies psychiatriques. Les avancées dans ce domaine renseignent sur les mécanismes en jeu et les substrats organiques, en particulier neurostructurels, neurofonctionnels, neurobiologiques. Les altérations du fonctionnement psychique ont leurs corrélats au niveau cérébral, qu'il est possible, pour certains, d'observer simplement à travers la rétine. Cette démarche, qui s'appuie sur des moyens technologiques développés au départ pour l'étude des maladies oculaires, a permis de progresser également dans la compréhension et la prise en charge des maladies psychiatriques. Les avancées technologiques ne cessent de proposer de nouveaux outils, qui apportent à la fois une optimisation des performances, mais aussi une simplification des procédures et une miniaturisation des appareils permettant un élargissement de leur utilisation.

Les travaux de recherche portant sur le fonctionnement de la rétine, exploré par électrorétinogramme dans les maladies psychiatriques, ont été cités. Parmi les dernières publications sur cette question, Hebert et al. ont montré qu'il était possible, grâce à l'ERG, de différencier des patients atteints de schizophrénie des contrôles avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 91%. La discrimination entre patients souffrant d'un BD et témoins était également possible avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 88%. Le diagnostic différentiel entre les deux pathologies était posé avec une sensibilité de 80% et une

spécificité de 82% (Hébert et al., 2019). Des applications pratiques des résultats de ces recherches sont envisagées.

L'imagerie par OCT fournira également, à l'avenir, de nouvelles perspectives pour les aspects structurels, dont pourront bénéficier d'autres spécialités que l'ophtalmologie. Ces progrès permettront d'améliorer encore la qualité des images, leur précision, tout en optimisant la rapidité et durée d'acquisition. Parallèlement, les réflexions actuelles s'orientent aussi vers le projet de réduire et de simplifier ces dispositifs, dans la perspective de permettre un suivi à domicile de certaines maladies oculaires chroniques (glaucome, diabète, DMLA...). Cette idée est en cours d'exploration avec des dispositifs OCT portatifs dont il existe déjà des prototypes. Maloka et al., ont publié les résultats d'une étude suggérant l'intérêt d'un appareil miniaturisé (Maloka et al., 2018). Les mesures effectuées à la maison, par le patient, grâce à cet *Home OCT*, pourront être analysées et transmises, via l'intelligence artificielle, permettant ainsi de détecter d'éventuelles anomalies, et de déclencher si nécessaire une prise de RDV avec l'ophtalmologiste. Ces dispositifs doivent être peu coûteux, d'utilisation simple, et néanmoins permettre une prise de mesures suffisamment précise.

Ces expérimentations vont dans le sens d'une évolution des pratiques en médecine, et de la relation médecin-malade, où l'éducation thérapeutique place le patient au centre de sa prise en charge et du suivi de sa pathologie. Elles pourront peut-être se développer et bénéficier aussi aux personnes atteintes de troubles psychiatriques. Elles s'inscrivent par ailleurs dans une démarche où la télémédecine et l'intelligence artificielle pourraient bien à l'avenir transformer en profondeur le parcours de soins.

L'introduction de ces technologies dans le contexte des maladies psychiatriques, en objectivant les troubles, pourrait de plus contribuer à réduire la stigmatisation dont souffrent trop souvent les patients atteints de pathologies psychiatriques. La perception de l'entourage, qui va de l'incompréhension à la défiance, voire au mépris, est fréquemment à l'origine d'une majoration de la souffrance et du sentiment de culpabilité du patient. Cette même réticence peut aussi provenir du monde médical, comme en témoigne la difficulté d'accès aux soins non psychiatriques qui pénalise trop souvent ces patients. Si le diagnostic, la prise en charge, le suivi des pathologies psychiatriques peuvent à l'avenir s'appuyer sur des paramètres objectifs, mesurables et assistés par le même matériel technique que pour

d'autres spécialités comme l'ophtalmologie et la neurologie, ce regard pourrait enfin s'adoucir. Si l'on peut parfois craindre que trop de technologie, et en particulier l'intelligence artificielle, puisse déshumaniser le lien thérapeutique, il est possible et souhaitable que dans le domaine de la maladie mentale, il puisse y avoir ici, au contraire, un espoir d'ouvrir à davantage d'empathie et de bienveillance.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, et al. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):322–4.
2. Almeida JRC, Versace A, Hassel S, Kupfer DJ, Phillips ML. Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):414–21.
3. Angst J. [On the etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. A genetic, sociologic and clinical study]. *Monogr Gesamtgeb Neurol Psychiatr*. 1966;112:1–118.
4. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafò MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Jan;22(1):1–16.
5. Ashina H, Li XQ, Olsen EM, Skovgaard AM, Larsen M, Munch IC. Association of Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Weight With Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Children Aged 11 or 12 Years: The Copenhagen Child Cohort 2000 Eye Study. *JAMA Ophthalmology* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2019 Mar 21];135(4):331. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2017.0043>
6. Aubin H-J, Rollema H, Svensson TH, Winterer G. Smoking, quitting, and psychiatric disease: a review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Jan;36(1):271–84.
7. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology*. 2015;144(3):365–73.
8. Bartel P, Blom M, Robinson E, Van der Meyden C, Sommers DO, Becker P. Effects of chlorpromazine on pattern and flash ERGs and VEPs compared to oxazepam and to placebo in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990 Oct;77(5):330–9.
9. Bauer IE, Green C, Colpo GD, Teixeira AL, Selvaraj S, Durkin K, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Aspirin and N-Acetylcysteine as Adjunctive Treatments for Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018 04;80(1).

10. Bhat S, Dao DT, Terrillion CE, Arad M, Smith RJ, Soldatov NM, et al. CACNA1C (Cav1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Prog Neurobiol*. 2012 Oct;99(1):1–14.
11. 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*. 2015 Feb;76(2):e199-206.
12. Blacker D, Tsuang MT. Contested boundaries of bipolar disorder and the limits of categorical diagnosis in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1992 Nov;149(11):1473–83.
13. Boerrigter RM, Siertsema JV, Kema IP. Serotonin (5-HT) and the rat's eye. Some pilot studies. *Doc Ophthalmol*. 1992;82(1–2):141–50.
14. Brown GM, McIntyre RS, Rosenblat J, Hardeland R. Depressive disorders: Processes leading to neurogeneration and potential novel treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jan 3;80(Pt C):189–204.
15. Buoli M, Serati M, Caldiroli A, Cremaschi L, Altamura AC. Neurodevelopmental Versus Neurodegenerative Model of Schizophrenia and Bipolar Disorder: Comparison with Physiological Brain Development and Aging. *Psychiatr Danub*. 2017 Mar;29(1):24–7.
16. Cameron JR, Tatham AJ. A window to beyond the orbit: the value of optical coherence tomography in non-ocular disease. *Acta Ophthalmol*. 2016 Sep;94(6):533–9.
17. Celik M, Kalenderoglu A, Sevgi Karadag A, Bekir Egilmez O, Han-Almis B, Şimşek A. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *Eur Psychiatry*. 2016 Feb;32:9–15.
18. Cheung CY, Chen C, Wong TY. Ocular Fundus Photography as a Tool to Study Stroke and Dementia. *Semin Neurol*. 2015 Oct;35(5):481–90.
19. Connick P, De Angelis F, Parker RA, Plantone D, Doshi A, John N, et al. Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial (MS-SMART): a multiarm phase IIb randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2018 Aug 30;8(8):e021944.
20. Corrêa-Velloso JC, Gonçalves MC, Naaldijk Y, Oliveira-Giacomelli Á, Pillat MM, Ulrich H. Pathophysiology in the comorbidity of Bipolar Disorder and Alzheimer's Disease: pharmacological and stem cell approaches. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jan 3;80(Pt A):34–53.

21. Cosgrove VE, Suppes T. Informing DSM-5: biological boundaries between bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *BMC Med.* 2013 May 14;11:127.
22. Costagliola C, Parmeggiani F, Semeraro F, Sebastiani A. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of its effects on intraocular pressure. *Curr Neuropharmacol.* 2008 Dec;6(4):293–310.
23. Cui W, Ning Y, Hong W, Wang J, Liu Z, Li MD. Crosstalk Between Inflammation and Glutamate System in Depression: Signaling Pathway and Molecular Biomarkers for Ketamine's Antidepressant Effect. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2019 May [cited 2019 May 8];56(5):3484–500. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-018-1306-3>
24. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, Mitra A, McGwin G, Spaide RF. Human chorioretinal layer thicknesses measured in macula-wide, high-resolution histologic sections. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 6;52(7):3943–54.
25. Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 6:7–11.
26. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010 Mar 1;67(5):446–57.
27. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CMGS, Machado-Vieira R, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med.* 2015 Nov 30;13:289.
28. Fornaro M, Bandini F, Ogliaastro C, Cordano C, Martino M, Cestari L, et al. Electroretinographic assessment in major depressed patients receiving duloxetine: might differences between responders and non-responders indicate a differential biological background? *J Affect Disord.* 2011 Dec;135(1–3):154–9.
29. Fountoulakis KN, Fotiou F, Iacovides A, Kaprinis G. Is there a dysfunction in the visual system of depressed patients? *Ann Gen Psychiatry.* 2005 Mar 29;4(1):7.
30. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 Oct;18(10):717–22.
31. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 Dec;4(12):664–75.

32. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics*. 2011 Jan;8(1):117–32.
33. Gao W, Jiao Q, Qi R, Zhong Y, Lu D, Xiao Q, et al. Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in pediatric bipolar mania. *J Affect Disord*. 2013 Aug 15;150(1):70–6.
34. Gastinger MJ, Tian N, Horvath T, Marshak DW. Retinopetal axons in mammals: emphasis on histamine and serotonin. *Curr Eye Res*. 2006 Aug;31(7–8):655–67.
35. George A, Schmid KL, Pow DV. Retinal serotonin, eye growth and myopia development in chick. *Exp Eye Res*. 2005 Nov;81(5):616–25.
36. Goldstein BI, Young LT. Toward clinically applicable biomarkers in bipolar disorder: focus on BDNF, inflammatory markers, and endothelial function. *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Dec;15(12):425.
37. Guclu H, Gorgulu Y, Gurlu VP, Kose Cinar R, Ozal SA, Çaliyurt O. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Macular Ganglion Cell Complex Thickness and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. *Current Eye Research [Internet]*. 2018 Apr 3 [cited 2019 Apr 26];43(4):547–52. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02713683.2017.1420198>
38. Gulseren S, Gurcan M, Gulseren L, Gelal F, Erol A. T2 hyperintensities in bipolar patients and their healthy siblings. *Arch Med Res*. 2006 Jan;37(1):79–85.
39. Gupta S, Zivadinov R, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B. Optical coherence tomography and neurodegeneration: are eyes the windows to the brain? *Expert Rev Neurother*. 2016;16(7):765–75.
40. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015 Oct;49:206–15.
41. Hadjiconstantinou M, Neff NH. Catecholamine systems of retina: a model for studying synaptic mechanisms. *Life Sci*. 1984 Sep 10;35(11):1135–47.
42. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Aug 1;45:54–63.
43. Hanson J, Lukas S, Pless M, Schippling S. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol [Internet]*. 2016 Apr 26 [cited 2019 Nov 25];36(02):177–84. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1582226>

44. Hashmani N, Hashmani S. Three-dimensional mapping of peripapillary retinal layers using a spectral domain optical coherence tomography. *Clinical Ophthalmology* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Apr 4];Volume 11:2191–8. Available from: <https://www.dovepress.com/three-dimensional-mapping-of-peripapillary-retinal-layers-using-a-spec-peer-reviewed-article-OPHTH>
45. Hayreh SS. Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin. *Prog Retin Eye Res.* 1999 Mar;18(2):191–221.
46. Hébert M, Gagné A-M, Paradis M-E, Jomphe V, Roy M-A, Mérette C, et al. Retinal Response to Light in Young Nonaffected Offspring at High Genetic Risk of Neuropsychiatric Brain Disorders. *Biological Psychiatry* [Internet]. 2010 Feb [cited 2019 Nov 17];67(3):270–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322309010154>
47. Hébert M, Mérette C, Gagné A-M, Paccalet T, Moreau I, Lavoie J, et al. The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry.* 2019 Jun 27;
48. Hellewell SC, Welton T, Maller JJ, Lyon M, Korgaonkar MS, Koslow SH, et al. Profound and reproducible patterns of reduced regional gray matter characterize major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2019 24;9(1):176.
49. Hilty DM, Leamon MH, Lim RF, Kelly RH, Hales RE. A review of bipolar disorder in adults. *Psychiatry (Edgmont).* 2006 Sep;3(9):43–55.
50. Hozer F, Houenou J. Can neuroimaging disentangle bipolar disorder? *J Affect Disord.* 2016 May;195:199–214.
51. Hurley LL, Tizabi Y. Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotox Res.* 2013 Feb;23(2):131–44.
52. Jentsch MC, Van Buel EM, Bosker FJ, Gladkevich AV, Klein HC, Oude Voshaar RC, et al. Biomarker approaches in major depressive disorder evaluated in the context of current hypotheses. *Biomarkers Med* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Jun 30];9(3):277–97. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm.14.114>
53. Jha MK. Anti-Inflammatory Treatments for Major Depressive Disorder: What’s on the Horizon? *J Clin Psychiatry.* 2019 Jun 25;80(6).
54. Jonas JB, Xu L, Wei WB, Pan Z, Yang H, Holbach L, et al. Retinal Thickness and Axial Length. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Apr;57(4):1791–7.

55. Kalia M, Costa E Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. *Metab Clin Exp*. 2015 Mar;64(3 Suppl 1):S11-15.
56. Kapczynski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PVS, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2011 Feb;45(2):156–61.
57. Khawaja AP, Chan MPY, Garway-Heath DF, Broadway DC, Luben R, Sherwin JC, et al. Associations With Retinal Nerve Fiber Layer Measures in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [Internet]. 2013 Jul 26 [cited 2019 Mar 23];54(7):5028. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.13-11971>
58. Kohl Z, Winner B, Ubhi K, Rockenstein E, Mante M, Münch M, et al. Fluoxetine rescues impaired hippocampal neurogenesis in a transgenic A53T synuclein mouse model. *Eur J Neurosci*. 2012 Jan;35(1):10–9.
59. Kwon JY, Yang JH, Han JS, Kim DG. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Korean J Ophthalmol*. 2017 Dec;31(6):548–56.
60. Ladouceur CD, Almeida JRC, Birmaher B, Axelson DA, Nau S, Kalas C, et al. Subcortical gray matter volume abnormalities in healthy bipolar offspring: potential neuroanatomical risk marker for bipolar disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 May;47(5):532–9.
61. Lambe J, Murphy OC, Saidha S. Can Optical Coherence Tomography Be Used to Guide Treatment Decisions in Adult or Pediatric Multiple Sclerosis? *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Mar 21;20(4):9.
62. Lamparter J, Schmidtman I, Schuster AK, Siouli A, Wasielica-Poslednik J, Mirshahi A, et al. Association of ocular, cardiovascular, morphometric and lifestyle parameters with retinal nerve fibre layer thickness. *PLoS ONE*. 2018;13(5):e0197682.
63. Laprevote V, Schwitzer T, Giersch A, Schwan R. Flash electroretinogram and addictive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Jan 2;56:264.
64. Lavoie J, Hébert M, Beaulieu J-M. Glycogen Synthase Kinase-3 Overexpression Replicates Electroretinogram Anomalies of Offspring at High Genetic Risk for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* [Internet]. 2014 Jul [cited 2019 Nov 17];76(2):93–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322313008275>

65. Lavoie J, Illiano P, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Beaulieu J-M, Hébert M. The electroretinogram as a biomarker of central dopamine and serotonin: potential relevance to psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2014 Mar 15;75(6):479–86.
66. 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*. 2014 Jan 3;48:129–34.
67. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: evidence from optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 21;54(12):7785–92.
68. Liao H, Zhu Z, Peng Y. Potential Utility of Retinal Imaging for Alzheimer’s Disease: A Review. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:188.
69. Lima L, Matus P, Urbina M. Serotonin inhibits outgrowth of goldfish retina and impairs the trophic effect of taurine. *J Neurosci Res*. 1994 Jul 1;38(4):444–50.
70. Lograno MD, Romano MR. Pharmacological characterization of the 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors in the bovine ciliary muscle. *Eur J Pharmacol*. 2003 Mar 7;464(1):69–74.
71. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2013 Jan;9(1):44–53.
72. Maldonado RS, Mettu P, El-Dairi M, Bhatti MT. The application of optical coherence tomography in neurologic diseases. *Neurol Clin Pract*. 2015 Oct;5(5):460–9.
73. Maloca P, Hasler PW, Barthelmes D, Arnold P, Matthias M, Scholl HPN, et al. Safety and Feasibility of a Novel Sparse Optical Coherence Tomography Device for Patient-Delivered Retina Home Monitoring. *Transl Vis Sci Technol*. 2018 Jul;7(4):8.
74. Matsuoka K, Yasuno F, Kishimoto T, Yamamoto A, Kiuchi K, Kosaka J, et al. Microstructural Differences in the Corpus Callosum in Patients With Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(1):99–104.
75. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009 May 1;65(9):732–41.
76. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15;62(8):894–900.

77. Mostert JP, Koch MW, Heerings M, Heersema DJ, De Keyser J. Therapeutic Potential of Fluoxetine in Neurological Disorders. *CNS Neuroscience & Therapeutics* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 Mar 3];14(2):153–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1527-3458.2008.00040.x>
78. Mutlu U, Bonnemaier PWM, Ikram MA, Colijn JM, Cremers LGM, Buitendijk GHS, et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*. 2017;60:183–91.
79. Myers CE, Klein BEK, Meuer SM, Swift MK, Chandler CS, Huang Y, et al. Retinal Thickness Measured by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Eyes Without Retinal Abnormalities: The Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Ophthalmology* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Mar 29];159(3):445-456.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414007557>
80. Nery FG, Monkul ES, Lafer B. Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: A review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013 Dec;47(12):1124–35.
81. Nery FG, Norris M, Eliassen JC, Weber WA, Blom TJ, Welge JA, et al. White matter volumes in youth offspring of bipolar parents. *J Affect Disord*. 2017 Feb;209:246–53.
82. O’Shea KS, McInnis MG. Neurodevelopmental origins of bipolar disorder: iPSC models. *Mol Cell Neurosci*. 2016;73:63–83.
83. Olbrich S, Arns M. EEG biomarkers in major depressive disorder: discriminative power and prediction of treatment response. *Int Rev Psychiatry*. 2013 Oct;25(5):604–18.
84. Ong Y-T, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, et al. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neurosci Lett*. 2015 Jan 1;584:12–6.
85. Peralta V, Cuesta MJ. The relationship between syndromes of the psychotic illness and familial liability to schizophrenia and major mood disorders. *Schizophr Res*. 2007 Mar;91(1–3):200–9.
86. Phillips ML, Vieta E. Identifying Functional Neuroimaging Biomarkers of Bipolar Disorder: Toward DSM-V. *Schizophrenia Bulletin* [Internet]. 2007 Mar 15 [cited 2019 Nov 17];33(4):893–904. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbm060>

87. Pueyo V, Güerri N, Oros D, Valle S, Tuquet H, González I, et al. Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. *Early Hum Dev.* 2011 May;87(5):331–4.
88. Reis RAM, Ventura ALM, Kubrusly RCC, de Mello MCF, de Mello FG. Dopaminergic signaling in the developing retina. *Brain Res Rev.* 2007 Apr;54(1):181–8.
89. Roda Â, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2014 Dec 9 [cited 2019 Nov 17];37(1):03–11. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-60892015000100003&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-60892015000100003&lng=en&tlng=en)
90. Roda Â, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2014 Dec 9 [cited 2019 Nov 17];37(1):03–11. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-60892015000100003&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-60892015000100003&lng=en&tlng=en)
91. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT, et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2016 Mar;18(2):89–101.
92. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am.* 2016 Mar;39(1):125–37.
93. Sagar R, Pattanayak RD. Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand? *Indian J Med Res.* 2017 Jan;145(1):7–16.
94. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science.* 2003 Aug 8;301(5634):805–9.
95. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes MI, Vilades E, et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *J Ophthalmol.* 2016;2016:8503859.
96. Schneider T, Zrenner E. Effects of D-1 and D-2 dopamine antagonists on ERG and optic nerve response of the cat. *Exp Eye Res.* 1991 Apr;52(4):425–30.
97. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Pinkhardt EH, Lauda F, Kassubek J, et al. From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomography (OCT) in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2016 Jan;42(1):9–14.

98. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, et al. Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res.* 2019 Apr 11;
99. 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.* 2015 Nov;70:113–20.
100. Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Laprevote V. The Endocannabinoid System in the Retina: From Physiology to Practical and Therapeutic Applications. *Neural Plast.* 2016;2016:2916732.
101. Seggie J, MacMillan H, Griffith L, Shannon HS, Martin J, Simpson J, et al. Retinal pigment epithelium response and the use of the EOG and Arden Ratio in depression. *Psychiatry Res.* 1991 Feb;36(2):175–85.
102. Shan H, Bian Y, Shu Z, Zhang L, Zhu J, Ding J, et al. Fluoxetine protects against IL-1 $\beta$ -induced neuronal apoptosis via downregulation of p53. *Neuropharmacology.* 2016;107:68–78.
103. Sharif NA, Senchyna M. Serotonin receptor subtype mRNA expression in human ocular tissues, determined by RT-PCR. *Mol Vis.* 2006 Sep 5;12:1040–7.
104. Sharma AN, da Costa e Silva BFB, Soares JC, Carvalho AF, Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord.* 2016 Jun;197:9–20.
105. Shi Z, Zheng H, Hu J, Jiang L, Cao X, Chen Y, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thinning Is Associated With Brain Atrophy: A Longitudinal Study in Nondemented Older Adults. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:69.
106. Szigeti A, Tátrai E, Varga BE, Szamosi A, DeBuc DC, Nagy ZZ, et al. The Effect of Axial Length on the Thickness of Intraretinal Layers of the Macula. *PLoS ONE.* 2015;10(11):e0142383.
107. Tak AZA, Şengül Y, Karadağ AS. Evaluation of thickness of retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, and choroidal thickness in essential tremor: can eyes be a clue for neurodegeneration? *Acta Neurol Belg.* 2018 Jun;118(2):235–41.
108. Taylor MA. Are schizophrenia and affective disorder related? A selective literature review. *Am J Psychiatry.* 1992 Jan;149(1):22–32.

109. Urbina M, Schmeer C, Lima L. 5HT1A receptor agonist differentially increases cyclic AMP concentration in intact and lesioned goldfish retina. In vitro inhibition of outgrowth by forskolin. *Neurochem Int.* 1996 Nov;29(5):453–60.
110. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2018 Mar 8 [cited 2019 Apr 9];4:18008. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp20188>
111. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord.* 2009 Dec;11(8):807–14.
112. Wicki CA, Hanson JVM, Schippling S. Optical coherence tomography as a means to characterize visual pathway involvement in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(5):662–8.
113. Wise T, Radua J, Via E, Cardoner N, Abe O, Adams TM, et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2017;22(10):1455–63.
114. Yang K, Xie G-R, Hu Y-Q, Mao F-Q, Su L-Y. The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression. *J Neural Transm (Vienna).* 2008 Dec;115(12):1687–94.
115. Yılmaz U, Küçük E, Ülgen A, Özköse A, Demircan S, Ulusoy DM, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. *Eur J Ophthalmol.* 2016 Jun 10;26(4):375–8.
116. Young JJ, Silber T, Bruno D, Galatzer-Levy IR, Pomara N, Marmar CR. Is there Progress? An Overview of Selecting Biomarker Candidates for Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry.* 2016;7:72.
117. Yu J-G, Feng Y-F, Xiang Y, Huang J-H, Savini G, Parisi V, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e85718.
118. Yüksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2010 Nov 1;68(9):785–94.

VU

NANCY, le **06 janvier 2020**

Le Président de Thèse

NANCY, le **06 janvier 2020**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Raymund SCHWAN**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11039**

NANCY, le **10 janvier 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## **RESUME DE LA THESE**

Les troubles de l'humeur sont des pathologies particulièrement fréquentes et invalidantes. Leur diagnostic et leur traitement sont parfois difficiles, et leur physiopathologie est encore incomplètement élucidée. La rétine est une extension du système nerveux central, partageant une origine embryologique commune avec le cerveau auquel elle est reliée via le nerf optique. La tomographie par cohérence optique (OCT) est une technique d'imagerie qui permet d'analyser les différentes couches de la rétine. Elle est depuis peu employée pour étudier les maladies psychiatriques. Cette revue synthétise les résultats des études qui ont observé la rétine par OCT dans les troubles de l'humeur. Elle confirme qu'il est possible de mettre en évidence ainsi des phénomènes de neurodégénérescence et de neuroinflammation, variables selon le type de pathologie. Leur impact serait aussi fonction de la durée et de la sévérité de la maladie, ainsi que du stade aigu ou chronique. Les différences observées entre les études sur la dépression et celles sur le trouble bipolaire peuvent refléter les particularités de chaque trouble. Plusieurs paramètres OCT sont proposés comme biomarqueurs de l'inflammation -en phase active ou chronique-, et de la neurodégénérescence. Des marqueurs de prédisposition d'état mental à risque sont aussi suggérés. L'OCT est donc un outil particulièrement prometteur, qu'il serait intéressant de coupler à d'autres approches afin de trouver des biomarqueurs combinés plus spécifiques.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Retinal structural changes in mood disorders: the Optical Coherence Tomography to better understand physiopathology?

---

**THESE :** Médecine spécialité Psychiatrie, année 2020

---

**MOTS CLES :** mood disorders physiopathology; OCT biomarkers; neurodegeneration; neuroinflammation.

---

**INTITULE ET ADRESSE :**

Université de Lorraine  
Faculté de médecine de Nancy  
9, Avenue de la Forêt de Haye  
54505 Vandœuvre-lès-Nancy

---