



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-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

**Ecole doctorale Stanislas
Université de Lorraine**

THESE

**Présentée par Coline JEANTET
en vue de l'obtention du grade de :
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE
Discipline : Psychologie**

**EVALUATION DU TRAITEMENT VISUEL PRECOCE
DES VISAGES CHEZ LES USAGERS DE CANNABIS :
ETUDE PAR POTENTIELS EVOQUES**

**Sous la direction de :
Joëlle LIGHEZZOLO-ALNOT
Stéphanie CAHAREL
Vincent LAPREVOTE**

Soutenue publiquement le 7 décembre 2016, devant le jury composé de :

Muriel BOUCART, Directrice de Recherche, Université de Lille 2 (Rapporteur)
Olivier COTTENCIN, Professeur et praticien hospitalier, Université de Lille 3,
CHRU de Lille (Rapporteur)
Mohamed REBAI, Professeur, Université de Rouen (Examineur)
Joëlle LIGHEZZOLO-ALNOT, Professeur, Université de Lorraine (Directrice de
thèse)
Stéphanie CAHAREL, Maître de conférences, Université de Lorraine (Co-directrice
de thèse)
Vincent LAPREVOTE, Maître de conférences et praticien hospitalier, Université de
Lorraine, CPN de Nancy (co-directeur de thèse)

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord mes directrices Joëlle Lighezzolo-Alnot et Stéphanie Caharel et directeur de thèse Vincent Laprèvote. Vous m'avez encadrée, suivie, soutenue, encouragé au long de ces années et trois personnes n'étaient pas de trop.

Je souhaite exprimer toute ma gratitude aux rapporteurs, Mme Muriel Boucart, Mr Olivier Cottencin ainsi qu'à Mr Mohamed Rebaï, examinateur de ce travail. J'espère sincèrement que la lecture en aura été enrichissante.

Un grand merci au Professeur Raymund Schwan pour m'avoir proposé de participer au projet CAUSAMAP et de m'avoir fait confiance.

Je n'oublie pas Mme Laure Barreault, psychologue au CMP de Médreville, qui m'a accueillie en stage professionnalisant lors de ma première année de doctorat.

Les journées de passations expérimentales se sont déroulées dans la joie et la bonne humeur grâce aux infirmières Béatrice et Christiane, ainsi qu'à Julien.

Un immense merci aux participants, sans qui la recherche serait simplement impossible. J'espère par ce travail amener des pistes de réponse à vos questions.

Je tiens aussi à remercier particulièrement Mélanie, Hélène, et les collègues rencontrés à l'Université ou en congrès qui, par des discussions on fait mûrir des pistes de réflexion. Une pensée aussi pour mes collègues de thèse côté CAUSAMAP, Thomas, Anne-Laure, Maxence. Merci pour votre bonne humeur.

Une pensée aussi pour mes étudiantes et étudiants qui m'ont permis de respirer et apporté leurs encouragements ainsi que leurs suggestions en regard de ma recherche.

Enfin, un chaleureux merci à ma famille, à ma mère, à mon père, mon frère, Julie, sans oublier Ukla. Vous avez tous été d'une patience, d'une compréhension et d'une aide nécessaires.

Résumé

Le cannabis est la drogue illégale la plus consommée actuellement en France. Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), en tant qu'excocannabinoïde, a un impact sur le système visuel via le système endocannabinoïde.

Physiologiquement, parmi les deux voies majoritairement responsables de la transmission de l'information visuelle aux stades les plus précoces, la voie magnocellulaire pourrait être la plus sensible à l'effet du Δ^9 -THC. La perception des visages, stimuli complexes, nécessite le traitement précoce d'informations de bas niveaux : les fréquences spatiales. Or, les différentes gammes de fréquences spatiales, séparables en gamme de basses (BFS) et de hautes fréquences spatiales (HFS) seraient respectivement transmises de manière privilégiée par les voies magnocellulaire et parvocellulaire.

Par ailleurs, la littérature fait état d'anomalies du traitement magnocellulaire dans la schizophrénie, une pathologie dont le risque accroît avec l'usage de cannabis.

Ainsi, par le concours d'études chez des usagers de cannabis, des personnes souffrant de schizophrénie et des volontaires sains, notre recherche devait permettre d'évaluer l'impact de l'usage de cannabis sur les processus sensoriels et perceptifs en jeu dans le traitement des visages.

Grâce à la mesure des composantes des potentiels évoqués P100 et N170 en réponse aux différentes gammes de fréquences spatiales contenues dans les visages, nous validons dans une première étude la méthodologie utilisée, confirmant notamment la sensibilité de la composante P100 aux BFS et de la N170 aux HFS. Une deuxième étude utilisant la même méthodologie suggère une altération du traitement des informations de BFS chez les consommateurs de cannabis, mesurable par une altération de l'étape perceptive d'intégration des informations de bas niveau associée à la N170. Une troisième étude portant sur des patients souffrant de schizophrénie retrouve une altération du traitement des BFS au cours des étapes précoces (composantes P100 et N170) et permet d'interpréter les résultats observés chez les usagers de cannabis sur la base d'une pathologie dont les dysfonctions visuelles sont mieux connues.

Mots clefs : visage, fréquences spatiales, cannabis, PEV

Abstract

Cannabis is currently the most consumed illegal drug in France. The Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), as an exocannabinoid impacts the human visual system through the endocannabinoid system.

Among the two main pathways responsible for early visual transmission, the magnocellular pathway might be the most affected by Δ^9 -THC. As they are complex stimuli, visual perception of faces requires the early processing of spatial frequencies, which are a type of low level information. The extreme ranges of spatial frequencies, qualified as low spatial frequencies (LSF) and high spatial frequencies (HSF), would be mainly transmitted, respectively by magnocellular and parvocellular pathways.

In addition, literature already provides evidence towards magnocellular pathway impairments in schizophrenia, a pathology which incidence is known to increase with cannabis use.

Hence, from studies with cannabis regular users, patients suffering from schizophrenia, and healthy controls, our research aimed at assessing the impact of regular cannabis use on early visual processes of face perception. Considering the P100 and N170 event-related potential (ERP) components in response to specific ranges of spatial frequencies available in our face stimuli, our first study tested and validated the methodology. As expected, healthy participants showed a stronger sensibility in response to LSF stimuli on the P100 and to the HSF stimuli on the N170. Using the same methodology, the second study suggests a LSF processing alteration in cannabis users, as reflected by the N170 ERP component. Our last study was conducted on patients suffering from schizophrenia and confirmed an alteration of LSF processing on both the P100 and the N170. On the basis of a pathology presenting well documented visual deficits, this last observation allows us to propose an interpretation of cannabis users' data.

Key words : face, spatial frequencies, cannabis, VEP

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	10
<u>Chapitre 1 LES ENJEUX DU CANNABIS</u>	<u>15</u>
1. Définition de l'usage régulier et addiction.....	15
1.1 Qu'est ce qui est consommé ?	15
1.2 Une consommation régulière et précoce	16
1.3 Etre dépendant à la substance.....	17
2. Principes actifs du cannabis.....	18
2.1 Composés variés des bourgeons de cannabis.....	18
2.2 Différentes concentrations des composés actifs : Δ^9 -THC et cannabidiol.....	19
2.3 Les actions du Δ^9 -THC.....	20
3. Effets cognitifs et neurophysiologiques à différentes échéances après consommation.....	23
3.1 A court terme : effets induits.....	24
3.1.1 Attention.....	24
3.1.2 Prise de risque et prise de décision.....	25
3.1.3 Contrôle de l'impulsivité et inhibition.....	25
3.1.4 Mémoire de travail.....	26
3.2 A moyen terme : effets résiduels.....	26
3.2.1 Attention.....	26
3.2.2 Prise de risque et prise de décision.....	27
3.2.3 Contrôle de l'impulsivité et inhibition.....	27
3.2.4 Mémoire.....	27
3.3 A long terme : altérations neurophysiologiques.....	28
<u>Chapitre 2 DOMMAGES LIES A L'USAGE DE CANNABIS ET LEURS DETERMINANTS.....</u>	<u>30</u>
1. Santé mentale : études et troubles de l'humeur.....	30
2. Troubles psychotiques.....	32
3. De l'induction d'un état psychotique à la relation de causalité entre cannabis et schizophrénie.....	33
3.1 Etude du rôle du cannabis : des symptômes psychotiques aux troubles chroniques du spectre schizophrène.....	33
3.1.1 Cannabis et symptômes psychotiques pendant l'intoxication.....	34
3.1.2 Cannabis et manifestations psychotiques brèves, persistantes après l'intoxication.....	35
3.1.3 Cannabis et troubles psychotiques chroniques, distancés de l'intoxication.....	37
3.2 Déterminants de cette association entre cannabis et troubles psychotiques.....	39
3.2.1 Quand c'est consommé : impact de l'âge de début de consommation de cannabis.....	39
3.2.2 Ce qui est consommé : différentes sortes de cannabis.....	41

3.2.3 Par qui c'est consommé : enfance des usagers.....	42
3.2.4 Par qui c'est consommé : sexe des usagers.....	42
3.2.5 Par qui c'est consommé : prédisposition génétique.....	42
3.3 Corrélation ou cause ?	43
3.3.1 Le cannabis comme composant causal des troubles psychotiques.....	43
3.3.2 Modération de l'hypothèse de causalité.....	45
<u>Chapitre 3 LA SCHIZOPHRENIE.....</u>	<u>47</u>
1. Définition du syndrome de schizophrénie.....	47
1.1 Critères diagnostiques.....	47
1.2 Epidémiologie.....	49
1.3 Evolution de la pathologie.....	50
2. Etiologie et modèles explicatifs pathophysiologiques de la schizophrénie.....	50
2.1 Des causes variées.....	50
2.2 Une physiopathologie de la neurotransmission.....	51
2.2.1 Hypothèses dopaminergiques.....	51
2.2.2 Hypothèses glutamatergiques.....	53
2.2.3 Unification des hypothèses dopaminergique et glutamatergique.....	54
2.2.4 Hypothèses alternatives et complémentaires de neurotransmission altérée.....	55
3. Altération des fonctions cognitives dans la schizophrénie.....	58
3.1 Hétérogénéité des troubles cognitifs dans la schizophrénie.....	58
3.1.1 Mémoire.....	59
3.1.2 Vitesse de traitement.....	59
3.1.3 Fonctions exécutives.....	60
3.1.4 Fonctions cognitives selon le décour temporel de la maladie.....	62
3.1.5 Impact des traitements sur les fonctions cognitives.....	64
3.2 Cognition sociale.....	64
3.2.1 <i>Insight</i> et Théorie de l'Esprit.....	65
3.2.2 Reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, déficit spécifique.....	65
3.2.3 Un déficit généralisé du traitement des visages ?.....	67
3.2.4 Un trouble cognitif ?	69
<u>Chapitre 4 LA VISION, UN MODELE D'ETUDE.....</u>	<u>71</u>
1. Vision et fréquences spatiales.....	71
1.1 Traitement et intégration des fréquences spatiales.....	71
1.1.1 Définition des fréquences spatiales.....	71
1.1.2 Modèle de traitement des objets selon leur contenu en fréquences spatiales.....	73
1.2 De la rétine aux aires visuelles corticales.....	76
1.2.1 Ségrégation au niveau des cellules ganglionnaires.....	77
1.2.2 Ségrégation au niveau des corps genouillés latéraux.....	78
1.2.3 Deux voies de projection des informations de fréquences spatiales vers le cortex visuel primaire.....	78
1.2.4 Fréquences spatiales et objets visuels simples : <i>gratings</i> ou réseaux en forme de grilles.....	80

2. Vision et visages.....	82
2.1 Le visage : un objet complexe.....	82
2.1.1 Modèle de traitement du visage de Bruce et Young (1986).....	83
2.1.2 Modèle de traitement du visage de Haxby, Hoffman, et Gobbini (2000, 2002).....	84
2.2 Les modes de traitement de visages.....	86
2.2.1 Traitement analytique.....	86
2.2.2 Traitement configural et effet d'inversion.....	87
2.2.3 Traitement holistique.....	88
2.3 Visages et fréquences spatiales.....	92
2.3.1 Un traitement du plus globale au plus fin.....	92
2.3.2 L'intégration flexible des fréquences spatiales : diagnosticité.....	94
2.3.3 Implication des fréquences spatiales dans le traitement configural ou holistique des visages.....	96
2.3.4 Existe-t-il une gamme de fréquences spatiales optimale pour la perception des visages ?.....	97
2.4 Les corrélats électrophysiologiques des étapes de traitement des visages.....	99
2.4.1 La composante P100.....	100
2.4.2 La composante N170.....	102
2.4.3 La composante N250.....	104
2.4.4 La composante N400.....	105
2.4.5 Stimulation visuelle périodique rapide ou <i>Fast Periodic Visual Stimulation, FPVS</i>	105
3. Visages, fréquences spatiales, et schizophrénie.....	106
3.1 Fréquences spatiales et schizophrénie.....	106
3.2 Visages, fréquences spatiales, et schizophrénie.....	107
4. Visages, fréquences spatiales, et usage de cannabis.....	109
4.1 Système visuel et système endocannabinoïde.....	110
4.1.1 Présence du système endocannabinoïde dans la rétine humaine.....	110
4.1.2 Présence du système endocannabinoïde dans la thalamus visuel.....	110
4.1.3 Présence du système endocannabinoïde dans le cortex visuel.....	111
4.2 Exocannabinoïdes et impact sur la vision.....	111
4.2.1 Visages et usage de cannabis.....	112
4.2.2 Fréquences spatiales et usage de cannabis.....	113
 <u>Chapitre 5 PROBLEMATIQUE DE RECHERCHE</u>	 114
 CONTRIBUTION EXPERIMENTALE	 118
 <u>Chapitre 1 PRINCIPE DES POTENTIELS EVOQUES</u>	 118
1. Fonctionnement de l'électroencéphalographie.....	119
1.1 Comment enregistrer l'activité électrique ?	120
1.2 D'où provient cette activité électrique ?.....	121
2. La méthode des potentiels évoqués.....	122
2.1 Qu'est-ce qu'un potentiel évoqué ?.....	122
2.2 Extraction des potentiels évoqués visuels.....	122

<u>Chapitre 2 ASPECTS METHODOLOGIQUES GENERAUX</u>	125
1. Participants.....	125
1.1 Critères d’inclusion.....	125
1.2 Critères de non inclusion.....	125
2. Stimuli.....	127
3. Matériel.....	129
4. Procédure.....	130
5. Recueil et traitement des données électrophysiologiques.....	131
6. Recueil et traitement des données comportementales.....	133
7. Analyse statistique des données.....	133
<u>Chapitre 3 EXPERIENCE 1 : TRAITEMENT DES FREQUENCES SPATIALES DANS LES VISAGES CHEZ LES PARTICIPANTS CONTROLES</u>	135
1. Introduction.....	136
2. Méthode.....	139
2.1 Participants.....	139
2.2 Analyses statistiques appliquées.....	139
3. Résultats.....	140
3.1 Données comportementales.....	140
3.2 Données électrophysiologiques.....	141
3.2.1 P100.....	141
3.2.2 N170.....	145
4. Discussion.....	147
<u>Chapitre 4 EXPERIENCE 2 : EFFET DE L’USAGE REGULIER DE CANNABIS SUR LE TRAITEMENT DES FREQUENCES SPATIALES DANS LES VISAGES</u>	152
1. Introduction.....	153
2. Méthode.....	155
2.1 Participants.....	155
2.2 Analyses statistiques appliquées.....	156
3. Résultats.....	157
3.1 Données comportementales.....	157
3.2 Données électrophysiologiques.....	158
3.2.1 P100.....	158
3.2.2 N170.....	161
4. Discussion.....	163

<u>Chapitre 5 EXPERIENCE 3 : UTILISATION DES FREQUENCES SPATIALES DANS LE TRAITEMENT VISUEL DES VISAGES DANS LA SCHIZOPHRENIE</u>	167
1. Introduction.....	168
2. Méthode.....	169
2.1 Participants.....	169
2.2 Analyses statistiques appliquées.....	170
3. Résultats.....	171
3.1 Données comportementales.....	171
3.2 Données électrophysiologiques.....	173
3.2.1 P100.....	173
3.2.2 N170.....	176
4. Discussion.....	178
 DISCUSSION GENERALE, PERSPECTIVES DE RECHERCHE, ET CONCLUSION	181
 <u>Chapitre 1 DISCUSSION GENERALE</u>	181
1. Contexte théorique et problématique.....	181
2. Résumé de nos observations.....	182
3. Rapprochement expérimental entre usage de cannabis et schizophrénie.....	183
 <u>Chapitre 2 SIGNIFICATION BIOLOGIQUE DE CES OBSERVATIONS</u>	185
1. Altération magnocellulaire et phénomène compensatoire dans la schizophrénie.....	185
2. Altération magnocellulaire et trouble de l'intégration chez les usagers de cannabis.....	185
3. Une différence entre ces groupes : l'effet de latence chez les usagers de cannabis.....	186
 <u>Chapitre 3 LIMITES INHERENTES A NOTRE RECHERCHE</u>	188
1. Limites liées à la procédure expérimentale.....	188
2. Limites liées à l'échantillonnage des groupes	189
 <u>Chapitre 4 PERSPECTIVES D'OUVERTURE ET CONCLUSION</u>	191
 BIBLIOGRAPHIE	193

INTRODUCTION GENERALE

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre du projet de recherche CAUSAMAP (2012-2015) dont l'objectif est d'évaluer l'impact de l'usage régulier de cannabis sur le traitement visuel. Le champ de recherche de l'impact du cannabis sur les fonctions perceptives en est au début de son développement. En effet, ses effets dommageables à moyen et long terme restent encore mal connus, alors qu'ils relèvent d'un réel problème de santé publique, touchant de surcroît une population particulièrement jeune. Par ailleurs, les recherches se heurtent à la difficulté de recrutement de personnes consommant un produit illégal en France. L'usage conjoint d'autres substances psychotropes et d'alcool ajoute aussi à cette difficulté de recrutement, expliquant les rares études actuellement réalisées en France.

En Europe, l'usage de cannabis est le plus répandu comparativement aux autres drogues illégales disponibles (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA, 2012). De plus, presque un Européen sur quatre entre 15 et 64 ans en a déjà consommé une fois dans sa vie. Autrement alarmante est la fréquence d'utilisation. Une proportion d'environ 10 % des jeunes Français d'en moyenne 15,8 ans, en consommerait régulièrement, en moyenne une fois par semaine (Hibell et al., 2012).

Or, l'usage de cannabis induit des altérations cognitives, particulièrement sur le plan de l'attention et de la mémoire au moment de l'intoxication. Aussi, un usage intensif et chronique de cannabis est associé à un fonctionnement réduit du système exécutif et attentionnel comme le démontrent une flexibilité mentale diminuée, une persévération à la prise de décision augmentée et une difficulté accrue dans les tâches de déplacement attentionnel ou d'attention soutenue. L'importance de ces fonctions dans les apprentissages et la forte proportion de jeunes usagers, nécessitent de concevoir la question à travers la problématique développementale de l'adolescence. L'adolescence est en effet une période importante de la réorganisation neuronale et de la maturation cérébrale (Konrad, Firk, & Uhlhaas, 2013; Rice & Barone, 2000). Cette période de réorganisation ouvre à la possibilité d'un impact de l'environnement sur la structure cérébrale en développement. Le système endocannabinoïde est particulièrement sollicité lors de cette réorganisation (Realini, Rubino, & Parolaro, 2009). Il est composé principalement de récepteurs, avec notamment le CB1, très

présent dans le système nerveux central (K. Mackie, 2005), et de ligands endocannabinoïdes. Le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), principale substance psychoactive du cannabis agit sur ce système en se fixant aux récepteurs CB1 et CB2 (R. Mechoulam & Gaoni, 1967). En se fixant aux récepteurs CB1, le Δ^9 -THC empêche le ligand endocannabinoïde de s'y fixer et altère le fonctionnement normal du système nerveux en créant une baisse de la libération de neurotransmetteur glutamate (Colizzi, McGuire, Pertwee, & Bhattacharyya, 2016). De plus, utilisé à cette période fragile de réorganisation neuronale, le Δ^9 -THC contenu dans le cannabis aurait une action neurotoxique menant à des modifications structurales et neuronales du cerveau (sur modèle animal : Bossong & Niesink, 2010; Rubino & Parolaro, 2008). Concernant les modulations sur le modèle humain, les conclusions vont là aussi dans le sens d'une altération de la maturation cérébrale par l'usage de cannabis à âge adolescent (Schneider, 2008). Cela suggère donc que l'administration exogène de cannabis puisse avoir un impact à long terme sur cette maturation. Ainsi, il a été démontré que l'usage de cannabis à l'âge de l'adolescence pouvait favoriser le développement de symptômes psychotiques (Semple, McIntosh, & Lawrie, 2005; Smit, Bolier, & Cuijpers, 2004; van Os et al., 2002).

Le Δ^9 -THC impacte la libération de glutamate. Or plusieurs études suggèrent que les symptômes présents dans la schizophrénie pourraient s'expliquer par une altération de la neurotransmission glutamatergique (Moghaddam & Javitt, 2012). Cette altération de neurotransmission toucherait également le fonctionnement de la voie magnocellulaire (Kim, Wylie, Pasternak, Butler, & Javitt, 2006). Le traitement visuel sous-tendu par les voies magnocellulaire et parvocellulaire est altéré chez ces patients, avec un déficit plus important de la voie magnocellulaire (Pamela D. Butler, Silverstein, & Dakin, 2008; Schechter, Butler, Silipo, Zemon, & Javitt, 2003). Un impact au niveau du traitement des informations activant la voie magnocellulaire a été observé avec plusieurs types de stimuli (Calderone et al., 2013; D. Kim, Wylie, Pasternak, Butler, & Javitt, 2006; Laprevote et al., 2013; O'Donnell et al., 2002) et en particulier avec des stimuli faciaux manipulés en fréquences spatiales (All et al., 2010; Obayashi et al., 2009; Silverstein, All et al., 2010; Silverstein, Keane et al., 2014).

Ainsi, outre son rôle dans la maturation neuronale, le système endocannabinoïde est très présent dans le système visuel (Middleton & Protti, 2011; Schwitzer et al., 2015), ce qui fait de la vision un outil d'évaluation de l'altération neuronale à privilégier. De plus, de par sa prévalence en hausse, l'usage de cannabis relève d'une problématique de santé publique; notamment de par cette implication dans le traitement visuel. En effet, l'usage immédiate ou

résiduel de cannabis serait impliquée dans la hausse du nombre d'accidents de la route (Raes & Verstraete, 2006; Ramaekers, Berghaus, van Laar, & Drummer, 2004) et la conduite sous l'effet du cannabis diminuerait les capacités de conduite (Hartman & Huestis, 2013). La vision est donc un indicateur de choix dans l'évaluation d'une altération du système nerveux par l'usage de cannabis.

Tout signal visuel émis par un objet peut être et serait décomposé en de nombreux composants primitifs et caractérisés par leurs gammes de fréquences spatiales (R. DeValois & K. DeValois, 1990). Palmer (1999) définit ces fréquences spatiales comme les éléments atomiques de la perception visuelle. Ainsi, afin d'étudier le traitement visuel au plus proche de son commencement, l'étude du traitement et de l'intégration de ces gammes de fréquences spatiales semble un passage tout indiqué. Un stimulus que nous connaissons tous, pour lequel nous serions tous experts est le visage. Il s'est donc avéré particulièrement intéressant de l'inclure dans notre étude car le visage, étant donné la complexité des informations locales et globales à extraire (Flevaris & Robertson, 2016), requiert, plus que d'autres objets, l'utilisation des fréquences spatiales (Biederman & Kalocsai, 1997; Collin, Liu, Troje, McMullen, & Chaudhuri, 2004; McGugin, 2010).

Le traitement visuel du visage est spécifique et requiert l'interaction de plusieurs processus. En effet, le visage est un stimulus à la fois particulier et complexe de par la multitude d'informations qu'il transmet. La perception d'un visage permet de recueillir des informations sur le genre, l'identité, l'état émotionnel d'une personne via les expressions faciales, activant des processus non seulement perceptifs mais aussi mnésiques. La reconnaissance d'un visage unique parmi mille constitue aussi une extraordinaire capacité du système visuel. Cette prouesse est possible grâce à l'extraction des différentes gammes de fréquences spatiales codant des composés spécifiques des visages. Ainsi, un visage est traité de manière analytique, traits par traits, comme les yeux, le nez, la bouche et sur ses détails comme les rides, les grains de beauté mais aussi de manière plus globale, configurale comme par exemple la distance entre les deux yeux ou la distance entre le nez et la bouche (Maurer, Grand, & Mondloch, 2002). Ces deux types d'informations sont contenus dans différentes gammes de fréquences spatiales. L'information configurale serait contenue dans les informations de basses fréquences spatiales (BFS), tandis que l'information plus fine,

concernant les traits et les détails du visage serait transmise par les hautes fréquences spatiales (HFS) (Flevaris & Robertson, 2016; Valérie Goffaux, Hault, Michel, Vuong, & Rossion, 2005). Les BFS, traitées plus rapidement seraient transmises par la voie magnocellulaire alors que les HFS dépendraient de la voie parvocellulaire (Livingstone & Hubel, 1988; W H Merigan & Maunsell, 1993; Yoonessi & Yoonessi, 2011).

Le travail de cette thèse vise à étudier le traitement des visages au cours des étapes visuelles précoces par la manipulation des composantes de bas niveau (les fréquences spatiales) et à partir de là, évaluer l'intégrité de fonctionnement de la voie magnocellulaire soumise à l'usage régulier de cannabis. Dans notre recherche, la schizophrénie sert de base connue pour poser les hypothèses théoriques concernant les altérations potentielles dues au cannabis. Les conclusions apportées, étayées par des données électrophysiologiques par l'étude chronométrique et topographique de l'activité du cerveau seront confrontées aux observations comportementales de temps et d'exactitude des réponses. Ainsi, le processus visuel sera évalué non seulement dans sa composante précoce mais aussi en bout de chaîne du traitement grâce aux mesures comportementales. L'originalité réside dans le caractère novateur et nécessaire de l'étude des usagers de cannabis, couplée à des hypothèses soutenues par une pathologie mieux étudiée dans son altération visuelle : la schizophrénie.

La question principale qui est posée à travers cette recherche porte sur l'évaluation de la voie magnocellulaire dans le traitement de stimuli complexes que sont les visages chez les usagers réguliers de cannabis.

La première partie de la thèse présentera le cadre théorique concernant l'usage du cannabis et ses effets cognitifs. L'implication du cannabis dans les troubles psychiatriques, dont la schizophrénie, sera discutée. Nous aborderons ensuite les déterminants de la schizophrénie, notamment dans ses hypothèses d'altérations de neurotransmission ainsi que les troubles cognitifs engendrés. Nous détaillerons les mécanismes « normaux ou sains » sous-tendant le traitement visuel, en nous plaçant dans le contexte de la théorie de vision spatiale (R. De Valois & K. De Valois, 1990) puis préciserons les mécanismes dédiés au traitement des visages ainsi que les informations saillantes nécessaires à cette tâche. Enfin, les troubles visuels de reconnaissance d'objets visuels simples et de visages rencontrés dans la

schizophrénie ainsi que leurs inférences possibles concernant les altérations dues à l'usage de cannabis seront exposés. Les données déjà disponibles concernant le cannabis viendront étayer nos hypothèses.

La partie expérimentale s'ensuivra, comportant trois expériences évaluant les étapes visuelles précoces du traitement des visages chez des participants sains puis l'impact de l'usage régulier du cannabis et de la schizophrénie sur ces étapes en particulier sur les voies magnocellulaire et parvocellulaire. Les expériences, à mesures électrophysiologiques et comportementales apporteront des informations sur le déroulement temporel du traitement des visages et des éventuelles altérations liées à l'usage de cannabis.

L'altération du traitement spécifique des visages chez les personnes consommatrices de cannabis et chez celles atteintes de schizophrénie nous permettra de porter des hypothèses sur leur pathophysiologie commune et d'avancer des pistes de recherche à la lumière de nos résultats. C'est dans la dernière partie de ce document que nous reviendrons sur nos observations, en discutant des limites afférentes à notre étude et des implications à envisager pour des recherches ultérieures.

CHAPITRE 1

LES ENJEUX DU CANNABIS

1. Définition de l'usage régulier et addiction

1.1 Qu'est-ce qui est consommé ?

« Marijuana, *Cannabis sativa*, Marie-Jeanne, cannabis, herbe, joint » : sous ces différentes dénominations se cache un phénomène grandissant : l'usage récréatif ou addictif de cannabis. Le cannabis naturel est le produit illicite le plus consommé en Europe et en France chez les adolescents comme chez les adultes (Le Nézet, *Rapport de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies [OFDT]*, n.d.). Le cannabis peut être acheté ou cultivé illégalement sous forme de bourgeons de la plante *Cannabis Sativa* ou *Indica* dont il existe de nombreuses sous-espèces et hybrides. Le cannabis se consomme ainsi sous trois formes principales : herbe (bourgeons séchés ou marijuana), résine, et huile. L'huile ou la résine extraite des bourgeons permettent souvent d'utiliser des concentrations de principes actifs plus fortes que dans une cigarette roulée avec les bourgeons secs. La résine, le plus souvent coupée à d'autres substances incertaines est alors appelée « shit ». Les formes résineuse ou séchée de cannabis peuvent émiettées et roulées sous forme de joints avec du tabac, ingérées dans des préparations culinaires, bues en infusion ou fumées sans combustion grâce à une pipe à eau ou « bang ». Il est à noter qu'un cannabis synthétique a récemment fait son apparition sur le marché illicite (Le Nézet, *Rapport OFDT*, n.d.; Debruyne & Le Boisselier, 2015).

Un rapport récent de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé [INPES] et de l'OFDT fait état de la représentation importante du cannabis parmi les drogues illégalement utilisées. L'usage de cannabis se place entre celle de tabac et de cocaïne chez les 11 à 75 ans (Beck, Richard, Guignard, Le Nézet, & Splika, 2015). En 2014, 42 % des 18 à 64 ans déclaraient en avoir déjà utilisé au moins une fois. Parmi ces 17 millions de personnes en France, 1,5 million, soit 3 %, seraient des usagers réguliers accumulant au moins dix consommations dans le mois.

1.2 Une consommation précoce et régulière

Parmi les 18-64 ans, la tranche d'âge la plus touchée par une consommation régulière de cannabis (et expérimentale) est celle des 18-25 ans qui est représentée à 11 et 6 % (34 et 23 % expérimentale) pour les hommes et les femmes respectivement (Beck et al., 2015). De plus, en 2010, 92 % des usagers accueillis dans les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie [CSAPA] au sein du dispositif Consultation Jeune Consommateur (moyenne d'âge de 23 ans) consommaient du cannabis (Le Nézet, *Rapport OFDT*, n.d.). L'enquête nationale ESCAPAD 2010 (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation à la Défense) et l'enquête internationale HBSC 2010 (*Health Behaviour in School-Aged Children*) détaillent les consommations au cours des années de classes collèges. En classe de 6ème, 1,5 % des élèves déclarait avoir expérimenté une fois le cannabis alors qu'en fin de 3ème, 23,9 % soit presque un adolescent sur 4 dit en avoir consommé au moins une fois. Ces études ont suggéré une précipitation des consommations au cours de la classe de 4ème, soit autour de 13-14 ans pour arriver à une proportion de 2,2 % d'adolescents usagers réguliers en classe de 3ème (Spilka, Le Nézet, Beck, Ehlinger, & Godeau, *Rapport OFDT*, n.d.). Même si l'usage expérimental a augmenté chez les jeunes de 13 ans entre 2006 et 2010 (passant de 4,8 à 6,4 %), l'usage régulier n'a pas augmenté en classe de 3ème à 15ans et est maintenu à 2,9 % (Le Nézet, 2012).

L'enquête ESCAPAD 2014 montre que l'expérimentation du cannabis ne cesse pas en fin de collège et que, à 17 ans, presque 5 jeunes sur 10 (47,8 %) déclarent avoir déjà essayé le cannabis. On retrouve comme chez les adultes, une plus importante représentation du sexe masculin dans ces expérimentations ainsi que dans les usages réguliers avec 12,5 % soit 5 pour 40 adolescents contre 5,8 % soit un peu plus de 2 sur 40 chez les adolescentes (Spilka, Le Nézet, NGantcha, & Beck, 2015).

Au total, à 17 ans, 47,8 % des élèves auraient déjà expérimenté le cannabis une fois; 9,2 % font état d'un usage régulier égal ou supérieur à 10 prises par mois. Seulement 4 % feraient un usage quotidien ou répété 30 fois dans le mois mais ce chiffre est à la hausse depuis 2011 (Spilka, Le Nézet, NGantcha et al., 2015). Le Cannabis Abuse Screening Test (CAST, Legleye, Piontek, Kraus, Morand, & Falissard, 2013), grâce à six questions simples permet de détecter rapidement dans ces populations la proportion d'individus présentant un

usage à risque de dépendance. Cette variable précise que parmi les adolescents de 17 ans ayant consommé du cannabis dans l'année, 21,9 % seraient concernés par un risque élevé de développer un usage problématique de la substance. Cela représente 8,4 % de la population questionnée et une hausse par rapport à l'enquête de 2011 (Spilka, Le Nézet, NGantcha et al., 2015).

1.3 Etre dépendant à la substance

Il y a abus de substance ou mésusage lorsqu'un produit nocif pour la santé est consommé de manière inadéquate et sans raison médicale. Les abus à répétition posent la question de la pathologie de dépendance addictive qui peut découler d'un usage au départ occasionnel et évènementiel. On peut définir la dépendance au cannabis comme la perte de liberté de s'abstenir de consommer.

Le DSM V (American Psychiatric Association [APA], American Psychiatric Association, & DSM V Task Force, 2013) abolit cette différenciation entre abus et dépendance pour les lier sous le terme de « troubles liés à l'usage de substances ». Les critères ajoutés à ceux de la dépendance sont la mise en situations dangereuses et l'altération des obligations de la personne. Une cotation de sévérité selon le nombre de critères présents permet de caractériser l'addiction. Nous présentons ici les critères du DSM IV-tr (4^{ème} édition, texte révisé, American psychiatric association [APA], Crocq, & Guelfi, 2004) qui seront ceux retenus dans notre étude.

Critères de la dépendance à une substance selon le DSM IV-tr (APA, 2004)

Dépendance à une substance si 3 ou plus des critères suivants sont présents :

1. Tolérance (quantité ou effets). Se manifeste par le besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir une intoxication ou un effet désiré ou par une diminution des effets à dose consommée constante.
2. Syndrome de sevrage. Apparaît à la suite d'une période d'abstinence, évités ou améliorés par une nouvelle prise de la substance.
3. Substance souvent prise en quantité plus importante ou prolongée.
4. Désir persistant. Ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler de la consommation.
5. Beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour se procurer la substance.
6. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées.
7. Utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent.

Il est par ailleurs nécessaire de spécifier s'il existe une dépendance physique par la présence de l'item 1 ou de l'item 2.

Critères de l'abus de substance selon le DSM IV-tr (APA, 2004)

Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :

1. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance.
4. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents.

2. Principes actifs du cannabis

2.1 Composés variés des bourgeons de cannabis.

Les bourgeons de la plante contiennent des terpenoïdes, des flavénoïdes et des cannabinoïdes (Hazekamp, 2007). En 2005, environ 70 composés cannabinoïdes avaient pu être isolés dans le *Cannabis Sativa* (Brenneisen, 2007; El Sohly & Slade, 2005). En opposition aux endocannabinoïdes produits par le corps, ceux provenant de la plante ont été nommés phytocannabinoïdes. A noter que des cannabinoïdes de synthèse, s'approchant des effets de ces cannabinoïdes naturels, sont actuellement en développement notamment pour la maîtrise des concentrations de principes actifs. Plusieurs sous-groupes de ces phytocannabinoïdes sont retrouvés chez toutes les sous-espèces de cannabis: le delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), le cannabidiol (CBD), le cannabinol (CBN), le cannabigerol (CBG), et le cannabichromène (CBC) (Hazekamp, 2007). Ces cannabinoïdes auraient un rôle

de protection, de défense du plant (Sirikantaramas et al., 2005). Les deux composés les plus présents en concentration et aussi les plus étudiés sont le Δ^9 -THC (Gaoni & Mechoulam, 1964) et le CBD (R. Mechoulam & Shvo, 1963) dont nous allons détailler les effets dans le chapitre suivant.

Les différentes sous-espèces de cannabis, leur culture ainsi que le mode d'extraction et/ou de consommation font varier les teneurs de ces principes actifs (Hillig & Mahlberg, 2004). Le cannabinoïde ayant l'action psychoactive recherchée par les usagers est le Δ^9 -THC. C'est aussi celui qui a l'activité la plus importante du point de vue pharmacologique (Grotenhermen, 2006; Iuvone et al., 2004). Le CBD intéresse la recherche médicale par ses propriétés neuroprotectrices (Alzheimer : Iuvone et al., 2004), anticonvulsives (Cunha et al., 1980), antidouleurs (Noyes, Brunk, Avery, & Canter, 1975) et même antipsychotiques (C. D. Schubart et al., 2014; Zuardi, Crippa, Hallak, Moreira, & Guimarães, 2006).

2.2 Différentes concentrations des composés actifs: Δ^9 -THC et cannabidiol

Les sous espèces ainsi que les formes consommées du Cannabis diffèrent sur les taux de principes actifs contenus. Par exemple, la plante *Cannabis Indica* est plus chargée en CBD qu'en Δ^9 -THC qui est lui recherché lors de la culture de *Cannabis Sativa* (Hillig & Malhberg, 2004). La concentration en Δ^9 -THC du cannabis semble augmenter au fil des années. Lors d'analyses réalisées sur des saisies de cannabis aux Etats-Unis, la concentration moyenne en Δ^9 -THC du cannabis sous forme de marijuana passait de 1,5 % en 1980 à 4,2 % en 1997 (ElSohly et al., 2000). Une analyse similaire sur les saisies jusque 2008 montre un taux de Δ^9 -THC toujours en augmentation avec, pour la marijuana, une concentration de 5,8 % de Δ^9 -THC en 2008. De plus, la saisie de sous-espèce de marijuana à fort taux de Δ^9 -THC (> 9 %) est en augmentation et passe de 3.23 % en 1993 à 21.47 % en 2007. A l'inverse, la marijuana moins dosée en Δ^9 -THC (< 3 %) est en baisse (Mehmedic et al., 2010). Cette étude montre aussi que le taux de Δ^9 -THC dans les différentes formes raffinées (résine et huile) est généralement plus important que sous forme séchée dite marijuana. En 2008, la résine avait une concentration presque quatre fois plus élevée en Δ^9 -THC que la marijuana (Mehmedic et al., 2010).

Cette information est toutefois à relativiser au regard de l'expansion récente du

phénomène d'autoculture produisant essentiellement de l'herbe et où des variétés de graines peuvent parfois être sélectionnées en fonction de leur taux élevé de Δ^9 -THC. Concernant les concentrations en cannabidiol, elles sont bien moindres avec une moyenne de 0,4 % entre 1993 et 2008 et relativement stables sur cette période. A noter que la résine en contient en plus grande proportion avec une moyenne de 2,5 % (Mehmedic et al., 2010).

Le mode de consommation, inhalation ou ingestion via des préparations culinaires modifie le taux de Δ^9 -THC absorbé. En effet, le caractère liposoluble des cannabinoïdes limite leur absorption après ingestion. Les usagers observent alors un effet à retardement et qui peut être amoindri car le Δ^9 -THC naturel aura subi une métabolisation en un composé autrement psychoactif. Notre recherche portant sur l'usage récréationnel et non médical du cannabis, nous détaillerons préférentiellement les effets du Δ^9 -THC.

2.3 Les actions du Δ^9 -THC

Le caractère liposoluble des phytocannabinoïdes suggérait une diffusion par perméabilité des membranes cellulaires. C'est en 1992 que Mechoulam proposa l'existence d'une diffusion synaptique par la voie de récepteurs chimiques. Le premier récepteur cannabinoïde, CB1, est isolé par Mackie (1992) et Matsuda, Bonner, et Lolait (1990) (cités par Schwitzer et al., 2015) et observé dans le système nerveux central ainsi que dans certains organes et tissus périphériques (Glass, Dragunow, & Faul, 1997; Herkenham et al. 1991; Hohmann & Herkenham, 1999; Mailleux et al., 1992; Moldrich & Wenger, 2000; Westlake, Howlett, Bonner, Matsuda, & Herkenham, 1994, cités par Schwitzer et al., 2015). Le deuxième, CB2, fut découvert par Munro et ses collaborateurs (1993, cité par Mechoulam & Hanuš, 2000) et bien que moins présent dans le système nerveux central (études animales : Ashton, Friberg, Darlington, & Smith, 2006; Gong et al., 2006; Ross et al., 2001, cités par Schwitzer et al., 2015), il serait plus localisé dans les tissus périphériques et immunitaires (Berdyshev, 2000; Sugiura & Waku, 2000; Wilson & Nicoll, 2001).

Ce caractère liposoluble des phytocannabinoïdes a aussi aiguillé les chercheurs à l'isoler dans les corps gras des animaux. Ainsi, deux ligands endogènes se fixant aux mêmes récepteurs que les phytocannabinoïdes ont été décrits : l'anandamide (ou N-arachidonylethanolamide ou AEA) dans le cerveau de cochons (Devane et al., 1992; Mechoulam, 1992, cités par Schwitzer et al., 2015) et le 2-Arachidonoyl glycérol (ou 2-AG)

dans les intestins de chiens (Mechoulam, Ben-Shabat, & Hanuš, 1992; Mechoulam & Hanuš, 2000). Ces cannabinoïdes, plus spécifiquement nommés endocannabinoïdes, sont produits par l'organisme lui-même, en opposition aux exocannabinoïdes tels que les cannabinoïdes de synthèse et les phytocannabinoïdes. Ainsi, ces récepteurs cannabinoïdes et leurs ligands constituent le système endocannabinoïde (Herkenham et al., 1990). D'autres animaux, mammifères, invertébrés, amphibiens, et poissons dépendent aussi de ce système (Grotenhermen, 2006).

Le système endocannabinoïde est impliqué dans de nombreuses fonctions telles que l'appétit, la faim, l'utilisation et le stockage des apports énergétiques, la douleur, le sommeil ainsi que la plasticité synaptique et neuronale. Certaines études montrent une affectation du ligand 2-AG aux récepteurs CB1 (Hanusš et al., 2001; Sugiura & Waku, 2000) mais Chevalyère, Takahashi, et Castillo (2006) suggèrent dans leur revue de littérature que l'anandamide réclamait cette affectation plus que le 2-AG. Les récepteurs, présents dans tout l'organisme, font partie du mode de transmission de l'information. Di Marzo, Melck, Bisogno, et De Petrocellis (1998) avaient résumé que les endocannabinoïdes permettaient de « *relax, eat, sleep, forget and protect* » (p. 258), une formule dorénavant souvent reprise. La figure 1 présente le fonctionnement de ce système de transmission endocannabinoïde dans une synapse glutamatergique avec récepteur CB1, prédominant dans le cerveau par rapport à CB2, sous l'action habituelle de l'endocannabinoïde (eCB sur la figure) et sous l'action du THC.

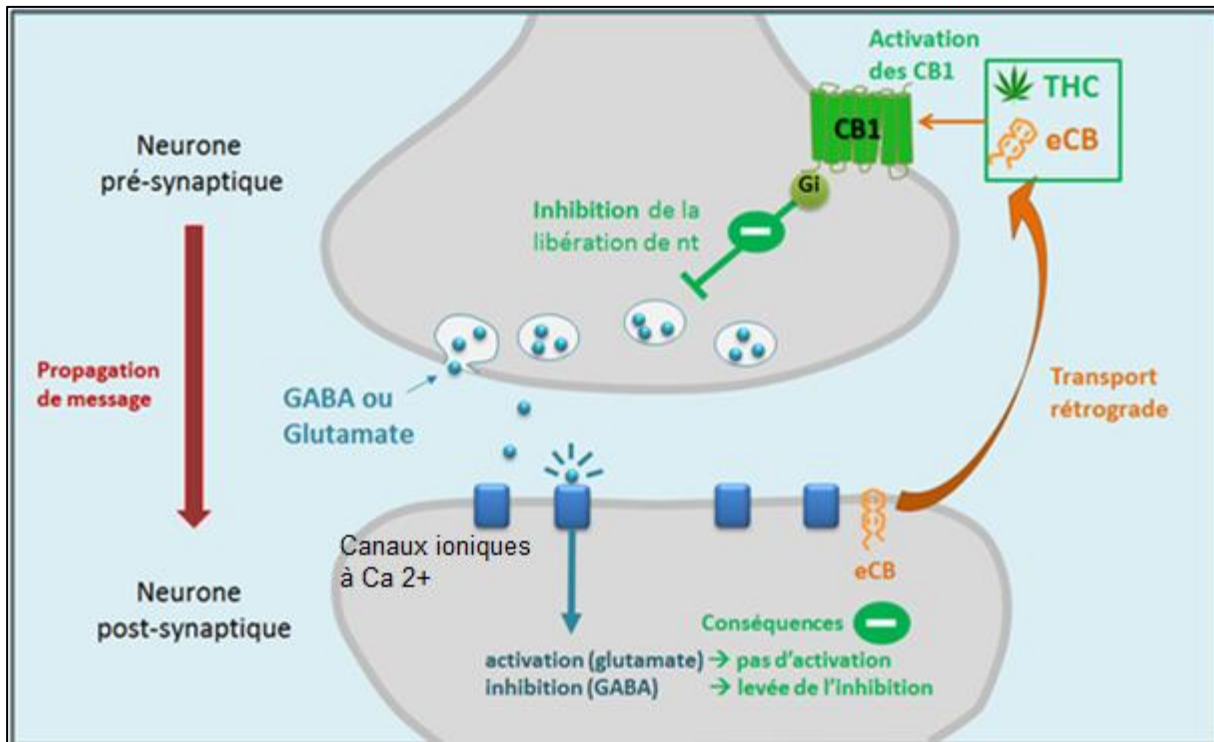


Figure 1. Système endocannabinoïde à synapse glutamatergique. L'endocannabinoïde (eCB) et le THC vont se fixer sur le récepteur CB1. Alors que la fonction de l'eCB est de réguler la production de glutamate, si le THC le remplace, une inhibition de la libération de neurotransmetteurs a lieu en neurone pré-synaptique.

Image modifiée. Source : <http://lecannabisdonnefaim.blogspot.fr/p/regulation-du-signal.html>.

Consultée le 19/02/2016.

Le système endocannabinoïde transmet l'information de manière rétrograde, partant du neurone post-synaptique vers le neurone pré-synaptique afin de réguler l'émission de neurotransmetteur. Dans la transmission glutamatergique, l'influx nerveux venant de l'axone pré-synaptique permet l'émission de glutamate vers le neurone post-synaptique. Le glutamate se fixe aux récepteurs post-synaptiques (NMDA et AMPA) qui permettent l'ouverture de canaux ioniques à ions calcium (Ca^{2+}). Lors d'une forte activité neuronale, les ions calcium s'accumulent dans l'élément post-synaptique. Cette accumulation est responsable de la production de ligands endocannabinoïdes (anandamide et 2-AG) qui se lient aux récepteurs CB1 pré-synaptiques. CB1, lié à la protéine G, permet au flux d'ions d'entrer dans le neurone pré-synaptique, ce qui limite la production et donc la libération du neurotransmetteur glutamate. Ensuite, les endocannabinoïdes sont dégradés par des enzymes spécifiques au système endocannabinoïde.

Lorsque le cannabis est inhalé, le Δ^9 -THC arrive aux poumons, puis est ensuite envoyé via la circulation sanguine au cœur pour enfin parvenir au niveau du cerveau où le récepteur CB1, qui y est très représenté, offre au phytocannabinoïde Δ^9 -THC un lieu de fixation. Ainsi, le Δ^9 -THC qui circule dans le cerveau, agoniste des récepteurs cannabinoïdes, se fixe sur les

récepteurs CB1. En d'autres termes, le Δ^9 -THC active les récepteurs endocannabinoïdes. Le CBD lui, serait un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes qui bloquent la transmission de l'information nerveuse.

Ainsi, le Δ^9 -THC mime l'action des endocannabinoïdes en se fixant sur les récepteurs leur étant originellement destinés et serait responsable d'une diminution de la libération du glutamate (pour revue, voir Colizzi et al., 2016). Lors de l'ingestion, le Δ^9 -THC passe d'abord par le système digestif et est métabolisé par le foie qui va altérer ses effets comparativement à l'inhalation.

Cette faculté d'occuper le système endocannabinoïde et la grande répartition des récepteurs cannabinoïdes CB1 dans le système nerveux central (Mackie & Stella, 2006) sont responsables de l'altération d'une variété de fonctions et ce, à plus ou moins long terme.

3. Effets cognitifs et neurophysiologiques à différentes échéances après consommation

L'effet récréatif recherché est généralement celui qui survient au moment de la consommation, voire dans les heures qui suivent. Cependant, l'effet d'une prise de cannabis perdure dans le temps à moyen et à long terme avec des altérations cognitives et neurophysiologiques plus ou moins réversibles. Nous allons ici détailler ces altérations suivant le décours temporel après consommation. On peut distinguer plusieurs stades d'influence du cannabis. Ainsi, les effets immédiats ont lieu suite à la prise de substance, avec des tests réalisés en deçà de 24h après la prise selon Lundqvist (2005). Les effets résiduels peuvent concerner la période allant de 1 jour à 20 jours après consommation (selon Crean, Crane, & Mason, 2011). Plusieurs études ont évalué les effets résiduels à la prise de substance en faisant varier cette période d'abstinence. Ces études tendent à mettre en évidence une récupération ou non des fonctions altérées selon des laps de temps différents. Enfin, des effets à long terme sont aussi observés, maintenus au-delà de 20 jours d'abstinence.

3.1 A court terme : effets induits

Dans les minutes qui suivent son inhalation et jusqu'à plusieurs heures après, avec un pic à 30 minutes (Grotenhermen, 2003), le cannabis conduit à une relaxation euphorique, des altérations de la perception sensorielle, une labilité verbale et possiblement un amusement simple. Par ailleurs, la mémoire, l'attention, la perception du temps, les habiletés motrices avec les temps de réaction et de prises de décision dans l'urgence sont altérées.

L'augmentation du rythme cardiaque qui a lieu peut aussi engendrer une attaque de panique, notamment chez l'utilisateur novice (Hall & Solowij, 1998). Il est important de noter que les effets observés et sensations rapportées après consommation peuvent différer selon qu'il s'agisse d'utilisateurs chroniques ou d'utilisateurs dont c'est la première fois (Hart, van Gorp, Haney, Foltin, & Fischman, 2001). La difficulté de ces études réside dans le fait que l'usage de cannabis est illégal dans de nombreux pays et qu'il n'est évidemment pas possible éthiquement d'inciter les personnes non-consommatrices à l'utiliser. Ainsi, les chercheurs ont recours à des dosages différents et placebo utilisés sur des personnes déjà consommatrices à différents degrés.

3.1.1 Attention

Le traitement attentionnel comprend l'attention partagée, avec concentration sur deux éléments ou plus et l'attention soutenue qui demande un maintien de l'attention sur un stimulus donné. L'utilisation de cigarettes roulées soit placebo, à faible dosage de Δ^9 -THC, ou à fort dosage de Δ^9 -THC par les participants gros usagers de l'étude de Hart et ses collègues (2001) n'a pas montré de différence de performances en tâche attentionnelle de catégorisation. Haney, Ward, Comer, Foltin, et Fischman (1999) ont observé le même effet facilitateur chez des usagers quotidiens après intoxication. De la même manière, Kelleher, Stough, Sergejew, et Rolfe (2004) ont montré une normalisation des performances des usagers réguliers après intoxication alors que leurs performances étaient amoindries avant intoxication. Böcker et ses collègues (2010) ont mesuré, 2 heures après la consommation de cigarettes différemment dosées en Δ^9 -THC, les performances comportementales et l'activité électrophysiologique (potentiels évoqués) lors d'une tâche visuelle d'attention sélective. Le taux de bonnes réponses baissait et le temps de réponse augmentait en fonction de la dose administrée. Indépendamment de la fréquence habituelle de consommation des participants ou d'un effet

de dose, l'amplitude de la composante attentionnelle P300 baissait après inhalation.

Sur le plan physiologique chez usagers réguliers, après inhalation et pendant une tâche auditive attentionnelle ou au repos, O'Leary et ses collègues (2002) ont observé une diminution du flux sanguin dans les lobes pariétal et frontal ainsi que dans le thalamus, régions associées au traitement attentionnel (Posner & Petersen, 1990). Une baisse du flux sanguin était retrouvée dans le lobe temporal, traitant les stimuli auditifs et dans le cortex visuel. De manière intéressante, les temps de réaction lors de la tâche attentionnelle ne différaient pas avant et après intoxication. La hausse d'activité enregistrée dans les lobes orbito- et médio-frontal ainsi que dans l'insula et les pôles temporaux, cingulaire antérieur et du cervelet peut indiquer un recrutement d'aires permettant de palier au déficit d'irrigation des aires précédentes, maintenant des performances correctes.

3.1.2 Prise de risque et prise de décision

Il s'agit ici d'être capable de prévoir et de réfléchir sur les conséquences d'un choix. Après la consommation de différentes cigarettes (placebo, faiblement dosée en Δ^9 -THC ou fortement dosée en Δ^9 -THC), les participants, usagers réguliers, n'ont pas montré de différences dans les scores de prises de décision. Vadhan et ses collaborateurs (2007) ont tout de même observé une latence de temps de réponse plus longue pour les deux conditions Δ^9 -THC. Ramaekers et ses collègues (2006), avec une condition placebo et une condition Δ^9 -THC, ont retrouvé cet effet sur le temps de prise de décision mais aussi de moins bonnes réponses pour la condition Δ^9 -THC.

3.1.3 Contrôle de l'impulsivité et inhibition

Après administration d'une dose élevée de Δ^9 -THC à des usagers occasionnels (McDonald, Schleifer, Richards, & de Wit, 2003) ou réguliers (Ramaekers et al., 2006), les auteurs ont trouvé respectivement une hausse de l'impulsivité et une diminution de l'inhibition.

3.1.4 Mémoire de travail

En 2001, Hart et ses collègues ont montré que l'administration de Δ^9 -THC affectait la mémoire de travail des participants usagers réguliers. De plus, cet effet serait dépendant de la dose avec une plus forte altération pour le plus fort dosage de Δ^9 -THC.

3.2 A moyen terme : effets résiduels.

Crean et ses collègues (2011) décrivent cette période comme s'étalant de 7h à 20 jours après l'intoxication. Après 1,6 jour sans consommation de cannabis, Lundqvist, Jönsson, et Warkentin (2001) ont observé une irrigation plus faible des lobes frontaux chez les usagers de cannabis comparés aux non-usagers. Après 26h d'abstinence, Block et ses collègues (2000) mettent eux aussi en évidence une activité cérébrale en moyenne plus faible de 9 % pour les usagers réguliers de cannabis comparée aux non-usagers.

Après une cessation d'une semaine et malgré une demi-vie de sept jours dans l'organisme (Ashton, 2001), plusieurs études trouvent toujours une circulation cérébrale amoindrie chez les usagers réguliers (Mathew et al., 1986, 1989; Tunving et al., 1985; cités par Lundqvist, 2005). En effet, le stockage du Δ^9 -THC dans les tissus adipeux chez les usagers réguliers peut contribuer à maintenir le produit dans l'organisme longtemps après consommation. Ces études posent la question du temps d'élimination de la substance de l'organisme.

3.2.1 Attention

La durée d'abstinence, de 0 à 28 jours n'a pas d'effet sur les performances en tâche attentionnelle (Pope, Gruber, Hudson, Huestis, & Yurgelun-Todd, 2001; Pope, Gruber, Hudson, Huestis, & Yurgelun-Todd, 2002). Après une abstinence de 24h, les usagers récents et plus anciens présentent une baisse de l'attention, avec notamment des temps de réponse plus lents que les sujets non usagers (Solowij et al., 2002; Solowij, Michie, & Fox, 1995). A noter toutefois que ces résultats peuvent s'approcher davantage d'un signe dû à l'abstinence plutôt qu'à une persistance des effets du Δ^9 -THC dans l'organisme (Kelleher et al., 2004).

3.2.2 Prise de risque et prise de décision

Après 12 heures minimum d'abstinence, les importants usagers montrent des capacités de prise de décision altérées avec des tendances à la prise de risque plus importantes que les non-usagers (Whitlow et al., 2004).

3.2.3 Contrôle de l'impulsivité et inhibition

Dans l'étude de Pope et Yurgelun-Todd (1996), après 19h d'abstinence minimum, les usagers réguliers ont montré une altération de la flexibilité cognitive avec plus grande persévération dans la tâche de triage de cartes que les non-usagers. Solowij et ses collègues (2002) ont observé que le traitement cognitif des forts usagers de cannabis est d'autant plus altéré qu'ils consomment régulièrement.

3.2.4 Mémoire

Dans l'étude de Pope et Yurgelun-Todd (1996), les performances en tâche d'apprentissage de liste par des forts usagers étaient inférieures à celles des usagers occasionnels, ce qui corrobore les résultats observés par Kelleher et ses collègues (2004). Cependant, en tâche de mémoire visuo-spatiale, les deux groupes d'usagers avaient les mêmes performances.

Après 28 jours d'abstinence, Bolla, Brown, Eldreth, Tate, et Cadet (2002) ont montré un effet dose-dépendant sur les performances de mémoire : plus les usagers avaient consommé de Δ^9 -THC avant abstinence et moins leurs performances étaient bonnes. Une interprétation possible de ces troubles serait les altérations neurophysiologiques retrouvées chez les usagers de cannabis. Ces altérations dépendent notamment de la période de début de l'usage et du fait de la régularité des consommations (Ashtari et al., 2011; Yücel et al., 2008).

Certaines fonctions exécutives peuvent voir une récupération après l'arrêt de l'usage de cannabis, comme la mémoire de travail. Cependant, certains déficits semblent

irréremédiables. La durée d'abstinence nécessaire pour pouvoir observer un recouvrement des capacités altérées est en débat. Ce débat s'explique d'ailleurs possiblement par le fait que certaines facultés ne peuvent être récupérées et on ne peut ainsi pas trouver de consensus sur la durée d'abstinence nécessaire car il s'agirait de dommages neurophysiologiques inscrits dans le long terme.

3.3 A long terme : altérations neurophysiologiques

Concernant l'altération à long terme (au delà de 28 jours d'abstinence) de l'attention, certains auteurs la trouvent maintenue, d'autres non (Crean et al., 2011). Il en est de même pour l'impulsivité et l'inhibition pour lesquelles, selon le test utilisé on observe une amélioration des performances ou non (Crean et al., 2011).

L'épidémiologie de l'usage de cannabis fait état d'une population particulièrement touchée : les adolescents et jeunes adultes. Or, l'adolescence est une période critique pour l'élagage, la création, et le renforcement de connexions neuronales (Rice & Barone, 2000). Ils sont rapidement sujets aux mêmes altérations que les adultes testés dans les études précitées avec une récupération toute aussi variable selon les fonctions évaluées. Ainsi, Hanson et ses collègues (2010) ont mis en évidence, chez des adolescents, une amélioration des performances d'apprentissage de liste après 2 semaines d'abstinence et de mémoire de travail verbale après 3 semaines. Cependant, les performances attentionnelles sont restées déficitaires même après 3 semaines d'abstinence.

Le système endocannabinoïde a un rôle important dans la formation des connexions synaptiques puisqu'il peut favoriser ou inhiber la production de neurotransmetteurs (Filbey, McQueeney, DeWitt, & Mishra, 2015; Rubino & Parolaro, 2008). Il a été montré que la plasticité neuronale dépend de ce système. Ainsi, la communication rétrograde effectuée par le système cannabinoïde peut aussi bien influencer sur les connexions synaptiques à court terme qu'à plus long terme (Freund, Katona, & Piomelli, 2003).

D'un point de vue physiologique, Filbey et ses collaborateurs (2015) ont mis en évidence une différence entre les usagers avec un début d'usage précoce (avant 16 ans) et plus tardif (après 16 ans). L'usage continu et la consommation actuelle chez les usagers précoces étaient associés à un cortex plus épais, un contraste entre la matière blanche et grise

plus important et un index de gyrification local plus faible que chez les usagers plus tardifs présentant l'exact opposé de cette configuration corticale.

D'un point de vue neuropsychologique maintenant, Ehrenreich et ses collègues (1999) ont évalué différentes fonctions cognitives chez des adultes, en prenant en compte l'âge de début de l'usage de cannabis (à nouveau, avant 16 ans ou après 16 ans). Le meilleur prédicteur des performances lors d'une tâche attentionnelle d'exploration visuelle, devant la dose précédemment consommée et même la dose totale consommée au cours de la vie, a été l'âge de la première consommation. Une autre étude (Schwartz, Gruenewald, Klitzner, & Fedio, 1989) a testé un groupe d'adolescents usagers chroniques de cannabis, et deux groupes contrôles (usagers récents et non usagers) au moyen de tests de mémoire visuelle (test de rétention visuelle de Benton : Benton, 1965, cité par Schwartz et al., 1989) et de mémoire verbale (échelle de mémoire de passages de proses de Wechsler : Wechsler, 1949, cité par Schwartz et al., 1989). Un test initial et un test à 6 semaines ont mis en évidence une différence significative entre le groupe d'usagers anciens et celui des non usagers et usagers récents sur les deux tâches. Après une période d'abstinence de 6 semaines, les adolescents du groupe dépendant au cannabis ont montré une faible amélioration des performances aux deux tâches, non significative. Ainsi, un déficit de mémoire à court terme semble s'être installé chez ces adolescents, même après une longue période d'abstinence.

Ainsi, l'abus de cannabis durant l'adolescence semble être un facteur de modifications durables du système nerveux, responsables de l'altération de certaines fonctions cognitives à âge adulte (Casadio, Fernandes, Murray, & Di Forti, 2011; Moore et al., 2007; Tiziana Rubino, Zamberletti, & Parolaro, 2012).

D'un point de vue psychiatrique aussi, on retrouve une influence de l'usage de cannabis à l'adolescence. Un grand nombre d'études prospectives et de revues de littérature ont traité de ce sujet. Ainsi, le chapitre suivant sera consacré au rôle psychopathogène du cannabis et à ses déterminants.

CHAPITRE 2

DOMMAGES LIÉS À L'USAGE DE CANNABIS ET LEURS DÉTERMINANTS

Les sources utilisées dans ce chapitre, méta-analyses, revues de littérature et articles de recherche, utilisent les données de cohortes ayant parfois plus de 10 ans. L'étude de cette population par suivi de cohorte est nécessaire pour prendre en compte au mieux et neutraliser les facteurs confondants. Toutefois, nous l'avons rapporté plus tôt, la composition chimique du cannabis et donc sa puissance psychoactive avec notamment la dose du Δ^9 -THC absorbé sont en évolution depuis une quinzaine d'années.

Le cannabis, de par ses modes de consommation et le large système endocannabinoïde emprunté à des effets largement répartis dans l'organisme et les études apportent parfois des conclusions contradictoires. Ainsi, après contrôle de la consommation tabagique, certaines études trouvent un lien entre usage du cannabis et cancers des voies respiratoires (Aldington et al., 2008; Voirin et al., 2006, cités par Brambilla & Colonna, 2008) alors que d'autres ne l'observent pas (Hashibe et al., 2006). D'autres pathologies respiratoires et vasculaires (Rooke, Norberg, Copeland, & Swift, 2013) seraient associées à l'usage de cannabis (Hall & Degenhardt, 2009; Hall & Degenhardt, 2009; Owen, Sutter, & Albertson, 2014; Tashkin, 2013; Thomas, Kloner, Rezkalla, 2014, cités par Volkow, Baler, Compton, & Weiss, 2014). Outre ces associations somatiques, l'usage de cannabis semble aussi être corrélée à une moins bonne santé mentale des usagers (van Ours & Williams, 2012).

1. Santé mentale : études et troubles de l'humeur

Plusieurs auteurs ont relevé un lien entre consommation de cannabis et santé mentale. Ainsi, les usagers de cannabis peuvent présenter une baisse du score de QI (Meier et al., 2012) mais les facteurs confondants du tabac (Mokrysz et al., 2016) et du statut socioéconomique (Rogeberg, 2013) pourraient être coresponsables de cette corrélation. Le

niveau d'étude atteint par les usagers semble lié à la consommation de cannabis (Fergusson, Horwood, & Beautrais, 2003; Volkow et al., 2014) avec là aussi des auteurs relevant le tabac (Mokrysz et al., 2016) ou le contexte social de consommation (Fergusson et al., 2003) comme facteurs confondants pouvant être responsables de cette observation.

Nous l'avons expliqué plus tôt, l'usage de cannabis fait courir le risque aux usagers d'en devenir dépendant (Lopez-Quintero et al., 2011)(Hall & Degenhardt, 2009). Ainsi, 8,9 % des personnes ayant consommé du cannabis deviendraient dépendantes à cette substance (Lopez-Quintero et al., 2012). Outre ce risque de dépendance au cannabis, il semble que les patients dépendants au cannabis soient plus sujets que d'autres à la dépendance à d'autres substances (Zaman, Malowney, Knight, & Boyd, 2015). Consommé avant 15 ans, l'usage de cannabis multiplierait par 5 cette prévalence (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration*, 2013; cités par Dupont & Lieberman, 2014).

En Jamaïque, qui fait partie des pays les plus consommateurs de cannabis avec 9,9 % de prévalence d'usagers dans l'année (*World Drug Report*, 2011), valeur probablement sous-estimée de par l'implication culturelle et spirituelle forte du cannabis, l'attribution causale faite par les habitants aux maladies mentales est l'usage de drogues, dont le cannabis (Arthur & Whitley, 2015). Au Canada, sur 12 mois, 72 % des personnes ayant consommé du cannabis souffriraient d'un trouble mental (Lev-Ran, Le Foll, McKenzie, George, & Rehm, 2013). Plusieurs auteurs confirment l'usage de cannabis chez les patients psychiatriques avec une association particulière pour le trouble bipolaire, le trouble d'usage de substance et les troubles spécifiques de la personnalité (Gibbs et al., 2015; Lev-Ran et al., 2013). Le cannabis impacterait le fonctionnement de patients souffrant de trouble bipolaire (Gibbs et al., 2015; Winter-van Rossum, Boomsma, Tenback, Reed, & van Os, 2010) et semble être en partie responsable de l'augmentation de symptômes maniaques en population générale (Henquet, Krabbendam, de Graaf, ten Have, & van Os, 2006; Skosnik, 2007). Les troubles anxieux et dépressifs sont aussi liés à l'usage de cannabis (Feingold, Weiser, Rehm, & Lev-Ran, s. d.; Gastel et al., 2014; Hayatbakhsh et al., 2007; Kedzior, 2014) avec parfois un effet dépendant de la dose, pouvant sous-entendre une relation causale du cannabis (Brook et al., 1998; Degenhardt et al., 2003; Patton et al., 2002; cités par Gastel et al., 2014) ou non (McLeod et al., 2004; cités par Gastel et al., 2014). Les corrélations observées, non causales peuvent dissimuler un facteur confondant, comme par exemple le désespoir (Serafini et al., 2013) ou

une relation bi-directionnelle entre la substance et la pathologie psychiatrique (pour la dépression : Pacek, Martins, & Crum, 2013). Les patients dépressifs semblent préférer l'usage de l'alcool comme automédication à leur trouble alors que chez les patients psychotiques, c'est l'usage du cannabis qui est généralement préféré (Thornton et al., 2012).

2. Troubles psychotiques

Comme nous le verrons en détail dans la section de ce travail consacrée à ces maladies, les troubles psychotiques, dont la schizophrénie, comprennent plusieurs classes de symptômes : négatifs (par exemple évitement social et émoussement affectif), positifs (hallucinations, délires), et cognitifs (par exemple fonctions exécutives et mémoire). La plupart des études présentées ici prennent en compte les symptômes positifs. Dans leur méta-analyse, Moore et ses collègues (2007) ont montré que les manifestations psychotiques étaient encore plus fortement liées au cannabis, avec un risque 40 % plus élevé que sans consommation, que les troubles mentaux précédemment cités (dépression et troubles anxieux). Ce risque pourrait être aggravé de 50 à 200 % pour les plus fortes consommations, indiquant un effet de la dose. L'âge de début (avant ou après 15 ans) de consommation semble lié au risque de présenter des symptômes psychotiques mais ce lien serait moins évident pour le trouble schizophréniforme (Arseneault et al., 2002). En revanche, Zammit (2004; cité dans Moore et al., 2007) n'observe pas de risque plus élevé de schizophrénie pour des premières consommations avant, par rapport à après 16 ans.

Cette disparité peut s'expliquer par le fait que cet effet d'âge de début de consommation puisse traduire deux phénomènes : la sensibilité du système neuronal aux exocannabinoïdes à l'adolescence (Bossong & Niesink, 2010) mais aussi le simple fait que si les usagers ont commencé plus tôt, ils ont pu utiliser une plus grande quantité de cannabis que des usagers plus tardifs. Ainsi, ce manque d'effet d'âge de début pour la schizophrénie peut être dû au fait que, dans l'étude de Zammit (2004, cité dans Moore et al., 2007), la quantité totale de cannabis consommée était prise en compte contrairement à la première étude.

L'effet de l'âge semble aussi être soumis à une autre variable : le génotype. L'association d'une particularité génétique (allèles homozygotes pour le gène codant la catéchol-O-méthyltransférase) avec un âge de première consommation avant 18 ans

renforcerait le lien entre cannabis et trouble schizophréniforme (Caspi et al., 2005). Dans ces analyses, la dépendance tabagique n'est pas toujours prise en compte. Or, Peters, Schwartz, Wang, O'Grady, et Blanco (2014) ont montré que la corrélation entre les troubles (physiques, mentaux, et psychosociaux) liés à l'usage de cannabis est plus importante lorsqu'une dépendance tabagique est présente plutôt qu'absente.

Ces données récentes mettent en évidence le lien entre consommation de cannabis et troubles psychotiques. Plusieurs études nous renseignent sur les modulations possibles de ce lien, notamment par les facteurs génétique et environnementaux (dont fréquence de consommation et âge de première consommation). La disparité entre les mesures, notamment en ligne de base, effectuées par les chercheurs selon les études ainsi que l'important nombre de facteurs confondants (Gastel et al., 2014; Moore et al., 2007) fait qu'il serait intéressant d'approfondir plusieurs de ces facteurs. Ainsi, la considération d'autres études semble requise pour mieux comprendre les déterminants de ce lien entre cannabis et manifestations psychotiques (depuis les symptômes psychotiques jusque la schizophrénie).

3. De l'induction d'un état psychotique à la relation de causalité entre cannabis et schizophrénie

3.1 Etudes du rôle du cannabis : des symptômes psychotiques aux troubles chroniques du spectre schizophrène

Moore et ses collègues (2007), dans leur méta-analyse ont mis en évidence un risque accru de trouble psychotique chez les patients ayant consommé du cannabis dans leur vie. Ces troubles étaient mêlés et allaient du rapport subjectif de symptôme psychotique au diagnostic établi de schizophrénie. Nous allons détailler le lien que l'usage du cannabis peut avoir avec les différents éléments du spectre psychotique. Cela se fera en partant de la manifestation psychotique brève, ou épisode psychotique de moins d'un mois mais non dû aux effets immédiats de la substance jusqu'à la schizophrénie chronique. Dans leur intéressante revue de littérature, Wilkinson, Radhakrishnan, et D'Souza, (2014) ont relevé et distingué l'implication du cannabis dans les symptômes psychotiques aigus, immédiatement lors de l'intoxication,

mais aussi au delà de la période intoxiquée avec des troubles présents durant moins d'un mois et enfin les troubles psychotiques chroniques et persistants au-delà d'un mois.

Les auteurs ont aussi souligné que l'usage de cannabis n'est ni suffisante ni nécessaire à la survenue de troubles psychotiques; ce qui nous permettra d'aborder dans les points qui suivent les facteurs modulant l'implication du cannabis dans ces troubles mentaux. L'implication ou non du cannabis dans les troubles psychotiques est déterminant car il s'agit d'un facteur environnemental sur lequel une action de prévention et d'information est possible (Suzanne H. Gage, Hickman, & Zammit, 2016).

3.1.1 Cannabis et symptômes psychotiques pendant l'intoxication

L'usage de cannabis génère un état mental particulier. Cet état peut comporter des symptômes psychotiques. Deux équipes ont montré que l'administration orale (Koethe et al., 2006) et intraveineuse (Morrison et al., 2009) de Δ^9 -THC synthétique chez des participants sains pouvait induire un état psychotique. Etat que Koethe et ses collègues (2006) ont trouvé semblable à celui présenté par les patients atteints de schizophrénie et en phase prodromale de premier épisode psychotique, mesurés par l'échelle d'inversion binoculaire de la profondeur, utilisée habituellement pour évaluer un trouble psychotique. Sur échelles psychiatriques, l'état des participants de Koethe et ses collègues (2006) ne différait pas de celui rencontré en premier épisode psychotique. Après l'injection de Δ^9 -THC, D'Souza et ses collègues (2004), ont observé des altérations des fonctions cognitives ainsi que des manifestations cliniques similaires aux symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie. La revue de Bossong, Jansma, Bhattacharyya et Ramsey (2014) rapporte aussi des effets cognitifs comparables à ceux présents dans la schizophrénie. Les auteurs soulignent que certaines études n'ont pas observé ces altérations cognitives et que cela s'expliquerait par la réalisation de tâches simples, trop peu demandantes en ressources cognitives (Bossong et al., 2014).

Des altérations psychophysiques, après inhalation de Δ^9 -THC (Roser et al., 2008) ou injection de Δ^9 -THC (D'Souza et al., 2012) sont aussi observables par une amplitude plus faible de la composante P300, évoquée par l'orientation de l'attention. Cette altération est dépendante de la dose administrée (D'Souza et al., 2012) et comparable à celle présentée par les patients atteints de schizophrénie (selon Wilkinson et al., 2014).

Hors laboratoire, les usagers rapportent aussi, pour 20 à 50 % d'entre eux, une désorganisation psychique, des hallucinations et des troubles de l'attention et de la mémoire après une prise (témoignages d'usagers « Erowid.org », s. d.; Green, Kavanagh, & Young, 2003; Wilkinson et al., 2014). Outre le Δ^9 -THC, il faut maintenant prendre en compte les nouveaux produits du marché s'en inspirant. Ainsi, le « Spice » ou K2, composé synthétique de cannabinoïdes a une affinité plus forte avec les récepteurs CB1 que le Δ^9 -THC mais avec une moindre détectabilité, ce qui le rend intéressant pour les usagers (Wilkinson et al., 2014). Ce nouveau produit semble aussi pouvoir être responsable de manifestations psychotiques après l'intoxication (Spaderna, Addy, & D'Souza, 2013; Tai & Fantegrossi, 2014).

Ainsi, les différentes formes de THC testées semblent avoir des effets psychotomimétiques comparables à la sémiologie des troubles psychotiques et qui sont limités, dans les études précitées, à entre 2 et 4 heures après l'administration des exocannabinoïdes (D'Souza et al., 2004). Chez certains individus, ces manifestations durent plus longtemps.

3.1.2 Cannabis et manifestations psychotiques brèves, persistantes après l'intoxication

Les études relèvent un lien entre usage de cannabis et symptômes psychotiques, au-delà de la période d'intoxication, ne suffisant pas à s'organiser en syndrome, ou sur une période inférieure à un mois donc surtout non chronique (Fergusson, Horwood, & Ridder, 2005; Kuepper et al., 2011). Suite à une prise importante par exemple, les usagers de cannabis peuvent souffrir d'épisodes psychotiques brefs (plusieurs études de cas rapportées par Wilkinson et al., 2014).

Sans diagnostic d'épisode psychotique, des expériences psychotiques peuvent tout de même être observées chez les patients jusque 18 mois (Wiles et al., 2005; cités par (Gage et al., 2016) ou 42 mois après une consommation (Henquet et al., 2005; cités par Gage et al., 2016). Il a même été observé que l'usage de cannabis à 16 ans serait corrélé avec la présence de symptômes psychotiques à 18 ans (Gage et al., 2014). Toutefois, dans cette étude et celle de Wiles et ses collègues, le contrôle des facteurs confondus comme la consommation tabagique et d'autres drogues, anéantissent le lien entre cannabis et symptômes psychotiques.

L'étude de Kuepper et ses collègues (2011) sur la cohorte allemande EDSP montre que les participants ayant commencé l'usage de cannabis pendant le suivi et après ajustements de

facteurs comme l'usage d'autres drogues, avaient un risque relatif rapporté de 1,9 de présenter des manifestations psychotiques. Fergusson et ses collègues (2005) relèvent eux jusqu'à 1,8 fois plus de symptômes psychotiques chez les usagers quotidiens que chez les non-usagers, et ce après ajustement de facteurs covariants. Concernant ces symptômes psychotiques, un effet de dose (Fergusson et al., 2005; Schubart et al., 2010; Semple et al., 2005) ainsi que d'âge de début de consommation (avant ou après 12 ans, Schubart et al., 2010) ont été observés. Ils étaient respectivement plus marqués pour les symptômes négatifs et positifs. Rounsaville (2007) souligne la difficulté à discriminer les troubles psychotiques dus à une substance des troubles psychotiques chroniques. De manière intéressante, la causalité inversée semble ne pas être une explication plausible au lien entre cannabis et manifestations psychotiques puisque, chez Kuepper et ses collègues (2011), la présence de symptômes psychotiques ne prédisait pas un usage de cannabis lors du suivi ultérieur.

L'usage de cannabis diminue avec l'âge (Leeson, Harrison, Ron, Barnes, & Joyce, 2012). Schimmelman et ses collègues (2011) ainsi que Baeza et ses collègues (2009) ont relevé que, respectivement 54,7 % et 11,5 % des adolescents usagers de cannabis diminuent ou arrêtent leurs prises après un premier épisode psychotique. Ce phénomène peut être dû à la frayeur que cet épisode aura provoqué chez les usagers ou à la simple observation que l'intérêt pour le cannabis puisse décroître après l'adolescence (Bechtold, Simpson, White, & Pardini, 2015). Toutefois, pour ceux qui maintiennent une consommation régulière, l'épisode psychotique transitoire peut se transformer en trouble psychotique chronique (Kuepper et al., 2011). Ainsi, l'épisode psychotique, de durée limitée semble parfois être considéré comme la phase prodromale d'une maladie psychotique chronique, comme la schizophrénie (Bagot, Milin, & Kaminer, 2015; Chiliza, Oosthuizen, & Emsely, 2008; Leeson et al., 2012). L'usage de cannabis, comparativement aux non-usagers avancerait l'âge d'apparition de ce premier épisode psychotique, prédisant la schizophrénie (Donoghue et al., 2014). Les troubles psychotiques rapportés ci-dessus peuvent provenir de diagnostics erronés et/ou retardés de schizophrénie, de phases prodromales ou montrer qu'un lien existe effectivement entre schizophrénie et cannabis. Toutefois, selon les études existantes, un lien entre consommation de cannabis et troubles psychotiques est présent. Est-il maintenu à plus longue échéance, quand le trouble étudié devient chronique ?

3.1.3 Cannabis et troubles psychotiques chroniques, distancés de l'intoxication

Dans une étude de suivi longitudinal, 3 ans après admission pour trouble psychotique lié au cannabis, 44,5 % des patients ont été diagnostiqués avec un trouble du spectre schizophrène (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto, & Munk-Jørgensen, 2005). A noter que les patients nouveaux diagnostiqués schizophrènes avec cannabis ont été diagnostiqués plus tôt que sans cannabis préalable, comme dans l'étude de Veen et ses collègues (2004). Il est possible que cette observation soit cependant due au fait du suivi qui était mieux établi grâce au premier contact. Manrique-Garcia et ses collègues (2012) n'ont au contraire pas observé cette relation et le fait d'avoir consommé du cannabis ou non ne semblait pas impacter la transformation d'un épisode psychotique bref en schizophrénie. Dans un suivi de cohorte sur 10 ans, Kuepper et ses collègues (2011) ont aussi observé que le fait pour les usagers de maintenir leur usage de cannabis augmentait le risque de présenter un trouble psychotique chronique, alors qu'il était seulement transitoire avec une plus courte période de consommation.

Les études sur différentes cohortes de suivi longitudinal s'accordent toutes sur l'existence d'un lien entre cannabis et troubles psychotiques chroniques (schizophrénie incluse). A noter que le lien présent entre consommation de cannabis et schizophrénie semble plus fort qu'avec d'autres psychoses non-affectives (Manrique-Garcia et al., 2012) ou la dépression (Arseneault et al., 2002). En d'autres termes, le risque relatif rapproché (ou *odds ratio*) de diagnostic schizophrène était selon les études de 3,7 (entre non-usagers et usagers fréquents, Manrique-Garcia et al., 2012), de 1,9 à partir de 2 à 4 usages et de 6,7 pour plus de 50 consommations de cannabis passées (pour consommation de cannabis comme seule drogue illégale et tenant compte de facteurs covariants comme l'usage de tabac, voir Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg, & Lewis, 2002). Pour l'usage de cannabis seul, l'étude de la cohorte de DUNEDIN de Arseneault et ses collègues (2002) révèle des risques relatifs rapprochés de diagnostic de schizophrénie à 26 ans de 4,5 (pour 3 ou plus de consommations jusque 15 ans) et de 1,65 (pour 3 ou plus de consommations jusque 18 ans). Toujours sur un usage de cannabis comme seule drogue illégale, van Os et ses collègues (2002), étudiant la cohorte NEMESIS rapportent que l'usage de cannabis semble prédire la présence de symptômes psychotiques sévères (risque non ajusté pour l'usage de tabac) avec un risque relatif de 24,17 et un besoin de suivi des troubles psychotiques avec un risque de 12,01. A

nouveau, les auteurs notent une dépendance de la dose avec un effet de la fréquence cumulée de consommation, aggravant les risques précités.

Toutes ces études ont mis en évidence un lien entre l'usage de cannabis et les troubles psychotiques. Récemment, une étude de suivi longitudinal de Bechtold et ses collègues (2015) n'a pas trouvé d'incidence de l'usage de cannabis sur le risque de trouble psychotique. En effet, que les participants soient des non-usagers, rares usagers, usagers uniquement à l'adolescence, usagers avec un début de consommation jeunes, ou usagers en hausse de consommation, ne semble pas modifier la survenue de troubles psychotiques. Les auteurs critiquent la méthodologie de diagnostic binaire employée ainsi que l'échantillonnage de la population.

Il est nécessaire de souligner que même si les travaux sur les études de cohortes sont récents, le cannabis qui avait dû être consommé à l'époque (en 1969 par exemple pour Zammit et al., 2004; Compton, Furman, & Kaslow, 2004; Foti, Kotov, Guey, & Bromet, 2010) n'était sûrement pas doté des mêmes attributs pharmacochimiques que le cannabis consommé de nos jours. Les concentrations en Δ^9 -THC notamment ont augmenté au fil des décennies (Mehmedic et al., 2000). Ainsi, le fait que, même avec un taux plus faible de principes psychotogènes, un lien ait été observé, appuie l'existence du lien entre consommation de cannabis et troubles psychotiques. De manière intéressante, même chez des patients déjà diagnostiqués schizophrènes, l'usage de cannabis a un impact sur les symptômes (Compton, Furman, & Kaslow, 2004; Foti, Kotov, Guey, & Bromet, 2010).

Plusieurs données sont à retenir de ces études de cohorte. Il est estimé que 44,5 % des patients diagnostiqués avec un trouble psychotique lié à la substance seront plus tard diagnostiqués avec un trouble schizophréniforme chronique (Arendt et al., 2005). Cette observation est soulignée par le fait qu'un diagnostic de schizophrénie sera amené plus tôt si le patient a consommé plutôt que non du cannabis (Veen et al., 2004; voir Manrique-Garcia et al., 2012 pour l'absence d'impact). La durée d'usage aussi semble impacter sur le devenir d'un trouble psychotique puisque les usagers ayant maintenu leur consommation après ce premier trouble psychotique ont plus de risque de rendre chronique le trouble, plutôt que ceux qui ont arrêté (Kuepper et al., 2011). La spécificité de cette association est étayée par l'observation d'un lien plus fort entre cannabis et schizophrénie qu'avec d'autres psychoses (Manrique-Garcia et al., 2012) ou la dépression (Arseneault et al., 2002). Après diagnostic, les

symptômes même de la schizophrénie sont impactés par l'usage maintenu de cannabis (Compton et al., 2004; Foti et al., 2010).

Usage de cannabis et âge de début des troubles psychotiques. Plusieurs études ont montré un lien entre l'usage de cannabis et la survenue à un âge plus jeune de psychose par rapport à l'absence d'usage (premier épisode psychotique : Donoghue et al., 2014; Leeson et al., 2012; Veen et al., 2004; schizophrénie : Arendt et al., 2002; Barnes, Mutsatsa, Hutton, Watt, & Joyce, 2006; De Hert et al., 2011). Dans leur méta-analyse, Large et ses collègues (Large, Sharma, Compton, Slade, & Nielssen, 2011) rapportent que l'usage de cannabis avancerait de 2,7 ans les troubles psychotiques par rapport à des patients non usagers; ce que ne fait pas l'alcool. Le cannabis aurait donc un rôle précipitant sur les individus déjà vulnérables. Schimmelmann et ses collègues (2011) n'ont pas retrouvé d'effet de l'usage du cannabis sur l'âge de premier épisode psychotique. Cependant, le fait pour les usagers d'avoir commencé l'usage de cannabis avant 14 ans avançait le moment d'apparition du premier épisode psychotique. L'âge de début de consommation semble donc impacter un lien déjà suffisamment étayé.

Un lien, une association, une augmentation du risque de présenter un trouble du spectre schizophrène lorsqu'il y a eu consommation de cannabis ont été observés. S'agit-il d'un lien causal ? Autrement posé, et souvent par des usagers : « Est-ce que le cannabis rend schizophrène ? ». La réponse à cette question est complexe et engage d'autres facteurs que nous allons tâcher de prendre en compte dans le paragraphe suivant.

3.2 Déterminants de cette association entre cannabis et troubles psychotiques

3.2.1 Quand c'est consommé : impact de l'âge de début de consommation du cannabis

L'adolescence est une période critique pour la maturation cérébrale et il apparaît de plusieurs études que l'usage de cannabis à cette période serait responsable de modifications permanentes de la structure cérébrale (travaux sur animaux : Bossong & Niesink, 2010; Realini, Rubino, & Parolaro, 2009; Rubino & Parolaro, 2008; Schneider, 2008; travaux sur

humains : James, James, & Thwaites, 2013; Lubman, Cheetham, & Yücel, 2015). Dans une revue de littérature d'études en imagerie ainsi que post-mortem de patients usagers de cannabis et atteints de troubles psychotiques (dont schizophrénie), Rapp, Bugra, Riecher-Rössler, Tamagni et Borgwardt (2012) ont mis en évidence des anomalies structurales des régions à forte concentration en récepteur cannabinoïde CB1. A âge adulte, lorsque les participants avaient consommé du cannabis pendant l'adolescence, Ehrenreich et ses collègues (1999) ont pu observer des altérations de la fonction visuelle, dépendante du système endocannabinoïde et qui seraient liées à l'usage de cannabis jeune.

Concernant les troubles psychotiques, de nombreuses études, en comparant un début jeune et un début plus tardif de consommation du cannabis rapportent un lien (Gage et al., 2016). Plus l'âge de début de consommation est jeune, plus l'âge de troubles du spectre schizophrène est jeune (Bagot et al., 2015; Stefanis et al., 2013). Précisant l'âge limite, Ruiz-Veguilla et ses collègues (2013) observent que leurs participants qui avaient consommé du cannabis avant 17 ans et quotidiennement, présentaient plus de symptômes positifs (sévérité sous-clinique) que ceux ayant commencé après 17 ans. Selon Konings et ses collègues (Konings, Henquet, Maharajh, Hutchinson, & Van Os, 2008), des symptômes psychotiques prodromaux étaient aussi plus nombreux chez les patients ayant consommé avant 14 ans et avant 15 ans par rapport à après. Cliniquement, Arseneault et ses collègues (2002) ont trouvé une plus forte association entre l'âge de début de consommation et de trouble schizophréniforme lorsque cet âge était avant 15 ans plutôt que 18 ans.

Bagot et ses collègues (2015) rappellent que généralement, la première cigarette de cannabis est fumée dans l'adolescence mais aussi que les troubles psychotiques se déclarent à cette période. De fait, il est important de noter que l'importance de l'âge du début de consommation peut en fait masquer la consommation accumulée qui augmente souvent, par définition au fur et à mesure que les années passent. Corroborant cette hypothèse, Stefanis et ses collègues (2013) et Galvez-Buccollini et ses collègues (2012) ont trouvé un décalage de 7 à 8 ans entre le début de consommation et les premiers troubles du spectre schizophrène, qu'importe la précocité de début des consommations. (Kelley et al., 2016) Allant dans le même sens, Kelley et ses collègues (2016) ont trouvé qu'une augmentation de la consommation brusque, sur les 5 années pré-morbides était liée à la hausse du risque de trouble psychotique. Une consommation fréquente cumulée à l'âge adulte et non plus

seulement dans l'adolescence, pourrait donc aussi contribuer au lien établi entre cannabis et troubles psychotiques.

Ainsi, le cannabis consommé à l'adolescence semble affecter le développement cérébral, et serait responsable d'anomalies structurales identifiables à âge adulte. L'âge de début de consommation du cannabis impacterait l'âge de début d'une schizophrénie. Toutefois, la cumulation des consommations, donnée par la durée totale de consommation et leur fréquence et non leur moment de début impacterait aussi le risque de trouble psychotique chronique. Certains auteurs rapportent un laps de temps de 7 à 8 ans entre les premières consommations et les troubles schizophréniformes, quel que soit l'âge de début.

3.2.2 Ce qui est consommé : différentes sortes de cannabis

Un effet de la dose sur le lien entre cannabis et troubles psychotiques a déjà été mis en évidence (Arseneault et al., 2002; Ruiz-Veguilla et al., 2013; van Os et al., 2002; Zammit et al., 2002). Toutefois, les études de population se heurtent à un élément de taille : qu'est ce qui est consommé ? Di Forti et ses collègues (2015) ont montré que la consommation de l'herbe (marijuana ou sinsemilia), fortement chargée en Δ^9 -THC (Potter, Clark, & Brown, 2008) était corrélée aux premiers épisodes psychotiques (avec un risque relatif de 2,91) mais pas la résine faiblement chargée en Δ^9 -THC (avec un risque relatif de 0,83). En effet, la résine, qui contient en moyenne une plus grande part de cannabidiol (CBD) (Potter et al., 2008; Iseger & Bossong, 2015) par rapport au Δ^9 -THC aurait un rôle antipsychotique (Englund et al., 2014). Toutefois, l'herbe consommée dans cette étude semble particulièrement puissante en Δ^9 -THC par rapport à la résine. En moyenne, l'inverse est observé en France avec un taux de Δ^9 -THC plus fort dans la résine que dans l'herbe (*rapport OFDT*, 2005). Les taux de CBD pour la France ne sont malheureusement pas disponibles. Morgan et Curran (2008) ont observé que la présence de CBD en plus de Δ^9 -THC dans les analyses de cheveux d'usagers semblait corrélée à un risque de symptômes positifs moindre que ceux chez qui on ne détectait que du Δ^9 -THC.

Ainsi, on ne peut pas conclure que la résine soit protectrice, cela dépend plus des taux de composition que de la forme consommée.

3.2.3 Par qui c'est consommé : enfance des usagers

Plusieurs auteurs ont relevé l'implication possible des abus et maltraitance (sexuels ou physiques) qui auraient pu avoir lieu dans l'enfance. Généralement, c'est l'interaction des deux facteurs (cannabis et maltraitance) qui augmentait le risque de troubles psychotique. Toutefois, les risques peuvent s'additionner (Harley et al., 2010) et certains auteurs n'observent pas de rôle pour la maltraitance infantile (Kuepper et al., 2011). Le lieu où la personne a grandi interagirait aussi avec le cannabis dans le risque de développer des troubles psychotiques avec un plus grand risque dans un environnement urbain plutôt que rural (Kuepper et al., 2011)

3.2.4 Par qui c'est consommé : sexe des usagers

Il y a une proportion supérieure d'hommes que de femmes dans les usagers de cannabis, et cela est aussi observable dans notre échantillon. Plusieurs études ont observé la même disparité pour le diagnostic de schizophrénie. Les œstrogènes de la femme auraient un effet antipsychotique et neuroprotecteur (Kulkarni, Gavrilidis, & Worsley, 2016). Malgré cela, De Hert et ses collègues (2011) n'ont pas observé d'impact du sexe sur la relation entre cannabis et schizophrénie. Chez Donoghue et ses collègues (2014) par contre, le sexe participe à l'interaction entre cannabis et schizophrénie en réduisant la disparité sur l'âge de début de la schizophrénie comparativement aux non consommatrices et non usagers. Les femmes consommatrices auraient un début de schizophrénie plus tardif que les non consommatrices.

3.2.5 Par qui c'est consommé : prédisposition génétique

Dans l'étude de suivi de cohorte suédoise réalisée par Manrique-Garcia et ses collègues (2012) et Zammit et ses collègues (2002), notèrent que le lien associant cannabis et schizophrénie s'estompait au fil des années, après 5 ans. On pourrait donc supposer que les participants vulnérables génétiquement ont déclaré la maladie alors que les autres, sans vulnérabilité génétique ont continué sans déclarer la maladie (Casadio et al., 2011). Plusieurs gènes sont actuellement à l'étude et semblent interagir avec l'usage de cannabis dans

l'augmentation de risque de schizophrénie (Casadio et al., 2011; Parakh & Basu, 2013; Semple, McIntosh, & Lawrie, 2005; Wilkinson et al., 2014).

La présence d'allèles homozygotes Val//Val par rapport à Met//Met pour le gène nommé Catechol-O-Méthyltransférase modulerait l'effet de l'âge de début de consommation du cannabis sur le risque de présenter une schizophrénie (Caspi et al., 2005) avec un risque de 10 fois supérieur (Wilkinson et al., 2014). Les deux versions alléliques de ce gène pourraient toutefois participer à l'augmentation du risque schizophrène (Zammit, et al., 2011). Ce gène serait, pour Estrada et ses collègues (2011) non pas associé au risque de schizophrénie mais à une modulation de l'âge de début de la schizophrénie.

Le gène AKT1 et sa composition allélique est aussi très étudié. Les usagers quotidiens de cannabis avec un génotype C//C auraient un risque plus important de troubles psychotiques que les génotypes T//T et que les génotypes C//C mais sans cannabis (Di Forti et al., 2012).

Ces deux gènes ne sont certainement pas les seuls à interagir avec le lien cannabis-troubles psychotiques et l'étude d'autres gènes est en développement (Parakh & Basu, 2013; Veling, 2008; Wilkinson et al., 2014).

Tous ces facteurs peuvent avoir participé à la présence du lien entre usage de cannabis et troubles psychotiques, et certains interagissent entre eux pour un impact encore supérieur sur le risque de développer un trouble psychotique. Aussi, plusieurs études ont cherché si ce lien est uniquement corrélational ou s'il s'agit d'un lien causal. Comme noté plus tôt, le cannabis n'est de toute façon ni suffisant ni nécessaire pour déclencher un trouble psychotique chronique.

3.3 Corrélation ou cause ?

3.3.1 Le cannabis comme composant causal des troubles psychotiques

Selon Wilkinson et ses collègues (2014) ainsi que Gage et ses collègues (2016), il faut prendre en compte plusieurs réalités dans une association avant de pouvoir conclure à une relation causale. L'association est retrouvée dans un grand nombre d'études, parfois faible

mais toujours consistante et ce même après ajustement de facteurs confondants. Ensuite, pour déterminer un lien de causalité, il faut que la cause apparaisse avant sa conséquence; donc ici que l'usage de cannabis soit préalable aux premières manifestations psychotiques. La difficulté dans le cas de la schizophrénie est qu'elle est composée de plusieurs classes de symptômes, plus ou moins identifiables sur une première interview. La plupart des études se basent sur l'apparition des symptômes positifs, qui permettent d'achever le diagnostic de trouble psychotique avec certitude. Les études rétrospectives et longitudinales prospectives avec des contrôles suffisants à l'inclusion permettent de valider que l'usage de cannabis précédait les troubles psychotiques, avec symptômes positifs. La plupart des études s'assurent qu'il ne s'agisse pas d'un rapport de causalité inverse, où le cannabis serait comme une auto-médication face à la détresse créée par des manifestations psychotiques en incluant des mesures des symptômes psychotiques dès le début du suivi des participants. Un effet dépendant de la dose de cannabis consommé est aussi présent, soulignant l'impact causal sur le risque de développement de troubles psychotiques.

Nous l'avons détaillé précédemment, l'association entre cannabis et troubles psychotiques est plus forte qu'avec d'autres pathologies mentales ou d'autres substances. Il s'agit de l'élément de spécificité.

La causalité nécessite aussi d'être une hypothèse plausible sur le plan neurobiologique. Le système endocannabinoïde et son implication neurodéveloppementale ainsi que les altérations fonctionnelles de neurotransmission observées lors de l'administration de Δ^9 -THC et dans la schizophrénie abondent dans le sens cette hypothèse de causalité. Cela correspond à l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie. De plus, les similitudes de manifestations lors d'administration de Δ^9 -THC et dans les troubles psychotiques appuient cette plausibilité biologique.

Après ces différents éléments validés empiriquement, il semble juste de proposer que le cannabis puisse être une composante environnementale jouant un rôle causal dans la schizophrénie. Toutefois, il est bon de rappeler que d'autres facteurs ont aussi leur part de responsabilité causale dans l'augmentation du risque de troubles psychotiques.

3.3.2 Modération de l'hypothèse de causalité

Gage et ses collègues (2016) rapportent le fait que la hausse du nombre de diagnostics de schizophrénie ne semble pas être corrélé de manière positive ni linéaire à la hausse du nombre d'usagers entre 1996 et 2005 (Frisher, Crome, Martino, & Croft, 2009). Boydell et ses collègues (2003) ont eux noté une hausse du taux de schizophrénie entre 1965 et 1997. Ces études ne sont pas suffisamment focalisées sur la question de causalité ou même d'association et manquent de contrôles des facteurs confondants notamment. Une autre explication potentielle pour la dilution de cette corrélation cannabis-schizophrénie serait que, il y a une vingtaine d'années, la phase prodromale de la schizophrénie n'était pas considérée comme une entrée en maladie et que, dorénavant il serait possible de comptabiliser des participants « en phase prodromale de schizophrénie », alors qu'auparavant, ils appartenaient à un trouble psychotique bref (Addington et al., 2007). L'apparition de l'échelle de symptômes positifs et négatifs (PANSS, Kay, Fiszbein, & Opler, 1987) a aussi pu modifier certains diagnostics posés avant 1987.

Smit, Bolier, et Cuijpers (2004) ont testé, par une revue de littérature plusieurs hypothèses qui expliqueraient le lien entre cannabis et troubles du spectre schizophrène. Les auteurs ont ainsi pu écarter l'hypothèse d'automédication, et d'effet des autres drogues. Comme explicité précédemment, les facteurs confondants peuvent jouer un rôle parfois important dans l'association cannabis-troubles psychotiques et les auteurs ne rejettent pas totalement cette hypothèse. Toutefois, plusieurs études ont observé le lien même après ajustement de ces facteurs confondants. Enfin, corroborant les études précitées sur les facteurs de vulnérabilité, Smit et ses collègues (2004) entendent que le cannabis agirait comme un facteur de risque, ou facteur précipitant au risque de schizophrénie, et d'autant plus chez les personnes vulnérables environnementalement ou génétiquement.

Pour tester différentes hypothèses, Degenhardt, Hall et Lynskey (2003) ont dérivé les taux de diagnostics de schizophrénie qui devraient être présents dans plusieurs cohortes selon quatre hypothèses. L'hypothèse de causalité est à nouveau mise à mal mais l'hypothèse selon laquelle le cannabis précipiterait les troubles psychotiques chez les personnes déjà vulnérables est renforcée.

Ainsi, malgré les facteurs confondants, le cannabis semble bien impliqué dans le développement de troubles psychotiques mais plus particulièrement dans un rôle de précipitant chez des personnes vulnérables, que ce soit environnementalement ou génétiquement. Ainsi, Gage et ses collègues (2016) proposent, pour maximiser l'impact de la prévention, de cibler les populations à risque donc notamment les jeunes chez qui l'usage est fortement déconseillé.

Nous venons de décrire l'implication que le cannabis pouvait avoir dans le développement de troubles psychotiques, comprenant la schizophrénie. Il s'agit de l'hypothèse cannabinoïde exogène. Dans la partie suivante, après description sémiologique et épidémiologique, nous proposerons une vue étiologique. Ici sera notamment présentée l'autre hypothèse cannabinoïde : l'hypothèse cannabinoïde endogène, de neurotransmission.

CHAPITRE 3

LA SCHIZOPHRENIE

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique qui n'est pas rare. Elle a en effet une prévalence internationale entre 0,5 et 0,8 % en population générale (Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2005). En France et en 2012, 62 % des patients pris en charge en établissement psychiatrique pour troubles psychotiques présentaient une schizophrénie (Gourier-Frery, Chan Chee, & Beltzer, 2014). On note aussi une décompensation généralement au début de l'âge adulte. Il s'agit d'une période charnière et le développement à venir de l'individu va en être grandement altéré. Cette pathologie, bien que sujette aux variations interindividuelles dans ses manifestations, est décrite depuis 1911 (Bleuler, 1911). Ainsi, certains critères diagnostiques et altérations ont pu être observés et retenus de manière consistante.

1. Définition du syndrome de schizophrénie

1.1 Critères diagnostiques

La schizophrénie est généralement décrite avec deux ou trois classes de critères selon que la désorganisation est considérée seule ou que ses manifestations sont incluses dans les classes de symptômes positifs et négatifs. Les symptômes positifs sont des productions sans objet sensoriel présent (hallucinations, délires) et sont aussi nommés symptômes psychotiques.

Les symptômes négatifs ou déficitaires font plutôt état d'une réduction voire d'une incapacité de certaines fonctions sociales auparavant effectives. La désorganisation comprend les troubles de la pensée et de la parole et les troubles comportementaux. On recense aussi les troubles cognitifs, bien qu'ils ne soient pas repris dans les classifications diagnostiques. Les deux classifications utilisées dans le monde, la CIM-10 (Classification Internationale des

troubles Mentaux et des troubles du comportement, 1994) et le DSM V (*Diagnostic and Statistical Manual* - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition, texte révisé, *American Psychiatric Association [APA]*, 2013) tiennent compte de l'évolution de la pathologie et des ses manifestations symptomatiques. Nous donnerons ici les critères présents dans le DSM IV-tr (4^{ème} édition, texte révisé, *American Psychiatric Association [APA]*, 2000) utilisé lors de nos investigations.

Critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-IVtr (APA, 2000)

A. Symptômes caractéristiques : deux ou plus des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (coq-à-l'âne fréquentes ou incohérence)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs (par exemple, émoussement affectif, alogie, ou perte de la volonté)

N.B. : Un seul symptôme du critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations plusieurs voix conversent entre elles.

B. Dysfonctionnement social / des activités : pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Durée : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c.-à-d. symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Exclusion d'un trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur : Un trouble schizo-affectif et un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

E. Exclusion d'une affection médicale générale / due à une substance : La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

F. Relation avec un trouble envahissant du développement : en cas d'antécédents de trouble autistique ou d'un trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées

1.2 Epidémiologie

Concernant le ratio inégal entre les sexes dans le diagnostic de schizophrénie, les études se contredisent. Plusieurs revues de littérature (Andre Aleman, Kahn, & Selten, 2003; McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008) ont conclu à une prédominance de la pathologie chez les hommes plutôt que chez les femmes avec un risque d'incidence 1,42 à 1,31 fois plus élevé chez eux (Aleman et al., 2003). Ainsi, pour 3 hommes atteints, 2 femmes le seraient aussi (McGarth et al., 2008). Curieusement, dans une étude finlandaise, la prévalence au cours de la vie ne présente pas cet effet du sexe (Perälä et al., 2007); résultat appuyé par une méta-analyse de Saha et ses collègues (2005).

L'âge de début de la maladie, entre 18 et 35 ans semble par ailleurs dépendre du genre.

En effet, Ochoa et ses collègues (2012) ont observé que les hommes présentaient une entrée entre 18 et 35 ans alors qu'elle se ferait plus tardivement chez les femmes, entre 25 et 35 ans.

1.3 Evolution de la pathologie

La schizophrénie est caractérisée de phases d'aggravation et de rémission (Mueser et al., 2004). Tiihonen et ses collègues (2009) rapportent une diminution de l'espérance de vie de 22,5 années chez les personnes atteintes de schizophrénie. Le suicide est une des causes notables de décès dans cette population avec un risque de suicide douze fois plus important que dans la population générale (Saha, Chant, & McGarth, 2007).

2. Etiologie et modèles explicatifs pathophysiologiques de la schizophrénie

2.1 Des causes variées

Gardons à l'esprit que cette maladie n'a pas d'étiologie unique identifiée et que certains modèles explicatifs proposent même qu'il s'agisse du concours de divers facteurs. On pense notamment au modèle de « vulnérabilité-stress » de Nuechterlein et Dawson (1984). Les vulnérabilités peuvent être d'origine génétique ou ontologique autour de la vie intra-utérine (Foucher, 2013). Le stress englobe l'expérience environnementale, qu'il s'agisse de consommation de substance, de pression du passage à la vie adulte, mais aussi du manque de soutien social (Deleu, Chambon, & Lalonde, 1999).

Lors d'une revue de littérature, Tandon, Keshavan et Nasrallah (2008) ont recensé les causes potentielles et identifiées de la schizophrénie. Ainsi, le risque pour une personne ayant un jumeau monozygote atteint de schizophrénie de déclarer à son tour le trouble se situe entre 50 et 70 %. Quand les deux parents de la personne sont atteints, ce risque se situe entre 40 et 60 %. Il y a donc bien une part de composante génétique. L'impact de la vie périnatale est aussi présent. Les auteurs relèvent un risque augmenté de 2 à 3 % dans le cas de malnutrition

ou d'infection de la mère lors du premier ou second trimestre de grossesse (Penner & Brown, 2007; cités par Tandon et al., 2008) ainsi que lorsqu'il y a eu complications obstétriques (Geddes & Lawrie, 2005, cités par Tandon et al., 2008). Un père âgé de plus de 35 ans au moment de la conception augmente aussi le risque de schizophrénie de 1,5 à 3 %. Les facteurs environnementaux recensés sont la vie urbaine (Pedersen & Mortensen, 2001, cités par Tandon et al., 2008), le fait d'être en situation migratoire (Cantor-Graae & Selten, 2005, cités par Tandon et al., 2008) et la consommation de stimulants ou de cannabis (Semple et al., 2005, cités par Tandon et al., 2008). Ces stressseurs environnementaux seraient chacuns capables d'augmenter le risque de schizophrénie entre 2 et 3 %.

Les hypothèses explicatives concernant la vulnérabilité de l'individu peuvent aussi concerner un système de neurotransmission altéré ou une structure neuroanatomique atypique.

2.2 Une physiopathologie de la neurotransmission

Chez les personnes atteintes de schizophrénie, on retrouve certaines anomalies neuroanatomiques en imagerie structurale, fonctionnelle, en neurophysiologie, mais aussi lors de mesures de paramètres neurochimiques et à échelle neuronale (pour une revue, voir (Keshavan, Tandon, Boutros, & Nasrallah, 2008). Des modèles physiopathologiques permettent d'expliquer certaines de ces altérations d'un point de vue des neurotransmissions. Les deux hypothèses majeures concernent les systèmes de transmission dopaminergique et glutamatergique.

2.2.1 Hypothèse dopaminergique

Au départ proposé comme une hyperactivité de la transmission dopaminergique par Carlsson et Lundqvist (1963) responsable des symptômes positifs, l'hypothèse a évolué. Ainsi, l'altération de cette transmission serait bivalente. En effet, une hyperactivation dopaminergique sous corticale, du mésencéphale vers le système limbique et le noyau accumbens rendrait compte des symptômes positifs (Guillin, 2008; Guillin, Abi-Dargham, & Laruelle, 2007) alors que les symptômes négatifs et troubles cognitifs seraient eux expliqués par une hypo-activation dopaminergique corticale, concernant la voie du mésencéphale aux

cortex préfrontal et frontal (Davis, Kahn, & Davidson, 1991). L'administration de dopamine a comme effet d'augmenter de manière transitoire les symptômes positifs de certains patients (Laruelle et al, 1999).

Dans une étude de neuroanatomie post-mortem (Akil et al., 1999), le cortex préfrontal présentait moins d'innervations dopaminergiques dans le cortex préfrontal de patients schizophrènes que chez les sujets sains. Plusieurs études en imagerie ont permis d'appuyer cette hypothèse d'ambivalence. La capture de la F-DOPA au niveau du striatum, reflétant l'activité dopaminergique est corrélée positivement à l'intensité des symptômes positifs mesurés à la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS, Kay et al., 1987) (Hietala et al., 1999). De surcroît, la corrélation est négative entre cette même activité et les symptômes négatifs et notamment dépressifs des patients (Hietala et al., 1999).

Lors de la réalisation du *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST, Grant & Berg, 1948; cités par Eling, Derckx, & Maes, 2008), test sollicitant les fonctions exécutives sous-tendues par le cortex frontal, une hausse de l'activité de la dopamine dans cette région a été détectée chez les patients. Par ailleurs, l'activation frontale était réduite chez les patients comparativement aux participants contrôles. La hausse de l'activité striatale était fortement corrélée à la moindre activité frontale seulement chez les patients alors que les participants contrôles ne présentaient pas cette corrélation neurophysiologique (Meyer-Lindenberg, 2010). Il semble donc que l'hypoactivité frontale puisse prédire l'hyperactivité frontale.

Une étude récente en SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) a mis en évidence des différences d'activation dopaminergique selon la prédominance de symptômes négatifs ou positifs chez les patients (Pogarell et al., 2012). Les méthodes modernes au plus proche de la transmission dopaminergique tendent à confirmer cette hypothèse dopaminergique révisée à deux volets (Brisch et al., 2014; Guillin et al., 2007).

Cette hypothèse dopaminergique revisitée permet de prendre en compte à la fois les symptômes positifs et négatifs. Cependant, les médicaments antipsychotiques, antagonistes agissant sur les récepteurs dopaminergiques ne permettent que le contrôle des symptômes positifs, et non celui des symptômes négatifs et cognitifs, ce qui modère la validité de ce modèle explicatif (Coyle & Konopaske, 2012). De plus, le modèle dopaminergique est assez peu réparti dans le système nerveux central, limitant les manifestations symptomatiques explicables par l'altération de ce type de transmission.

2.2.2 Hypothèse glutamatergique

La transmission glutamatergique est elle bien plus couvrante et permet d'expliquer les troubles observés de manière plus précoce, avec une implication des systèmes sensoriels aussi bien que d'aires corticales de traitement supérieur (Javitt, 2009; Moghaddam & Javitt, 2012). Le système glutamatergique relie aussi toutes les structures corticales et sous-corticales prétendument impliquées dans les troubles de la schizophrénie (Moghaddam, 2003).

L'hypothèse explicative glutamatergique découle de la faculté qu'ont deux molécules, la phencyclidine (Luby, Gottlieb, Cohen, Rosenbaum, & Domino, 1962; cités par Moghaddam & Javitt, 2012) et son dérivé la kétamine (Krystal et al., 1994, cités par Moghaddam & Javitt, 2012) à reproduire les manifestations symptomatiques, aussi bien positives, négatives que cognitives de la schizophrénie. Les effets de la phencyclidine, utilisée comme anesthésiant ont été observés de manière fortuite avec des hallucinations postopératoires sur individus sains. Chez les patients atteints de schizophrénie, elle a exacerbé les symptômes déjà présents (Moghaddam, 2003). Ces molécules sont des antagonistes des récepteurs NMDA (N-méthyle-D-aspartate), elles bloquent la transmission à leur niveau (Javitt, 2009). L'activation des récepteurs NMDA dépend du voltage ainsi que de leurs ligands, glutamate et glycine. Si altération, la probabilité et la durée d'ouverture des récepteurs NMDA, canaux ioniques est modifiée, avec des conséquences sur les fonctions qui dépendent de cette voie de neurotransmission (Moghaddam, 2003). Ainsi, il a été proposé que les symptômes de la schizophrénie, positifs, négatifs et cognitifs soient dus à une altération de la transmission glutamatergique (Kantrowitz & Javitt, 2010; Tsai et al., 1998).

Les preuves récentes étayant cette hypothèse de neurotransmission glutamatergique dysfonctionnelle font état de niveaux de glutamate supérieurs par rapport aux participants sains chez les patients en phase prodromale ou non médicamentée de schizophrénie (en striatum : Fuente-Sandoval et al., 201; en cortex préfrontal : Kegeles et al., 2012; en hippocampe: Kraguljac, White, Reid, & Lahti, 2013). Par contre, chez les patients déclarés, voire médicamenteux, les niveaux de glutamate sont plus faibles que chez les participants sains (Carlsson et al., 2001; Johnsen, Hugdahl et al., 2013; cités par Hugdahl et al., 2015). Pour les deux groupes de participants, un dérèglement de la transmission glutamatergique est observé comparativement aux sains. Cette baisse de concentration est rapportée par Marsman et ses

collègues (2011) avec une baisse plus rapide selon l'âge que chez les sains. Cependant, Ivanova et ses collègues, qui avaient observé des taux de glutamate sérique plus importants chez les patients (2014), n'ont pas trouvé de corrélation avec la valence des symptômes.

Lors d'une étude en spectroscopie à résonance magnétique et concernant les symptômes positifs d'hallucinations auditives, Hugdahl et ses collaborateurs (2015) ont mis en évidence que les taux frontaux et temporaux inférieurs de glutamate observés chez les patients par rapport aux sains variaient aussi à l'intérieur même du groupe des patients. En effet, les niveaux plus élevés de glutamate étaient corrélés avec l'intensité des hallucinations auditives mais aussi avec les autres symptômes positifs présents. Sur une tâche auditive de contrôle cognitif, les niveaux de glutamate des patients atteints de schizophrénie permettaient de prédire leurs performances, ce qui n'était pas possible chez les participants sains. Un niveau comparativement bas de glutamate prédisait une performance diminuée (Falkenberg et al., 2014).

De plus, Lin et ses collègues (2016) ont apporté un appui génétique à cette hypothèse d'hypotransmission glutamatergique. L'expression de gènes codant un système de régulation de la production de glutamate était inférieure chez les patients (médicamentés et non médicamentés) comparés aux participants sains. Un ensemble complexe de facteurs génétiques peut ainsi être responsable d'un symptôme comportemental particulier, commun à une population de patients via la modulation du fonctionnement des récepteurs NMDA (Moghaddam, 2003).

Les hypothèses de dysfonctionnement des transmissions dopaminergiques et glutamatergiques peuvent cependant très bien coexister et se compléter.

2.2.3 Unification des hypothèses dopaminergique et glutamatergique

Alors que les antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 permettent de diminuer les symptômes psychotiques positifs, les antagonistes des récepteurs D1 augmentent ces mêmes symptômes (Moghaddam, 2003). Cette réponse peut être expliquée grâce à l'hypothèse d'hypo-activation NMDA. La baisse d'activité des récepteurs NMDA entraînerait la régulation des récepteurs D1 à la baisse, modifiant ainsi la balance des récepteurs D1 et D2 et donc des symptômes de la schizophrénie (Scott et al., 2002). Dans leur revue de littérature,

Poel et ses collègues (2014) suggèrent que la hausse du glutamate suite à l'administration de kétamine, antagoniste du récepteur NMDA serait une réponse de compensation pour faire face au blocage et à l'hypofonctionnement des récepteurs NMDA. On a ainsi une convergence entre les hypothèses dopaminergique et glutamatergique.

Kegeles et ses collègues (2000) ont observé que, chez des participants sains, la kétamine pouvait induire la libération de dopamine, de manière comparable à ce qui est observé chez des patients atteints de schizophrénie. Il est donc probable que les variations de dopamine observées dans la schizophrénie soient causées par une altération préalable du système glutamatergique de transmission et particulièrement des récepteurs NMDA. Inversement, Olney, Newcomer, et Farber (1999) ainsi que Grace (1991) proposaient que le système dopaminergique soit responsable de l'altération de la transmission glutamatergique par les récepteurs NMDA; les récepteurs dopaminergiques D2 régulant la libération de glutamate aux récepteurs NMDA. Ivanova et ses collègues (2014), ayant observé des taux de glutamate sérique plus importants chez les patients schizophrènes, proposent que ces taux élevés puissent contribuer aux déséquilibres dopaminergiques et glutamatergiques.

Laruelle (2014), à travers sa revue de littérature, propose enfin que les interactions entre système dopaminergique et glutamatergique puissent être à double sens. Par ailleurs, d'autres systèmes de neurotransmission sont évoqués dans l'étiologie de la schizophrénie.

2.2.4 Hypothèses alternatives et complémentaires de neurotransmission altérée

Poels et ses collègues (2014) rappellent que la libération de dopamine pré-synaptique est sous le contrôle des neurones inhibiteurs à transmission GABAergique, eux même activés par les récepteurs NMDA. Ce qui a été observé in vivo pour les hypothèses précédentes est plus difficilement observable pour le système GABAergique.

Sur dissections post-mortem, une altération du circuit GABAergique est observée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (Akbarian et al., 1995, cités par Taylor & Tso, 2015), du cortex cingulaire antérieur (Woo et al., 2004, cités par Taylor & Tso, 2015), des cortex moteur et visuel (Hashimoto et al, 2008; cités par Taylor & Tso, 2015) et dans l'hippocampe (Benes et al., 2007, cités par Taylor & Tso, 2015). En lien avec des observations in vivo,

plusieurs auteurs suggèrent que l'altération des fonctions cognitives soit sous-tendue par un dérèglement de la transmission GABAergique (Gonzalez-Burgos et al., 2011; Lewis, Curley, Glausier, & Volk, 2012).

Finalement, et pour souligner que tout est lié dans la neurotransmission, le sous-développement observé post-mortem des circuits GABAergiques découlerait de l'hypofonctionnement des récepteurs NMDA (Cohen et al., 2015).

Récemment approfondie, la transmission cholinergique semble diminuée dans la schizophrénie (Carruthers, Gurvich, & Rossell, 2015; Raedler, Bymaster, Tandon, Copolov, & Dean, 2007; Tarek K. Rajji et al., 2012). Là aussi, les études post-mortem montrent une diminution des circuits cholinergiques avec un manque de récepteurs muscariniques dans le putamen-caudé (Dean et al., 1996; cités par Rajji et al., 2012), le lobe frontal (Scarr et al., 2009; cités par Rajji et al., 2012), l'hippocampe (Crook et al., 2000; cités par Rajji et al., 2012) et dans le gyrus temporal supérieur (Deng & Huang, 2005; cités par Rajji et al., 2012). Une étude de SPECT, in vivo et sur patients atteints de schizophrénie non médicamenteux vient confirmer le manque de récepteurs muscariniques chez ces patients (Raedler et al., 2003, cités par Rajji et al., 2012). L'intensité de l'altération des fonctions cognitives chez les patients atteints de schizophrénie semble être liée à une altération de la transmission cholinergique (Rajji et al., 2012).

Pour la transmission sérotoninergique aussi, la physiopathologie en lien avec la schizophrénie provient des effets psychomimétiques d'une drogue : le LSD ou acide lysergique (Breier, 1995). Toutes les manifestations de la schizophrénie ne sont pas représentées mais les idées délirantes de grandeur, certains symptômes négatifs de type retrait social, et les hallucinations visuelles, bien que rares en schizophrénie, sont communs avec le LSD (Aghajanian & Marek, 2000; Breier, 1995).

Les études post-mortem dans ce cas aussi ont révélé une altération du circuit sérotoninergique et de la répartition du neurotransmetteur 5-HT avec des niveaux de 5-HT et ses métabolites supérieurs en ganglions de la base (Korpi et al., 1986; cités par Breier, 1995) et que des niveaux inférieurs par rapport à chez les sujets sains du récepteur 5-HT₂ dans le cortex préfrontal des patients atteints de schizophrénie (Reynolds et al., 1983; cités par Breier, 1995). Attention toutefois au fait qu'une baisse des 5-HT est aussi retrouvée dans les conduites suicidaires (Crow et al., 1984). Toutefois le fait que l'administration d'un agoniste

du 5-HT (le mChlorophenylpiperazine, mCPP) induise une augmentation des manifestations psychotiques chez les patients atteints de schizophrénie justifie aussi sa présence ici (Iqbal et al., 1991; Krystal et al., 1993 ; cités par Breier, 1995). L'efficacité antipsychotique de la clozapine et du risperidone serait grandement médiée par la voie sérotoninergique (Breier, 1995). Il est intéressant de noter que l'implication de cette voie, de manière primaire ou secondaire, semble hétérogène parmi les patients, avec des réponses pathophysiologiques différentes suite à administration de mCPP (Lindenmayer et al., 1997).

Ainsi, les symptômes positifs, négatifs et cognitifs semblent tous s'expliquer par diverses altérations de neurotransmission. Il est à retenir que ces voies sont bien souvent croisées entre elles, de sorte qu'une hypothèse explicative en recoupe une autre, par activation ou par système de rétroaction. Les modèles explicatifs neuroanatomiques sont aussi étayés par les études structurales. On relève notamment des anomalies de connectivités qui rendraient compte d'une absence de coordination entre les différentes aires impliquées dans les symptômes schizophrènes (Stephan, Friston, & Frith, 2009). Il peut s'agir de connectivité inter-hémisphérique (Crow et al., 1989) ou cortico-thalamo-cérébelleuse (Andreasen & Pierson, 2008). L'hyperglutamatergie mise en évidence dans la schizophrénie peut permettre de rendre compte de ces altérations neuroanatomiques. En effet, certains auteurs proposent un rôle excitotoxique au glutamate (Marsman et al., 2011).

Les récepteurs NMDA ont un rôle prépondérant dans la neuroplasticité et potentiellement pathogène (Cull-Candy, Brickley, & Farrant, 2001). Le glutamate et ses métabolites semblent sur représentés lors de l'entrée en schizophrénie (Fuente-Sandoval et al., 2011; Kegeles et al., 2012; Kraguljac et al., 2013) puis une diminution anormale semble s'opérer chez les patients chroniques (Carlsson et al., 2001; Coyle & Konopaske, 2012; Johnsen, Hugdahl, Fusar-Poli, Kroken, & Kompus, 2013). Et en effet, Théberge et ses collègues (2007; cités par Miller et al., 2009) ont trouvé une corrélation entre la perte de matière grise suivant les taux de métabolites du glutamate dans une étude longitudinale.

De par les données précédentes et l'aggravation des symptômes au cours de la vie des patients, une hypothèse explicative neuro-développementale de dégénérescence a pu être proposée. Dans une étude chez des enfants présentant des troubles du spectre schizophrène, les auteurs (Yeo et al., 1997) ont observé des altérations neuroanatomiques significatives à l'IRMf. Des arguments nosographiques, cytologiques, et neuroanatomiques soutiennent cette

hypothèse (Gourion et al., 2004).

Les altérations de neurotransmissions et neuroanatomiques sont reflétées et perceptibles de manière comportementale par l'altération des fonctions exécutives et cognitives. Le point suivant ne va plus décrire le versant psychotique ou négatif de la pathologie mais le versant fonctionnel : exécutif, cognitif ainsi que les troubles de cognition sociale y étant reliés.

3. Altération des fonctions cognitives dans la schizophrénie

Grâce aux avancées en neuropsychologie, le fonctionnement cognitif des patients est plus souvent considéré dans leur prise en charge (Thomas, Bubrovzky, & Jardri, 2009). Cela est d'autant plus important que les fonctions cognitives sont corrélées avec l'appréciation de la qualité de vie par ces patients (Tolman & Kurtz, 2012) ainsi qu'avec la réalisation des tâches de la vie quotidienne (Palmer, Dawes, & Heaton, 2009 ; Thomas et al., 2009). Nous allons ici résumer, en évoquant quelques des nombreuses méta-analyses réalisées sur le sujet, en quoi consistent ces altérations cognitives dans la schizophrénie (pour une revue des méta-analyses, voir Bortolato, Miskowiak, Köhler, Vieta, & Carvalho, 2015).

3.1 Hétérogénéité des troubles cognitifs dans la schizophrénie

De manière générale, il est estimé que des troubles cognitifs sont présents chez 55 à 80 % des personnes atteintes de schizophrénie (Elissalde et al., 2011). Palmer et ses collègues dans une revue de littérature (2009), rapportent eux que 20 à 25 % des patients présentent un profil cognitif normal. Les patients à profil cognitif normal semblent présenter moins de symptômes négatifs, avec une sociabilité plus importante que les patients présentant des altérations du fonctionnement cognitif (Palmer et al., 1997). Huit années plus tard, Wilk et ses collègues (Wilk et al., 2005), publient dans le même journal des données contrant l'estimation de Palmer, en avançant le fait que les patients atteints de schizophrénie ne peuvent avoir un profil cognitif normal. La réponse de Wilk et ses collègues (2005) soulève un point important de la nosographie de la schizophrénie, retrouvé à travers les nombreuses altérations cognitives

observées : l'hétérogénéité.

Les revues de littérature (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009) montrent des altérations cognitives dans de nombreux domaines mais aussi une disparité de l'intensité de l'altération entre les patients. Par ailleurs, Fioravanti et ses collègues (Fioravanti, Bianchi, & Cinti, 2012; Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, & Clare, 2005), dans deux méta-analyses, ont fait apparaître la grande hétérogénéité entre les études. Les auteurs rapportent des disparités dans la constitution des groupes notamment et soulèvent des questions d'appariement sur l'âge, le sexe, des diagnostics retenus sur le continuum schizophréniforme et des mesures effectuées. Malgré ces disparités, à la fois interindividuelles et inter-études, des méta-analyses ont permis de retenir plusieurs domaines généralement altérés chez les patients atteints de schizophrénie. De récentes méta-analyses s'accordent à noter que les fonctions les plus altérées sont la mémoire et la vitesse de traitement (Mesholam-Gately et al., 2009; Schaefer, Giangrande, Weinberger, & Dickinson, 2013).

3.1.1 Mémoire

Concernant la mémoire, celle-ci se trouve principalement altérée dans sa composante épisodique (Reichenberger & Harvey, 2007; cités par Bortolato et al., 2015; Schaefer et al., 2013) et dans sa composante verbale (chez des patients après stabilisation de premier épisode : Bilder et al., 2000; Mesholam-Gately et al., 2009). La mémoire de travail semble elle aussi altérée (Goldman-Rakic, 1994). A noter que Ragland et ses collègues (2009), en reprenant les données d'études en imagerie fonctionnelle ont mis en lumière une hypoactivité du cortex préfrontal et de la région de l'hippocampe lors des phases d'encodage mais aussi de récupération de l'information mémorisé (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007).

3.1.2 Vitesse de traitement

La vitesse de traitement se trouve également impactée, dès le premier épisode psychotique. Ce trouble a été évalué non seulement à travers un test de codage de chiffres en symboles (chez des patients après stabilisation de premier épisode : Bilder, et al., 2000; méta-

analyse de Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007) mais aussi à travers une tâche de fluence verbale (Bokat & Goldberg, 2003; Knowles, David, & Reichenberg, 2010). Cependant, la méta-analyse de Knowles et ses collègues (2010) indique que plusieurs modérateurs pourraient influencer sur les performances de vitesse de traitement. Les auteurs retiennent l'équivalence en dosage de chlorpromazine, médication antipsychotique, comme modérateur principal.

De manière intéressante, le dosage de médicaments ne semble relié qu'aux performances de vitesse de traitement et pas aux autres mesures cognitives recensées. Par ailleurs, une aide à la catégorisation apportée au moment de la consigne peut suffire à améliorer les performances de mémoire (Thomas et al., 2009). Ainsi, l'altération observée préalablement en mémoire verbale serait dépendante d'une altération de catégorisation des items (Place & Gilmore, 1980; cités par Thomas et al., 2009).

3.1.3 Fonctions exécutives

Au cours des premières années de schizophrénie, le déclin des fonctions exécutives est également important. Les fonctions exécutives se définissent comme désignant un ensemble de processus cognitifs de haut niveau permettant un comportement flexible et adapté au contexte. Elles regroupent des capacités liées notamment à l'anticipation, l'inhibition, la planification, la prise de décision, la résolution de problème, la mémoire de travail, l'attention sélective, et la flexibilité mentale (Elissalde et al., 2011; Miyake et al., 2000; Orellana & Slachevsky, 2013).

Concernant les capacités de planification et de flexibilité mentale, évaluées par le *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST, Grant & Berg, 1948; cités par Eling, Derckx, & Maes, 2008), les patients, après premier épisode psychotique et atteints de schizophrénie chronique de schizophrénie présentent des performances inférieures aux participants sains avec notamment des erreurs de persévération dues à un défaut des capacités d'inhibition (Orellana & Slachevsky, 2013; Thomas et al., 2009). La flexibilité cognitive a aussi été testée grâce à la tâche intra-dimensionnelle/extra-dimensionnelle (ID/ED *task*) une la batterie de tests neuropsychologiques CANTAB (CANTAB[®], cité par Orellana & Slachevsky, 2013). Sa deuxième étape (extra-dimensionnelle) consistant à relier des items appartenant à des

catégories différentes est réussie par les patients en premier épisode psychotique, sans médication. Par contre, les patients chroniques échouent dès la première étape, qui demande de relier les items d'une même catégorie, ainsi qu'à la seconde étape inter-dimensionnelle (Pantelis, Steffen, & Maruff, 2002; cités par Orellana & Slachevsky, 2013). Lors de la réalisation de deux tâches, simultanément ou en alternance rapide, les patients présentaient aussi des difficultés (Braver, Barch, & Cohen, 1999; Pantelis, Steffen, & Maruff, 2002; cités par Orellana & Slachevsky, 2013).

Au cours de la réalisation du test de Stroop (Golden, 1975, cité par Dollfus et al., 2002), évaluant le contrôle attentionnel et la capacité d'inhibition lors de la lecture de noms de couleur écrits en couleur, les patients atteints de schizophrénie présenteraient une augmentation de l'interférence due à l'incongruence lorsque le nom de couleur ne correspond pas à sa couleur d'écriture se traduisant par une augmentation du temps de réponse (Dollfus et al., 2002) ainsi qu'une diminution de l'exactitude des réponses (Westerhausen, Kompus, & Hugdahl, 2011).

Le test de planification des Six Eléments (Shallice & Burgess, 1991), demandant d'organiser six activités selon des règles et une période de temps définie a révélé des performances plus faibles chez les patients en phase de premier épisode psychotique (Orellana, 2009; Orellana, Slachevsky, & Pena, 2007, cités par Orellana & Slachevsky, 2013; Chan, Chen, & Law, 2006) ainsi que chez des patients chroniques et médicamenteux (Evans, Chua, McKenna, & Wilson, 1997; cités par Orellana & Slachevsky, 2013; Jovanovski, Zakzanis, Young, & Campbell, 2007).

Sur le plan neuroanatomique, Eisenberg et Berma (2010; cités par Orellana & Slachevsky, 2013), observent une corrélation positive des performances exécutives avec le volume de matière grise du cortex préfrontal dorso-latéral, qui est d'autant plus faible que les performances sont pauvres au WCST (Grant & Berg, 1948; cités par Eling, Derckx, & Maes, 2008). Et plus globalement, selon une méta-analyse portant sur la réalisation de diverses tâches exécutives (dont test de Stroop et N-back) par les patients atteints de schizophrénie, les auteurs ont retrouvé une corrélation positive des performances à une hypoactivité du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex cingulaire rostrodorsal (Minzenberg, Laird, Thelen, Carter, & Glahn, 2009). Les autres zones préfrontales présentent par contre une hyperactivité,

pouvant révéler des mécanismes compensatoires (Minzenberg et al., 2009).

Les études discutées ci-dessus rapportent les données de patients chroniques ou après un premier épisode psychotique, présageant un début de schizophrénie. Les fonctions cognitives et leurs altérations varient-elles avec l'avancée de la pathologie ou même selon l'âge de son déclenchement ?

3.1.4 Fonctions cognitives selon le décours temporel de la maladie

Une méta-analyse de douze études longitudinales de participants ayant plus tard développé une schizophrénie révèle une phase prémorbide de la maladie avec un QI significativement plus faible que chez les participants n'ayant pas développé la maladie par la suite (Khandaker, Barnett, White, & Jones, 2011). Plus le QI des participants était faible, plus le risque de déclarer une schizophrénie était important. Plus précisément, selon Dickson, Laurens, Cullen, et Hodgins (2012), présenter un QI plus faible dès l'âge de 13 ans était prédicteur de schizophrénie. Mesholam-Gately et ses collègues (2009) ont aussi observé un QI prémorbide plus faible par rapport à des patients ayant déjà atteint le stade de premier épisode psychotique; une détérioration semble ainsi avoir lieu à l'entrée dans la schizophrénie. Cependant, cette mesure se stabilise après.

La méta-analyse de Hedman, van Haren, van Baal, Kahn, et Hulshoff Pol (2013) a montré que, même s'il n'y avait pas de déclin intellectuel, les patients atteints de schizophrénie ne bénéficiaient pas du temps qui passe et des tests répétés à l'instar des participants sains qui gagnent des points de QI.

Concernant les fonctions cognitives, un an (Rodriguez-Sanchez et al., 2008; cités par Elissalde et al., 2011; Szöke et al., 2008) et trois ans après le premier épisode psychotique (Rodríguez-Sánchez et al., 2013), les méta-analyses montrent que, en moyenne, les performances des patients se sont améliorées de la même manière que celles des participants sains. Néanmoins, ces améliorations peuvent être attribuables à un effet de pratique des tâches comme le souligne l'étude d'Addington, Saeedi, & Addington (2005) qui, sur un intervalle de 3 ans n'ont pas non plus observé de déclin. Après ajustement statistique, les données de Rodriguez-Sanchez et ses collègues révèlent une détérioration relative des performances de

mémoire verbale (à intervalle d'un an et 3 ans, 2008; 2013) et visuelle (à intervalle de 3 ans, 2013).

Le déficit mnésique, mesurable dès un premier épisode psychotique, semble ne pas dépendre de l'âge de début ni de la durée totale de la maladie au moment des tests (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999). Plus généralement, Heaton et ses collègues (2001) n'ont pas observé de modifications (ni amélioration, ni dégradation) des fonctions neuropsychologiques (habiletés verbales, psychomotrices, de flexibilité, d'attention, et de mémoire) à deux intervalles de temps : 1,6 et 5 ans en moyenne après le diagnostic de schizophrénie. Comme pour la mémoire (Aleman et al., 1999), ni l'âge de début ni la durée de maladie n'ont pu prédire une évolution des fonctions neuropsychologiques.

Cependant, Rajji, Ismail, et Mulsant (2009), qui ont pris en compte toutes les pathologies du spectre schizophrène ont observé un effet de l'âge de début de maladie sur les fonctions cognitives, QI compris. Plus la pathologie s'est déclarée tôt, plus les fonctions cognitives semblent altérées.

Lors d'études longitudinales plus longues (33 ans de suivi : Morrison, O'carroll, & McCreddie, 2006; 5 à 10 ans de suivi : Waddington & Youssef, 1996; cités par Rodriguez-Sanchez et al., 2013), le déclin cognitif, comparé à celui de participants sains est significatif pour l'intelligence non verbale (Morrison et al., 2006). Chez les patients au-delà de 65 ans et sur un suivi de 1 à 6 ans, Irani, Kalkstein, Moberg, et Moberg (2011) n'ont pas trouvé de déclin cognitif significatif.

En conclusion, il apparaît à travers ces différentes études que le déficit cognitif soit présent de manière prémorbide et que les fonctions cognitives restent globalement stables, sur une durée inférieure à 5 ans mais qu'au-delà, un déclin cognitif soit perceptible. Ensuite, passé 65 ans, les fonctions cognitives seraient à nouveau stabilisées. Kurtz (2005) propose des mécanismes pathophysiologiques réglant les phases de la maladie et responsables de ce décours temporel à deux vitesses.

Une fois le diagnostic de schizophrénie établi, généralement en début d'âge adulte, nombre de patients sont placés sous traitement antipsychotique. Il est alors logique de s'intéresser à l'effet de ces traitements sur les fonctions cognitives des patients.

3.1.5 Impact des traitements sur les fonctions cognitives

La méta-analyse de Fatouros-Bergman, Cervenka, Flyckt, Edman, et Farde (2014) a concerné uniquement des études de patients non traités interrogés lors de leur première consultation diagnostique (89,60 % de diagnostics de schizophrénie). Les auteurs rapportent des troubles des fonctions cognitives (mémoire verbale et visuelle, fonctions exécutives, mémoire de travail et vitesse de traitement) similaires à ce qui est observé chez des patients traités mais aussi au cours de leur premier épisode psychotique (Mesholam-Gately et al., 2009). Concernant les différents traitements, deux études de cohorte (Davidson et al., 2009; Keefe et al., 2007) ont montré une amélioration faible mais significative des fonctions cognitives avec la prise d'antipsychotiques atypiques dits de deuxième génération, sans différence avec l'antipsychotique Halopéridol typique de première génération (Davidson et al., 2009). Woodward, Purdon, Meltzer, et Zald (2005; 2007; cités par Bortolato et al., 2015) n'ont toutefois pas pu observer d'amélioration cognitive sous traitement par Halopéridol.

Il est important de noter que la dose d'antipsychotique administrée peut avoir un effet délétère et diminuer la vitesse de traitement des patients (Reilly, Harris, Keshavan, & Sweeney, 2006)(Knowles et al., 2010), déjà impactée avant médication. La prise de Risperidone, antipsychotique atypique, pendant un minimum de six semaines semble elle affecter négativement la mémoire de travail, déjà elle aussi diminuée avant médication (Reilly, Harris, Keshavan, & Sweeney, 2006). Des traitements visant les voies de neurotransmission impliquées dans la schizophrénie sont à l'étude pour remédier aux effets délétères des fortes doses d'antipsychotiques que prennent certains patients (Choi, Wykes, & Kurtz, 2013; cités par Bortolato et al., 2015).

Selon Thomas et ses collègues (2009), le fonctionnement psychosocial des patients, comprenant habiletés psychosociales, capacités à résoudre les problèmes quotidiens et *insight* est affecté proportionnellement aux troubles des fonctions cognitives.

3.2 Cognition sociale

La cognition sociale fait référence aux activités cognitives sollicitées dans un but et

lors d'interactions sociales. On peut aussi dire qu'elle fait le pont entre les capacités neurocognitives et les habiletés psychosociales (Fett et al., 2011). Frith (1995) utilise le terme de méta-représentation, pour signifier la capacité à suivre et générer les intentions d'autrui. Ces habiletés comprennent la Théorie de l'Esprit (*Theory of Mind* ou *ToM*), la représentation des états mentaux dont les émotions d'autrui, et la perception et la connaissance des relations sociales (Fett et al., 2011). La notion d'*insight* fait référence à l'appréhension de nos propres états mentaux, qu'il s'agisse d'états cliniques avec une conscience de la maladie ou cognitifs.

3.2.1 *Insight* et Théorie de l'Esprit

De la préservation des fonctions cognitives et exécutives des patients dépendraient la représentation de soi, l'*insight* cognitif et clinique (Jovanovski et al., 2007; Nair, Palmer, Aleman, & David, 2014) et la représentation d'autrui en lien avec la Théorie de l'Esprit (Bourgou et al., 2016). Toutefois, après avoir contrôlé l'effet des déficits cognitifs, les patients conservent en partie des scores déficitaires en Théorie de l'Esprit comparés à ceux des participants sains (Bozikas et al., 2011). Il semble donc que le trouble de Théorie de l'Esprit puisse être un déficit central, relativement indépendant des capacités cognitives des patients. L'altération rencontrée en Théorie de l'Esprit semble expliquer, en partie les troubles de l'*insight* clinique des patients, et ce alors que les déficits cognitifs sont contrôlés (Konstantakopoulos et al., 2014; Ng, Fish, & Granholm, 2015; Zhang et al., 2016).

Les déficits en Théorie de l'Esprit ont des répercussions sociales importantes. Notamment, les personnes atteintes de schizophrénie peuvent rencontrer des difficultés lors de la compréhension et de la production de l'humour (Étienne, Braha, & Januel, 2012). Ce déficit d'appréciation humoristique est probablement influencé par d'autres déficits comme le trouble de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles : détecter une émotion à partir du visage d'autrui (Etienne et al., 2012). Le débat en cours actuellement est de définir si ce trouble est spécifique du traitement des émotions faciales ou bien généralisé au traitement du visage ou bien encore s'il s'agit d'un trouble central, cognitif.

3.2.2 Reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, déficit spécifique

Les patients atteints de schizophrénie présentent des difficultés avérées dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles (Chan, Li, Cheung, & Gong, 2010; Kohler, Walker, Martin, Healey, & Moberg, 2010). Certaines études sont en faveur de l'hypothèse d'un déficit spécifique du traitement des émotions faciales (Bediou et al., 2007; Borod, Martin, Alpert, Brozgold, & Welkowitz, 1993, cités par Chan et al., 2010; (J. Hall et al., 2004; Kosmidis et al., 2007; Walker, McGuire, & Bettes, 1984; J. K. Wynn, Jahshan, Altshuler, Glahn, & Green, 2013).

Dans ces études, chez les patients atteints de schizophrénie comparés à des participants sains, les auteurs ont observé une altération des performances comportementales d'identification des émotions faciales mais aucun déficit dans le traitement de visages émotionnellement neutres. Malgré l'hétérogénéité des mesures, la méta-analyse de Chan et ses collègues (2010) semble indiquer que les patients présentaient de moins bonnes performances en tâches émotionnelles mais aussi en tâches contrôles, non émotionnelles comparativement aux participants sains. Les auteurs soulignent toutefois que l'effet est de plus grande taille pour les tâches émotionnelles.

La méta-analyse de Chan et ses collègues (2010) montre également que le sexe et les traitements médicamenteux des patients n'impactent pas leurs performances de traitement des visages émotionnels. Par contre, l'avancement dans la maladie ainsi que la sévérité des symptômes négatifs semblent y être corrélées. Plus les patients ont des scores PANSS (échelle PANSS, Kay et al., 1987) de symptômes négatifs sévères, plus leur traitement émotionnel des visages est altéré.

Les études électrophysiologiques en potentiels évoqués tendent à montrer que ce trouble spécifique du traitement des visages émotionnels apparaîtrait au cours des étapes précoces du traitement, reflétées par la composante N170. En effet, l'amplitude de cette composante se trouve réduite chez les patients comparativement à celle des participants sains (Ibáñez et al., 2012; Lynn & Salisbury, 2008; J. K. Wynn et al., 2013) (pour le même effet sur la *Vertex Positive Potential*, voir Johnston, Stojanov, Devir, & Schall, 2005). En revanche, plusieurs études ne rapportent pas de modulation de la composante N170 selon le groupe lors du traitement de visages émotionnels (Tempesta et al., 2014; Thoma et al., 2014; Wynn, Lee, Horan, & Green, 2008). Néanmoins, Tempesta et ses collègues (2014) et Johnston et ses collègues (2005) ainsi que Wynn et ses collègues (2008, 2013) ont mis en évidence,

comparativement aux participants sains, une diminution des amplitudes des composantes respectivement de P300 et de N250 en réponse aux visages émotionnels. Ces effets sur les composantes tardives soulignent un déficit de traitement des traits émotionnels qui serait néanmoins dissocié de l'encodage perceptif des visages en général (Wynn et al., 2008, 2013). Il est à noter que la difficulté de la tâche semble pouvoir jouer un rôle important dans les performances des participants (nombre de choix multiples par exemple, Chan et al., 2010).

Les études en neuroimagerie fonctionnelle ont quant à elles observé lors de tâches de reconnaissance émotionnelle, une hypoactivation du système limbique et plus précisément de l'amygdale, du gyrus fusiforme ainsi que du système cortex préfrontal-ventro-temporal-ganglions de la base chez les patients (Hempel, Hempel, Schonknecht, Stippich, & Schroder, 2003; Johnston et al., 2005; Schneider et al., 1998; Williams et al., 2007; cités par Chan et al., 2010).

Ainsi, il semble, à travers ces études que les patients atteints de schizophrénie présentent un déficit de traitement des expressions faciales. Néanmoins, un trouble plus général du traitement des visages semble également présent.

3.2.3 Un déficit généralisé du traitement des visages ?

D'autres études tendent à montrer que les patients atteints de schizophrénie présentent non seulement des difficultés à percevoir et à reconnaître les expressions émotionnelles mais également des difficultés dans la reconnaissance de l'identité en tâche de discrimination (Addington & Addington, 1998; Y. Chen, Cataldo, Norton, & Ongur, 2012; Feinberg, Rifkin, Schaffer, & Walker, 1986; Kerr & Neale, 1993; Sachs, Steger-Wuchse, Kryspin-Exner, Gur, & Katschnig, 2004; Salem, Kring, & Kerr, 1996; Soria Bauser et al., 2012) (pour revues : (Bortolon, Capdevielle, & Raffard, 2015; Darke, Peterman, Park, Sundram, & Carter, 2013).

Plusieurs études ont également observé que la reconnaissance de visages familiers appris présentés parmi des distracteurs inconnus était altérée chez les patients (Calkins, Gur, Ragland, & Gur, 2005). Le reconnaissance de visages familiers comme par exemple de leur propre visage et de ceux de leurs parents était aussi altérée (Caharel et al., 2007; Irani et al., 2006; Kircher, Seiferth, Plewnia, Baar, & Schwabe, 2007).

Toutefois, lorsqu'il s'agit de visages célèbres (Evangelini & Broks, 2000; Heinisch et al., 2013; Joshua & Rossel, 2000; Yun et al., 2014; cités par Bortolon et al., 2015), les patients présentent des performances semblables à celles des participants sains, suggérant qu'ils peuvent encoder ces visages et activer correctement les représentations de visages connus stockées en mémoire.

Ces résultats ont ainsi contribué à alimenter l'hypothèse d'un déficit généralisé dans le traitement des visages.

En revanche, certaines études n'observent pas de difficultés comparables au trouble de traitement émotionnel (Hall et al., 2004; Johnston et al., 2010). La discrimination du genre ne semble pas présenter de difficulté pour les patients atteints de schizophrénie. En effet, plusieurs études (Bediou et al., 2007; Delerue, Laprèvote, Verfaillie, & Boucart, 2010; Michalopoulou et al., 2008) ont trouvé les mêmes taux de réussite chez les patients et chez les participants sains. Deux études montrent des performances faiblement différentes ou différentes mais avec tout de même un taux de réussite de 91 %, soit bien supérieur au hasard pour les patients atteints de schizophrénie (Bigelow et al., 2006 ; Hall et al., 2008 ; cités par Bortolon et al., 2015).

Pour l'estimation de l'âge, plusieurs études ne trouvent pas d'effet de la pathologie (Gur et al., 2002; Schneider et al., 1998) alors que d'autres montrent un effet mais faible (Schneider, Gur, Gur, & Shtasel, 1995) ou instable selon les conditions de présentation (Delerue, Laprèvote, Verfaillie, & Boucart, 2010) ou la nationalité des participants (Habel et al., 2000).

Reprenant le paradigme d'un déficit différentiel mais avec altération en tâche émotionnelle et non émotionnelle, chez des patients sans traitement (Kerr & Neale, 1993) et avec traitement (Salem et al., 1996), les auteurs ont conclu à un déficit général du traitement des visages.

Une étude souligne aussi l'impact de la durée de la maladie, avec un effet peu important sur la reconnaissance des visages en début de maladie par rapport à des patients chroniques pour lesquels ce traitement semble plus difficile (Kucharska-Pietura, David, Masiak, & Phillips, 2005). Comme pour le traitement émotionnel des visages, les symptômes négatifs du diagnostic sont corrélés à la reconnaissance des visages (van't Wout et al., 2007; Ventura et al., 2013, cités par Bortolon et al., 2015). Certains auteurs rapportent aussi une

influence de la difficulté de la tâche en lien avec la disposition des éléments à l'écran (Kosmidis et al., 2007; Williams et al., 1999, cités par Bortolon et al., 2015). Cette note peut sous-entendre un trouble généralisé du traitement cognitif, non spécifique aux visages.

3.2.4 Un trouble cognitif ?

Le déficit de traitement émotionnel a été observé à travers d'autres supports que le visage. Notamment, Megreya (2016), utilisant une tâche durant laquelle les participants devaient relier deux items entre eux, soit deux visages à l'endroit, soit deux visages à l'envers, soit deux objets non-visage, a montré des performances inférieures des patients comparativement aux participants sains dans les trois tâches. Cependant, il observe une gradation des effets sur les trois tâches, avec des performances moindres lors de l'appariement des visages à l'endroit. Ces résultats suggèrent l'existence d'un déficit de traitement du visage spécifique associé à un trouble cognitif plus généralisé.

Egalement, les tâches d'exploration visuelle ont montré des performances inférieures des patients concernant la détection de visages (visages schématiques : Chen, Norton, Ongur, & Heckers, 2008 ; visages humains, têtes animales, animaux entiers : Zivotofsky, Oron, Hibsher-Jacobson, Weintraub, & Strous, 2008)) et d'autres éléments (visages et arbres schématiques : Chen, Norton, McBain, Ongur, & Heckers, 2009).

Ainsi, le déficit traduirait un trouble attentionnel ou perceptif d'exploration visuelle. En effet, plusieurs études corroborent d'hypothèse d'un déficit attentionnel, par l'observation d'une corrélation entre les performances de traitement des visages et de tests attentionnels (Addington & Addington, 1998) mais aussi lors d'analyses de régression entre traitement de visages émotionnels et tâches attentionnelles (Tsotsi, Bozikas, & Kosmidis, 2015). Les études de suivi du regard (*eye-tracking*) ont justement pu mettre cette altération à jour. Au cours de l'exploration d'un visage, les fixations des patients seraient moins nombreuses et plus longues mais aussi plus rapprochées spatialement et moins focalisées sur les éléments saillants du visage que les sujets sains (Loughland, Williams, & Gordon, 2002; L. M. Williams, Loughland, Gordon, & Davidson, 1999).

Ce pattern anormal d'exploration n'aurait toutefois lieu que lors de l'exploration libre des visages, et non au moment de la réalisation d'une tâche donnée (Delerue et al., 2010).

D'autres facteurs cognitifs ou perceptifs doivent alors entrer en jeu pour expliquer les altérations observées. Les courtes distances entre les fixations peuvent révéler une préférence pour le traitement analytique, traits par traits des éléments du visage, au détriment d'un traitement global ou configural qui semble davantage altéré (Baudouin, Vernet, & Franck, 2008; Joshua & Rossell, 2009; Shin et al., 2008). Ce traitement atypique serait selon certains auteurs associé aux troubles en habiletés cognitives et exécutives comme la flexibilité mentale, en vitesse de traitement ainsi qu'en mémoire de travail observés dans la schizophrénie (Bortolon et al., 2015).

D'autres auteurs invoquent également l'hypothèse d'une altération des voies magnocellulaire et parvocellulaire de transmission de l'information visuelle ou de leur intégration (Butler et al., 2008; Cadenhead et al., 2013; Laprevote et al., 2013; Laycock et al., 2007, cités par Bortolon et al., 2015; Kim, Shim, Song, Im, & Lee, 2015). Cette hypothèse sera développée dans le chapitre suivant.

Selon les études et méta-analyses rapportées ci-dessus, on peut conclure que le traitement visuel de visages est altéré chez les patients atteints de schizophrénie.

CHAPITRE 4

LA VISION, UN MODELE D'ETUDE

1. Vision et fréquences spatiales

1.1 Traitement et intégration des fréquences spatiales

1.1.1 Définition des fréquences spatiales

On connaît plus généralement les fréquences temporelles, exprimées en Hertz (Hz) qui caractérisent le nombre de cycles répétés sur une unité de temps, en cycles par seconde pour les Hz par exemple. La mesure en fréquences spatiales permet, quant à elle de décrire le nombre de répétitions, de cycles sur une unité de longueur.

Un cycle est alors défini comme l'alternance de deux raies de luminance différente, une blanche et une noire. Ainsi, dans le domaine visuel, en faisant référence à la mesure d'angle visuel, on peut caractériser une fréquence spatiale en termes de cycles par degré d'angle visuel (c/d). Un réseau (« *grating* ») sinusoïdal est caractérisé par sa fréquence spatiale, son contraste, sa phase, et son orientation. Le contraste du réseau (voir Figure 2) peut aussi être compris en termes d'amplitude ou de différence de luminance entre les éléments les plus sombres et les plus clairs du réseau. La phase présente la position de l'onde sinusoïde à un point de référence donné. L'orientation quant à elle peut être verticale, horizontale ou même oblique (voir Figure 3).

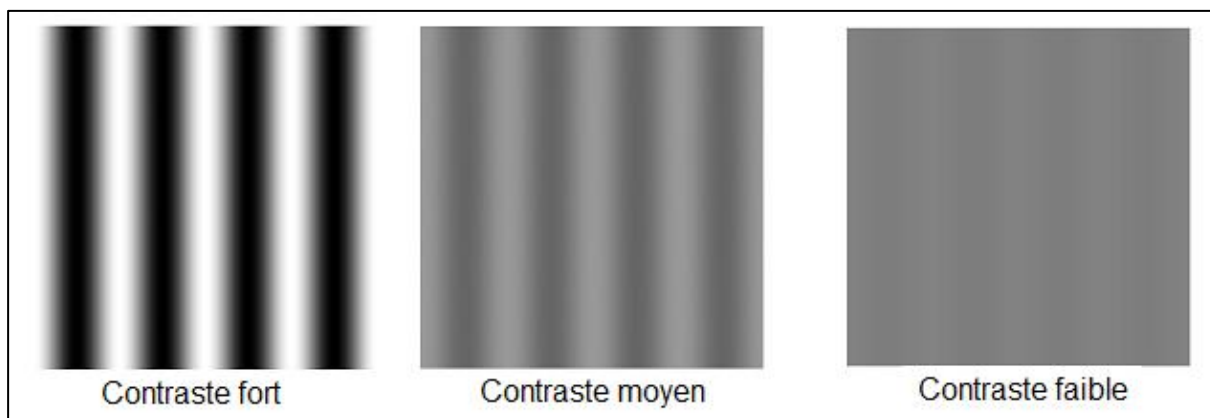


Figure 2. Réseaux sinusoïdaux à contraste variable, pour une fréquence spatiale constante. Adapté de <http://apps.usd.edu/coglab/schieber/psyc301/CSF2d.html>, consulté le 19/02/2016

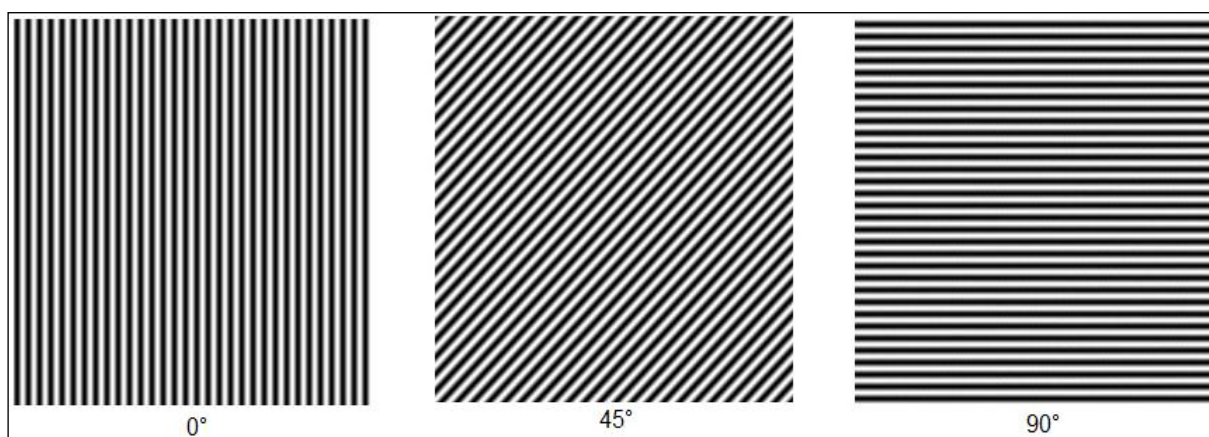


Figure 3. Réseau sinusoïdaux à orientation variable, pour fréquence spatiale constante.

Adapté de <http://apps.usd.edu/coglab/schieber/psyc707/psyc707-syllabus.html>, consulté le 19/02/2016

Plus un réseau présente la répétition d'un grand nombre de cycles sur la même unité de longueur spatiale, plus l'information sera fine. On dit qu'il s'agit d'un réseau de haute fréquence spatiale (HFS) (voir Figure 4). A l'inverse, un réseau présentant moins de répétitions de cycle apportera une information plus grossière, floue et sera décrit comme apportant des informations de basse fréquence spatiale (BFS) (voir Figure 4).

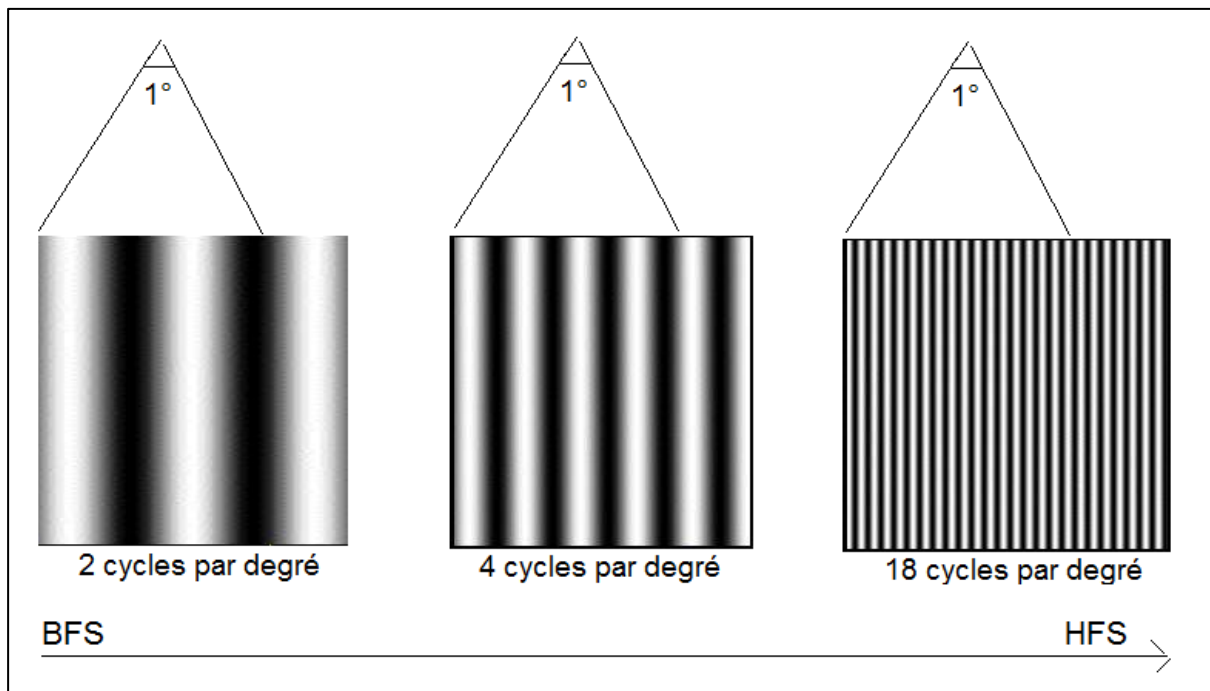


Figure 4. Réseaux sinusoidaux de fréquences spatiales de basses à hautes. Un degré d'angle visuel est indiqué.
Adapté de : <http://www.gatinel.com/recherche-formation/acuite-visuelle-definition/frequence-spatiale/>,
consulté le 19/02/2016

Lors d'une expérience de traitement visuel, l'unité de l'image présentée à l'écran peut être donnée en terme de cycles par degré (d'angle visuel), cycles par image (c/img) ou de cycles par visage (c/v) pour ce stimulus particulier; l'unité de longueur étant ici rapportée à l'image traitée.

1.1.2 Modèle de traitement des objets selon leur contenu en fréquences spatiales

Le domaine théorique dans lequel il est utile de replacer ce concept psychophysique de fréquence spatiale est celui de l'analyse de Fourier. Tout objet visuel contiendrait les gammes d'informations décrites précédemment. Il est donc décomposable en une somme de composantes sinusoidales.

Selon la formule mathématique de la Transformée de Fourier, les ondes sinusoidales, constituantes élémentaires de l'image, peuvent être situées dans un plan spatial ou espace de Fourier à deux dimensions (pour une image complexe) à coordonnées permettant de coder l'amplitude, l'orientation, la phase et la fréquence spatiale des ondes. Cette somme d'ondes

formerait alors le spectre fréquentiel de l'image, incluant le spectre d'amplitude et le spectre de phase de chaque onde à une fréquence spatiale et une orientation particulières.

Ainsi, des stimuli complexes visuellement comme une scène ou un visage peuvent être représentés dans le plan spatial. Cette formule de la Transformée de Fourier trouve sa validité dans le fait qu'elle soit réversible et permette, grâce à la Transformée inverse de Fourier de retrouver l'image originelle à partir de la somme des ondes sinusoïdales extraites de l'image. La Transformée inverse de Fourier permet de retransposer l'image inscrite dans le domaine spatial (« *spatial domain* ») vers le domaine fréquentiel (« *frequency domain* ») (voir Figure 5).

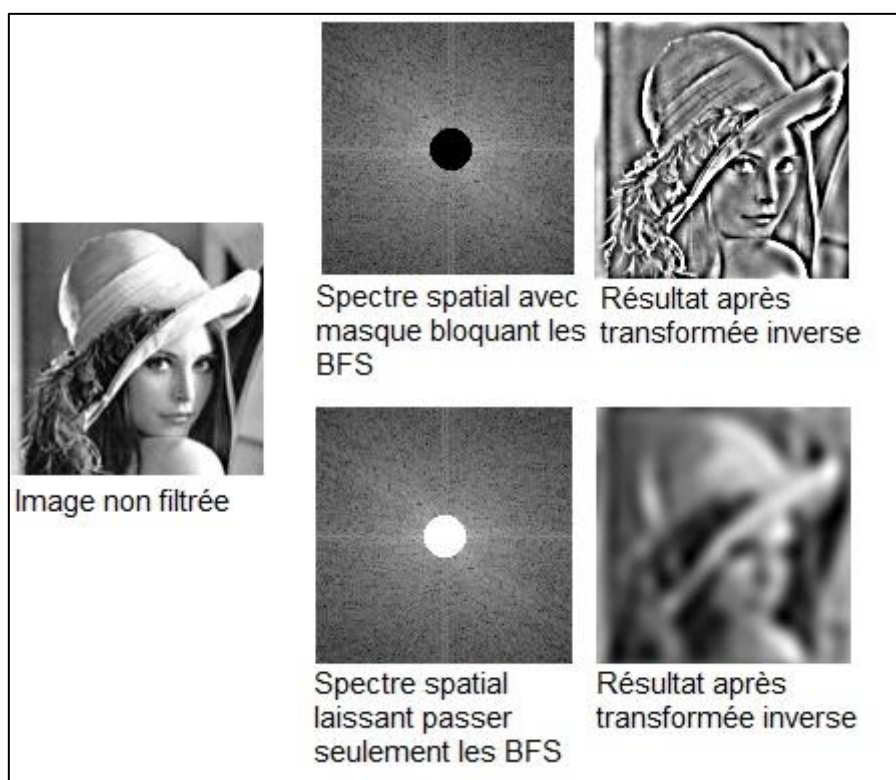


Figure 5. A gauche : image originale transposée dans le domaine spatial par Transformée de Fourier.

En haut : Une partie du spectre des fréquences spatiales masqué: les basses fréquences spatiales.

Après transformée inverse, on obtient une image de HFS (détaillée)

En bas : spectre de l'image originale, duquel on conserve uniquement les BFS. On obtient un visage de BFS (floue). Adapté de <http://imagejdocu.tudor.lu/doku.php?id=gui:process:fft>, consulté le 19/02/2016

Ce principe est déjà utilisé dans les systèmes de reconnaissance de la voix par exemple. En effet, la voix peut être décomposée en plusieurs ondes d'amplitudes, de fréquences temporelles particulières et arrangées spécialement pour une personne, ce qui crée comme une signature auditive de cette personne. Les images naturelles suivent ce même principe, pouvant être décomposées et ajoutées pour reconstituer l'image de départ.

Cette possibilité d'inverser la décomposition d'une image est utilisée notamment pour le filtrage, l'extraction de certaines gammes de fréquences spatiales choisies. On peut aussi brouiller la phase de ces ondes pour altérer le traitement subséquent de l'image. Lorsque l'on parle de filtrage en fréquences spatiales d'une image, cette image a été placée dans le domaine spatial grâce à la Transformée de Fourier, puis une sélection de certaines gammes de fréquences spatiales a eu lieu, et enfin, l'image a été retransposée dans le domaine fréquentiel par la Transformée inverse de Fourier. Lors d'un filtrage des HFS, où elles ont été supprimées, on perçoit par exemple une diminution de la teneur de l'image en détails (voir Figure 5).

Les fréquences spatiales des ondes sinusoïdales sont peu, voire pas altérées par les réfractions rencontrées lors du trajet quasi-linéaire de la lumière dans les milieux transparents de l'œil. Cette approche du monde visuel en terme de composantes spectrales de différentes fréquences spatiales permet d'appréhender le traitement des images naturelles avec des informations élémentaires qui ne seront pas altérées entre l'entrée dans le système visuel par la rétine et son arrivée en cortex visuel primaire. L'amplitude peut varier mais la fréquence spatiale et la phase sont maintenues.

Cette analyse de décomposition fréquentielle pourrait être réalisée par le système visuel lui-même. C'est ce qu'ont proposé R. De Valois et K. De Valois (1990) dans leur ouvrage *Spatial Vision* où ils présentent une théorie de traitement de l'image passant par l'extraction et le traitement des fréquences spatiales de l'image. Les fréquences spatiales de l'image seraient traitées par certains canaux psychophysiques préposés à ne traiter que certaines gammes de fréquences spatiales. Pour mieux comprendre, Palmer (1999) proposa de comparer ces canaux aux chaînes de la télévision. Les stations d'émission d'ondes électromagnétiques émettent toutes les gammes mais à des fréquences temporelles d'émission différentes. C'est ainsi que l'on a des chaînes Hertiennes, dépendant de la fréquence temporelle d'émission de ces ondes. Lorsque l'on sélectionne une chaîne sur la télévision, on lui indique, on l'oriente à n'utiliser qu'une certaine gamme de longueur d'ondes à laquelle notre émission est diffusée.

Le modèle à canaux multiples de Campbell et Robson (1968) suggère que de nombreux canaux traitent le stimulus visuel en même temps et que chacun de ces canaux

répondent, indépendamment à une certaine gamme de fréquence spatiale. En 1968, Campbell et Robson ont montré que le système visuel pouvait s'habituer à certains réseaux sinusoïdaux de fréquences spatiales différentes et de manière sélective. La mesure qui était alors effectuée était une mesure de fonction de sensibilité au contraste. Cette mesure permet de déterminer le seuil nécessaire pour percevoir l'alternance de raies sombres et claires à différentes fréquences spatiales. Après présentation pendant un temps suffisamment long d'une grille de fréquence spatiale choisie, le système visuel y devenait moins sensible et présentait une valeur de sensibilité au contraste plus faible qu'évaluée avant adaptation. Cette expérience a donc souligné l'existence de canaux psychophysiques pouvant être orientés de manière préférentielle, accordés sur certaines fréquences spatiales. En anglais, on parle de « *tuning* » des canaux pour certaines gammes. Blakemore et Campbell (1969) ont affiné ce modèle en montrant que l'adaptation pouvait être sélective et que l'habituation à une certaine fréquence spatiale ne valait pas pour une fréquence spatiale voisine de même contraste. De plus, Graham et Nachmias (1971) ont retrouvé cette adaptation sélective même lorsque l'habituation mettait en jeu des grilles complexes, constituées de deux fréquences spatiales différentes. L'existence de canaux fréquentiels et indépendants fut ainsi démontrée avec des stimuli complexes à deux gammes de fréquences spatiales.

1.2 De la rétine aux aires visuelles corticales

En plus de cette ségrégation fonctionnelle des canaux de fréquences spatiales, le système visuel comprend une ségrégation anatomique affectant différemment le traitement des fréquences spatiales. La première étape du traitement visuel est représentée par l'arrivée de l'information visuelle au niveau de la rétine. A ce niveau, les signaux lumineux sont transformés, lors de la phototransduction en potentiels électriques, information utilisable par le cerveau. Enfin, ces signaux électriques sont acheminés jusqu'au cortex visuel primaire en passant par les corps genouillés latéraux (voir Figure 6).

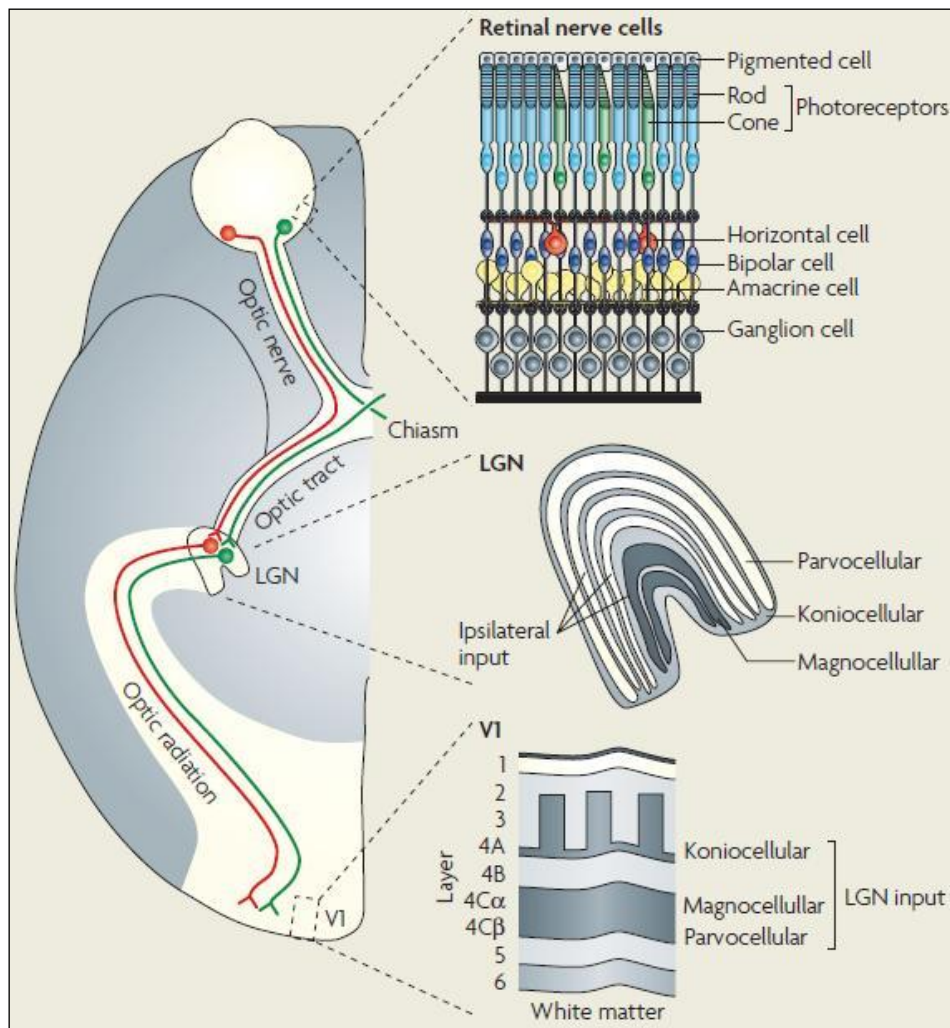


Figure 6. Trajet de l'information visuelle, partant de la rétine qui renferme les cellules ganglionnaires, vers le corps genouillés latéraux (LGN sur la figure), puis le cortex visuel primaire V1.

Source : Solomon & Lennie (2007)

1.2.1 Ségrégation au niveau des cellules ganglionnaires

Au niveau de la rétine, une ségrégation de l'information a déjà lieu dans les cellules ganglionnaires. Elle concerne les fréquences spatiales, le champ de récepteur, la couleur, et le contraste (Livingstone & Hubel, 1988). Les axones de ces cellules ganglionnaires se rassemblent en formant le nerf optique (Atkinson, 1992). Selon leurs champs récepteurs (Croner & Kaplan, 1995), les cellules ganglionnaires, α et β (aussi respectivement nommées M et P) répondraient de différentes manières aux fréquences spatiales basses ou hautes disponibles dans les grilles ou réseaux présentés expérimentalement (R. De Valois & K. De Valois, 1990). Cela indique une première manifestation psychophysique de la notion de

canaux à fréquences spatiales évoquée précédemment.

1.2.2 Ségrégation au niveau des corps genouillés latéraux

Le premier relai des axones des cellules ganglionnaires a lieu au niveau du thalamus visuel dans les corps génouillés latéraux (CGL) où la ségrégation anatomo-fonctionnelle précédente est préservée. On y retrouve en effet deux principaux types de couches : les couches magnocellulaires et parvocellulaires (voir Figure 7), projections des cellules ganglionnaires M et P (ou α et β). Les couches koniocellulaires, situées entre ces deux types sont moins connues et leur rôle toujours à l'étude, avec toutefois une tendance vers la transmission d'un signal lié à la perception du mouvement (étude sur singe : Percival et al., 2014) ou de l'information ambiguë de luminosité (Ghosh, 2012). Les couches magnocellulaires des CGL transmettent principalement les informations de basses fréquences spatiales (BFS), de faible contraste, et de mouvement alors que les cellules parvocellulaires conduisent les informations de hautes fréquences spatiales (HFS), de fort contraste et de couleur (Livingstone & Hubel, 1988; Merigan & Maunsell, 1993).

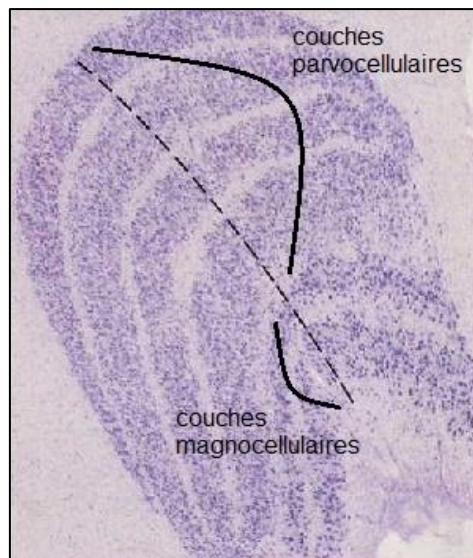


Figure 7. Coupe d'un corps genouillé latéral chez le singe. On distingue 4 couches parvocellulaires et 2 magnocellulaires. Source : <http://hubel.med.harvard.edu/book/b15.htm>, consulté le 22/06/2015

1.2.3 Deux voies de projection des informations de fréquences spatiales vers le cortex visuel primaire

A partir du corps genouillé latéral, les informations sont transmises au cortex visuel primaire, organisé pour traiter différemment les gammes de fréquences spatiales (R. De Valois & K. De Valois, 1990; Hubel & Wiesel, 1977).

Les cellules corticales présentes dans le cortex visuel primaire, également appelé cortex strié, sont plus nettement spécialisées dans le traitement de gammes plus étroites de fréquences spatiales. En effet, alors que les cellules ganglionnaires et celles des corps genouillés latéraux filtreraient l'information selon un mode lâche, ne laissant passer que certaines fréquences de manière passe-bas, les cellules corticales effectueraient un filtrage passe-bande, plus précis. Les cellules répondantes aux stimulations des différentes fréquences spatiales seraient réparties de manière à couvrir tout le champ visuel.

La distribution des pics de réponses des différentes cellules striées suit globalement la forme de la sensibilité au contraste avec une meilleure sensibilité pour la gamme large des fréquences spatiales intermédiaires (de 1 à 6 c/d selon R. De Valois & K. De Valois, 1990) et une moins bonne réponse aux fréquences spatiales hautes et basses extrêmes. L'accordage des cellules corticales est fin mais cette finesse dépend des fréquences spatiales considérées. Ainsi, les cellules répondant aux hautes fréquences spatiales ont généralement des étendues plus faibles alors que celles répondant aux basses fréquences spatiales ont des étendues plus larges.

Ainsi, le système visuel analyserait l'image selon son spectre en fréquences spatiales avec la réalisation d'une Transformée de Fourier au niveau de la rétine. Les différentes gammes ainsi extraites par les canaux fréquentiels sont ensuite acheminées au cortex strié par deux voies majoritaires : la voie magnocellulaire et la voie parvocellulaire qui tiennent leurs noms des couches des corps genouillés latéraux. La voie magnocellulaire transmet les informations de basse fréquence spatiale plus rapidement que la voie parvocellulaire qui est dédiée en majorité aux informations de haute fréquence spatiale (Bullier, 2001; Livingstone & Hubel, 1988; Nowak, Munk, Girard, & Bullier, 1995). Cela indique une préférence de la transmission de l'information de basse fréquence spatiale et donc de son traitement dans le cortex visuel primaire. Nous allons nous intéresser à ce qui se passe lors de la présentation de grilles de fréquences spatiales différentes. Il s'agit d'objets visuels simples permettant de manipuler les caractéristiques psychophysiques des stimuli pour en appréhender leur traitement. Dans la suite de cet exposé, nous détaillerons le traitement des fréquences spatiales plus particulièrement lors de la perception de stimuli complexes que sont les visages.

1.2.4 Fréquences spatiales et objets visuels simples : *gratings* ou réseaux en forme de grille

Comme explicité dans le paragraphe précédent, le traitement visuel des objets peut être appréhendé par le traitement des caractéristiques de bas niveau que sont les fréquences spatiales. Pour approfondir la compréhension du traitement des objets visuels complexes, comme des scènes ou dans notre étude des visages, l'intérêt est ensuite de complexifier les stimuli utilisés. On peut alors étudier l'intégration des différentes gammes de fréquences spatiales qui constituent ces objets. On l'apprécie notamment par son décours temporel : dès l'apparition du stimulus grâce aux mesures électrophysiologiques d'EEG avec les latences d'apparitions de composantes de potentiels évoqués, mais aussi en fin de chaîne avec notamment la mesure comportementale des temps de réponse. Nous allons dans un premier temps aborder l'ordre d'intégration des fréquences spatiales seules, sous la forme de grilles ou *gratings*.

Décours temporel du traitement de grilles. Araújo, Souza, Gomes, & Silveira, 2013) ont évalué l'influence des fréquences spatiales sur les composantes évoquées lors de la présentation pseudo-aléatoire de grilles sinusoïdales de 0.4 à 10 cycles par degré d'angle visuel (c/d). Les analyses ont révélé que la première composante électrophysiologique sur les deux identifiables semblait répondre plus fortement aux stimuli de BFS par rapport à ceux de HFS. Inversément, la deuxième composante observée par les chercheurs, de latence plus tardive présentait une réponse d'amplitude plus importante pour les stimuli de HFS par rapport à ceux de BFS. En lien avec les données neurophysiologiques (Livingstone & Hubel, 1988; Maunsell et al., 1999; Nowak et al. 1995), les auteurs ont suggéré que les potentiels visuels évoqués par les BFS (de 0.4 à 0.8 c/d) et les HFS (de 8 à 10 c/d) étaient produits respectivement par la voie magnocellulaire et la voie parvocellulaire. Quant à la gamme intermédiaire, de 2 à 4 c/d, elle serait responsable de l'activité des deux voies.

Cette suggestion d'une préférence du traitement des BFS sur celui des HFS est étayée par plusieurs études. Les gammes de fréquences spatiales utilisées dans les études suivantes allaient de 0,5 à 16 c/deg, ce qui permet qu'elles soient comparables. Au niveau comportemental, mesuré par le temps de réaction, les observateurs semblent mettre plus de temps à indiquer qu'ils ont perçu une grille de fréquences spatiales lorsque celle-ci est de

HFS plutôt que BFS (Breitmeyer, 1975; Lupp, Hauske, & Wolf, 1976; Mihaylova, Stomonyakov, & Vassilev, 1999; Musselwhite & Jeffreys, 1985; Vassilev, Mihaylova, & Bonnet, 2002). La seule comparaison de deux gammes de fréquences spatiales, 0,5 et 5 c/deg permet de mettre en évidence cet effet (Broggin, Savazzi, & Marzi, 2012). De plus, une tâche de détection d'orientation révèle le même effet des fréquences spatiales sur le temps de réponse (Vassilev & Mitov, 1976). Certains auteurs observent un délai de 80 ms entre la réponse aux BFS et celle aux HFS (Lupp et al., 1976; Musselwhite & Jeffreys, 1985). Cet effet des fréquences spatiales sur le temps de réponse des participants semble plus important que celui observé avec les latences d'apparition des pics de potentiels évoqués (Mihaylova et al., 1999; Musselwhite & Jeffreys, 1985; Vassilev et al., 2002).

Néanmoins, concernant des composantes apparentées à la P100 actuelle, on observe une latence plus courte pour les grilles de BFS plutôt que de HFS (Mihaylova et al., 1999; Musselwhite & Jeffreys, 1985; Parker & Salzen, 1977; Skrandies, 1984; Vassilev & Strashimirov, 1979; Vassilev et al., 2002). Les auteurs enregistrent une hausse de la latence du pic entre les BFS et les HFS allant de 74ms (Parker & Salzen, 1977) à 100ms (Vassilev & Strashimirov, 1979).

De plus, nous renseignant sur le traitement d'une gamme intermédiaire de fréquences spatiales, Tsuruhara, Nagata, Suzuki, Inui, et Kakigi (2013) ont observé des latences de pic plus longues en réponse aux stimuli de 4,5 c/d comparées aux autres gammes extrêmes de BFS et de HFS.

Ainsi, la plupart des études utilisant des stimuli simples, manipulant uniquement les caractéristiques psychophysiques semblent montrer une préférence du traitement des BFS sur celui des HFS. Par ailleurs, la gamme intermédiaire des MFS, autour de 4.5 c/d semble bénéficier d'un traitement différent. Le déroulement temporel du traitement des gammes de fréquences spatiales peut nous aider à comprendre comment un visage, stimulus complexe composé de plusieurs gammes de fréquences spatiales serait traité par le système visuel. Cette perspective fait l'objet du point suivant.

2. Vision et visages

2.1 Le visage : un objet complexe

Un visage véhicule un très grand nombre d'informations. Très tôt, l'enfant comprend que cet objet visuel est particulier et utile à la communication. D'ailleurs, les nouveaux nés âgés de moins d'une semaine montrent une préférence pour les stimuli présentant une configuration similaire à celle d'un visage humain (Farroni et al., 2005; M. H. Johnson, Dziurawiec, Ellis, & Morton, 1991).

Les informations recueillies à partir d'un visage sont d'ordre social : elles nous permettent d'identifier une personne, de réagir et de prendre une initiative face à l'expression faciale d'un interlocuteur, ou de simplement s'informer concernant par exemple son âge ou son genre. L'extraction de ces informations est cruciale à la mise en place d'interactions sociales adaptées.

Un déficit de reconnaissance des visages, comme cela est le cas par exemple pour les personnes atteintes de prosopagnosie (agnosie sélective au visage, Barton & Corrow, 2016; Damasio, Damasio, & Van Hoesen, 1982) est très handicapant socialement (Yardley, McDermott, Pisarski, Duchaine, & Nakayama, 2008). De plus, ce trouble souligne la spécificité de traitement du visage dans le sens où il peut être le seul stimulus visuel dont le traitement serait altéré, isolément des autres objets visuels (Riddoch, Johnston, Bracewell, Boutsen, & Humphreys, 2008). Afin de pouvoir proposer un comportement adapté au cours des interactions en face à face, il est donc nécessaire de pouvoir traiter efficacement un visage.

Or, les visages ont une configuration commune entre tous. Ainsi, sur le plan perceptif, reconnaître un visage revient à identifier un exemplaire unique au sein d'une catégorie où tous les exemplaires sont extrêmement semblables. Le système visuel est d'ailleurs si entraîné au traitement de cette configuration particulière que cela nous amène à percevoir des visages où il ne s'agit parfois que de coïncidences configurales (Jiangang Liu et al., 2014; Takahashi & Watanabe, 2013) (voir Figure 8).



Figure 8. Exemples d'objets non-visage pouvant être perçus comme des visages. Extrait du livre de Francois & Jean Robert *FACES*, cité dans Hadjikhani, Kveraga, Naik, & Ahlfors (2009)

L'importance du stimulus du visage et son fort impact social ont incité un grand nombre d'études visant à comprendre son traitement. Ces études ont amené la création de modèles explicatifs. Les modèles de Bruce & Young (1986) et de Haxby, Hoffman, et Gobbini (2000, 2002), particulièrement étudiés seront ceux développés ici.

2.1.1 Modèle de traitement des visages de Bruce et Young (1986)

Le modèle de Bruce et Young (1986) a été élaboré à partir d'une synthèse des données cliniques et expérimentales disponibles à l'époque. Ce modèle séquentiel permet de comprendre comment l'identité d'un visage est extraite à partir d'un stimulus pourtant complexe. Ainsi, les auteurs proposent quatre étapes majeures.

La première étape, perceptive est dite d' « encodage structural ». Cet encodage permet l'élaboration successive de deux types de représentation. La première extraite serait dépendante des conditions de visualisation (point de vue de l'observateur, de l'éclairage, expressions faciales émotionnelles par exemple). A ce stade, la représentation de type « code pictural » permet l'extraction des informations sur l'âge, le genre, le groupe ethnique, l'expression et le mouvement des lèvres par exemple.

Ensuite, de ce premier codage sont extraits les invariants du visage, ne prenant donc plus en compte le point de vue, l'éclairage ni les expressions faciales émotionnelles. La représentation obtenue est de type « structural ». Cette étape d'encodage structural indique que le système visuel a détecté et traité un visage.

Une fois la représentation structurale extraite, celle-ci est comparée aux représentations faciales stockées en mémoire (nommées « Unités de Reconnaissance Faciale », URF). Lorsqu'il y a appariement entre la représentation structurale issue de l'étape précédente et une Unité de Reconnaissance Faciale, le système cognitif reconnaît le visage comme familier et les informations sémantiques (nommées « Nœuds d'Identité de la Personne », NIP) liées à l'identité d'une personne sont alors activées. Ces informations donnent par exemple accès au métier, au statut marital, au lieu d'habitation, aux préférences de la personne. C'est seulement au cours d'une dernière étape que l'accès au nom de la personne est possible, engendrant ainsi l'identification complète d'une personne.

Ce modèle suggère notamment, dès sa première étape, des mécanismes distincts entre ceux impliqués dans la reconnaissance et l'identification de visages et ceux impliqués dans le traitement des expressions par exemple. Bien que cette théorie de traitements indépendants et réalisés en parallèle soit soutenue expérimentalement (V. Bruce, Dench, & Burton, 1993; A. J. Calder, Young, Perrett, Etcoff, & Rowland, 1996), il semble que les traitements réalisés à partir du visage d'une personne puissent être plus interdépendants (A. J. Calder & Young, 2005; Fitousi & Wenger, 2013; Harris & Ciaramitaro, 2016).

2.1.2 Modèle de traitement des visages de Haxby, Hoffman, et Gobbini (2000, 2002)

Un second modèle influant dans la recherche sur le traitement visuel des visages est celui de Haxby, Hoffman, et Gobbini (2000). Ce modèle, qui présente quelques similitudes avec celui de Bruce et Young (1986), a été élaboré à partir de données récentes en imagerie cérébrale et en électrophysiologie. Selon ce modèle, le traitement visuel d'un visage serait hiérarchique, avec un « système central », dédié aux analyses visuelles réalisées sur un visage et un « système étendu », capable de traiter la signification des informations véhiculées par un visage.

Le premier système impliquerait trois grandes régions localisées dans les aires occipito-temporales du cortex visuel extrastrié. Le gyrus occipital serait impliqué dans la perception précoce des traits faciaux et fournirait des informations au gyrus fusiforme et au sulcus temporal supérieur. Reprenant le modèle de Bruce et Young (1986), les aspects changeants (variants) d'un visage (expression, direction du regard, lecture labiale) seraient analysés au niveau du sulcus temporal supérieur (STS) et de l'aire occipitale des visages (*occipital face area*, OFA) alors que les aspects invariants (identité du visage) seraient analysés au niveau du gyrus fusiforme (Haxby et al., 2000).

L'activation de ce système noyau est observé par IRMf avec une activation, comparativement au STS et à l'OFA, plus robuste et plus spécifique aux visages qu'à d'autres stimulus de l'aire fusiforme des visages droite dans le gyrus fusiforme (rFFA ; Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997; Kanwisher & Yovel, 2006; Puce, Allison, Asgari, Gore, & McCarthy, 1996; Yovel & Kanwisher, 2004; étude par tomographie à émission de positrons, TEP : Sergent, Ohta, & MacDonald, 1992) (voir Figure 9). Toutefois, bien que la FFA semble spécifique aux stimuli de visages, elle ne serait pas responsable d'un type de traitement puisque l'inversion n'avait aucun effet sur son activation (Yovel & Kanwisher, 2004).

Le système étendu mobiliserait des aires corticales dédiées à d'autres fonctions cognitives, permettant ainsi un traitement plus intégré des informations extraites par le système central (Haxby, et al., 2002). Par exemple, le traitement de l'expression faciale de dégoût demanderait l'activation du système limbique et de l'insula, de concert avec le sulcus temporal supérieur du système central (Phillips et al., 1997).

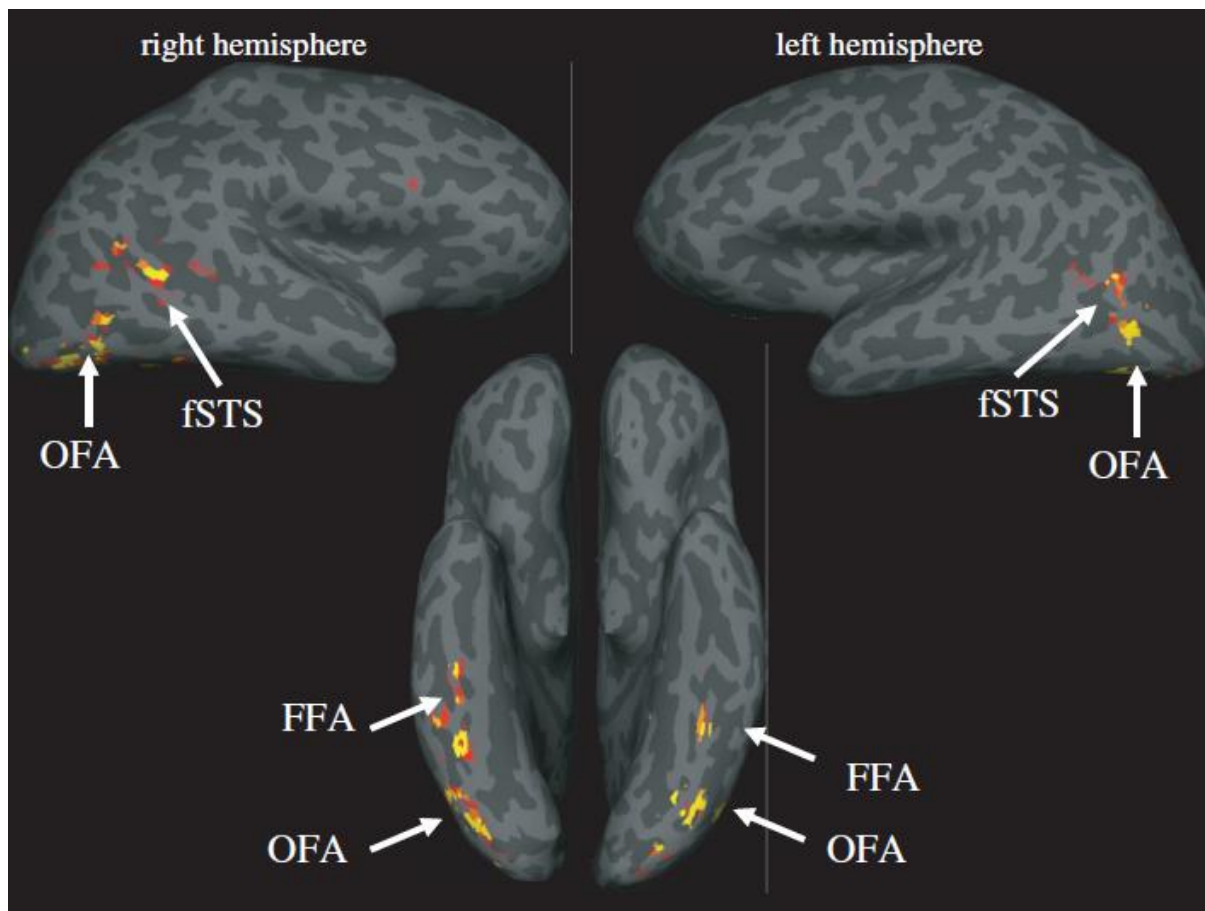


Figure 9. Régions d'activation préférentielles pour les visages : le sulcus temporal supérieur (STS), l'aire occipitale des visages (OFA) et l'aire fusiform des visages (FFA). Haut gauche : vue latérale hémisphère droit; haut droit : vue latérale hémisphère gauche; bas : vue ventrale. Image gonflée sur cerveau d'un participant (Kanwisher & Yovel, 2006)

D'après le modèle de Bruce et Young (1986) ou bien de celui de Haxby et ses collègues (2000, 2002), les mécanismes de reconnaissance des visages reposent sur l'encodage de sa structure et de la configuration des éléments qui le composent. Plusieurs modes de traitement vont permettre d'encoder cette représentation intégrée d'un visage.

2.2 Les modes de traitement de visages

2.2.1 Traitement analytique

Ce traitement repose sur l'exploration d'un visage trait par trait, élément par élément pour en extraire l'information locale la plus saillante. Les éléments du visage comprennent les traits internes comme les yeux, le nez, la bouche mais aussi externes avec la chevelure et le

contour du visage (Mouchetant-Rostaing, 2001). Les traits internes sont les plus utilisées pour s'informer des caractéristiques sociales d'un individu (Santos & Young, 2011). Ces éléments internes subissent aussi une gradation de leur importance. Ainsi, les études en potentiels évoqués (Itier, Alain, Sedore, & McIntosh, 2007; Nemrodov, Anderson, Preston, & Itier, 2014; Nemrodov & Itier, 2011) et de fixation oculaire (Kita et al., 2010) indiquent que la région des yeux avec les sourcils semble attirer plus particulièrement l'attention des observateurs. Il a par ailleurs été montré que la N170, composante électrophysiologique évoquée lors du traitement visuel d'un visage (Eimer, 2000b), présente une plus grande amplitude en réponse aux yeux présentés isolément qu'en réponse à un visage présenté dans son entièreté (Itier et al., 2007). L'analyse statistique du contenu en fréquences spatiales de visages a montré que cette préférence pour le traitement des yeux pouvait être due à un contenu fréquentiel des yeux favorisé par le système visuel (Keil, 2009).

Ce traitement des éléments du visage est important mais insuffisant pour discriminer efficacement un visage parmi d'autres (Sergent, 1984). En effet, un visage prototypique est constitué d'un contour, une bouche, au dessus un nez, et au dessus de celui-ci deux yeux. Ils partagent une configuration commune. Un traitement prenant en compte l'organisation et l'espacement de ces éléments entre eux semble nécessaire. Il s'agit du traitement configural.

2.2.2 Traitement configural et effet d'inversion

Il correspond à l'analyse des relations spatiales entre les éléments. L'être humain est extrêmement efficace pour détecter des changements, même minimes, de la distance entre les traits faciaux (Barton, Keenan, & Bass, 2001; Baudouin, Chambon, & Tiberghien, 2009; Baudouin et al., 2008; Caharel, Courtay, Bernard, Lalonde, & Rebaï, 2005). Le paradigme le plus connu mettant en lumière l'existence de ce type de traitement est l'effet d'inversion (Yin, 1969)(Yin, 1969).

L'effet d'inversion. Cet effet se traduit par une chute disproportionnée des performances de reconnaissance avec l'inversion de l'image (se traduisant par une augmentation du temps de réponse et baisse du taux de bonnes réponses) pour la catégorie des visages par rapport à d'autres catégories d'objets (maisons, avions, et bonshommes

schématiques, Yin, 1969). Par ailleurs, Purcell et Stewart (1988) ont observé que les visages inversés étaient détectés moins souvent ou avec des temps plus longs que les visages à l'endroit. L'inversion d'un visage perturberait le traitement et particulièrement l'encodage des informations configurales, rendant son traitement uniquement possible de manière analytique, étant lui peu sensible à l'inversion (Farah, Tanaka, & Drain, 1995; Freire, Lee, & Symons, 2000; J. W. Tanaka & Sengco, 1997). Or, ce traitement analytique est habituellement réservé aux objets, qui ne requièrent pas le traitement configural (Tanaka & Sengco, 1997). Les études en potentiels évoqués ont montré que l'inversion des visages, contrairement aux autres objets, évoquent une composante N170 de plus grande amplitude et de latence retardée (Eimer, 2000; Rebai, Poiroux, Bernard, & Lalonde, 2001; Rossion & Gauthier, 2002). La N170 reflèterait ainsi un traitement perceptif dont les caractéristiques sont sensibles à l'altération de la configuration faciale.

Au delà du traitement configural des visages, il existerait un troisième mode de traitement, le traitement dit « holistique » qui correspondrait au traitement de toutes informations contenus dans un visage. Le visage serait traité comme un « tout ». D'ailleurs, l'effet d'inversion que nous venons de présenter, serait selon certains auteurs interprété comme une perturbation du traitement holistique et non configural du visage (Rossion, 2008; Taubert, Apthorp, Aagten-Murphy, & Alais, 2011).

2.2.3 Traitement holistique

Dans le traitement holistique, les informations locales et configurales qui constituent le visage sont traitées et assimilées pour former un tout. Le terme allemand de *Gestalt* illustre bien cette idée, comme si le visage était, contenant toutes ces informations, une forme en elle-même, avec des caractéristiques indissociables entre elles (Richler & Gauthier, 2014). Ce traitement holistique représente l'assemblage des traits faciaux avec leurs relations spatiales (Farah et al., 1995). C'est ce mode de traitement qui nous permettrait de percevoir des visages à travers les peintures d'Arcimboldo, comme par exemple celle de l'*Ortolano* o *Ortaggi in una ciotola* (voir Figure 10).



Figure 10. L'Ortolano o Ortaggi in una ciotola d'Arcimboldo, tableau réversible qui, après retournement passe de panier de légumes (Ortaggi in una ciotola) à visage de jardinier (Ortolano) (Arcimboldo, 1587-1590).

Ces peintures représentent des ensembles de fruits, légumes, objets organisés en des configurations faciales. Pour identifier des visages au sein de ces peintures, nous utilisons un traitement holistique qui nous permet de rassembler un ensemble de traits non faciaux en une configuration faciale (Caharel et al., 2013).

Ce type de traitement rendrait ainsi compte de la particularité du visage et de sa spécificité de traitement (Farah, Wilson, Drain, & Tanaka, 1998). Différents paradigmes ont permis de mettre en évidence ce traitement particulier des visages, dont les plus connus sont l'effet de supériorité du tout sur les parties (ou *whole-part advantage* en anglais) et l'effet composite des visages (pour une revue de ces effets, voir Richler et Gauthier (2014).

L'effet de supériorité du tout sur les parties ou « *whole-part advantage* ». L'étude princeps permettant la mise en évidence de cet effet est celle de (Tanaka et Farah (1993). Le protocole expérimental consistait, à la suite d'une phase d'apprentissage de visages accompagnés de leurs prénoms, à demander aux participants dans une phase test, de reconnaître un trait d'un des visages (par exemple le nez) présenté soit isolément soit intégré à

un visage en entier ou à un visage dont les traits ont été mélangés (voir Figure 11) soit encore présenté à l'envers.

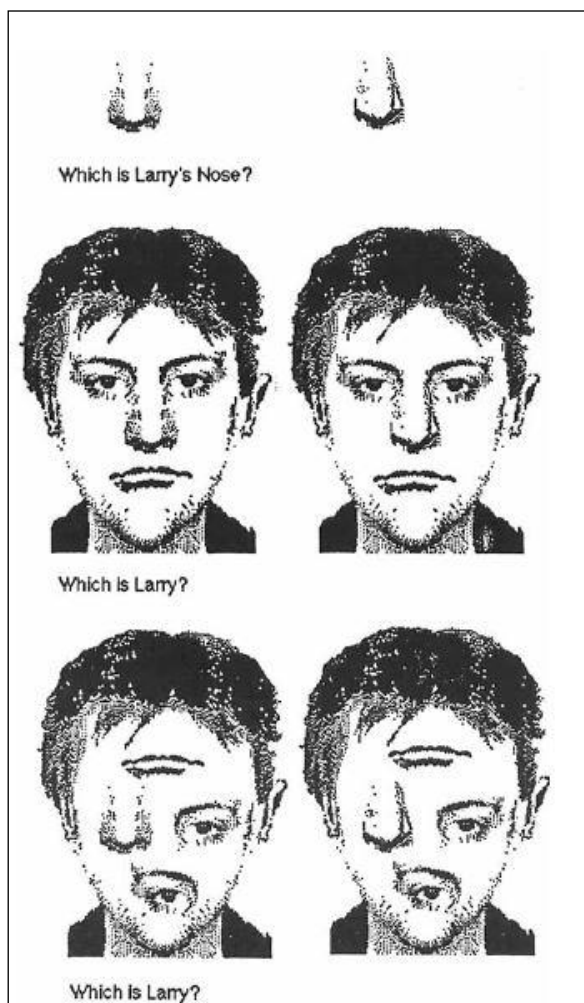


Figure 11. Stimuli du milieu et du bas : utilisés en phase d'apprentissage avec le prénom Larry à la place de la question. Les trois types de stimuli accompagnés des questions constituaient les conditions de la phase de test.
Source : Tanaka & Farah (1993)

Le taux de réponses correctes était plus élevé pour reconnaître le nez (par exemple) lorsque celui-ci était présenté dans une configuration de visage plutôt qu'isolé. Cet effet n'était pas observé pour des visages dont les traits sont mélangés, pour des visages à l'envers, ni pour des stimuli non faciaux (des maisons). Ces résultats montrent ainsi qu'un élément du visage est mieux reconnu lorsqu'il est présenté dans un contexte normal de visage plutôt qu'isolé hors contexte de visage. Ces auteurs interprètent ces observations comme reflétant le fait que, face à un visage à l'endroit, les sujets encodent une représentation globale unifiée du visage où les traits faciaux sont perçus de façon interdépendante.

Effet composite des visages. Un autre effet permettant de rendre compte du traitement holistique des visages est l'effet composite (Young, Hellawell, & Hay, 1987). Un visage composite est créé à partir de deux moitiés de visages, coupés horizontalement au niveau du nez et parfaitement accolées. La tâche demandée est d'indiquer si les deux moitiés hautes ou basses de deux visages ainsi créés sont identiques ou différentes (voir Figure 12).

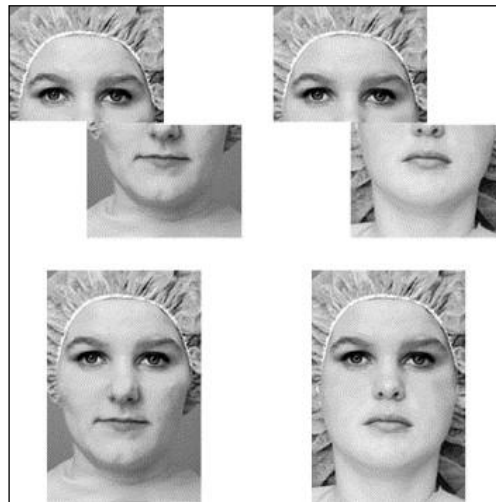


Figure 12. Haut : Exemple de visages composites avec moitiés hautes identiques, en version décalée, altérant le traitement holistique. Bas : les mêmes visages en version composite alignée, permettant le traitement holistique. Source : Le Grand, Mondloch, Maurer, & Brent, 2004)

Il a été montré que les performances étaient inférieures lorsque les moitiés de visages, présentés à l'endroit sont parfaitement accolées par rapport à la condition où les deux moitiés (haute et basse) sont décalées (Letourneau & Mitchell, 2008) ou lorsque les visages composites sont inversés (Young et al., 1987). Dans une présentation verticale habituelle, la reconnaissance des éléments d'une moitié du visage semble donc impactée par les autres éléments du visage (Bruce & Young, 2012), indiquant ainsi qu'un visage est perçu comme un « tout » et non comme deux moitiés distinctes de visage (voir Fitousi, 2015 pour une réfutation de l'interprétation holistique de cet effet composite).

Ainsi, des preuves comportementales variées abondent dans le sens d'un traitement configural/holistique du visage, qui serait spécifique au visage et le différencierait des objets non-visages. Ces différents traitements appliqués lors de la perception d'un visage peuvent trouver leur justification dans la quantité et la diversité des informations de bas niveau traitées au cours des étapes les plus précoces du traitement visuel (R. De Valois & K. De Valois, 1990). En effet, Harel et Bentin (2013) ont montré que la perception des visages et celle des objets non-visages n'utiliseraient pas les gammes différentes de fréquences spatiales. Les

visages seraient plus sensibles aux gammes de fréquences spatiales que les autres objets visuels (Biederman & Kalocsai, 1997; Collin et al., 2004; McGugin, 2010; pour l'importance des fréquences spatiales dans d'autres objets, voir Williams, Willenbockel, & Gauthier, 2009) et notamment aux gammes de BFS (Valérie Goffaux, Gauthier, & Rossion, 2003; Harel & Bentin, 2013).

2.3 Visages et fréquences spatiales

Il existe une abondante littérature à propos de la perception des fréquences spatiales dans les visages. D'un point de vue méthodologique, différentes manipulations des stimuli peuvent être appliquées pour étudier le traitement des différentes gammes de fréquences spatiales. Le traitement le plus fréquent est le filtrage de certaines gammes de fréquences spatiales : ainsi, lorsqu'un filtre passe-haut est appliqué à un visage, il ne conservera les fréquences spatiales qu'au-delà d'un certain seuil, produisant ainsi un stimulus qui ne présente que les fréquences les plus hautes. Le filtre passe-bas fonctionne sur le même mode, ne conservant que les fréquences spatiales en dessous d'un seuil donné. Il existe également d'autres types de manipulation des fréquences spatiales dans les visages : la quantisation consiste à pixelliser un visage de manière plus ou moins grossière; le masquage consiste à appliquer un masque constitué d'un bruit gaussien empêchant la perception d'une certaine gamme de fréquences spatiales, et la randomisation de phase consiste à modifier la phase d'une certaine gamme de fréquences spatiales dans une image, modifiant ainsi le sens contenu par cette gamme de fréquences spatiales. La méthode de filtrage est sans aucun doute la plus utilisée dans la littérature car elle est la moins génératrice de biais. Nous avons choisi d'utiliser cette méthode dans les expériences qui seront présentées dans ce travail.

2.3.1 Un traitement du plus global au plus fin

Breitmeyer (1975) avait initialement montré qu'il existait un traitement plus rapide des BFS par rapport aux HFS. Ce résultat a été confirmé par la suite dans des études électrophysiologiques (Parker & Salzen, 1977; Williamson, Kaufman, & Brénner, 1978) et pourrait refléter le fait que le traitement magnocellulaire soit plus rapide que le traitement parvocellulaire (Livingstone & Hubel, 1988; Maunsell et al., 1999; Nowak, Munk, Girard, &

Bullier, 1995). Un modèle de traitement du plus grossier au plus fin (« *coarse-to-fine* ») postule ainsi que les informations en BFS soient extraites rapidement et préparent le traitement plus détaillé des informations en HFS (Goffaux et al., 2011; Schyns & Oliva, 1994). Ce modèle a surtout été détaillé sur la base de scènes visuelles (Parker et al., 1992; cités par Morrison & Schyns, 2001; Schyns & Oliva, 1994), mais il est pertinent de rechercher s'il est également présent pour les visages.

En électrophysiologie, Nakashima et ses collègues (2008) ainsi que Obayashi et son équipe (2009) ont observé une plus grande amplitude de l'onde P100 en réponse aux visages de BFS comparés aux non-filtrés (NF) et de HFS (uniquement pour Obayashi et al., 2009). La N170 présentait en revanche une amplitude plus importante en réponse aux stimuli de HFS comparés à ceux NF (Nakashima et al., 2008; Obayashi et al., 2009). L'étude en MEG de Hsiao, Hsieh, Lin, et Chang (2005) a elle aussi révélé une amplitude de la M170 plus élevée en réponse aux visages de HFS et de NF comparés à ceux de BFS. La M170 présentait aussi une latence plus longue pour les BFS que pour les HFS ou les visages NF (Hsiao et al., 2005). Contrastant avec ce résultat, les études de Flevaris, Robertson, et Bentin (2008) ainsi que celles de Obayashi et ses collègues (2009) et de Halit, de Haan, Schyns, et Johnson (2006) font état d'une latence plus longue pour les stimuli de HFS, comparés à BFS et à NF. L'étude de Collin, Therrien, Campbell, et Hamm (2012) relève aussi une hausse de la latence de la N170 en fonction de la hausse des fréquences spatiales. De manière intéressante, les données comportementales de l'étude de Halit et ses collègues (2006) indiquent un traitement facilité des BFS avec un temps de réponse plus court et un meilleur taux de réponses correctes que pour les HFS.

De plus, et dans l'intérêt de notre sujet, plusieurs auteurs ont testé la modulation exercée par les gammes de fréquences spatiales sur l'activation de l'aire fusiforme des visages droite (*right fusiform face area*, rFFA), qui serait dédiée au traitement des visages (pour revue : Kanwisher & Yovel, 2006). Ainsi, Vuilleumier, Armony, Driver, et Dolan (2003) ont montré que le gyrus fusiforme présentait une plus forte activité en réponse aux informations de HFS. Plus précisément, Rotshtein, Vuilleumier, Winston, Driver, et Dolan (2007) ont proposé que le gyrus fusiforme dédié aux visages recevrait et intégrerait des informations afférentes de différentes gammes de fréquences spatiales. Ainsi, les auteurs ont observé que les informations de BFS activaient plus fortement les gyri occipitaux médians bilatéraux alors

que celles de HFS activaient le gyrus occipital inférieur droit et le gyrus temporal inférieur gauche. La ségrégation des gammes de fréquences spatiales selon la tâche demandée fut aussi observée par Gauthier, Curby, Skudlarsky, et Estein (2005) qui suggèrent que la FFA serait un lieu de traitement flexible des fréquences spatiales. Dans une étude par imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), Goffaux et ses collègues (2011) ont présenté des visages filtrés en BFS, MFS, et HFS pendant 75, 150, ou 350ms. La présentation de visages de BFS ou de MFS pendant 75 ms activait l'aire fusiforme des visages droite (*right fusiform face area*, rFFA) plus fortement qu'un visage de HFS. En revanche, pour de plus longues expositions (150ms), l'inverse se produisait avec une activité plus importante de la rFFA pour les visages de HFS et de MFS par rapport à ceux de BFS. Ces patterns semblent pertinents avec l'idée d'un traitement du plus grossier vers le plus fin. Par ailleurs, on retrouve ce traitement « *coarse-to-fine* » à plus haut niveau. L'encodage en mémoire à court terme semble aussi suivre cette stratégie de « *coarse-to-fine* » (Z. Gao & Bentin, 2011).

Il semble donc bien que les limites physiques du système visuel appliquent au traitement des visages une préférence des informations globales contenues dans les BFS par rapport aux informations détaillées contenues dans les HFS (Flevaris & Robertson, 2016). Le système pourrait tirer partie de ces limites en augmentant sa rapidité de traitement : les BFS pourraient ainsi servir de schéma prédictif au traitement détaillé plus lent (Bar et al., 2006). Toutefois, il n'est pas certain que ce schéma soit totalement fixe et il se pourrait qu'il soit perturbé par d'autres processus cognitifs.

2.3.2 L'intégration flexible des fréquences spatiales : diagnosticité

Le traitement réalisé sur les visages ne découle pas seulement de leurs caractéristiques psychophysiques sur un mode *bottom-up* (dirigé par le stimulus) immuable mais il peut aussi profiter de processus *top-down* (sous l'influence de processus cognitifs). L'extraction et l'utilisation des différentes gammes de fréquences spatiales sont soumises à la flexibilité cognitive.

Comme détaillé précédemment, le visage est complexe et contient différentes informations. Cependant, toutes ne sont pas utiles à chaque traitement. Les cheveux et poils

par exemple ne vont pas permettre de déterminer une expression faciale émotionnelle, alors qu'ils peuvent aider à déterminer le genre d'un visage. Les fréquences spatiales véhiculant différentes informations, elles, peuvent ainsi être diagnostiques de certaines tâches et permettre de catégoriser, de discriminer des visages plus efficacement. Schyns et Oliva (1999) ont montré que la tâche demandée (dans leur étude : discrimination de genre, discrimination entre visage expressif vs non-expressif, ou la catégorisation selon plusieurs émotions données) pouvait impacter la gamme de fréquences spatiales utilisée pour traiter le visage. En utilisant des stimuli hybrides (combinant par exemple un visage masculin exprimant la joie en HFS et un visage féminin non expressif en BFS), les chercheurs avaient accès, à travers la réponse du participant à la gamme de fréquences spatiales utilisée. Et ces gammes différaient effectivement selon la tâche demandée, bien que les stimuli traités soient les mêmes. Ainsi, indiquer si un visage est expressif ou non semble faire appel au traitement des HFS, alors que catégoriser à choix l'expression faciale relèverait d'un traitement des BFS. D'autres études ont confirmé ces biais diagnostiques pour diverses tâches et âges des participants (Deruelle & Fagot, 2005; Schyns, Bonnar, & Gosselin, 2002; Smith & Merlusca, 2014).

La tâche de discrimination du genre proposée par Goffaux, Jemel, Jacques, Rossion, & Schyns (2003) montre que les participants étaient meilleurs (temps de réponse plus court et taux de réponses correctes plus élevé) lorsqu'ils devaient traiter des visages de BFS plutôt que de HFS. De plus, lors de cette tâche, les visages de BFS évoquaient une N170 de plus grande amplitude que ceux de HFS. Pour une tâche de détection de la familiarité par contre, cet avantage des BFS sur les HFS était moins fort que pour le genre. La familiarité ne semble pas faire appel aux mêmes gammes de fréquences spatiales que la discrimination du genre (Ramon, Liu, & Rossion, 2011; Watier & Collin, 2009). La discrimination selon l'origine ethnique ou le genre ferait appel, respectivement aux gammes de BFS et de HFS (Koyama, Gu, & Hibino, 2010).

De plus, il semble que cette flexibilité cognitive s'acquiert au cours du développement. Pour une même tâche de reconnaissance, le traitement réalisé par les adultes était biaisé, orienté vers le traitement des BFS alors que les enfants ne présentaient pas ce biais (Deruelle & Fagot, 2005). Il semble que la maturation du système visuel ou un apprentissage perceptif soient nécessaires pour bénéficier de cette capacité diagnostique (Gao & Maurer, 2011; Leonard, Karmiloff-Smith, & Johnson, 2010).

Quand la gamme de fréquences spatiales diagnostique d'une tâche est disponible (et sa disponibilité peut varier selon la distance ou le contraste par exemple), le système visuel est donc capable de réaliser une extraction et intégration flexible des informations, tenant compte de la demande cognitive (Sowden & Schyns, 2006). Cette flexibilité peut permettre un gain de ressources cognitives dans une scène visuelle de laquelle les fréquences spatiales affluent.

2.3.3 Implication des fréquences spatiales dans le traitement configural ou holistique des visages

Les informations en BFS sont souvent associées dans la littérature au traitement configural ou holistique alors que le traitement analytique est associé aux HFS. Appuyant cette hypothèse, il a été mis en évidence un effet d'inversion altérant le traitement configural plus grand lors de la perception de visages ne contenant que des BFS (< 6,2 c/f) plutôt que des gammes plus hautes (Nagayama, Yoshida, et Toshima, 1995; cités dans Boutet et al., 2003). Goffaux (2008) a aussi montré que, les visages ne contenant que la gamme de HFS étaient moins soumis à l'effet d'inversion que ceux ne contenant que les BFS. En électroencéphalographie (EEG) et en magnétoencéphalographie (MEG), les composantes N170 ou M170 se révèlent modulées par l'inversion des visages (augmentation de la latence et de l'amplitude) dans le cas de visages ne contenant que des BFS mais pas pour ceux en HFS (Flevaris, Robertson, & Bentin, 2008; Hsiao et al., 2005).

Les autres effets du traitement holistique rapportés précédemment montrent aussi un effet du contenu de fréquences spatiales. Les effets composite des visages (Cheung, Richler, Palmeri, & Gauthier, 2008; Goffaux & Rossion, 2006) mais aussi de supériorité du tout sur les parties (Goffaux & Rossion, 2006) étaient significativement plus grands pour les visages de BFS que de HFS ou de spectre entier non-filtré (NF). Il semble donc que les BFS soient le vecteur de l'information configurale et holistique. A noter cependant que Cheung et ses collègues (2008), dans des analyses détaillées ont montré que les gammes de BFS et de HFS permettaient toutes deux un traitement configural. De la même manière, la nécessité des BFS dans le traitement configural n'exclut pas l'importance des HFS, que ce soit dans un traitement configural ou analytique (Halit et al., 2006).

Concernant le traitement des éléments eux-mêmes, Goffaux, Hault, Michel, Vuong, et

Rossion (2005) ont repris les deux types de manipulations possibles sur des visages (modifications configurales d'espacement des éléments ou locales sur les éléments eux-mêmes) utilisés par Freire et ses collègues (2000) et Joseph, DiBartolo, et Bhatt (2015), mais en y ajoutant la variable de contenu en fréquences spatiales. Les stimuli de Goffaux et ses collègues (2005) étaient ainsi soit des visages à modifications configurales, soit à éléments internes modifiés (modifications locales) soit les deux, et ne contenant uniquement soit les BFS (<8 c/f), soit les HFS (>32 c/f). Lorsque les visages contenaient des HFS, et par rapport à ceux en BFS, les participants montraient un taux de bonnes réponses en reconnaissance des visages plus élevé pour les conditions à modifications locales et configurales+locales, mais non configurales seules. Lorsque les visages différaient sur modifications configurales, les participants ne montraient pas d'effet des fréquences spatiales présentées. Toutefois, ils répondaient plus rapidement pour les visages de BFS que ceux de HFS en condition de modifications configurales et configurales+locales (Goffaux et al., 2005).

Le traitement configural semble donc être basé sur l'utilisation des BFS alors que le traitement analytique semble lui mieux profiter des HFS. Goffaux et ses collègues (2005) rappellent qu'aucune tâche n'est purement configurale ni analytique et que les conclusions sont à relativiser en prenant en compte les gammes de fréquences spatiales et tâches choisies. Les gammes utilisées dans les études précitées sont la plupart du temps manipulées à travers des filtres passe-bas et passe-haut qui excluent toute une partie du spectre spatial. Collin, Rainville, Watier, et Boutet (2014) proposent qu'une gamme intermédiaire de fréquences spatiales permettrait non seulement le traitement configural mais aussi le traitement analytique : les moyennes fréquences spatiales (MFS, à 10 c/f dans leur étude ou entre 8 et 16 c/f selon Collin et al., 2004). Cette gamme semble permettre un traitement aussi suffisant et aussi efficace que celui permis par le spectre entier des fréquences spatiales.

2.3.4 Existe-t-il une gamme de fréquences spatiales optimale pour la perception des visages ?

Alors que le système visuel reçoit une infinité de fréquences spatiales différentes, il est désormais démontré qu'il est plus sensible à certaines gammes de fréquences. Un très grand nombre d'études ont évalué l'existence possible d'une gamme de fréquences spatiales optimales pour la perception des visages. La figure 13 résume les résultats de ces études, en

fonction de leurs méthodes de manipulation des stimuli.

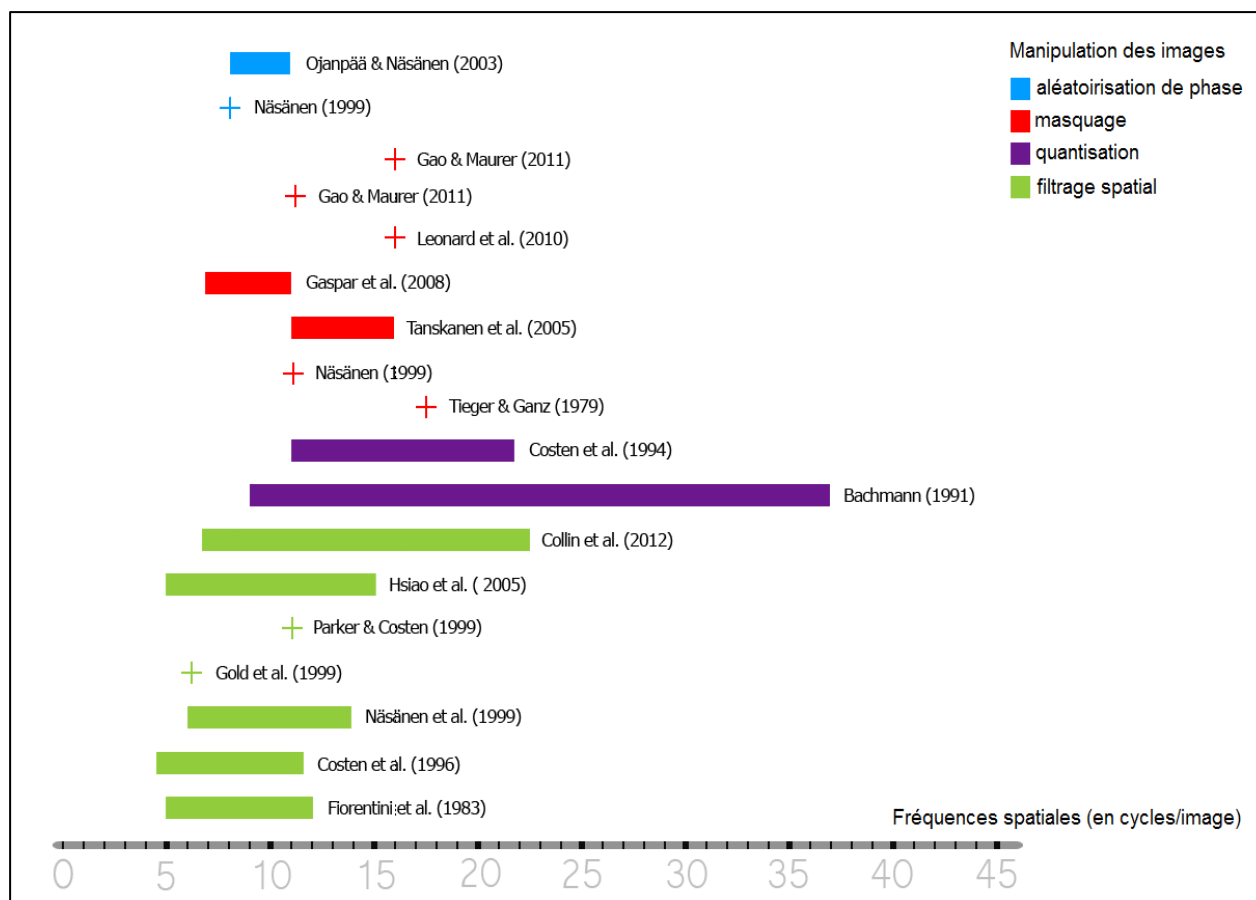


Figure 13. Résumé des gammes optimales de fréquences spatiales observées selon les différentes manipulations disponibles pour contrôler la disponibilité des gammes de fréquences spatiales.

Une première lecture de la figure 13 pourrait indiquer que la gamme préférentiellement utilisée pour le traitement visuel du visage s'étendrait très largement de 4,5 à 37 c/img. Cependant, le système visuel humain semble favoriser l'utilisation d'une gamme plus restreinte de fréquences spatiales.

En tenant compte des biais vers les HFS induits par les études de quantisation, la bande optimale de fréquences spatiales pour la perception des visages semble plutôt être comprise entre 4,5 et 23 c/img. En comparant les résultats des études, il semble que le filtrage spatial abaisserait la moyenne des fréquences spatiales optimales (en dessous 16 c/img mais au dessus de 5 c/img) alors que le masquage augmenterait la moyenne optimale (avec la limite haute étant égale ou supérieure à 16 c/img).

Ces valeurs optimales peuvent résulter d'un accordage particulier du système visuel aux MFS pour le traitement des visages et au fait que les informations faciales les plus

pertinentes soient contenues dans cette gamme des MFS. Ainsi, lors de l'évaluation statistique de 1700 images de visages, Keil (2008) a mis en évidence que leur maximum d'amplitude se trouvait autour de 10 c/img. Cela pourrait être la raison de l'utilisation particulière des MFS par le système visuel. Gaspar et ses collaborateurs (2008) suggèrent que l'information de la région oculaire pourrait être contenue autour de 10 c/img. L'identification des visages se basant fortement sur cette zone (Sekuler, Gaspar, Gold, & Bennett, 2004), il est possible que la gamme de MFS soit favorisée en partie pour cette raison.

A travers les chapitres précédents, nous avons évoqué un certain nombre d'études en électrophysiologie soulignant les modulations de composantes en potentiels évoqués en fonction de différents facteurs, notamment en fonction des différentes gammes de fréquences spatiales. A travers le chapitre suivant, nous nous intéresserons à la portée fonctionnelle de ces composantes électrophysiologiques enregistrées à la suite de la présentation visuelle d'un visage.

2.4 Les corrélats électrophysiologiques des étapes de traitement des visages

Les potentiels évoqués visuels récoltés lors de l'électroencéphalographie sont les variations de voltage rendant compte de l'activité post-synaptique d'un groupe de neurones (Olivares et al., 2015). Ces potentiels ou composantes sont nommées selon la polarité de l'activité électrique enregistrée, P pour positive et N pour négative ainsi que la latence d'apparition de ce pic d'activation. Suite à la présentation d'un visage dans le champ visuel d'un sujet, une succession de composantes sont enregistrées dont chacune a été associée à un traitement ou étape spécifique du traitement des visages. En particulier, les visages évoquent quatre composantes : la P100 et la N170, dites précoces et la N250 et la N400, d'apparition plus tardives après présentation du stimulus (Olivares et al., 2015).

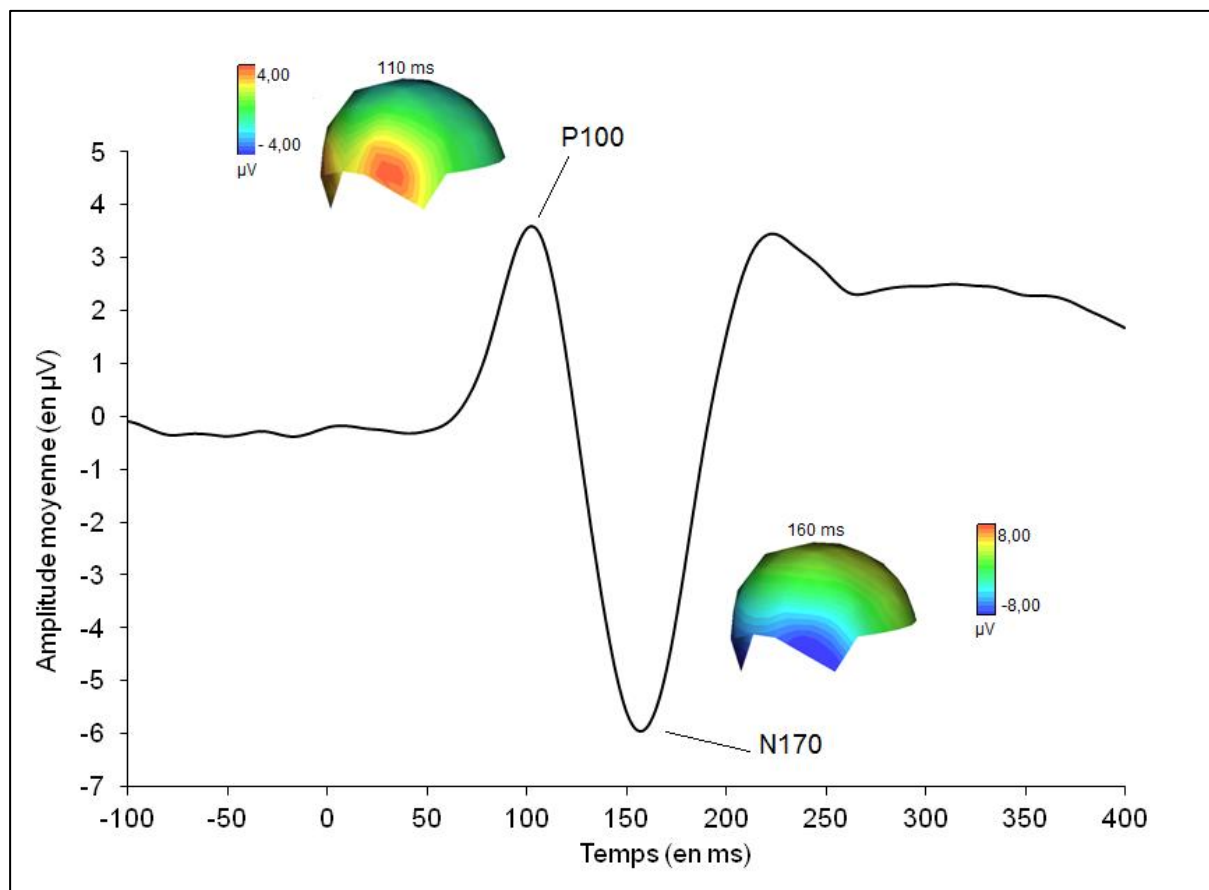


Figure 14. Visualisation des composantes de potentiels évoqués P100 (ici au pic de 110 ms) et N170 (ici au pic de 160 ms) moyennées et activation topographique des composantes au moment du pic d'amplitude pour l'hémisphère droit. Signal extrait des données de nos participants.

2.4.1 La composante P100

La première composante évoquée par des visages, la P100, est reconnaissable par un pic d'amplitude positif apparaissant environ 100 ms post-stimulation dans les régions postérieures occipitales (voir Figure 14). Cette composante serait particulièrement sensible aux variations psychophysiques de bas niveau des stimuli (contraste, luminosité, fréquences spatiales) (Bieniek, Pernet, & Rousselet, 2012; Puce et al., 2013; Rossion & Caharel, 2011; Tanskanen, Näsänen, Montez, Päällysaho, & Hari, 2005). Au delà de cette sensibilité psychophysique, la P100 représenterait un intérêt en tant que composante liée aux visages. En effet, une amplitude plus grande en réponse aux visages par rapport à d'autres objets a été observée par plusieurs auteurs (Eimer, 2000b; Valérie Goffaux et al., 2003; Itier & Taylor, 2004; Liu, Harris, & Kanwisher, 2002).

Egalement, un effet d'inversion des visages (retard de latence et hausse de l'amplitude pour un visage inversé), décrit précédemment comme soulignant le traitement configural spécifique aux visages, a aussi été observé sur la composante P100 (Itier & Taylor, 2002; Linkenkaer-Hansen et al., 1998). Selon ces auteurs, cet effet obtenu avant la composante N170 indiquerait qu'un traitement précoce lié au traitement des particularités configurales des visages, aurait lieu autour de 100 ms post-stimulation et donc que la P100 indiquerait la première étape de détection d'un visage.

Appuyant cette hypothèse, Halit, de Haan, et Johnson (2000) ont montré que l'amplitude de la P100 était modulée par la distance séparant les traits ou éléments du visage. Or, les effets observés sur la P100 sont peu consistants et moins robustes que ceux observés sur la composante N170. Liu et ses collègues (2002) ont notamment observé que les performances de catégorisation étaient corrélées aux amplitudes de la M100 et de la M170 mais que seule l'amplitude de M170 était liée aux performances de reconnaissance des visages. Ces effets précoces sur la P100 s'expliqueraient selon certains auteurs par la forte soumission de cette composante aux caractéristiques physiques de bas niveau (Rossion & Caharel, 2011; Regan, 1989; cité par Rossion & Jacques, 2008).

Rossion et Caharel (2011) maintiennent à travers leur étude que la sensibilité précoce aux visages observée au niveau de la composante P100 est explicable uniquement par des différences de bas niveau entre les visages et les autres catégories d'objets. Ils soulignent l'importance de prendre en compte et de contrôler les caractéristiques de bas niveau dans l'étude du traitement des visages (Rousselet, Husk, Bennett, & Sekuler, 2008) ainsi que les précautions à prendre dans l'interprétation du rôle de la P100 dans la catégorisation des visages (Rossion & Jacques, 2008). Ainsi, la composante P100 ne serait pas spécifique au traitement des visages en tant que tel mais refléterait un traitement plus général, plus élémentaire que celui souligné par la N170. La N170 quant à elle rendrait compte d'un processus d'intégration structurale des éléments et relations spatiales perçus et récoltés au moment de l'activation de la P100 (Bentin, Allison, Puce, Perez, & McCarthy, 1996; Calder, 2011; Itier & Taylor, 2002; Olivares et al., 2015). En conséquence, le traitement catégoriel des visages, traitement de haut niveau, ne serait pas possible avant la N170 (Ganis, Smith, & Schendan, 2012; Rossion & Caharel, 2011; Rossion & Jacques, 2008).

2.4.2 La composante N170

La composante suivante, la N170, est négative et culmine dans les régions occipito-temporales (voir Figure 14), en particulier de l'hémisphère droit, à environ à 170 ms post-stimulation (Bentin et al., 1996; (Joyce & Rossion, 2005; Schendan, Ganis, & Kutas, 1998)Goffaux, Gauthier, & Rossion, 2003; Itier & Taylor, 2004a; en MEG : Hsiao et al., 2005). Elle présente une contrepartie positive de latence similaire dans les régions centro-parietales qui rendrait compte des mêmes processus : la *vertex positive potential* (VPP) (Jeffreys, 1989; Bentin et al., 1996; Joyce & Rossion, 2005; Schendan, Ganis, & Kutas, 1998).

La N170 est évoquée par divers stimuli mais son amplitude est toujours plus importante par rapport aux autres catégories d'objet (voitures, maisons, fleurs, meubles, visages d'animaux, traits faciaux isolés...) qui ont pu être présentées (Bötzel, Schulze, & Stodieck, 1995; Bentin et al., 1996; Eimer, 2000a; 2000b; Goffaux et al., 2003; Holmes, Winston, & Eimer, 2005; Itier, Latinus, & Taylor, 2006; Itier & Taylor, 2004b; Rousselet et al., 2008; Xu, Liu, & Kanwisher, 2005). Elle est également évoquée en réponse à des stimuli présentant une configuration similaire aux visages humains comme les peintures d'Arcimboldo (Caharel et al., 2013) ou les *smiley* :- (Churches, Nicholls, Thiessen, Kohler, & Keage, 2014). Par ailleurs, Jemel et ses collègues (2003) ont noté une corrélation négative entre le bruit de l'image d'où un visage apparaissait progressivement et l'amplitude de la N170, modulation qui était absente pour la P100. L'impact des caractéristiques psychophysiques indique que, alors que la P100 souligne un traitement des caractéristiques de bas niveau, la N170 refléterait un traitement de plus haut niveau signant l'intégration des éléments en un stimulus « visage » (Jemel et al., 2003; Rossion & Caharel, 2011). L'ensemble de ces études a amené à considérer la N170 comme reflétant l'étape de détection de visages. Elle refléterait ainsi la première activation d'une représentation faciale au sein du système visuel.

Nous l'avons explicité précédemment (2.2.2 Traitement configural et effet d'inversion), l'effet d'inversion soulignerait le traitement configural (Farah et al., 1995; Freire et al., 2000; Tanaka & Sengco, 1997) ou holistique des visages (Rossion, 2008; Taubert et al., 2011). Or, cet effet se manifeste sur la composante N170, par une plus grande amplitude et

une latence plus longue en réponse aux visages présentés inversés plutôt qu'à l'endroit (Eimer, 2000a; Rebai, Poiroux, Bernard, & Lalonde., 2001; Rossion & Gauthier, 2002; Zhou et al., 2014). Cela suggère qu'elle rendrait compte d'un traitement configural ou holistique. De plus, et comme en mesures comportementales, un effet similaire mais plus faible pour les stimuli non-visages était présent (avec maisons; Eimer, 2000a; avec voitures : Rebai et al., 2001; avec caractères chinois, Zhou et al., 2014). Par ailleurs, une modification de la distance entre les traits faciaux, altérant l'encodage structural du visage modulait aussi la composante N170 (Caharel et al., 2006).

La N170 en réponse à des arrangements particuliers de natures mortes reflète aussi un traitement holistique des visages (Caharel et al., 2013). Certaines des peintures de Arcimboldo présentent l'avantage de contenir des éléments non-visages (légumes, fruits) mais qui révèlent une configuration de visage après retournement de l'œuvre. Pour aider l'imagerie, nous prendrons ici l'exemple seul de l'*Ortolano o Ortaggi in una ciotola* mais les résultats de l'étude portaient sur plusieurs peintures de ce type. Ainsi, à l'endroit, sous sa configuration de nature morte, l'*Ortaggi in una ciotola* (qui se traduit : légumes dans une coupe) évoque une N170 de plus faible amplitude que celle évoqués par des visages humains mais qui est similaire à celle évoqués par les objets non-visages. Cependant, quand on inverse ce tableau, un visage est perçu et le tableau révèle ainsi l'*Ortolano* (qui se traduit : le jardinier). L'*Ortolano* évoque alors une N170 dans l'hémisphère droit qui est similaire en amplitude à celle des visages et supérieure aux objets non-visages. Il semble donc que l'*Ortolano* soit traité, à environ 170ms post-stimulation comme un tout, de telle sorte qu'un visage soit perçu, et ce malgré les éléments végétaux qui le constituent. Toutefois, en hémisphère gauche, les auteurs observent à nouveau une différence entre la N170 évoquée par les visages et l'*Ortolano*. Les auteurs suggèrent que l'hémisphère droit serait le centre du traitement global, holistique alors que l'hémisphère gauche serait le centre du traitement local, analytique des éléments.

La sensibilité de la N170 aux modifications configurales indique qu'à ce niveau, autour de 170 ms, le système visuel effectuerait l'extraction d'informations configurales ou holistiques.

Egalement, un élément du visage, notamment les yeux, pourrait concurrencer l'amplitude de la N170 évoquée par un visage (Bentin et al., 1996; Itier, Alain, Sedore, &

McIntosh, 2007; Kloth, Itier, & Schweinberger, 2013). Selon ces études, l'évocation de la N170 serait soumise à la présence des yeux dans un visage. Ainsi, l'effet d'inversion serait ici du au traitement analytique des yeux pour les visages inversés (Itier et al., 2007; Kloth et al., 2013). Suivant cette observation, ils proposent que les traits faciaux soient intégrés à la configuration des visages dès la N170. Ainsi, la composante N170 rendrait compte des processus d'intégration de l'information structurale, caractérisant les relations spatiales des éléments d'un visage (Eimer, 2000; Bentin et al., 1996; Bentin & Deouell, 2000).

Par ailleurs, même si les données de la littérature restent mitigées (Rellecke, Sommer, & Schacht, 2013), la N170 seraient également modulée par l'expression émotionnelle des visages (Caharel et al., 2005; Hendriks, van Boxtel, & Vingerhoets, 2007; Schyns, Petro, & Smith, 2007 mais voir pour des résultats opposés, Eimer, Holmes, & McGlone, 2003; Holmes, Vuilleumier, & Eimer, 2003; Holmes et al., 2005), par l'identité des visages (Jacques & Rossion, 2007; Caharel et al., 2011) ainsi que par la familiarité avec les visages présentés (Barragan-Jason, Cauchoix, & Barbeau, 2015; Caharel et al., 2005; Caharel et al., 2013; Caharel, Fiori, Bernard, Lalonde, & Rebaï, 2006)(mais voir pour des résultats opposés (Anaki, Zion-Golumbic, & Bentin, 2007; Eimer, 2000a; 2000b).

De plus, la N170 dépendrait également de l'attention portée aux stimuli, présentant une baisse voire un renversement de l'effet d'inversion lors de traitement inconscient (Suzuki & Noguchi, 2013); ainsi qu'une amplitude plus faible (Holmes et al., 2003) et une latence plus longue (Eimer, 2000a) lorsque l'attention nest pas dirigée sur les visages.

2.4.3 La composante N250

Cette composante, visualisable dans les régions temporales, seraient modulée par la répétition de l'identité (Caharel, d'Arripe, Ramon, Jacques, & Rossion, 2009; Schweinberger, Pickering, Jentsch, Burton, & Kaufmann, 2002) ainsi que par la familiarité des visages (Barrett, Rugg, & Perrett, 1988)(Tanaka et al., 2006). Aussi, Nasr et Esteky ((2009) ont montré que la N250 est sensible uniquement à la ré-apparition des visages et non à celle de stimuli non-faciaux (des feuilles). De plus, une corrélation avec l'amplitude de la N170 semble indiquer que la N250 fait suite à cette dernière si un visage a été correctement encodé. Ces résultats ont améné à considérer la N250 comme associée à l'étape de reconnaissance de l'identité d'un visage en lien avec la mémoire des visages. Plus précisément, elle reflèterait

l'étape d'activation des « Unités de Reconnaissance Faciale » du modèle de Bruce et Young (1986) (Schweinberger & Neumann, 2016).

2.4.4 La composante N400

D'autres études ont rapporté une composante plus tardive dans les régions centro-pariétales : la N400, dont l'amplitude est plus importante pour les visages familiers que pour ceux non familiers (Bentin & Deouell, 2000; Eimer, 2000a, 2000b). Initialement décrite par Kutas et Hillyard (1980, cités par Olivares et al., 2015) dans un contexte verbal, cette composante ne serait pas spécifique aux visages, mais participerait à l'identification d'un visage connu (Sarah E. Barrett, Rugg, & Perrett, 1988). La N400 serait le témoin du processus de récupération des informations sémantiques des visages stockées en mémoire (Barrett & Rugg, 1989; Olivares et al., 2015).

2.4.5 Stimulation visuelle périodique rapide ou *Fast Periodic Visual Stimulation*, FPVS

Toujours en utilisant l'électroencéphalographie, une nouvelle approche a été récemment développée dans le domaine des visages : la stimulation visuelle périodique rapide, autrement nommée *Fast Periodic Visual Stimulation* (FPVS) (Rossion, 2014; Rossion, Torfs, Jacques, & Liu-Shuang, 2015). Cette approche consiste en la présentation répétée de stimuli visuels à une fréquence constante de sorte que la réponse électrophysiologique mesurée par l'électroencéphalogramme (EEG) sur le scalp oscille à cette même fréquence. Par comparaison aux potentiels évoqués traditionnels, elle présente plusieurs avantages : un rapport signal-bruit élevé, un signal clair et non-ambigu (réponse EEG à la fréquence de la stimulation), ainsi qu'une réponse rapidement (quelques minutes d'enregistrement suffisent) et facilement quantifiable (l'amplitude du signal EEG à la fréquence déterminée). Un paradigme expérimental consiste par exemple à présenter des images à une fréquence rapide de 6 images par seconde. Des objets sont présentés, et toutes les cinq images, un visage apparaît, c'est-à-dire à la fréquence de 1.2 Hz, fréquence différente de la fréquence de stimulation de base (de 6 Hz). A la fréquence de 1,2 Hz et ses harmoniques (2,4 Hz, 3,6 Hz, 4,8 Hz,...), correspondant à la fréquence d'apparition d'un visage, une réponse spécifique aux visages est évoquée, rendant compte de la catégorisation effectuée par le système visuel.

Comme la N170, cette réponse spécifique était localisée dans le cortex occipito-temporal droit (Rossion, 2014; Rossion et al., 2015).

Ainsi, malgré certains débats au sein de ce champ de recherche, les scientifiques s'accordent sur le fait que le visage est un stimulus complexe et particulier. Tous ces éléments de réponse combinés indiquent que les visages sont soumis à l'extraction et au traitement des fréquences spatiales, qu'ils demandent des processus de traitement particulier afin d'extraire certains types d'information et que ces processus peuvent être localisés. Le système visuel est tout à fait adapté au traitement des visages afin de tirer profit de chaque information à sa disposition. Le traitement visuel des visages, joignant traitement des fréquences spatiales, composante attentionnelle, et composante spatiale implique un grand nombre de structures cérébrales et cela fait de lui un bon modèle du fonctionnement du cerveau (Rossion et al., 2015).

3. Visages, fréquences spatiales et schizophrénie

3.1 Fréquences spatiales et schizophrénie

Les déficits de neurotransmission impactent les voies de transmission de l'information visuelle. Ainsi, dans leur revue de littérature de 2005, Butler et Javitt concluait en la présence d'un dysfonctionnement de la voie magnocellulaire au stade précoce du traitement visuel chez les patients schizophrènes. Au niveau comportemental, la discrimination des grilles de BFS semblait plus problématique que celle des HFS (Martinez et al., 2012; O'Donnell et al., 2002).

Sur mesures électrophysiologiques, les patients atteints de schizophrénie présentaient une activité cérébrale amoindrie lors de la présentation de damiers et de grilles de BFS, stimuli induisant un traitement magnocellulaire, par rapport à ceux de HFS, impliquant un traitement parvocellulaire (EEG : Butler et al., 2007; IRMf: Martinez et al., 2012; 2008). A nouveau, suggérant un dysfonctionnement de la voie magnocellulaire, le traitement du mouvement était déficitaire (Kim et al., 2006; Stuve et al., 1997) ainsi que la sensibilité au

contraste altérée en situation scotopique sombre (Abeles, 2011) .

Dans l'étude en IRMf de Calderone et ses collaborateurs (2012), et à l'inverse des participants sains, les participants atteints de schizophrénie montraient une activité cérébrale moindre ou similaire en réponse aux objets filtrés de BFS (<6 c/img) comparativement à ceux de HFS (>30 c/img). Cette altération du traitement des BFS est donc présente sur des stimuli complexes. Qu'en est-il pour les visages ?

3.2 Visages, fréquences spatiales et schizophrénie

Les études comportementales, au moyen de visages filtrés en fréquences spatiales, indiquent un effet similaire des fréquences spatiales sur les performances de patients atteints de schizophrénie et de participants sains, autant avec des visages émotionnellement neutres (All et al., 2010b; Silverstein et al., 2014) qu'avec des visages émotionnels (Laprevote, Oliva, Delerue, Thomas, & Boucart, 2010). Toutefois, les patients, comparés au groupe sain, montrent une tendance à de moins bonnes performances de discrimination du genre en condition de BFS et à de meilleures performances sur les stimuli de HFS (All et al., 2009; Silverstein et al., 2010). L'expérience 2 de Laprevote et ses collègues (2010), en tâche de discrimination émotionnelle sur stimuli filtrés, modère ce résultat en montrant une utilisation non différente des fréquences spatiales entre les deux groupes.

Après séjour hospitalier et comparativement à des participants sains pour un laps de temps similaire, Silverstein et ses collègues (2014) ont observé que tous les participants étaient moins bons en discrimination du genre sur stimuli de BFS versus NF mais que cette différence était d'autant plus forte pour les patients. Soulignant ces résultats, Butler et ses collègues (Butler et al., 2009) ont observé que l'altération du traitement des expressions faciales émotionnelles était corrélée à un déficit de sensibilité au contraste, seulement avec les visages de BFS. Par ailleurs, lors d'un jugement émotionnel, les patients atteints de schizophrénie ont évalué les visages de peur comme plus apeurés lorsqu'ils contiennent des informations de BFS et les visages heureux comme plus heureux quand ils contiennent des HFS (McBain, Norton, & Chen, 2010). Ces visages étaient aussi jugés moins heureux quand ils contenaient des BFS (McBain et al., 2010). Ces résultats indiquent une utilisation atypique des informations de BFS lors du traitement émotionnel de visages.

De manière surprenante, Laprevote et ses collègues (2010, expérience 1) ont observé que les patients atteints de schizophrénie montraient une utilisation préférentielle (« *tuning* »)

des informations de BFS par rapport à celles de HFS sur la tâche de discrimination émotionnelle sur visages hybrides d'émotions et de fréquences spatiales. La particularité de ces stimuli est la charge d'informations données sur des expressions faciales différentes et pour un temps de présentation relativement court (100ms). Un déficit d'intégration pourrait être en jeu, annihilant ou réduisant le traitement des HFS par les patients. Une autre hypothèse possible est que les émotions contrastantes présentées ensemble (joie et colère) ont pu être responsables d'un compromis voire d'un échange entre le traitement des BFS et des HFS par une inhibition de la voie parvocellulaire (Bocanegra & Zeelenberg, 2009). Cela est d'autant plus probable que les auteurs ont trouvé un effet significatif de l'émotion sur les fréquences spatiales.

L'utilisation des potentiels évoqués visuels se révèle être un biomarqueur efficace dans cette pathologie (González-Hernández et al., 2014) (Gonzalez-Hernandez et al., 2014) et en particulier avec des stimuli de visages (Herrmann, Ellgring, & Fallgatter, 2004; McCleery et al., 2015; Onitsuka et al., 2006). De plus, la revue de Feuerrigel, Churches, Hofmann, et Keage (2015) indique que les patients atteints de schizophrénie présentent une altération des amplitudes de la N170 et de la VPP que les autres patients psychiatriques ne montraient pas.

Ainsi, des différences entre participants sains et atteints de schizophrénie ont également été observées sur le traitement des visages filtrés fréquences spatiales. Dans l'étude d'Obayashi et ses collaborateurs ((Schwitzer et al., 2015)2009), les participants sains montraient une amplitude de la composante P100 plus grande en réponse aux visages de BFS par rapport à ceux NF. Les participants atteints de schizophrénie ne montraient pas cette différence, suggérant la non-discrimination des informations de BFS par rapport aux stimuli NF. Le même pattern était présent sur la N170 : un effet de fréquences spatiales en faveur des visages de HFS par rapport à ceux NF chez les participants sains mais non significatif chez les participants atteints de schizophrénie pour qui les visages de HFS, de BFS et NF évoquaient la même amplitude. Ces résultats suggèrent que la schizophrénie n'induirait pas seulement une altération de la voie magnocellulaire mais aussi de la voie parvocellulaire avec une altération du traitement des BFS ainsi que des HFS. L'étude de Kim et ses collègues (2015) révèle des données contradictoires. En effet, en réponse aux visages neutres émotionnellement, l'amplitude de la P100 ne présente pas d'effet de fréquences spatiales chez les participants sains, mais montre un effet chez les patients atteints de schizophrénie. Chez ces derniers, les

amplitudes de P100 en réponse aux visages NF et de BFS semblent égales et supérieures à celle des visages de HFS; soit un impact du groupe sur le traitement des fréquences spatiales différent de celui de l'étude de Obayashi et ses collègues (2009). Les auteurs relèvent toutefois une différence sur les visages de peur en BFS pour lesquels les patients ont une amplitude inférieure à celle des participants sains.

Les données d'IRMf quant à elles indiquent que, comparativement aux participants sains et à des visages NF, les personnes atteintes de schizophrénie semblent présenter une activation plus forte du gyrus fusiforme en réponse aux visages de HFS et de BFS (All et al., 2009) et aux visages de BFS seulement (Silverstein et al., 2010). Ces résultats suggèrent une suractivation du gyrus fusiforme compensant le traitement affaibli des informations de BFS (sur stimuli simples de grilles : Butler et al., 2007; Martinez et al., 2008).

Le résultat principal à retenir de ces études est l'altération du traitement des informations de BFS chez les patients atteints de schizophrénie (All et al., 2009; Butler et al., 2009; Silverstein et al., 2010, 2014) qui se manifeste, dans les études par potentiels évoqués par une non-discrimination entre les stimuli de BFS et ceux NF (Obayashi et al., 2009). De plus, ce déficit pourrait être lié à la suractivation du gyrus fusiforme pour le traitement des stimuli de BFS (Butler et al., 2007; Martinez et al., 2008; Silverstein et al., 2010).

4. Visages, fréquences spatiales et usage de cannabis

Le système endocannabinoïde est impliqué dans de multiples fonctions. Il est notamment très représenté dans le système visuel à ses différents stades. La présence du système endocannabinoïde indique également là où les phytocannabinoïdes (et particulièrement le Δ^9 -THC) peuvent altérer son fonctionnement et donc altérer le traitement de l'information visuelle. Ainsi, sur modèles animaux non-humains puis humains, on a pu observer la présence du système endocannabinoïde à différentes étapes cruciales de la perception visuelle le long de la voie rétino-géniculo-striée : la rétine, le thalamus, et le cortex visuel (Schwitzer et al., 2015).

4.1 Système visuel et système endocannabinoïde

4.1.1 Présence du système endocannabinoïde dans la rétine humaine

Les récepteurs endocannabinoïdes CB1 et CB2 sont tous deux présents dans la rétine (CB1 seulement : Porcella, Maxia, Gessa, & Pani, 2000; Wei, Wang, & Wang, 2009). On retrouve aussi les ligands endogènes 2-AG et anandamide dans la rétine, respectivement en forte et plus faible concentration (Chen et al., 2005). Ainsi, dès la rétine, le système endocannabinoïde peut moduler la neurotransmission. Ce qui signifie aussi que les phytocannabinoïdes pourraient la moduler à ce même stade. Les cannabinoïdes agonistes (comme le Δ^9 -THC), présents dans la rétine peuvent altérer les courants post-synaptiques des cellules ganglionnaires de la rétine et aussi moduler l'émission de neurotransmetteurs comme le glutamate (Middleton & Protti, 2011; Colizzi et al., 2016). Puisque la transmission du signal visuel implique le passage par le système endocannabinoïde, un exocannabinoïde pourrait tout à fait venir moduler ce signal dès la rétine (Schwitzer et al., 2015).

4.1.2 Présence du système endocannabinoïde dans le thalamus visuel

Les récepteurs CB1 ont été observés dans le thalamus (Herkenham et al., 1990). Ils sont plus précisément localisés dans les corps genouillés latéraux et le colliculus supérieur (Glass, Faull, & Dragunow, 1997). Ces deux structures sont liées par les connections neuronales avec qui transmettent les informations de la rétine au cortex visuel primaire (Sherman & Guillery, 2002). Chez le rat, des cannabinoïdes agonistes (comme le Δ^9 -THC) injectés produisent un effet excitateur sur une certaine partie des cellules des corps genouillés latéraux et un effet inhibiteur sur une autre partie (Dasilva, Grieve, Cudeiro, & Rivadulla, 2012). Ces effets étaient modulés par l'activation des récepteurs CB1. Ainsi, un cannabinoïde agoniste (anandamide ou Δ^9 -THC) pourrait moduler la neurotransmission de l'information partant du thalamus vers le cortex primaire visuel (Schwitzer et al., 2015).

4.1.3 Présence du système endocannabinoïde dans le cortex visuel

Les récepteurs CB1 sont plus présents dans le cortex visuel secondaire (V2) que primaire (V1) chez l'humain (Glass et al., 1997). Lors de l'administration d'un cannabinoïde agoniste chez le singe, Ohiorhenuan et ses collaborateurs (2014) ont observé une diminution globale de l'activité mesurée par EEG, potentiel local de champ mais aussi au niveau de mesures d'activité en V1 et V2. Cela montre bien l'influence du système cannabinoïde au niveau du réseau neuronal (Schwitzer et al., 2015).

Le système endocannabinoïde est ainsi impliqué dans la transmission de l'information visuelle avec, comme présenté précédemment, la possibilité pour un exocannabinoïde de s'y intégrer et de participer alors aussi à la modulation de l'information visuelle. Plusieurs études sur l'humain ont d'ailleurs rapporté l'effet du cannabis sur le traitement visuel.

4.2 Exocannabinoïdes et impact sur la vision

Une ancienne étude rapportait la faculté qu'acquièrent, en fumant du cannabis, les pêcheurs jamaïcains à travailler dans la pénombre (West, 1991). Ce rapport a été confirmé par l'administration de THC synthétique et par l'inhalation de cannabis adjoint de tabac avec pour effet une hausse de la sensibilité en condition scotopique (Russo, Merzouki, Mesa, Frey, & Bach, 2004). L'indice d'inversion binoculaire de la profondeur (*Binocular Depth Inversion*, BDI) est une illusion de perception visuelle qui, selon son niveau d'observation, peut indiquer une altération du traitement visuel (Schwitzer et al., 2015). Cet indice est altéré chez les usagers réguliers de cannabis (Semple, Ramsden, & McIntosh, 2003) et immédiatement après prise de cannabis (Emrich et al., 1991) ou de THC synthétique (Leweke, Schneider, Thies, Münte, & Emrich, 1999). Par ailleurs, la prise de Δ^9 -THC dans le cadre du traitement de la douleur peut avoir comme effet indésirable une vision troublée (Noyes Jr., Brunk, Avery, & Canter, 1976).

La vision serait donc impactée par le Δ^9 -THC contenu dans le cannabis.

4.2.1 Visages et usage de cannabis

Au niveau comportemental, plusieurs équipes ont relevé des altérations du traitement des expressions faciales émotionnelles chez les usagers de cannabis par rapport à des participants non-usagers. Les usagers de cannabis montraient un besoin en intensité émotionnelle plus important (Platt, Kamboj, Morgan, & Curran, 2010) ainsi que des taux de bonnes réponses inférieurs (Hindocha et al., 2014) pour discriminer des expressions émotionnelles. Après administration de Δ^9 -THC, donc sous effet immédiat, les participants (non-usagers) montraient une altération de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles (Ballard, Bedi, & Wit, 2012; Bossong et al., 2013; Hindocha et al., 2015).

La reconnaissance d'émotions négatives apparaissait plus altérée que celles positives (Ballard et al., 2012; Bossong et al., 2013). Les mesures électrophysiologiques aussi rapportent une altération de l'activité cérébrale lors du traitement d'expressions faciales émotionnelles. Troup et ses collègues (2016), chez des usagers réguliers, ont ainsi observé une altération de la composante P300 qui caractérise le traitement émotionnel. En IRMf et après administration de Δ^9 -THC, Bossong et ses collègues (2013) ont observé une hyperactivation de l'amygdale principalement en réponse aux stimuli de peur (voir également Spechler et al., 2015).

Ainsi, l'usage de cannabis et le Δ^9 -THC impacteraient le traitement émotionnel des visages. Or, le système endocannabinoïde est impliqué dans le traitement émotionnel (Bossong et al., 2013) et dans le système limbique (Pamplona & Takahashi, 2012; étude sur souris : Marsicano et al., 2002). On peut donc se demander si les effets observés portent sur le traitement émotionnel ou bien sur le traitement des visages. D'autant plus que Ballard et ses collègues (2013) n'ont pas observé d'altération du traitement de scènes émotionnelles, alors qu'une altération était présente pour les visages émotionnels.

Très peu d'études existent dans la littérature concernant le traitement des visages non-émotionnels. Nous pouvons toutefois citer Nestor, Roberts, Garavan, et Hester (2008) qui ont testé la reconnaissance de visages après une phase d'apprentissage de ces visages avec leurs noms. Ces auteurs ont observé des performances inférieures chez les usagers de cannabis, en mémoire à court terme et en mémoire à long terme. Les mesures d'IRMf ont aussi relevé une activité moindre pendant la phase d'apprentissage, par rapport aux participants non-usagers.

Plus précisément, cette activité moindre était plus marquée dans l'hémisphère droit, et notamment au niveau du gyrus temporal supérieur, du gyrus frontal supérieur et du gyrus frontal médian. Dans l'hémisphère gauche, la moindre activité était relevée au niveau gyrus frontal supérieur. Selon la théorie d'un traitement visuel supporté par les fréquences spatiales (R. De Valois & K. De Valois, 1990), le traitement des visages serait sous-tendu par le traitement des fréquences spatiales.

4.2.2 Fréquences spatiales et usage de cannabis

A notre connaissance, très peu d'études ont à ce jour (juillet 2016) été publiées concernant le traitement des fréquences spatiales chez les usagers de cannabis ou même après administration de Δ^9 -THC. Toutefois, Böcker et ses collègues (2010), lors d'une tâche d'attention sélective de grilles (« *gratings* ») de BFS ou de HFS, ont mis en évidence un effet de la dose administrée de Δ^9 -THC sur l'amplitude des composantes évoquées SFD80 et un effet d'administration de Δ^9 -THC pour la P300. La composante SFD-80 serait liée à la perception des fréquences spatiales (Böcker et al., 2010). Plus la dose de Δ^9 -THC administrée était importante, plus l'amplitude de SFD-80 était faible et l'amplitude de la P300 était plus faible avec Δ^9 -THC plutôt que sans.

De plus, Mikulskaya et Martin (2015) ont observé une tendance à l'altération des composantes de potentiels évoqués N2 et P2 et à un effet en P300 lors de la perception du mouvement de points par les usagers précoces de cannabis. L'effet obtenu en P300 montrait une amplitude moins grande par rapport à celle évoquée chez les non-usagers. Les tendances en N2 et P2 allaient aussi dans cette direction. Or, l'information de mouvement est transmise par la voie magnocellulaire qui transporte aussi l'information de BFS (Livingstone & Hubel, 1988). Une altération de la voie magnocellulaire semble donc possible, et pourrait participer à expliquer les résultats précédemment obtenus sur les stimuli de visages.

CHAPITRE 5

PROBLEMATIQUE DE RECHERCHE

De cette revue de littérature, nous retiendrons plusieurs éléments. Le cannabis consommé contient plusieurs phytocannabinoïdes, dont les deux plus étudiés, pour leurs propriétés psychoactives et protectrices voire antipsychotiques, sont le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) et le cannabidiol (CBD) (Gaoni & Mechoulam, 1964; Grotenhermen, 2006; Mechoulam & Shvo, 1963). C'est l'effet psychoactif du Δ^9 -THC qui motive sa consommation récréationnelle.

Ce Δ^9 -THC a permis la découverte du système endocannabinoïde dans le corps humain (Mechoulam & Hanuš, 2000). Ce système fonctionne grâce à deux récepteurs : le CB1 principalement localisé dans le cerveau et le CB2 localisé plus en périphérie, ainsi que leurs ligands. CB1 et CB2 ont été localisés dans le système visuel dès la rétine et jusqu'au cortex visuel primaire (Schwitzer et al., 2015). Or, le Δ^9 -THC, en tant qu'exocannabinoïde peut emprunter ce système et le dérégler en se substituant sur les récepteurs synaptiques aux endocannabinoïdes (Mechoulam & Gaoni, 1967; Mechoulam, Hanuš, Pertwee, & Howlett, 2014). Dans ce cas, dans la voie glutamatergique, on peut observer une inhibition de la libération du neurotransmetteur glutamate (Colizzi et al., 2016).

L'usage de cannabis est régulièrement relié à des troubles psychiatriques (Falkenberg et al., 2014) (Wilkinson et al., 2014). De par son effet psychoactif et les symptômes psychotiques qu'il induit (Bagot et al., 2015; Gage et al., 2016; Morrison et al., 2009), le cannabis est mis en cause dans la schizophrénie. Il ressort effectivement de la littérature un lien entre cannabis et schizophrénie (Arsenault et al., 2002; Manrique-Garcia et al., 2012). Toutefois, le cannabis n'est ni nécessaire ni suffisant et plusieurs déterminants entrent en jeu dans cette relation.

La schizophrénie semble découler de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux dont la consommation de cannabis (Gage et al., 2016; Wilkinson et al., 2014). La vulnérabilité d'un individu peut être expliquée par différentes altérations de voies

de neurotransmission. Une altération de la voie glutamatergique semble expliquer plus de symptômes et est plus cohérente du fait de sa répartition dans le système nerveux, par rapport à une altération dopaminergique (Moghaddam & Javitt, 2012). L'hypothèse glutamatergique est justifiée notamment par les taux de glutamate anormalement élevés ou faibles rencontrés chez ces patients (Butler et al., 2008). De plus, un taux faible de glutamate permettrait d'expliquer les moindres performances cognitives des patients (Falkenberg et al., 2014). Par ailleurs, la génétique abonde aussi dans le sens d'une hypoglutamatergie (Lin et al., 2016).

A travers les troubles de la cognition sociale chez ces patients, des troubles du traitement des expressions faciales émotionnelles (pour revue : Chan et al., 2010; Kohler et al., 2010) et des visages non-émotionnels (pour revue : Bortolon et al., 2015) sont rapportés. Ces difficultés pourraient découler d'un dysfonctionnement plus généralisé du traitement visuel (Baudouin et al., 2008; Joshua & Rossel, 2009; Loughland et al., 2002; Megreya, 2016; Shin et al., 2008; Williams et al., 1999).

Ainsi, les données de plusieurs équipes suggèrent une altération de la transmission de l'information au niveau des voies magnocellulaire et parvocellulaire, transmettant des informations de bas niveau visuelles nécessaires à la perception (pour revue : Butler et al., 2008). Le dysfonctionnement de la voie magnocellulaire se traduirait par un trouble du traitement de stimuli véhiculés par cette voie : les stimuli de BFS. Cette hypothèse a été vérifiée par les données comportementales ainsi qu'électrophysiologiques sur stimuli simples (Butler et al., 2007; Martinez et al., 2008, 2012; O'Donnell et al., 2002) mais aussi sur stimuli complexes de visages (All et al., 2009; Silverstein et al., 2010, 2014).

Une étude en potentiels évoqués (Obayashi et al., 2009) suggère que le système visuel des patients ne semble pas distinguer le traitement des informations de BFS de celles d'un stimulus non filtré, révélé sur les amplitudes de la composante P100. Le même déficit de discrimination était observé pour les HFS avec les stimuli non filtrés et de BFS sur la N170. Ainsi, les données comportementales et électrophysiologiques recueillies sur stimuli simples et de visages abondent dans le sens d'une altération de la voie magnocellulaire.

Or, le traitement visuel, envisagé par la théorie d'une vision spatiale (R. De Valois & K. De Valois, 1990), consiste en l'extraction des fréquences spatiales des objets visuels selon le modèle de la Transformée de Fourier. Les différentes gammes de fréquences spatiales seraient ensuite transmises, prioritairement par la voie magnocellulaire pour les BFS et par la voie parvocellulaire pour les HFS (Bullier, 2001; Livingstone & Hubel, 1988). La préférence

de la transmission des BFS sur les HFS, déterminée physiologiquement a été validée expérimentalement par mesures comportementales et électrophysiologiques (Breitmeyer, 1975; Parker & Salzen, 1977; Vassilev et al., 2002; Vassilev & Strashimirov, 1979; Vassilev & Mitov, 1976). Outre ces gammes extrêmes étudiées, une gamme intermédiaire semble permettre un traitement des visages aussi efficace que lorsque le spectre entier est disponible (Collin et al., 2012; Fiorentini et al., 1983; Hsiao et al., 2005; Parker & Costen, 1999).

Ce traitement visuel dépend en partie du système endocannabinoïde, présent à ses différentes étapes (poure revue : Schwitzer et al., 2015). Plusieurs indices visuels attestent de l'impact que peut avoir l'exocannabinoïde Δ^9 -THC contenu dans le cannabis sur la vision (Emrich et al., 1991; Noyes et al., 1976; Russo et al., 2004; Semple et al., 2003).

A plus haut niveau, le traitement des expressions faciales émotionnelles est altéré chez les usagers de cannabis (Ballard et al., 2012; Bossong et al., 2013; Hindocha et al., 2014, 2015; Platt et al., 2010; Troup et al., 2016). Or, étant donné que le système endocannabinoïde est impliqué dans le traitement émotionnel (Bossong et al., 2013; Pamplona & Takahashi, 2012), il est nécessaire de se pencher sur la question de savoir si l'observation de cette altération dépend d'un trouble du traitement émotionnel ou des visages.

La seule étude existante actuellement sur les visages non émotionnels indique des difficultés de reconnaissance des visages par les usagers (Nestor et al., 2008). Comme le visage est, selon la théorie d'une vision spatiale (R. De Valois & K. De Valois, 1990) décomposé par le système visuel en gammes de fréquences spatiales, l'étude du traitement des fréquences spatiales pourrait permettre de comprendre si, et de quelle manière le système endocannabinoïde altère le traitement visuel réalisé par les voies magnocellulaire et parvocellulaire.

Or, sur stimuli simples, le Δ^9 -THC administré modulait l'effet des fréquences spatiales sur la composante de potentiels évoqués SFD-80, relative aux fréquences spatiales (Böcker et al., 2010). De plus, dans une étude récente, des auteurs ont observé une altération du traitement visuel du mouvement (Mikulskaya & Martin, 2015). Etant transmis majoritairement par la voie magnocellulaire (Livingstone & Hubel, 1988), ce résultat oriente notre réflexion vers une altération de la voie magnocellulaire chez les usagers de cannabis.

Ainsi, la littérature indique une altération de la voie magnocellulaire (Butler & Javitt, 2005), illustrée par un traitement dysfonctionnel des BFS dans la schizophrénie (EEG : Butler et al., 2007; Martinez et al., 2012), pathologie parfois caractérisée par une hypoglutamatergie

(Moghaddam & Javitt, 2012). Le système endocannabinoïde, qui participe au système visuel peut être déréglé par la prise de l'exocannabinoïde Δ^9 -THC contenu dans le cannabis (Schwitzer et al., 2015), résultant en un taux de glutamate faible (Colizzi et al., 2016). De plus, les rares études disponibles sur le cannabis et son impact physiologique suggèrent un trouble de la voie magnocellulaire (Mikulskaya & Martin, 2015). Ainsi, à la lumière des études mentionnées précédemment et en nous plaçant dans le modèle de traitement visuel des fréquences spatiales, nous pouvons nous interroger sur la question de l'altération de la voie magnocellulaire chez les usagers réguliers de cannabis, et plus particulièrement lors du traitement de stimuli complexes que sont les visages. Dans cette optique, nous emploierons une technique électrophysiologique, les potentiels évoqués. Leur haute résolution temporelle qui est de l'ordre de la milliseconde, nous permettra d'accéder aux étapes précoces (sensorielle, perceptive) du traitement des visages.

Plusieurs hypothèses vont nous permettre d'étudier l'intégrité de la voie magnocellulaire chez les usagers de cannabis. On s'attend tout d'abord, chez les participants sains à reproduire les résultats obtenus dans la littérature; nous permettant ainsi de valider les manipulations de fréquences spatiales effectuées sur les stimuli proposés. La composante P100 serait plus sensible aux stimuli de visages de BFS par rapport à ceux de HFS, alors que la N170 serait plus sensible aux stimuli de HFS par rapport à ceux de BFS. Les MFS, dans l'hypothèse d'une gamme de fréquences spatiales optimales devrait évoquer des composantes P100 et N170 similaires aux stimuli NF.

La seconde étude, qui concerne les usagers de cannabis devrait montrer, dans l'hypothèse d'une altération du traitement magnocellulaire, une sensibilité moindre aux stimuli de BFS en comparaison à ceux de HFS chez ce groupe d'usagers. Les modulations des composantes P100 et N170 devraient différer d'avec le groupe contrôle non-fumeur, uniquement en réponse aux informations de BFS.

Notre troisième étude, concernant les patients atteints de schizophrénie, et comparativement aux participants du groupe contrôle non-fumeur, nous attendions une modulation différente de l'effet des fréquences spatiales pour les patients atteints de schizophrénie. Ainsi, cette étude devrait mettre en évidence une altération de la voie magnocellulaire se manifestant par une sensibilité moindre aux informations de BFS par rapport à celle pour les HFS, et appréciable sur les composantes de potentiels évoqués P100 et N170.

CONTRIBUTION EXPERIMENTALE

CHAPITRE 1 PRINCIPE DES POTENTIELS EVOQUES

La neuro-imagerie regroupe différents types de méthodes : les méthodes électromagnétiques, avec l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie (MEG), hémodynamiques, avec l'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), et métabolique, avec la tomographie à émission de positons (TEP) (Eustache & Faure, 2000).

Parmi ces méthodes et dans le but d'apporter des éléments de réponse à notre problématique, notre travail résidait plus spécifiquement dans l'emploi d'une méthode électroencéphalographique (EEG), les potentiels évoqués (PE). Son excellente résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde) offrait la possibilité d'accéder aux différentes étapes (sensorielle, perceptive) qui sous-tendent le traitement des visages et des fréquences spatiales, en fournissant une image dynamique au cours du temps de l'activité neuronale sur l'ensemble du scalp.

1. Fonctionnement de l'électroencéphalographie

Par rapport à l'IRMf et à la TEP, l'EEG a comme avantage d'être une méthode strictement non invasive puisque l'activité électrique du cerveau est recueillie à la surface du scalp. De plus, le matériel est réutilisable et calibré de manière précise, permettant des comparaisons entre études. Enfin, l'avantage majeur de l'EEG est son excellente résolution temporelle qui est de l'ordre de la milliseconde (Darvas, Pantazis, Kucukaltun-Yildirim, & Leahy, 2004) alors qu'en IRMf et en TEP celle-ci est respectivement de l'ordre de 100 ms et de plusieurs minutes (Meyer-Lindenberg, 2010). La MEG est souvent avancée comme ayant les mêmes résolutions temporelles que l'EEG mais avec une meilleure résolution spatiale (Darvas et al., 2004; Neil Cuffin & Cohen, 1979 mais voir Klamer et al., 2015) (voir Figure 15). Ceci est lié à la distorsion créée par les tissus de la tête (méninges, crâne, et peau) qui est significative dans l'enregistrement des signaux électriques (EEG) mais ne l'est pas dans l'enregistrement des champs magnétiques (Hamalainen, Hari, Ilmoniemi, Knuutila, & Lounasmaa, cités par Darvas et al., 2004).

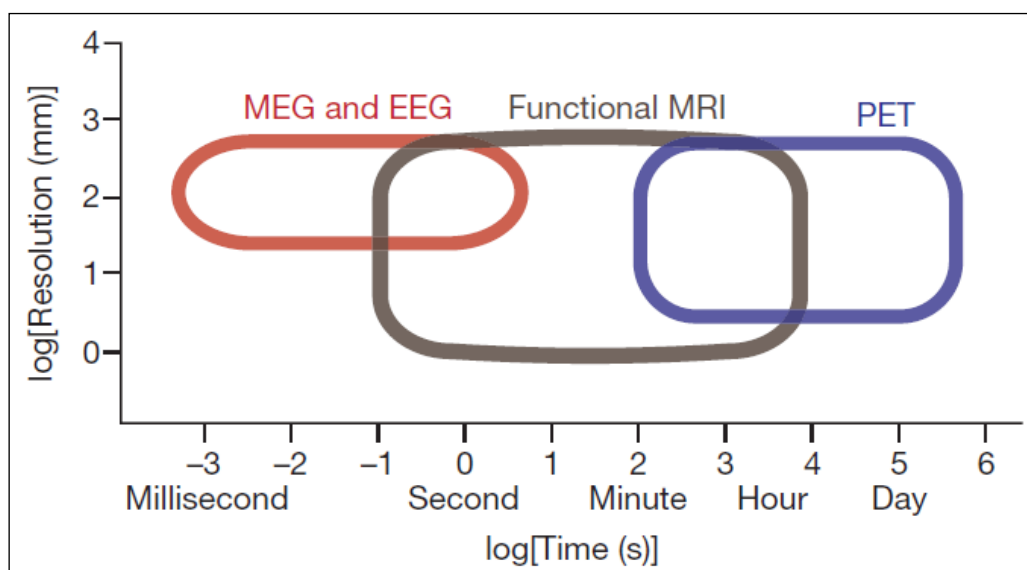


Figure 15. Diagramme comparatif des résolutions temporelles et spatiales offertes par les techniques d'imagerie fonctionnelle actuelles. Les échelles non linéaires, de résolution temporelle en abscisse et de résolution spatiale en ordonnée, permettent d'apprécier les différences de résolution entre elles. La résolution temporelle est plus fine pour la MEG et l'EEG mais la résolution spatiale est meilleure pour l'IRMf.

Source : Meyer-Lindenberg (2010).

Ainsi, l'EEG renvoie une image dynamique, inscrite dans le temps, de l'activité électrique de populations de neurones à la surface du scalp. Comment enregistre-t-on cette information électrique et d'où provient-elle ?

1.1 Comment enregistrer l'activité électrique ?

Le cerveau émet une activité électrique spontanée variant en fréquence (de 1 à 30-50Hz) et en amplitude (de 2 à 200 μ V). Ces différents rythmes cérébraux sont classés en ondes delta, theta, alpha, beta, et gamma (Hughes, 2008; cités par Wood, 2016). Le premier à avoir mesuré cette activité électrique et caractérisé l'onde alpha est Hans Berger en 1924 (cité par Wood, 2016). Ce premier enregistrement de l'activité cérébrale correspond à un électroencéphalogramme, qui peut être utilisé comme méthode diagnostique, notamment en réanimation (Fédération Française de Neurologie », s. d.) mais aussi comme instrument de recherche scientifique des neurosciences cognitives.

Pour l'enregistrement EEG, le matériel nécessaire se constitue en premier lieu d'un casque, comprenant un certain nombre de capteurs ou électrodes (voir Figure 16). Ces électrodes, allant de 19 à 256 électrodes, sont disposées selon un système international (système 10-10 ou 10-20) afin de pouvoir comparer les topographies enregistrées entre les études et d'avoir des références pour l'utilisation clinique. Les électrodes, réparties à la surface du scalp, sont l'interface entre milieu extérieur, stimulant et milieu interne, stimulé qui doit répondre à ces stimulations. Leur résistance doit être minimale afin de conduire l'information au mieux. Le contact entre les électrodes et le scalp est assuré au moyen d'un gel conducteur, appliqué électrode par électrode.

Chaque électrode du casque, et du signal qui sera observé, sont identifiables par une ou deux lettres indiquant son placement selon les régions corticales et un nombre, indiquant son appartenance à l'un ou l'autre des deux hémisphères. Ainsi, un casque comporte des électrodes nommées F pour frontales, C pour centrales, T pour temporales, P pour pariétales, et O pour occipitales. Alors que l'ajout de la lettre z indique une électrode de l'axe médian, un nombre impair indique qu'elle enregistre l'activité de l'hémisphère gauche, et un nombre pair celle de l'hémisphère droit. L'enregistrement simultané des activités électriques au niveau de chacun de ces capteurs permet d'apprécier la représentation globale de l'activité corticale à un moment choisi et son évolution dans le temps.

Les signaux électriques captés au niveau de chaque électrode étant de très faibles amplitudes, le casque est relié à un boîtier amplificateur de signal, lui-même relié à l'ordinateur d'acquisition des données EEG.



Figure 16. Modèle de casque utilisé en EEG. Ici, un modèle Micromed à 19 électrodes.
Source : <http://www.micromed-france.fr>

1.2 D'où provient cette activité électrique ?

L'activité électrique mesurée par les électrodes posées sur le scalp correspond à l'activité d'une population de plusieurs milliers de cellules neuronales. La cellule produit deux types d'activité électrique : le potentiel d'action et le potentiel post-synaptique. Ce sont les potentiels post-synaptiques qui sont enregistrés par les électrodes. Plus précisément, c'est la fluctuation de différence de potentiel entre une électrode et une électrode de référence qui est mesurée. Le choix de cette électrode de référence a un impact important sur les signaux recueillis. Certaines sont placées dans des zones éloignées des populations neuronales et sont donc non influencées par les activités cérébrales (par exemple, les électrodes auriculaires, nasales, ...) alors que d'autres sont situées directement sur le scalp et leur activité fluctue donc au même titre que les autres.

2. La méthode des potentiels évoqués

2.1 Qu'est-ce qu'un potentiel évoqué ?

Lorsqu'un processus cognitif est activé, qu'il s'agisse de récupération d'une information en mémoire, de planification d'une tâche, de programmation à l'action musculaire ou du traitement d'un stimulus sensoriel, une modification de l'activité jusqu'alors spontanée a lieu dans la zone dédiée au traitement réalisé. Des potentiels électriques sont évoqués en réponse aux stimuli ou à la tâche proposés (Saavedra & Bougrain, 2012). Cette modification d'activité se traduit par des changements de l'amplitude et de la localisation de l'activité neuronale visible sur la topographie du scalp. Elle s'ajoute et modifie l'activité spontanée du cerveau. Ces modifications en réponse à des stimuli sont les potentiels évoqués.

Ces activités électriques évoquées, de l'ordre de quelques microvolts (μV), sont minimales comparées à l'activité spontanée du cerveau. Elles se trouvent donc noyées dans le bruit de fond constitué par l'activité spontanée du cerveau mais aussi par l'activité électromyographique produite par les muscles du visage et les mouvements oculaires et l'activité électrique générée par le matériel présent et entourant le lieu d'expérimentation. On parle ainsi d'un rapport signal/bruit très faible. Comment donc pouvons-nous diminuer ce bruit et extraire l'activité évoquée en réponse aux stimuli proposés et qui nous intéresse ?

2.2 Extraction des potentiels évoqués visuels

L'extraction des potentiels évoqués repose sur un moyennage des activités électriques. Plus précisément, il s'agit de moyennage un grand nombre de séquences successives d'EEG prélevées de façon synchrone à l'apparition d'un même stimulus qui est répété. Ainsi, le bruit provenant de l'activité cérébrale, qui est aléatoire et non liée à la perception du stimulus, est fortement atténué au fur et à mesure des essais et seule l'activité synchronisée avec le stimulus est amplifiée (voir Figure 17).

Pour ce faire, un code ou marqueur est associé à chaque condition expérimentale. Ce marqueur, indiqué à l'ordinateur de stimulation, est envoyé au moment de la présentation du

stimulus à l'ordinateur d'acquisition des données EEG, afin qu'il apparaisse sur l'enregistrement EEG. De cette manière, ces marqueurs permettront de faire le lien entre l'activité électrique et le type de stimulus qui l'a évoquée. Ainsi, les potentiels évoqués en réponse aux différentes conditions expérimentales pourront être récupérés.

Au fur et à mesure du moyennage des séquences d'EEG, les réponses évoquées par la stimulation deviennent de plus en plus visibles et se représentent sous la forme de pics ou composantes. Plus il y a d'essais pour une condition expérimentale donnée, plus l'extraction du potentiel évoqué du bruit de fond sera convenable (Regan, 1989). On estime qu'une centaine d'essais par condition est au minimum nécessaire afin d'obtenir un rapport signal/bruit convenable pour des analyses statistiques subséquentes. Le potentiel évoqué apparaît ainsi distinctement sur le signal de chaque participant, sous la forme d'une succession de composantes pour lesquelles l'amplitude et la latence peuvent être caractérisées (voir Figure 17). Chaque composante est identifiée en fonction de sa polarité (P pour positive et N pour négative) et de la latence de son pic (par exemple, la P100 pour un pic autour de 100 ms après stimulation visuelle ou la N170 pour un pic autour de 170 ms).

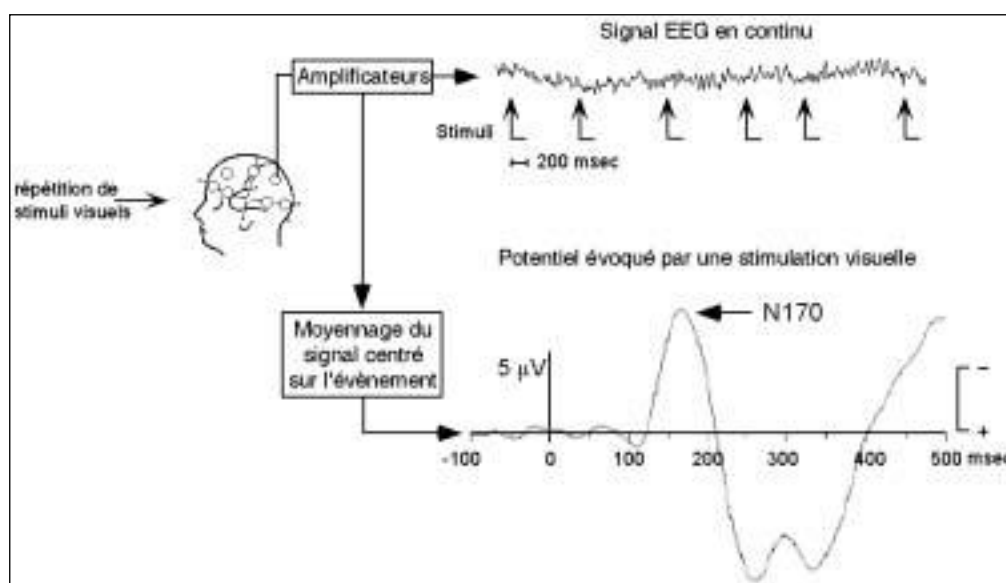


Figure 17. Passage de l'enregistrement d'un électroencéphalogramme à l'obtention d'une composante de potentiel évoqué N170. En haut : signal avant moyennage des séquences EEG obtenues lors de la répétition des stimuli. En bas : signal et composante N170 obtenue après moyennage.

Source : http://theses.univlyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2002.fort_a&part=57836

On distingue deux grandes catégories de composantes : les composantes exogènes, précoces, qui répondent à la perception d'un stimulus et les composantes endogènes, tardives, qui marquent un traitement cognitif de plus haut niveau (Caharel, 2006). La P100, qui répond

aux caractéristiques psychophysiques du stimulus visuel, est considérée comme exogène alors que la N170, plus tardive, associée à un traitement catégoriel, serait considérée comme endogène (Saavedra & Bougrain, 2012).

CHAPITRE 2

Aspects méthodologiques généraux

1. Participants

Les trois groupes testés, respectivement dans l'étude 1, 2, et 3, sont des volontaires ne consommant ni tabac ni cannabis pour le groupe contrôle non-fumeur, des usagers réguliers de cannabis pour le groupe cannabis, et des volontaires atteints de schizophrénie et ne consommant pas de cannabis pour le groupe schizophrénie. Les participants ont été recrutés au sein de la population générale par voie de presse, par affichage et par communication directe. Le Service de Santé Universitaire de l'Université de Lorraine a aussi été sollicité. Les participants atteints de schizophrénie ont été recrutés au Centre Psychothérapique de Nancy, coordonné par le Pr Raymund Schwan et au service de consultations psychiatriques du Pôle du Grand Nancy. Un dédommagement par la remise d'un bon d'achat de 100€ et le remboursement des frais de transport étaient proposés.

1.1 Critères d'inclusion

L'inclusion des participants dépendait de leur âge qui devait être compris entre 18 et 35 ans. Pour les usagers de cannabis, une consommation supérieure ou égale à sept joints par semaine et attestée par bandelette urinaire était nécessaire. Le mésusage de cannabis devait être confirmé selon les critères du DSM IV-tr (4^{ème} édition, texte révisé, APA, 2000). Quant aux participants atteints de schizophrénie, le diagnostic devait avoir été validé selon les critères du DSM IV-tr (4^{ème} édition, texte révisé, APA, 2000) par un médecin psychiatre. Ces participants devaient être sous médication antipsychotique atypique à dose stable depuis au moins huit semaines (quetiapine, olanzapine, aripiprazole, et/ou risperidone) et ne pas consommer de cannabis.

1.2 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient : une pathologie psychiatrique évolutive évaluée avec l'échelle MIN 5.0.0 (Sheehan et al., 1998) et côtée dans l'axe I du DSM-IV-tr (4^{ème}

édition, texte révisé, APA, 2000), une déficience mentale rendant difficile la participation à l'étude ($QI < 70$), une dyslexie, une épilepsie, un trouble neurologique passé ou présent, ou l'abus ou la dépendance à d'autres substances selon les critères du DSM-IV-tr (4^{ème} édition, texte révisé, APA, 2000) et l'échelle AUDIT de dépendance alcoolique (*Alcohol Use Disorders Identification Test*, Saunders, Aasland, Babor, de la Fuente, & Grant, 1993), une maladie rétinienne évolutive, un glaucome chronique, une pathologie ophtalmologique affectant l'acuité visuelle ou une infection oculaire en cours. Un dépistage par bandelette urinaire était pratiqué lors de la phase d'inclusion : il confirmait la présence de cannabis chez les participants du groupe cannabis et constituait un critère de non-inclusion pour tous les groupes si elle était positive pour les opiacés, la cocaïne, ou les amphétamines. Une bandelette positive pour le cannabis était un critère de non-inclusion pour les groupes non-fumeur et schizophrénie.

Ces vérifications étaient effectuées lors de la première visite dite d'inclusion qui réunissait un entretien avec un psychiatre, le Dr Vincent Laprèvote, une batterie de tests neurocognitifs ainsi qu'une évaluation de l'acuité visuelle par tableau de Snellen (Snellen, 1862). Les participants avaient une acuité visuelle, avec correction si nécessaire de 10/10 en binoculaire. Lors de cette demi-journée d'inclusion, les participants signaient un consentement éclairé qui valait pour toute la durée de l'étude. Une seconde demi-journée, espacée au maximum d'un mois de la première permettait le recueil des données électrophysiologiques et comportementales décrites ci-après. Les participants du groupe cannabis devaient être abstinents de toute consommation de cannabis depuis 12h. Cette recherche a été examinée et acceptée par le Comité de Protection des Personnes ainsi que par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche en Santé.

Au total, la durée de la recherche menée ici aura permis l'inclusion et le traitement des données de 94 participants.

2. Stimuli

Dans cette recherche, nous avons utilisé des photographies de visages initialement en couleurs et neutres émotionnellement issues d'un corpus créé par Rossion et ses collègues¹. Trente-deux identités différentes (16 femmes, 16 hommes) furent utilisées. Les cheveux et oreilles ont été rognés, donnant un contour identique à tous les visages. Ces photographies en couleur ont subi plusieurs manipulations pour obtenir les stimuli présentés en niveaux de gris et filtrés ou non de certaines gammes de fréquences spatiales.

Successivement, les photographies étaient détournées sans adoucissement de leur fond originel avec le logiciel GNU Image Manipulation Program (Version extraite en 2012, The GIMP team, 2012) puis transformées en 256 niveaux de gris en utilisant la fonction `rgb2gray` de MATLAB (version R2009a, The Mathworks Inc, 2009). La taille des visages, après revue de la littérature, a été ajustée pour afficher des visages d'une largeur moyenne à l'écran de 6 cm et de hauteur moyenne 9 cm, équivalant respectivement à 6° et 9° d'angle visuel dans les conditions de présentation. Le choix a été de respecter les caractéristiques individuelles des visages et de ne pas les déformer en souhaitant les normer en largeur et ni en hauteur. Les images ainsi obtenues étaient ensuite collées sur fond gris clair (valeur de gris 178, permettant le meilleur rendu final après comparaisons à d'autres possibilités) de 256*256 pixels. Ces images étaient égalisées en luminance et contraste avec la fonction `lumMatch` et le mode séparant figure et fond (« *fore/background* ») de la boîte à outils *Spectrum, Histogram and Intensity Normalization and Equalization* (SHINE toolbox, Willenbockel et al., 2010) dans MATLAB (version R2009a, The Mathworks Inc., 2009).

Les visages étaient ensuite filtrés de leurs fréquences spatiales en utilisant deux codes écrits par Aude Oliva² (codes identiques à ceux utilisés dans Schyns & Oliva, 1999) et utilisant un filtre Gaussien. Le filtrage des fréquences spatiales, en règle générale est effectué en appliquant une transformée de Fourier, permettant de transposer une image dans le domaine spatial. Le filtre est alors appliqué à ces données spatiales puis le contenu en fréquences spatiales est reconverti dans le domaine visuel par une transformée de Fourier inverse. Le code utilisé permettait, en choisissant une valeur limite (« *cut-off* ») de filtrer en passe-bas ou passe-haut les fréquences spatiales afin de créer, respectivement des stimuli BFS

¹ Stimuli utilisés sur l'autorisation de B. Rossion, que nous remercions.

² Codes de filtrage Gaussien prêtés par A. Oliva, que nous remercions.

(conservant les fréquences spatiales en dessous de la valeur limite de 8 c/img) et HFS (conservant les fréquences spatiales au delà de la valeur limite à 32 c/img). Un code différent, passe-bande était utilisé pour la création des stimuli de MFS (fréquences spatiales conservées entre 8 et 16 c/img).

A nouveau, un traitement par SHINE (SHINE toolbox, Willenbockel et al., 2010) de normalisation de contraste et de luminance, avec la fonction *lumMatch* et l'option *Wholeimage* était appliqué à la globalité des images obtenues (comprenant aussi les images non filtrées). Les fonds gris des visages ayant été inévitablement aussi filtrés, ils diffèrent maintenant sur leur valeur de gris. Ainsi, pour éviter que le fond imposé par le logiciel de présentation E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) lors de la présentation expérimentale ne crée une démarcation (ajoutant potentiellement des fréquences spatiales hautes par les lignes et coins), ces fonds uniformes ont été agrandis jusqu'à la taille de 1024*768 pixels afin d'occuper tout l'espace de l'écran. Les visages, présentés au centre de l'écran ont été alignés verticalement en fonction des yeux. Une et dernière fois, la procédure SHINE (SHINE toolbox, Willenbockel et al., 2010) était appliquée aux stimuli sur leur fond agrandi. Un ensemble de 128 images, comportant des visages non filtrés (NF), des visages ne contenant que des gammes de basses fréquences spatiales (BFS), des visages ne contenant que des moyennes fréquences spatiales (MFS), et enfin des visages ne contenant que des hautes fréquences spatiales (HFS) fut ainsi créé (voir Figure 18). Toutes les images étaient égalisées en luminance et en contraste.

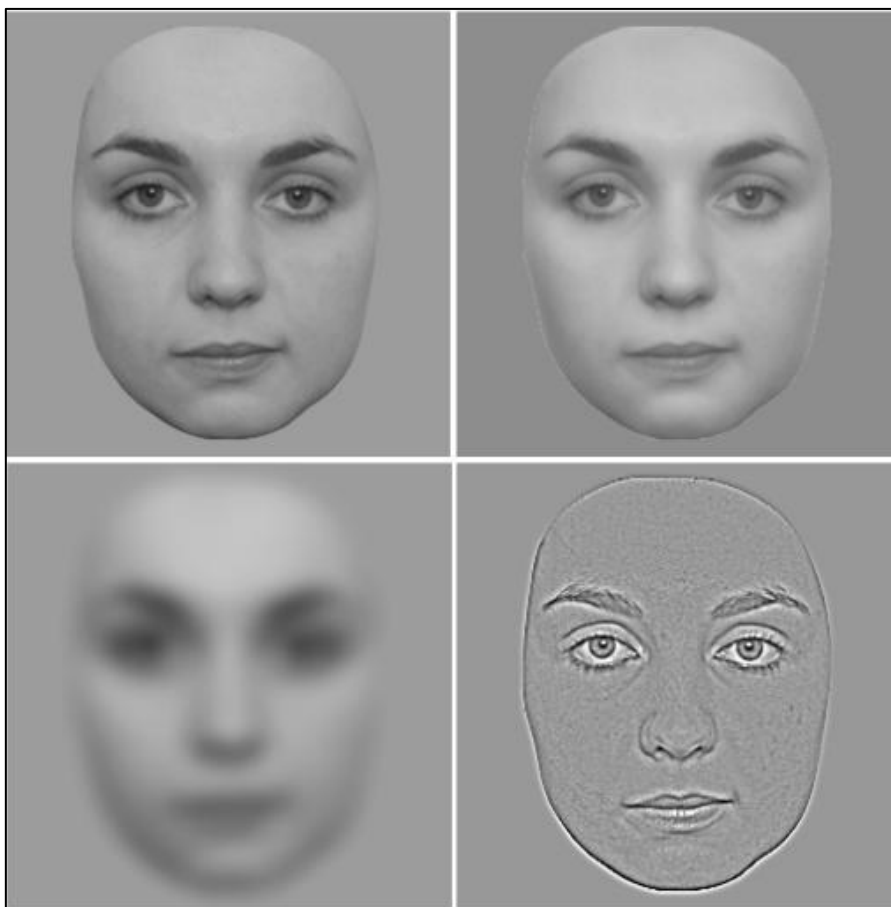


Figure 18. Aperçu du produit des opérations effectuées sur les photographies de visages avant collage sur fond gris uniforme de la taille de l'écran. Ces stimuli sont normalisés sur leurs luminance et contraste. De gauche à droite et de haut en bas en bas : visages non filtré (NF), filtré passe-bande (MFS), filtré passe-bas (BFS), et filtré passe-haut (HFS).

3. Matériel

Les stimuli étaient présentés sur un écran cathodique d'ordinateur avec un taux de rafraîchissement de 120 Hz. La définition de cet écran était réglée sur 1024*768 et la résolution était de 72 dpi. La passation expérimentale se faisait en local clos et sans lumière autre que celle de l'écran de projection des stimuli et des lumières de veille des appareils. L'isolation électrique du local permettait de le considérer comme une cage de Faraday, adaptée aux enregistrements électroencéphalographiques. La pose du casque était réalisée par les expérimentateurs ainsi que par des infirmières. Les mesures comportementales et électroencephalographiques étaient enregistrées respectivement par les logiciels E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) et Micromed (Micromed S.p.A., Italie).

4. Procédure

Suite à la première demi-journée d'inclusion, et dans un délai maximum de un mois, les participants se présentaient pour la partie expérimentale. Après la pose du casque, les participants étaient installés confortablement à 57 cm de l'écran de stimulation.

Une phase de familiarisation contenant 16 stimuli (quatre identités pour chacune des quatre modalités de fréquences spatiales), non utilisés pour la phase expérimentale, était en premier lieu proposée aux participants.

Au cours de la phase de test, chacun des 112 stimuli restants était répété trois fois. Les participants traitaient donc 336 essais au total. Les quatre conditions de fréquences spatiales étaient présentées 84 fois chacune. Leur ordre de présentation était aléatoire. Les participants réalisaient ainsi 6 blocs de 56 essais, entrecoupés d'une pause. La tâche qui leur était proposée au cours de l'expérience consistait à catégoriser le genre (femme ou homme) des visages présentés. Ils devaient répondre le plus précieusement et le plus rapidement possible à l'aide du clavier de l'ordinateur de présentation. Voici la consigne affichée à l'écran :

"Fixez du regard la croix qui apparaît à l'écran. Elle sera suivie d'un visage. Votre tâche sera de décider s'il s'agit d'un visage de femme ou d'un visage d'homme. Vous devrez alors indiquer votre choix avec le clavier: touche F pour femme et touche M pour homme."

La tâche proposée avait surtout pour but de maintenir l'attention des participants de façon soutenue tout au long de l'expérience et de façon similaire pour chacune des conditions de fréquences spatiales.

Un essai se déroulait de la façon suivante : après la présentation d'une croix de fixation au centre de l'écran pendant 500 ms, puis d'un écran gris qui était maintenu entre 100 et 300 ms de façon aléatoire entre les essais, le stimulus de visage était affiché à l'écran pour une durée de 500 ms. Un temps de réponse de 1500 ms était accordé aux participants, suivi d'un intervalle inter-essais variant aléatoirement entre 1500 et 2000 ms (voir Figure 19). La durée de présentation du visage et le délai de réponse fut choisie pour permettre un traitement

satisfaisant notamment de la part des personnes souffrant de schizophrénie et pour lesquels la littérature indique des temps de réponse plus lents.

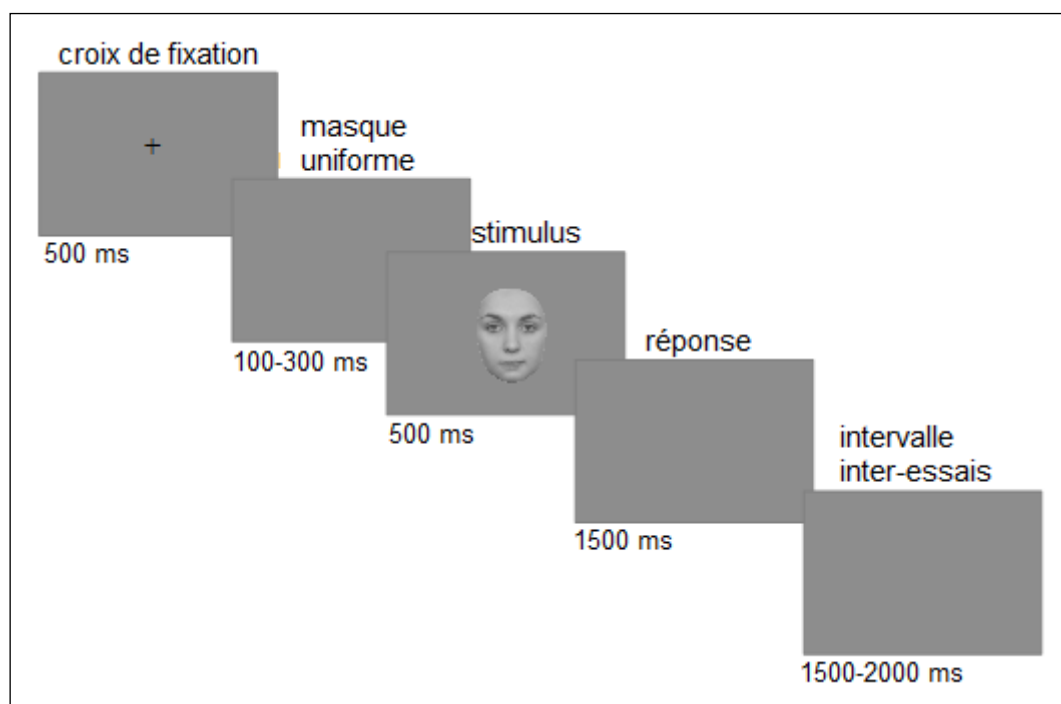


Figure 19. Diagramme de procédure du déroulement d'un essai. Les visages étaient centrés verticalement selon l'emplacement de leurs yeux.

5. Recueil et traitement des données électrophysiologiques

L'électroencéphalographie a été réalisée au moyen d'un casque à 64 électrodes de la marque Micromed, positionnées de manière standard suivant le système international 10/10. Les mouvements oculaires verticaux et horizontaux étaient monitorés au moyen de cupules métalliques fixées respectivement sur les canthii externes de l'œil droit et de l'œil gauche et au dessus et en dessous de l'œil en alignement avec la pupille de l'œil droit. Les clignements d'yeux aussi étaient enregistrés par ces électrodes. L'électrode de terre était fixée sur la vertèbre C7 et toutes les électrodes étaient référencées au lobe de chaque oreille. L'impédance était conservée inférieure à 5 k Ω .

L'acquisition des données fut réalisée selon un échantillonnage de 512 Hz. Les données ont été traitées grâce au logiciel Advanced Source Analysis version 4.7.3.1 ([ASA],

ANT Software, 2016). Le signal brut recueilli était en premier lieu traité par un filtre passe-bas à 0.1 Hz et un filtre passe-haut à 30 Hz. Ensuite, les essais contaminés par des artefacts oculaires ou autres musculaires (activités supérieures à $\pm 80 \mu\text{V}$) ont été marqués puis rejetés. En cas d'artefacts oculaires trop nombreux, nous avons réalisé une correction utilisant une méthode basée sur une analyse en composante principale proposée par le logiciel ASA (ANT Software, 2016).

Pour chaque participant, un moyennage des signaux fut effectué sur 1000 ms avec une ligne de base de 200 ms avant la présentation du stimulus et jusqu'à 800 ms après présentation. Les moyennages étaient réalisés pour chaque modalité de filtrage de fréquences spatiales (NF, BFS, MFS, et HFS). Les activités moyennées individuellement étaient ensuite regroupées pour former un « Grand Moyennage » permettant la visualisation des composantes et de leurs topographies.

Les analyses des données électrophysiologiques se sont centrées sur deux composantes visuelles précoces générées par un visage : la P100 (maximale respectivement pour les groupes contrôle non-fumeur, cannabis, et schizophrénie à 110, 114, et 119 ms) et la N170 (maximale respectivement à 160, 165, et 168 ms). Au moment de l'analyse des données des enregistrements EEG, nous avons utilisé une référence moyennée sur toutes les électrodes. L'amplitude moyenne de ces composantes a été recueillie grâce à un code et au logiciel MATLAB (version R2009a, The Mathworks, 2009) sur trois paires d'électrodes occipito-temporales (O1/O2, PO3/PO4, et PO7/PO8). Ces trois paires ont été choisies car elles évoquaient les complexes P100-N170 les plus visibles avec des amplitudes de ces deux composantes les plus élevées. Les latences des pics des composantes P100 et N170 ont été extraites grâce à un code différent sur MATLAB (version R2009a, The Mathworks, 2009) sur deux paires d'électrodes occipito-temporales (PO3/PO4 et PO7/PO8). Les analyses topographiques nous permettent de visualiser aux différents moments d'intérêt (notamment au niveau de la P100 et de la N170), les zones principales d'activation lors du traitement du stimulus (voir Figure 20).

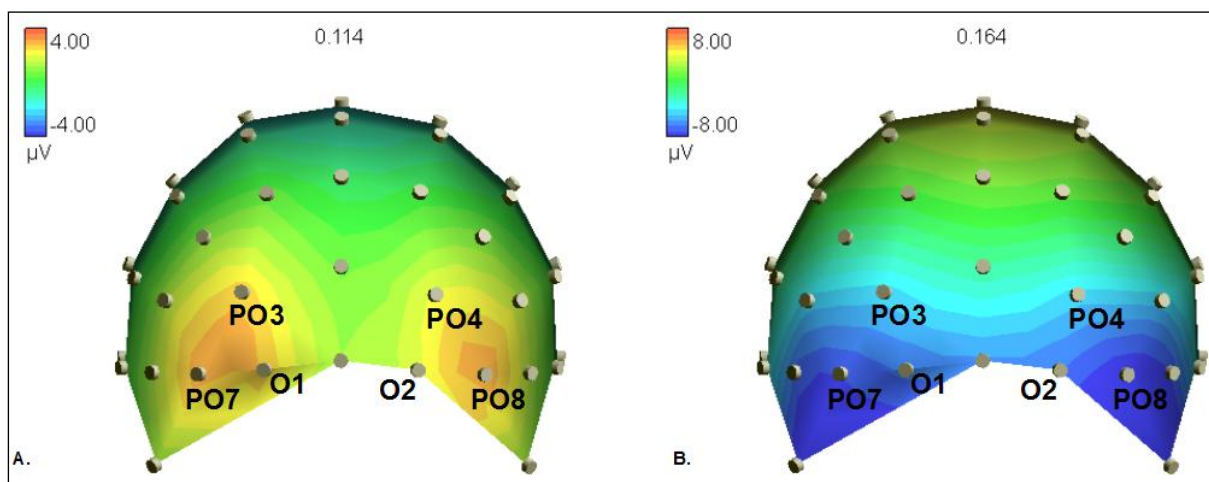


Figure 20. Localisation des électrodes occipito-temporales d'intérêt (O1/O2, PO3/PO4, PO7/PO8 pour les amplitudes, et PO3/PO4, PO7/PO8 pour le latences) sur la représentation topographique des trois groupes moyennés en condition de stimulus non filtré en pic de P100 (A) et en pic de N170 (B).

6. Recueil et traitement des données comportementales

Les variables dépendantes comportementales retenues étaient le temps de réponse pour les réponses correctes, mesuré en millisecondes (ms) et l'exactitude de ces réponses en pourcentage de bonnes réponses, pour chaque modalité de filtrage présentée. Seuls les temps de réponse des items réussis ont été utilisés. Les items sans réponse de la part des participants n'ont pas été pris en compte dans le calcul du taux de réponses correctes.

7. Analyses statistiques des données

Les données comportementales, d'exactitude et de temps de réponse et électrophysiologiques d'amplitude et de latence ont été analysées par analyses de variance ANOVA à mesures répétées à partir du logiciel Statistica (version 7.0). Le plan des différentes ANOVA est précisé dans la méthodologie de chaque étude. Les interactions significatives ainsi que tendancielle sont rapportées et détaillées lorsque leur étude représente un gain explicatif pour nos hypothèses. Pour tenir compte des violations de sphéricité et limiter l'erreur de type I, les effets à deux degrés de liberté ou plus furent ajustés en accord

avec la correction de Greenhouse-Geisser (Kelseman & Rogan, 1980). Les valeurs ϵ ainsi que le p corrigé sont rapportés. Afin de préciser les différences entre les conditions, le test de *Least Square Difference* (LSD) de Fisher a été utilisé de manière post-hoc. Le seuil de significativité alpha retenu est 0,05.

CHAPITRE 3

EXPERIENCE 1 :

TRAITEMENT DES FREQUENCES SPATIALES DANS LES VISAGES CHEZ LES PARTICIPANTS SAINS

Cette étude a fait l'objet d'une communication avec acte de colloque au congrès de l'ECVP 2016 :

Jeantet, C., Laprevote, V., Schwan, R., Lighezzolo-Alnot, J., & Caharel, S. (2015, 23-27 août). Influence of spatial frequencies on early stages of face processing : an event-related potentials study. Poster présenté au 38^{ème} Congrès de l' European Conference on Visual Perception (ECVP), Liverpool, Royaume-Uni.

[Jeantet, C., Laprevote, V., Schwan, R., Lighezzolo-Alnot, J., & Caharel, S. (2015). 38th European Conference on Visual Perception (ECVP), Liverpool. *Perception*, 44(S1), 1-415. DOI : 10.1177/0301006615598674]

Un article de revue de littérature concernant le traitement des gammes des fréquences spatiales dans les visages est en cours de soumission :

Jeantet, C., Caharel, S., Schwan, R., Lighezzolo-Alnot, J., & Laprevote, V. Perception and integration of spatial frequency: A review on face processing (soumission prévue octobre 2016 au journal *Neuropsychologia*)

1. Introduction

Les visages sont des stimuli complexes qui requièrent le traitement de différentes informations afin d'aboutir à un percept complet et utilisable en tâche de discrimination. De par les différentes informations à recueillir, la perception de visages, encore plus que d'autres stimuli, repose sur le traitement des fréquences spatiales (Boutet, Collin, & Faubert, 2003; Collin, et al., 2004; Goffaux et al., 2003 a, b). Cette utilisation des fréquences spatiales est théorisée par R. De Valois et K. De Valois (1974; cités par R. De Valois & K. De Valois, 1990) sous le concept de « vision spatiale » explicitant un traitement des objets visuels à travers la décomposition en gammes de fréquences spatiales.

Ces gammes seraient transférées de la rétine au cortex visuel primaire par deux voies principales, à vitesses de transmission variables. La voie magnocellulaire, conduisant principalement les informations de BFS, serait activée plus rapidement que la voie parvocellulaire, responsable du transfert des informations de HFS (Bullier, 2001; Livingstone & Hubel, 1988; Nowak, Munk, Girard, & Bullier, 1995).

Sur le plan neurophysiologique, une préférence du traitement des BFS sur celui des HFS semble en tout cas s'opérer (Parker et al., 1997; Morrison & Schyns, 2001; Rossion, 2014). Dans le cadre de l'intégration de ces informations basiques de fréquences spatiales, la perception des visages dépendrait d'un traitement de type « *coarse-to-fine* » où les informations globales (« *coarse* ») sont traitées avant les informations plus locales (« *fine* ») servant, quant à elles à préciser et affiner le percept (Sergent, 1986). Ainsi, il est proposé que les informations globales, relevant du traitement holistique seraient transmises par les BFS alors que les informations locales relevant du traitement analytique, trait par trait seraient contenues dans les HFS (Goffaux et al., 2005; Goffaux & Rossion, 2006).

De nombreuses études se sont penchées sur le traitement et l'intégration des gammes de fréquences spatiales contenues dans les visages. Notamment, les études électrophysiologiques en potentiels évoqués ont rapporté principalement deux composantes modulées par la présence des gammes de fréquences spatiales d'un visage : la P100 et la N170 (Rossion & Caharel, 2011). Concernant la P100, un relatif consensus ressort de la littérature. Ainsi, l'amplitude de la P100 évoquée en réponse aux visages de BFS apparaît plus grande comparativement à celle en réponse aux visages NF (Nakashima et al., 2008;

Obayashi et al., 2009) mais aussi aux visages de HFS (Obayashi et al., 2009). Par contre, la latence d'apparition de la P100 dépend pour le moment de manière incertaine des fréquences spatiales. En effet, alors que Nakashima et ses collègues (2008) n'observent pas d'effet des fréquences spatiales sur cette variable, Obayashi et ses collègues (2009) relèvent une latence plus longue en réponse aux stimuli de BFS.

Cependant, concernant la N170, d'apparition plus tardive et faisant référence à un processus intégratif (Rossion & Caharel, 2011) les études se contredisent. Ainsi, deux études rapportent une amplitude plus élevée en réponse aux visages de BFS plutôt que de HFS (Goffaux et al., 2003b; Halit et al., 2006). En revanche, d'autres études indiquent une amplitude plus élevée en réponse aux visages de HFS comparée à celle évoquée par les visages NF (Nakashima et al., 2008; Obayashi et al., 2009) mais aussi à celle des visages de BFS (étude MEG, Hsiao et al., 2005; Obayashi et al., 2009). Comme pour la composante P100, l'effet des fréquences spatiales sur la latence de la N170 est peu consensuel dans la littérature. Ainsi, l'étude en MEG de Hsiao et ses collègues (2005) indique une latence de la M170 plus longue en réponse aux stimuli de BFS comparativement à ceux de HFS et NF. A l'inverse, plusieurs auteurs (Collin et al., 2012; Halit et al., 2006; Obayashi et al., 2009) rapportent une hausse de la latence d'apparition de la N170 au fur et à mesure de la hausse des gammes de fréquences spatiales présentées. Autrement dit, ils observent une latence plus longue en réponse aux plus hautes fréquences spatiales par rapport aux plus basses. Toutefois, la latence est aussi plus courte lors de la présentation de stimuli originaux, NF par rapport à ceux de HFS (Halit et al., 2006; Obayashi et al., 2009). Cette dernière observation peut s'expliquer par la présence des BFS dans les stimuli NF, permettant de les traiter plus rapidement que des stimuli ne contenant que des HFS.

Ces incongruences dans l'étude des fréquences spatiales peuvent notamment s'expliquer par des divergences méthodologiques. En effet, les études précitées diffèrent en fonction de la tâche utilisée (discrimination de l'orientation : Collin et al., 2012; Hsiao et al., 2005; discrimination du genre et reconnaissance : Goffaux et al., 2003b; détection de visages connus : Halit et al., 2006; détection de cible non-visage : Nakashima et al., 2008; Obayashi et al., 2009) mais aussi en fonction des stimuli variant notamment par la disponibilité des fréquences spatiales et par les valeurs limites utilisées lors du filtrage des visages.

En réponse à ces résultats et parfois incongruences, l'objectif de la présente étude vise à apporter de nouvelles données sur le décours temporel de l'intégration des fréquences spatiales dans le traitement visuel des visages. L'utilisation de visages contenant des gammes suffisamment éloignées et distinctes de fréquences spatiales semble indiquée. Ainsi, nous proposons une redéfinition des gammes de fréquences spatiales, espérant ainsi mieux distinguer les gammes extrêmes entre elles. Un contenu « bien défini » sous-entend d'en exclure la gamme des MFS, qui semble suffisante pour évoquer une réponse similaire à celle des visages non filtrés (Collin et al., 2012; Hsiao et al., 2005) et donc capable de fausser l'estimation de l'impact de gammes mal définies. Pour ce faire, une condition de gamme intermédiaire, les MFS sera présentée, en plus des habituels stimuli NF, de BFS, et de HFS. Soulignant l'intérêt de prendre en compte cette gamme intermédiaire, plusieurs études rapportent des performances comportementales aussi bonnes sur visages NF que sur visages de MFS (Costen et al., 1996; Fiorentini et al., 1983; Parker & Costen, 1999).

A travers cette étude, nous proposons donc d'évaluer l'impact du contenu en fréquences spatiales sur le traitement du visage, apprécié par le biais de variables électrophysiologiques en potentiels évoqués. Au regard de la littérature appuyant l'hypothèse d'un mode de traitement « *coarse-to-fine* » des visages, nous suggérons un traitement visuel précoce des BFS au niveau de la composante P100 qui se distinguerait de celui des HFS, qui serait lui plus tardif et prendrait place principalement au niveau de la composante N170.

Nous suggérons que la composante P100 sera plus sensible aux BFS par rapport aux HFS. A l'inverse, la composante N170 serait plus sensible aux HFS par rapport aux BFS. Quant aux MFS, elles devraient permettre un traitement aussi efficace et comparable au niveau électrophysiologique que celui réalisé sur les stimuli originaux NF. Afin de tester ces hypothèses, notre étude propose la réalisation d'une tâche de discrimination du genre et l'utilisation de visages comprenant le spectre complet soit non filtré (NF), ne contenant que des moyennes fréquences spatiales (MFS, 8-16 c/img), des basses fréquences spatiales (BFS, < 8 c/img), ou des hautes fréquences spatiales (HFS > 32 c/img), avec un recueil du signal électrophysiologique évoqué par ces stimuli.

2. Méthode

2.1 Participants

Sur les 27 participants inclus dans ce groupe dit « contrôle non-fumeur », seules les données comportementales et électrophysiologiques de 26 (8 femmes; 25 droitiers; $M_{\text{âge}} = 25,27$ ans, $ES = 0,85$ ans) ont été utilisées pour les statistiques. En effet, après analyse des données électrophysiologiques et extraction des potentiels évoqués, les données d'un participant ont été rejetées, présentant un complexe de potentiels évoqués atypique. Ils avaient une acuité visuelle normale ou corrigée à la normale. Le niveau d'étude moyen de cet échantillon était de 14,92 ($ES = 0,33$ ans) années d'éducation après le CP.

2.2 Analyses statistiques appliquées

Voir II Aspects méthodologiques généraux.

Les analyses statistiques des données comportementales (exactitude et temps de réponse) consistaient en une analyse de variance ANOVA à mesures répétées de facteur 4 x fréquences spatiales [NF, BFS, MFS, HFS].

Les données électrophysiologiques d'amplitudes des composantes P100 et N170 étaient analysées selon ANOVA à mesures répétées de facteurs 4 x 2 x 3 (Fréquences spatiales [NF, BFS, MFS, HFS] x Hémisphère [gauche, droit] x Electrodes [O1/O2, PO3/PO4, PO7/PO8]). Les latences de ces mêmes composantes P100 et N170 étaient étudiées grâce à une analyse de variance ANOVA à mesures répétées de facteurs 4 x 2 x 2 (Fréquences spatiales [NF, BFS, MFS, HFS] x Hémisphère [gauche, droit] x Electrodes [PO3/PO4, PO7/PO8]). Les variations entre conditions étaient caractérisées, lorsque nécessaire par un test post-hoc de *Least Significant Difference* (LSD) de Fisher.

3. Résultats

3.1 Données comportementales

Exactitude des réponses.

Les participants présentaient des pourcentages moyens de bonnes réponses pour les visages NF de 94,55 % ($ES = 0,72$), pour les MFS de 94,05 % ($ES = 0,85$), pour les BFS de 88,54 % ($ES = 1,75$), et pour les HFS de 86,03 % ($ES = 1,77$).

L'analyse de variance ANOVA réalisée sur le pourcentage de bonnes réponses montrait un effet du facteur fréquences spatiales significatif, $F(3, 75) = 13,83$; $\epsilon = 0,57$, $p < .001$ (voir Figure 21 A.). Ainsi, les participants présentaient de meilleures performances pour les stimuli NF et de MFS par rapport à ceux de BFS et de HFS (tous les $p < .001$). De plus, les visages NF et de MFS présentaient des pourcentages de bonnes réponses ne différant pas significativement ($p = 0,752$), comme les visages de BFS et de HFS entre eux ($p = 0,119$).

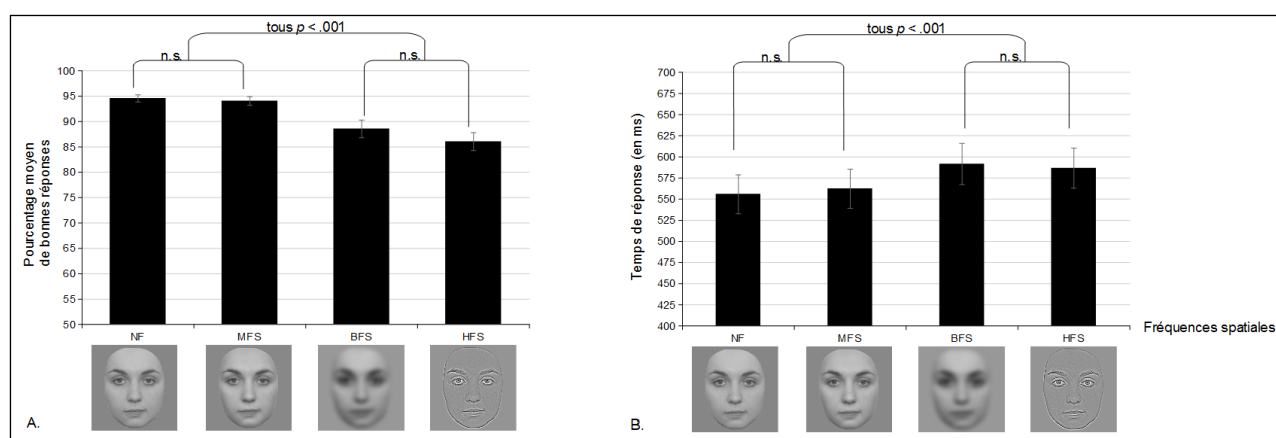


Figure 21. A : Pourcentages de bonnes réponses et B : Temps de réponse moyens (en ms) à la tâche de discrimination de genre en fonction des gammes de fréquences spatiales présentes dans les visages. Les barres d'erreurs présentent les erreurs standards à la moyenne. On observe de meilleures performances comportementales pour les stimuli NF et de MFS par rapport à ceux de BFS et de HFS.

Temps de réponse.

Les temps moyens de réponse mis par les participants à la tâche de discrimination de genre étaient, pour les visages NF de 555,78 ms ($ES = 22,94$ ms), pour les visages de MFS de

562,30 ms ($ES = 23,12$ ms), de BFS de 591,55 ms ($ES = 24,34$ ms), et de HFS de 586,64 ms ($ES = 23,71$ ms). Les résultats statistiques sur cette variable suivent le même pattern que ceux obtenus pour l'exactitude des réponses. Ainsi, l'analyse statistique ANOVA réalisée sur les temps de réponse a mis en évidence un effet du facteur fréquences spatiales, $F(3, 75) = 31,63$; $\epsilon = 0.81$, $p < .001$ (voir Figure 21 B.). Cet effet s'explique par le fait que les visages NF et de MFS présentaient des temps de réponse significativement plus courts que les visages de BFS et de HFS (tous les $p < .001$). En revanche, les différences de temps de réponse entre les visages NF et de MFS ainsi qu'entre BFS et HFS n'étaient pas significatives (respectivement, $p = 0,146$ et $p = 0,273$).

3.2 Données électrophysiologiques

3.2.1 P100

Amplitude.

Les amplitudes de la P100, moyennées sur les trois paires d'électrodes (O1/O2, PO3/PO4, et PO7/PO8), en réponses aux différentes conditions de filtrage en fréquences spatiales des visages étaient, pour les visages NF de $2,95 \mu\text{V}$ ($ES = 0,51 \mu\text{V}$), pour les MFS de $3,28 \mu\text{V}$ ($ES = 0,55 \mu\text{V}$), pour les BFS de $4,35 \mu\text{V}$ ($ES = 0,56 \mu\text{V}$), et pour les HFS de $1,17 \mu\text{V}$ ($ES = 0,66 \mu\text{V}$). Ces modulations en fonction des différents niveaux de filtrage des visages s'observent sur les représentations ci-dessous (Figure 22 et Figure 23 pour les signaux).

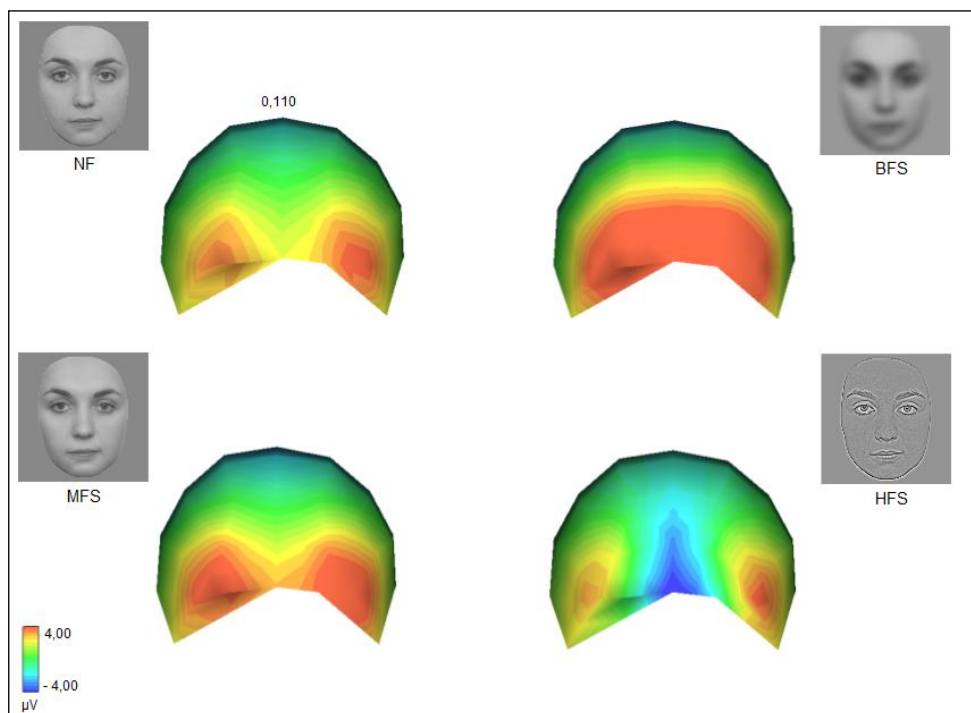


Figure 22. Représentations topographiques de l'activité cérébrale sur l'ensemble du scalp, obtenue à partir du grand moyennage des signaux des 26 participants dans la fenêtre temporelle de la composante P100 (à 110 ms). A gauche de haut en bas : NF et MFS. A droite de haut en bas : BFS et HFS. On note dans les régions occipito-temporales, une réponse positive très importante pour les stimuli de BFS, une réponse qui ne semble pas différer entre les stimuli NF et de MFS et une faible positivité en réponse aux HFS.

L'analyse ANOVA réalisée à partir des amplitudes moyennes de la P100 montrait un effet principal du facteur fréquences spatiales, $F(3, 75) = 29,56$, $\epsilon = 0,52$, $p < .001$ (voir Figure 22 pour les topographies et Figure 23 pour les signaux). Cet effet s'expliquait par une plus grande amplitude en réponse aux stimuli de BFS par rapport à ceux des trois autres modalités NF, MFS, et HFS (respectivement $p < .001$, $p = 0,003$, et $p < .001$). Les HFS évoquaient la plus faible amplitude, et ce par rapport aux trois autres modalités (tous les $p < .001$). En revanche, on n'observait pas de différence significative entre les amplitudes évoquées par les stimuli NF et ceux de MFS ($p = 0,338$).

Cette analyse montrait aussi un effet du facteur électrodes, $F(6, 150) = 16,17$, $\epsilon = 0,41$, $p < .001$, une interaction Fréquences spatiales x Electrodes significative, $F(6, 150) = 11,89$, $\epsilon = 0,92$, $p < .001$, et deux interactions à tendance significative : Hémisphère x Electrodes, $F(6, 150) = 2,53$, $\epsilon = 0,55$, $p = 0,058$ et Fréquences spatiales x Hémisphère x Electrodes, $F(18, 450) = 2,04$, $\epsilon = 0,25$, $p = 0,085$.

Latence.

Les latences d'apparition du pic de la P100, moyennées sur les deux paires d'électrodes (PO3/PO4 et PO7/PO8), en réponses aux stimuli NF étaient de 102,45 ms ($ES = 2,08$ ms), aux stimuli de MFS de 106,70 ms ($ES = 2,11$ ms), aux stimuli de BFS de 107,97 ms ($ES = 1,99$ ms), et aux stimuli de HFS de 104,12 ms ($ES = 1,82$ ms) (voir Figure 23).

L'analyse ANOVA réalisée sur cette variable montrait un effet significatif du facteur fréquences spatiales, ($F(3, 75) = 8,65$, $\epsilon = 0,71$, $p < .001$). Il s'expliquait par une latence plus courte en réponse aux visages NF par rapport à ceux de BFS et de MFS (tous les $p < .001$). Egaleme nt, les latences en réponse aux stimuli de HFS étaient plus courtes que celles pour les stimuli de BFS et de MFS (respectivement $p = 0,002$ et $p = 0,035$). En revanche, les différences entre les stimuli NF et de HFS ($p = 0,168$) ainsi qu'entre les stimuli de BFS et de MFS ($p = 0,290$) ne se sont pas révélées significatives (voir Figure 23).

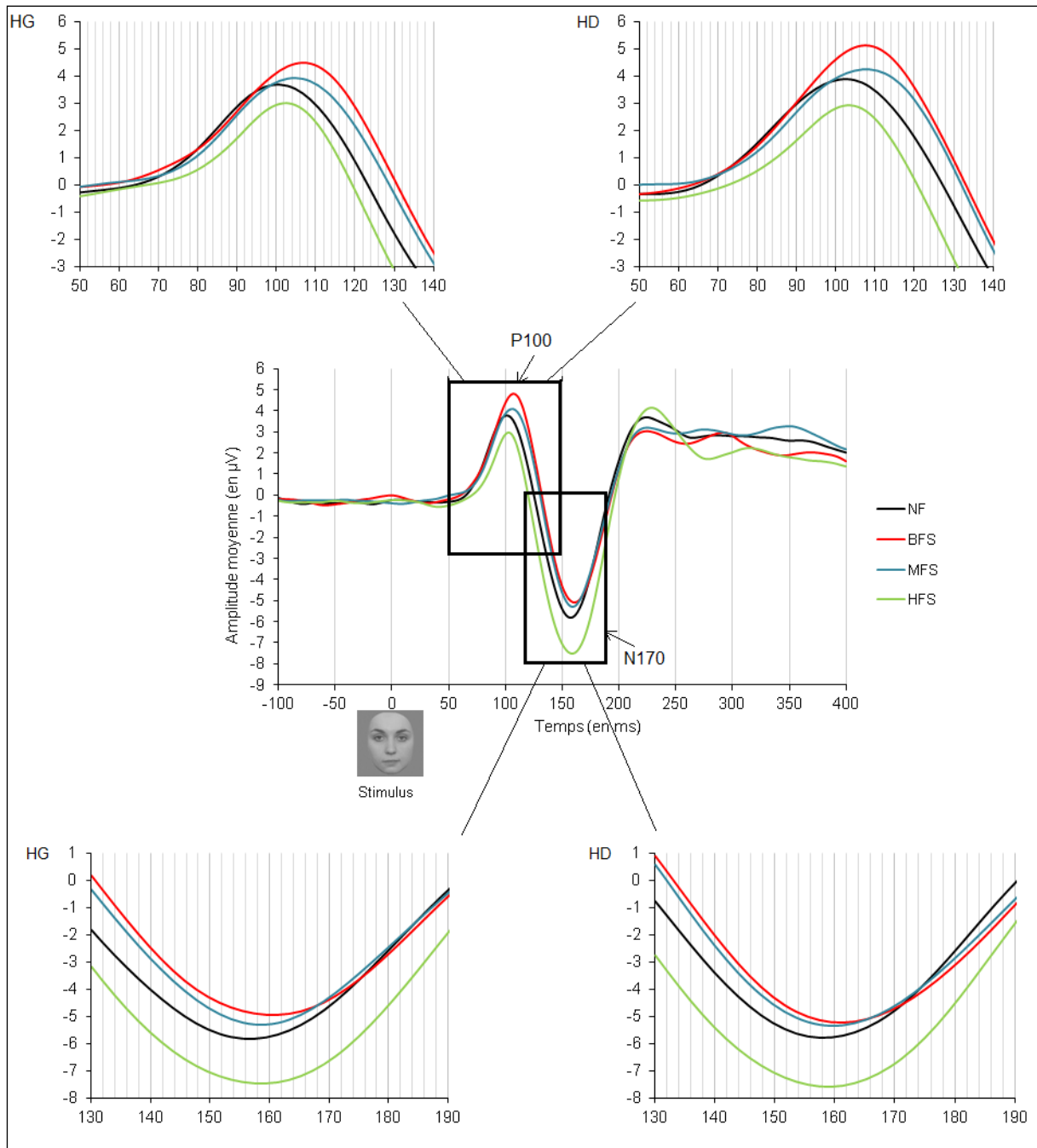


Figure 23. Représentation graphique du signal électrophysiologique obtenu à partir du moyennage des 2 paires d'électrodes occipito-temporales (PO3/PO4 et PO7/PO8) en réponse aux visages non filtrés (NF) et filtrés en basses, moyennes, et hautes fréquences spatiales (BFS, MFS, et HFS). Haut : zoom sur la composante P100 en hémisphère gauche (HG) et en hémisphère droit (HD). On observe une latence plus courte pour les stimuli NF et de HFS. Les latences des stimuli NF et de HFS puis de BFS et de MFS ne diffèrent pas significativement. Bas : zoom sur la composante N170 en hémisphère gauche (HG) et en hémisphère droit (HD). On perçoit une latence plus longue pour les stimuli de BFS par rapport aux autres conditions. Les latences ne semblent pas différer entre les stimuli NF, de MFS, et de HFS ni entre ceux de HFS et de BFS.

3.2.2 N170

Amplitude.

Les amplitudes moyennes de la N170 en réponse aux différentes conditions de filtrage en fréquences spatiales des visages étaient, pour les visages NF de $-5,25 \mu\text{V}$ ($ES = 0,80 \mu\text{V}$), pour les BFS de $-4,17 \mu\text{V}$ ($ES = 0,72 \mu\text{V}$), pour les MFS de $-4,63 \mu\text{V}$ ($ES = 0,74 \mu\text{V}$), et pour les HFS de $-7,76 \mu\text{V}$ ($ES = 1,00 \mu\text{V}$). Ces modulations en fonction des différents niveaux de filtrage des visages s'observent sur les représentations topographiques ci-dessous (voir Figure 24 pour les topographies et Figure 23 pour les signaux).

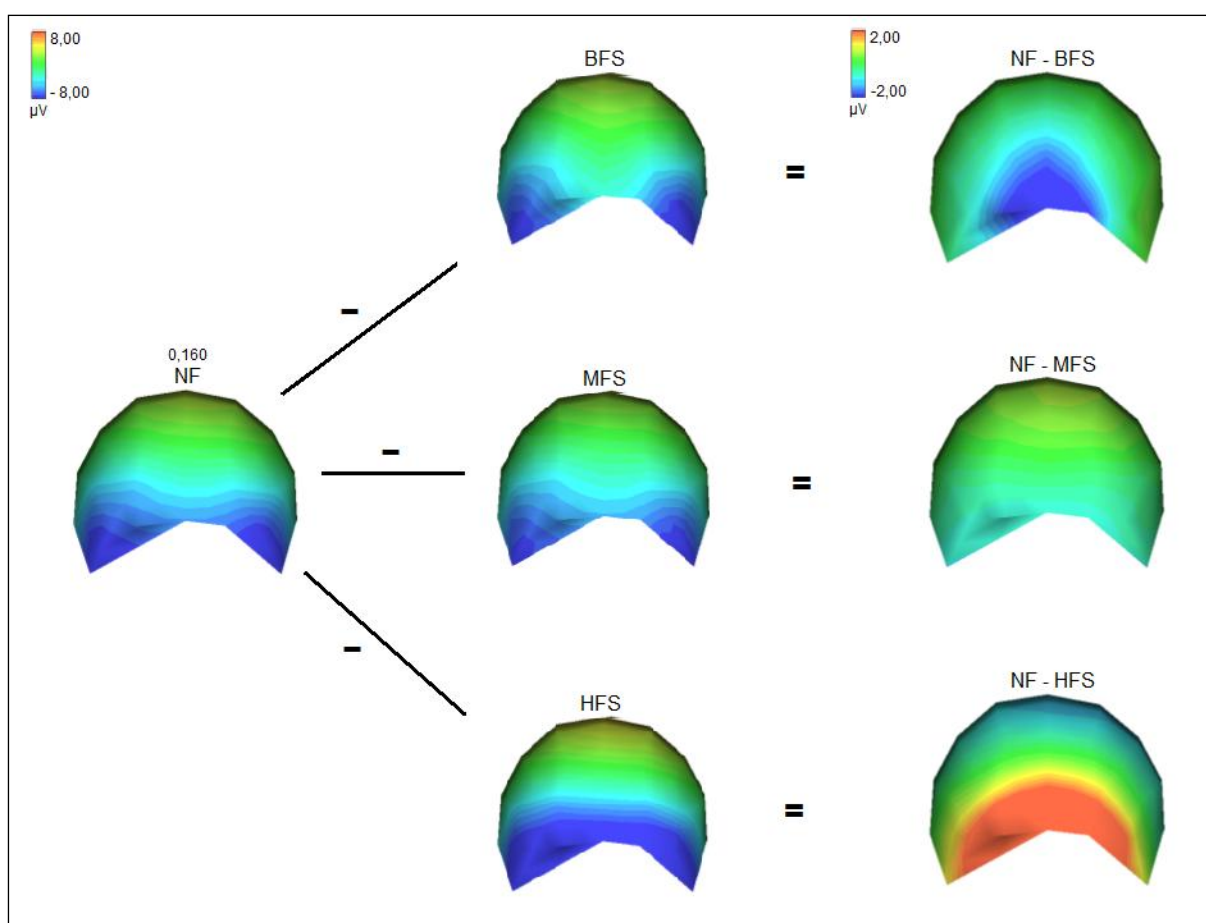


Figure 24. Représentations topographiques de l'activité cérébrale sur l'ensemble du scalp obtenues à partir du grand moyennage des signaux des 26 participants dans la fenêtre temporelle de la composante N170 (à 160 ms) en réponse aux différentes conditions de fréquences spatiales. A gauche : en réponse aux stimuli NF, au milieu de haut en bas : stimuli de BFS, MFS, et HFS. Colonne de droite : topographies soustractives avec de haut en bas : NF - BFS, NF - MFS, NF - HFS. Des les régions occipito-temporales, on observe une différence négative entre la réponse aux stimuli NF et de BFS sur ligne médiane et faible sur les électrodes d'intérêt, une différence qui semble très faible entre NF et MFS, et une différence positive entre NF et HFS, indiquant une forte amplitude négative en HFS.

L'analyse ANOVA réalisée sur les trois paires (O1/O2, PO3/PO4, PO7/PO8) a révélé l'existence d'un effet principal de fréquences spatiales, $F(3, 75) = 32,26$, $\epsilon = 0,47$, $p < .001$. Cet effet s'explique par une plus grande amplitude de la N170 en réponse aux stimuli de HFS par rapport aux trois autres conditions NF, BFS, et MFS (tous les $p < .001$). De plus, l'amplitude en réponse aux visages de BFS était plus faible que celle des visages NF ($p = 0,009$). Les différences entre visages NF et MFS ainsi qu'entre MFS et BFS n'étaient pas significatives (respectivement, $p = 0,123$ et $p = 0,260$) (voir figure XYL).

L'analyse révélait aussi un effet du facteur électrodes, $F(2, 50) = 29,61$, $\epsilon = 0,89$, $p < .001$; une interaction Fréquences spatiales x Electrodes, $F(6, 150) = 34,90$, $\epsilon = 0,33$, $p < .001$; et une interaction à tendance significative Hémisphère x Electrodes, $F(2, 50) = 3,19$, $\epsilon = 0,91$, $p = 0,055$.

Latence. Les latences d'apparition du pic de la N170 en réponse aux différentes conditions de filtrage en fréquences spatiales des visages et moyennées sur les deux paires O1/O2 et PO3/PO4 étaient, pour les visages NF de 157,85 ms ($ES = 2,35$ ms), pour les BFS de 161,84 ms ($ES = 2,48$ ms), pour les MFS de 158,79 ms ($ES = 2,22$ ms), et pour les HFS de 159,81 ms ($ES = 2,74$ ms) (voir Figure 23). L'analyse ANOVA réalisée sur les deux paires (PO3/PO4 et PO7/PO8) a mis en évidence un effet significatif du facteur fréquences spatiales sur la latence de la N170, $F(3, 75) = 3,97$, $\epsilon = 0,58$, $p = 0,031$ (voir Figure 23) et ceci plus spécifiquement sur la paire d'électrodes PO7/PO8, $F(3, 75) = 9,30$, $\epsilon = 0,69$, $p = 0,0003$ (effet non significatif sur la paire PO3/PO4, $p = 0,104$), comme le souligne l'interaction Fréquences spatiales x Electrodes, $F(3, 75) = 5,95$, $\epsilon = 0,43$, $p = 0,014$). L'effet du facteur fréquences spatiales sur cette paire s'explique par une latence significativement plus longue pour les stimuli de BFS que pour les stimuli NF ($p = 0,002$) et de MFS ($p = 0,014$). Les différences entre les visages NF et les visages en MFS et en HFS ainsi qu'entre les visages en HFS et les visages en BFS et en MFS n'étaient pas significatives (respectivement, $p = 0,441$, $p = 0,112$, $p = 0,098$, et $p = 0,406$).

4. Discussion

En résumé, il ressort de cette étude que le traitement le plus précoce, associé à la composante P100, serait plus sensible aux informations de BFS alors que le traitement plus tardif, associé à la N170, le serait aux HFS. Ces deux gammes de fréquences spatiales feraient respectivement référence, selon certains auteurs, au traitement de l'information globale de la configuration pour les BFS et au traitement de l'information locale et analytique pour les HFS (Goffaux et al., 2005; Goffaux & Rossion, 2006).

Dans notre étude, la composante P100 présente une amplitude plus grande en réponse aux visages de BFS que de toutes autres conditions. Ces données abondent dans le sens des hypothèses posées. Cette sensibilité précoce aux stimuli de BFS pourrait s'expliquer par la nécessité qu'aurait le système visuel à extraire en premier lieu les informations globales des stimuli visuels, renseignant sur leur configuration. En effet, l'information de BFS permettrait un traitement global des caractéristiques du visage, donnant lieu à une première représentation de sa configuration (Goffaux et al., 2010). Etant donné que la composante P100 ne serait pas spécifique aux visages (Rossion & Jacques, 2008) et refléterait un traitement des caractéristiques physiques de bas niveau (Rossion & Caharel, 2011), puisqu'elle souligne la discrimination de traitement entre la gamme des BFS des autres gammes et des stimuli NF, nos résultats suggèrent que cette information globale extraite pendant la fenêtre temporelle de la composante P100 pourrait servir de premier squelette permettant ensuite l'intégration des autres fréquences spatiales en un percept plus élaboré et détaillé. Les résultats observés dans cette expérience corroborent ceux d'études précédentes (Nakashima et al., 2008; Obayashi et al., 2009). Par ailleurs, l'évocation ici d'amplitudes de la P100 ne différant pas entre les stimuli NF et de MFS, à l'instar des études sur la N170 (Collin et al., 2012; Hsiao et al., 2005) semble indiquer que le traitement des MFS serait similaire à celui réalisé sur les stimuli de spectre complet. Cela souligne l'efficacité et la suffisance de la gamme intermédiaire dans le traitement de visages. La composante P100 révèle ici un traitement des caractéristiques de bas niveaux, puisqu'elle souligne la discrimination de traitement entre la gamme des BFS des autres gammes et des stimuli NF.

Plus tardivement sur la composante N170, un pattern de modulation opposé a été observé en fonction des fréquences spatiales avec une amplitude plus grande en réponse aux stimuli de HFS par rapport à toutes autres conditions. La composante évoquée N170, spécifique au traitement des visages (Bentin et al., 1996; Eimer, 2000b), serait attribuée plus particulièrement à l'étape perceptive d'intégration des informations (Bentin & Deouell, 2000; Eimer, 2011) pour former un percept complet du visage. La sensibilité particulière aux HFS lors de cette étape pourrait indiquer la mise en œuvre d'un traitement de l'information locale, plus fine, des visages. Ces informations permettraient ainsi de compléter et préciser le squelette configural ou ébauche construit plus tôt grâce aux informations de BFS au stade de la P100 (Goffaux & Rossion, 2006). Ce percept serait alors suffisamment élaboré pour permettre l'activation des étapes ultérieures de traitement des visages.

Tandis que nos observations reproduisent les résultats de plusieurs études (Hsiao et al., 2005; Nakashima et al., 2008; Obayashi et al., 2009), elles diffèrent néanmoins de celles d'autres études ayant utilisé une méthodologie différente (Goffaux et al., 2003b; Halit et al., 2006). En effet, contrairement à la présente étude et aux trois premières citées (Hsiao et al., 2005; Nakashima et al., 2008; Obayashi et al., 2009) dans lesquelles les visages étaient présentés sur un fond gris ou noir uniforme, Goffaux et ses collègues (2003b) ainsi que Halit et ses collègues (2006), ont choisi d'ajouter les gammes complémentaires à celles qui étaient supprimées des visages (par superposition d'un masque de bruit de fréquences spatiales, Goffaux et al., 2003b; ou par arrière plan de bruit, Halit et al., 2006) dans le but de maintenir un spectre de fréquences spatiales complet. Toutefois, une autre étude (Flevaris et al., 2008) ayant utilisé un fond complémentaire, n'a pas observé d'effet des fréquences spatiales sur l'amplitude de la N170. Ainsi, il semble possible que le traitement des fréquences spatiales contenues dans les visages eux-mêmes ait été altéré par l'information complémentaire ajoutée.

De plus, les valeurs limites utilisées définissant les conditions de filtrage passe-haut étaient aussi différentes dans ces deux études (Goffaux et al., 2003b; Halit et al., 2006) par rapport à la notre. La valeur limite pour les stimuli de HFS était alors de 16 c/img (Goffaux et al., 2003b) et 24 c/img (Halit et al., 2006) contre 32 c/img pour nos stimuli. Ainsi, leurs valeurs limites relativement basses (16 c/img et 24 c/img) et proches de la gamme intermédiaire des MFS ont pu empêcher la mise en évidence d'un traitement particulier de cette condition HFS au niveau de la N170 dans ces études.

Comme sur la composante P100, la N170 présente également des amplitudes qui ne diffèrent pas significativement entre les conditions NF et de MFS, ce qui valide à nouveau nos hypothèses. Ce résultat peut s'expliquer par un traitement suffisamment efficace de la gamme de MFS, à tel point qu'il serait équivalent à celui réalisé sur un stimulus NF. Seulement deux études à notre connaissance ont évalué la gamme intermédiaire des MFS sur la composante N170. Au même titre que notre étude, celle en MEG réalisée par Hsiao et ses collègues (2005) a montré des amplitudes de la M170 pour les stimuli NF, de MFS (5-15 c/img) et de HFS (> 15 c/img) ne différant pas et qui était aussi supérieure à celle évoquée par les stimuli de BFS. En revanche, l'étude de Collin et ses collègues (2012) montrait quant à elle une amplitude supérieure en réponse aux stimuli de MFS et NF par rapport à ceux des valeurs extrêmes de HFS et de BFS. A nouveau, la différence entre nos résultats et ceux de cette dernière étude peut s'expliquer par le fait que la valeur limite des HFS de cette étude (Hsiao et al., 2005) englobe déjà la gamme des MFS, expliquant qu'aucune différence ne soit apparue entre les stimuli de MFS et de HFS alors qu'elle était présente dans notre étude.

En conséquence, nos observations sur les amplitudes semblent indiquer que, avec un contenu en fréquences spatiales bien défini, la N170 semble plus sensible aux HFS par rapport aux BFS et aux visages NF.

Concernant les latences de la P100, nos analyses montrent un retard de son pic d'apparition en réponse aux stimuli de BFS et de MFS comparativement à ceux NF et de HFS. Ce résultat ne semble pas correspondre ni à l'hypothèse de précocité du traitement des informations de BFS sur les HFS dans les visages (Goffaux et al., 2010) ni à la similarité de traitement entre les visages NF et ceux de MFS (Collin et al., 2012; Hsiao et al., 2005). Même si le sens des effets observés est difficilement explicable ici, ils corroborent néanmoins ceux d'Obayashi et ses collègues (2009). Comme mentionné dans l'introduction, l'absence de pattern remarquable et consensuel de l'effet des fréquences spatiales sur la latence de la P100 (Nakashima et al., 2008; Obayashi et al., 2009) à travers les études peut en particulier s'expliquer par des différences méthodologiques importantes notamment concernant les gammes de fréquences spatiales utilisées.

En ce qui concerne la latence d'apparition du pic de la N170, nos données indiquent une N170 évoquée plus tardivement en réponse aux stimuli de BFS par rapport aux NF et de MFS. On note une latence ne différant pas significativement entre les stimuli NF et de MFS mais aussi entre HFS et MFS et entre HFS et BFS. Comme pour la P100, ces résultats ne suivent pas la prédiction d'un traitement précoce des informations de BFS et seulement partiellement la similitude de traitement entre NF et MFS car ici, la latence de MFS ne diffère pas de celle de HFS. L'observation d'une latence plus longue pour les stimuli de BFS pourrait être due à la composante N170 soulignant le traitement préférentiel des HFS. Toutefois, la latence évoquée par les stimuli de BFS et de HFS ne différant pas, cette explication n'est plus valable. Malgré cela, nos données sur la N170 correspondent partiellement à celle d'une étude (Hsiao et al., 2005) et vont à l'encontre de trois autres (Collin et al., 2012; Halit et al., 2006; Obayashi et al., 2009) qui observaient une latence plus longue pour les gammes de fréquences spatiales les plus élevées. Cette difficulté d'interprétation, rencontrée au niveau de la P100 comme de la N170 peut être toutefois expliquée par les incongruences observées avec d'autres études.

L'échantillonnage lors de l'enregistrement peut notamment être en cause. Lorsque l'on traite des données de latence, l'échantillonnage utilisé (en Hz) est important. Si un échantillonnage est trop rare (avec par exemple une prise d'information toutes les 4 ms, comme avec un échantillonnage de 250 Hz), les statistiques réalisées pourraient détecter une différence de 2 ms entre deux conditions alors même que, techniquement cette différence n'était pas enregistrable. Les études sont malheureusement très disparates sur cette valeur avec une étude MEG avec échantillonnage de 600 Hz (Hsiao et al., 2005), une autre à 500 Hz (Collin et al., 2012), une à 250 Hz (Halit et al., 2006) et enfin une autre à 1333 Hz (Obayashi et al., 2009). Notre étude était réalisée en 512 Hz correspondant à une prise d'information environ toutes les 2 ms. Elle est comparable avec celle de Hsiao et ses collègues (2005) dont les résultats correspondent en partie au niveau de la N170 et celle de Collin et ses collègues (2012) qui a observé une hausse de la latence de la N170 accompagnant la hausse des gammes de fréquences spatiales. Ces auteurs utilisaient un fond uniforme similaire au notre mais une technique différente de filtrage ainsi qu'une tâche de discrimination de l'orientation, de plus bas niveau que la notre qui peut expliquer en partie les observations différentes que nous avons faites.

Les étapes précoces de traitement dont rendent compte la P100 et la N170 permettent l'élaboration d'une représentation faciale qui, au cours des étapes finales sont à la base de la prise de décision et de la réponse du participant. Nos données comportementales mettant en évidence une supériorité des MFS et des stimuli NF sur les gammes extrêmes correspondent aux données de la littérature (Costen et al., 1996; Fiorentini et al., 1983; Parker & Costen, 1999) et apportent de nouvelles données sur la gamme des fréquences spatiales intermédiaires que nous avons située entre 8 et 16 c/img. En effet, dans notre étude, la seule disponibilité de cette gamme permet des performances identiques aux visages de spectre entier NF. De plus, les performances de discrimination sont toutes au dessus du seuil de hasard de 50 % mais ne présentent pas de performances plafond avec 100 % de bonnes réponses, qui indiqueraient une tâche trop facile.

Pour conclure, les résultats de cette première étude obtenus sur les amplitudes des composantes P100 et N170 confirment bien l'importance relative dans le temps que peuvent avoir les différentes gammes de fréquences spatiales lors du traitement visuel d'un visage. On retiendra ainsi une sensibilité plus précoce au traitement des informations de BFS à environ 100 ms, suivie du traitement préférentiel des informations de HFS autour de 160 ms. Ce déroulement temporel observé vient agrémente les données allant dans le sens d'un traitement « *coarse-to-fine* » des visages puisque les informations de BFS et les HFS ont respectivement été associées à aux informations globales et locales (Goffaux et al., 2005; Goffaux & Rossion, 2006). De plus, il apparaît à travers nos données que les informations apportées par les MFS semblent cruciales dans le traitement visuel des visages.

CHAPITRE 4

EXPERIENCE 2 :

EFFET DE L'USAGE REGULIER DE CANNABIS SUR LE TRAITEMENT DES FREQUENCES SPATIALES DANS LES VISAGES

Cette étude a fait l'objet de deux communications affichées :

Jeantet, C., Caharel, S., Lighezzolo-Alnot, J., Schwan, R., & Laprèvote, V. (2015, 21-23 janvier). Traitement visuel précoce de visages: Evaluation par potentiels évoqués de l'impact de la consommation régulière de cannabis. Poster présenté au Congrès de l'Encéphale, Paris, France.

Jeantet, C., Caharel, S., Lighezzolo-Alnot, J., Schwan, R., & Laprèvote, V. (2014, 4-6 avril). Early visual processing of face: an ERP investigation of the impact of regular cannabis consumption. Poster présenté à l' International Psychological Applications Conference and Trends (InPACT), Porto, Portugal.

1. Introduction

Si on connaît bien l'impact de l'usage de cannabis sur des fonctions cognitives très intégrées, telles que la mémoire, l'attention ou les fonctions exécutives (Hart et al., 2010; Ramaekers et al., 2006), son impact sur la fonction visuelle reste moins connu. Or connaître son effet sur une fonction aussi sollicitée au quotidien est crucial : pour ne donner qu'un exemple, la fonction visuelle est une fonction indispensable lors de la conduite automobile, alors même que l'usage de cannabis est responsable d'un risque augmenté d'accidents de la route (Raes & Verstraete, 2006; Ramaekers et al., 2004).

Dans un autre domaine, la perception des visages est un processus hautement sollicité dans notre vie quotidienne. Or le traitement de visages semble altéré chez les usagers réguliers de cannabis. Cette altération se manifesterait par des difficultés dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles (Hindocha et al., 2014) qui nécessiterait une intensité émotionnelle plus élevée pour être reconnues (Platt et al., 2010). Les études électrophysiologiques en potentiels évoqués mettant en avant des modulations différentielles de la composante P300 (Troup et al., 2016) et en IRMf mettant en avant des activations moindres de l'amygdale (Spechler et al., 2015) chez les usagers de cannabis lors du traitement de visages émotionnels soutiennent également cette idée.

L'action immédiate du Δ^9 -THC semble aussi altérer le traitement de visages émotionnels à travers l'examen de mesures comportementales (Ballard et al., 2013; Bossong et al., 2013; Hindocha et al., 2015) et d'IRMf avec des altérations de l'activation de l'amygdale, du gyrus orbito-frontal, de l'hippocampe, du cortex préfrontal et de certaines régions du cortex occipital (Bossong et al., 2013).

Enfin, le traitement de visages non-émotionnels semble aussi altéré chez les usagers réguliers avec un taux de reconnaissance de visages appris moindre par rapport aux participants non-usagers (Nestor et al., 2008).

Les études comparatives entre visage et objets non-visages sur participants sains suggèrent que le traitement des visages serait, plus que d'autres objets (Biederman &

Kalocsai, 1997; Collin, et al., 2004; McGugin & Gauthier, 2010), étant donné leur complexité et la particularité des traitements engagés (Boutet, et al., 2003; Goffaux et al., 2003 a, b), sous-tendu par le traitement des gammes de fréquences spatiales qu'ils contiennent. Un trouble du traitement d'une gamme particulière permettrait d'apporter des indices explicatifs aux troubles du traitement des visages déjà observés.

On sait désormais que le système endocannabinoïde est impliqué dans diverses étapes du traitement visuel chez l'animal comme chez l'humain (pour une revue, voir Schwitzer et al., 2015). Parallèlement, certaines études ont montré que l'usage de cannabis, autrement dit d'exocannabinoïdes, peut altérer son fonctionnement (pour une revue, voir Schwitzer et al., 2015). Par exemple, deux composantes en potentiels évoqués, la SFD-80 et la P300, rendant compte respectivement du traitement de bas niveau d'entrée du signal visuel et d'un traitement plus élaboré, montrent des amplitudes diminuées après l'administration de Δ^9 -THC (Böcker et al., 2010). Un autre type de traitement altéré après la prise de Δ^9 -THC serait le traitement du mouvement, qui est transmis en majeure partie, comme les BFS, par la voie magnocellulaire (Mikulskaya & Martin, 2015). Ces informations sont importantes, car comme nous l'avons vu, le cannabis, par son action glutamatergique (Colizzi et al., 2016), pourrait avoir un impact sur le système magnocellulaire (Javitt, 2009)

Etant donné que le traitement des visages semble altéré par l'usage de cannabis (Hindocha et al., 2014; Platt et al., 2010; Spechler et al., 2015; Troup et al., 2016), l'objectif de cette seconde étude est d'étudier l'impact de l'usage de cannabis sur le traitement visuel précoce lors de la perception de visages. Les stimuli, la procédure et la tâche demandée étaient identiques à ceux utilisés dans la première étude afin de permettre la comparaison entre les participants non-fumeurs, contrôles et les usagers de cannabis.

En regard des conclusions données chez les participants sains de notre première étude et dans l'hypothèse d'une altération du traitement magnocellulaire liée au cannabis, nous faisons l'hypothèse d'une sensibilité moindre aux stimuli de BFS en comparaison à ceux de HFS chez les fumeurs de cannabis. Elle se refléterait par des modulations des composantes P100 et N170 différentes d'avec le groupe contrôle non-fumeur, uniquement en réponse aux informations de BFS.

2. Méthode

2.1 Participants

Sur les données des 56 participants inclus dans le groupe « cannabis », nous n'avons utilisé que les données comportementales et électrophysiologiques de 50 d'entre eux (10 femmes; 43 droitiers; $M_{\text{âge}} = 25,14$ ans, $ES = 0,68$ ans). En effet, lors du traitement des données électrophysiologiques et plus précisément de l'extraction des potentiels évoqués, les signaux présentant un complexe de potentiels évoqués hors norme, sur la P100 ou sur la N170 ainsi que des signaux saturés n'ont pu être retenus. Conformément aux critères d'inclusion, ces participants consommaient du cannabis (possiblement adjoint à du tabac) mais pas d'autre drogue ni ne présentaient de trouble psychiatrique de l'axe I ou II du DSM-4tr (4^{ème} édition, texte révisé, APA, 2000). Le tableau 1 résume les données sociodémographiques et de consommation tabagique, alcoolique et de cannabis de ce groupe et les compare au groupe contrôle non-fumeur par test t de Student. Ce dernier groupe correspond aux participants de la première étude.

Tableau 1

*Données sociodémographiques et de consommation de l'échantillon, avec test t de Student de comparaison des moyennes à l'échantillon « Non-fumeur ». Note *** $p < .001$, ** $p < .01$, n.s. test non-significatif.*

	Contrôle Non-fumeur ($N = 8F, 18H$)	Cannabis ($N = 10F, 40H$)	Valeur p du test t
Age (ES)	25,27 (0,85)	25,14 (0,71)	0,91, n.s.
Niveau d'étude (en années après le CP) (ES)	14,92 (0,33)	13,08 (0,31)	0,0003***
Score AUDIT (ES)	3,19 (0,55)	6,76 (0,65)	0,0005***
Fréquence d'usage d'alcool (en verres/semaine) (ES)	2 (0,50)	6,57 (1,07)	0,0038**
Fréquence d'usage de cannabis (en joints/semaine) (ES)		25,62 (2,93)	
Quantité de cannabis (en grammes/semaine) (ES)		6,38 (0,98)	
Age de début de consommation cannabis (ES)		15,66 (1,61)	
Score CAST (ES)		3,88 (1,31)	
Fréquence d'usage de tabac (en cigarettes/jour) (ES)		8,31 (6,14)	
Consommation de tabac (en paquets année) (ES)		4,82 (0,86)	
Score Fagerstrom (ES)		2,49 (0,34)	

2.2 Analyses statistiques appliquées

Les analyses statistiques réalisées sur les données comportementales et électrophysiologiques sont les mêmes que celles réalisées chez les participants du groupe contrôle non-fumeur de l'étude précédente. Cependant, l'impact de l'usage de cannabis sur le traitement des MFS ne faisant pas l'objet d'hypothèses particulières dans cette étude, cette modalité n'a pas été retenue lors de nos analyses.

Ainsi, les données comportementales (exactitude et temps de réponse) sont analysées selon une ANOVA à mesures répétées de facteurs 2 x 3 (Groupe [contrôle non-fumeur, cannabis] x Fréquences spatiales [NF, BFS, HFS]).

Les amplitudes des composantes P100 et N170 sont analysée selon une ANOVA à mesures répétées de facteurs 2 x 3 x 2 x 3 (Groupe [contrôle non-fumeur, cannabis] x Fréquences spatiales [NF, BFS, HFS] x Hémisphère [gauche, droit] x Electrodes [O1/O2, PO3/PO4, PO7/PO8]). Les latences de ces mêmes composantes sont analysées par ANOVA à mesures répétées de facteurs 2 x 3 x 2 x 2 (Groupe [contrôle non-fumeur, cannabis] x Fréquences spatiales [NF, BFS, HFS] x Hémisphère [gauche, droit] x Electrodes [PO3/PO4, PO7/PO8]). Les effets étaient caractérisés, lorsque nécessaire, par un test post-hoc de *Least Significant Difference* (LSD) de Fisher.

3. Résultats

3.1 Données comportementales

Exactitude des réponses.

Tableau 2

Pourcentages moyens de bonnes réponses selon les modalités de fréquences spatiales et de groupe

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle Non-fumeur (N = 26)	94,55 (0,72)	88,54 (1,75)	86,03 (1,77)
Cannabis (N = 50)	95,74 (0,62)	89,81 (0,86)	87,69 (1,19)

L'analyse statistique ANOVA n'a pas révélé d'effet du groupe, $F(1, 74) = 1,10, p = 0,297$ ni d'interaction Groupe x Fréquences spatiales, $F(2, 148) = 0,039, \epsilon = 0,81, p = 0,936$ (voir tableau 2 et Figure 25 A.). En revanche, l'effet du facteur fréquences spatiales était significatif, $F(2, 148) = 44,84, \epsilon = 0,81, p < .001$.

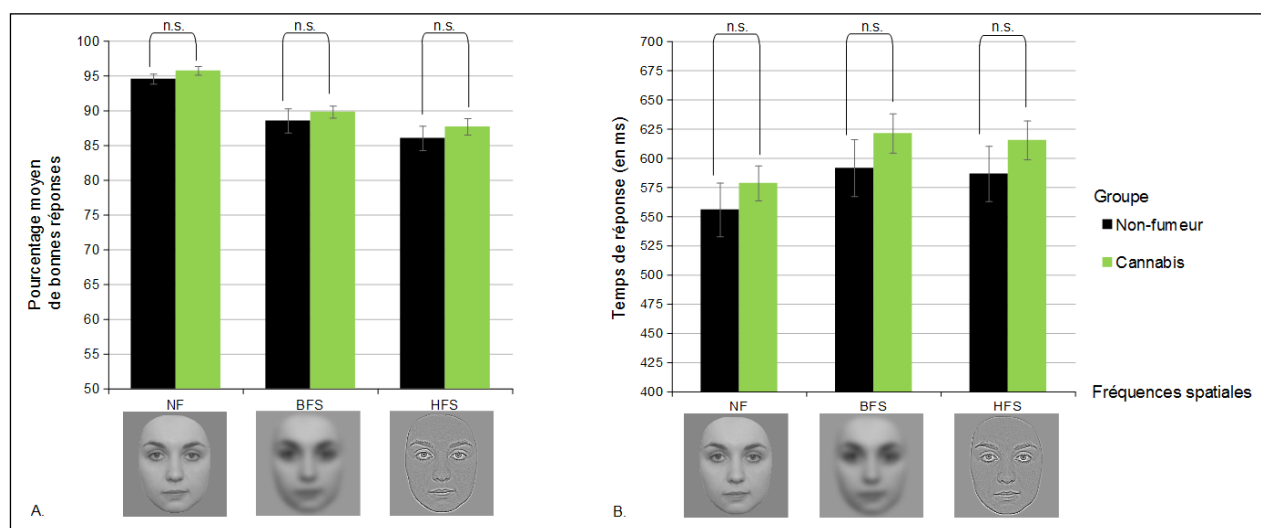


Figure 25. Figure A : Pourcentages de bonnes réponses et B : Temps de réponse moyens (en ms) à la tâche de discrimination de genre en fonction des gammes de fréquences spatiales présentes dans les visages (NF, BFS, ou HFS) et du groupe (non-fumeur ou cannabis). Les barres d'erreurs présentent les erreurs standards à la moyenne. On n'observe pas de différences sur les mesures comportementales entre les deux groupes et quelle que soit la gamme étudiée.

Temps de réponse.

Tableau 3

Temps de réponses moyens (en ms) selon les modalités des facteurs de fréquences spatiales et de groupe

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle Non-fumeur ($n = 26$)	555,78 (22,94)	591,55 (24,34)	586,64 (23,71)
Cannabis ($n = 50$)	578,53 (14,98)	621,19 (16,80)	615,33 (16,61)

Les résultats obtenus sur cette variable suivent le même pattern que ceux obtenus sur l'exactitude des réponses. Ainsi, l'analyse ANOVA réalisée sur les temps de réponse n'a mis en évidence aucun effet significatif du facteur groupe, $F(1, 74) = 0,939$, $p = 0,336$ ni d'interaction Groupe x Fréquences spatiales, $F(2, 148) = 0,616$; $\epsilon = 0,96$, $p = 0,536$ (voir tableau 3 et Figure 25 B). L'analyse révélait aussi un effet du facteur fréquences spatiales, $F(2, 148) = 79,73$, $\epsilon = 0,96$, $p < .001$.

3.2 Données électrophysiologiques

3.2.1 P100

Amplitude.

Tableau 4

Amplitudes moyennes de la composante P100 (en μV), en fonction des modalités de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et du groupe (Non-fumeur ou Cannabis), hémisphères et paires d'électrodes confondus

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle non-fumeur ($N = 26$)	2,95 (0,51)	4,35 (0,56)	1,17 (0,66)
Cannabis ($N = 50$)	2,84 (0,47)	3,85 (0,41)	0,75 (0,67)

L'analyse statistique ANOVA sur l'amplitude de la composante P100 n'a révélé aucun effet significatif du facteur groupe, $F(1, 36) = 0,3$, $p = 0,602$ ni d'interaction Groupe x Fréquences spatiales, $F(2, 148) = 0,37$, $\epsilon = 0,62$, $p = 0,592$ (voir Tableau 4 pour les valeurs moyennes et Figure 26 et Figure 27).

Elle a toutefois révélé l'existence d'un effet principal du facteur fréquences spatiales, $F(2, 148) = 86,26$, $\epsilon = 0,62$, $p < .001$ ainsi qu'un effet du facteur électrodes, $F(2, 148) = 28,82$, $\epsilon = 0,99$, $p < .001$, une interaction Fréquences spatiales x Hémisphère, $F(2, 148) = 5,31$, $\epsilon = 0,60$, $p = 0,018$, une interaction Fréquences spatiales x Electrodes, $F(4, 296) = 155,65$, $\epsilon =$

0,39, $p < .001$, et enfin une interaction Hémisphère x Electrodes, $F(2, 148) = 10,15$, $\epsilon = 0,87$, $p < .001$. On notait aussi une interaction à tendance significative Fréquences spatiales x Hémisphère x Electrodes, $F(4, 296) = 2,94$, $\epsilon = 0,48$, $p = 0,057$.

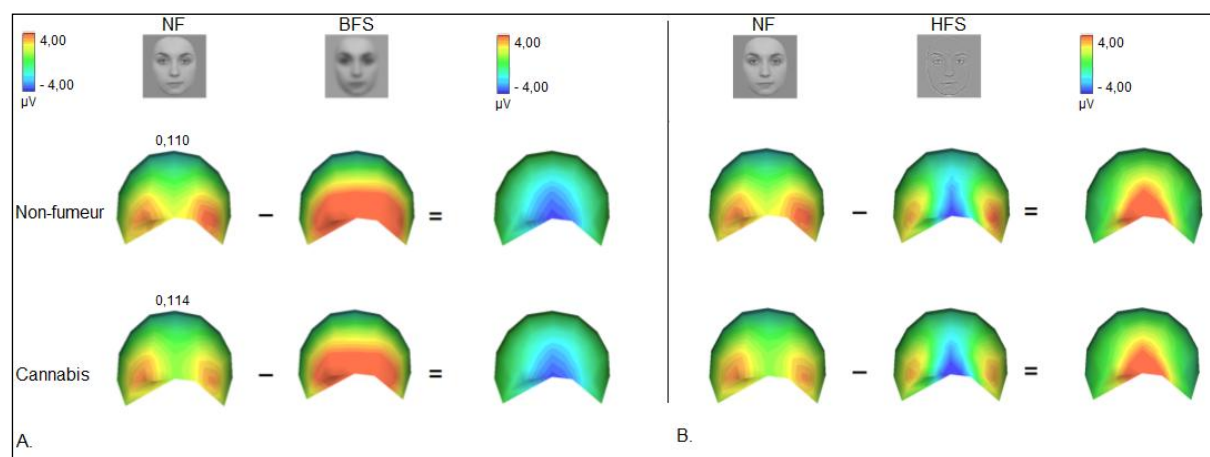


Figure 26. Représentations topographiques obtenues aux pics de P100 dans chaque groupe (110 ms pour non-fumeur et 114 ms pour cannabis). Figure A : en colonne, modalités non filtrés (NF) et basses fréquences spatiales (BFS) pour chaque groupe, non-fumeur et cannabis. Figure B : en colonne, modalités non filtrés (NF) et hautes fréquences spatiales (HFS). Figures A et B : colonnes de droite : topographies soustractives permettant d'apprécier les différences respectives à chaque groupe de l'effet des fréquences spatiales. On n'observe pas de différence d'effet des fréquences spatiales entre les groupes.

Latence.

Tableau 5

Latences moyennes de la composante P100 (en ms), en fonction des modalités de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et du groupe (Contrôle Non-fumeur ou Cannabis), hémisphères et paires d'électrodes confondus

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle Non-fumeur ($n = 26$)	102,45 (2,08)	107,97 (1,99)	104,12 (1,82)
Cannabis ($n = 50$)	107,24 (1,68)	110,47 (1,50)	108,64 (1,43)

L'analyse statistique ANOVA portant sur les latences d'apparition du pic de la P100 montrait la présence d'un effet du facteur groupe, $F(1, 74) = 4,46$, $p = 0,038$ (voir figure 27) expliqué par une latence en moyenne plus longue pour le groupe cannabis ($M = 108,78$ ms, $ES = 1,55$ ms) par rapport à contrôle non-fumeur ($M = 104,85$ ms, $ES = 2,01$ ms). L'interaction Groupe x Fréquences spatiales n'était pas significative, $F(2, 148) = 1,14$, $\epsilon = 0,83$, $p = 0,315$ (voir Tableau 5 pour les valeurs moyennes). L'analyse montrait aussi la présence d'un effet du facteur fréquences spatiales, $F(2, 148) = 14,33$, $\epsilon = 0,83$, $p < .001$ et d'un effet à tendance significative du facteur électrodes, $F(1, 74) = 3,27$, $\epsilon = 1$, $p = 0,075$.

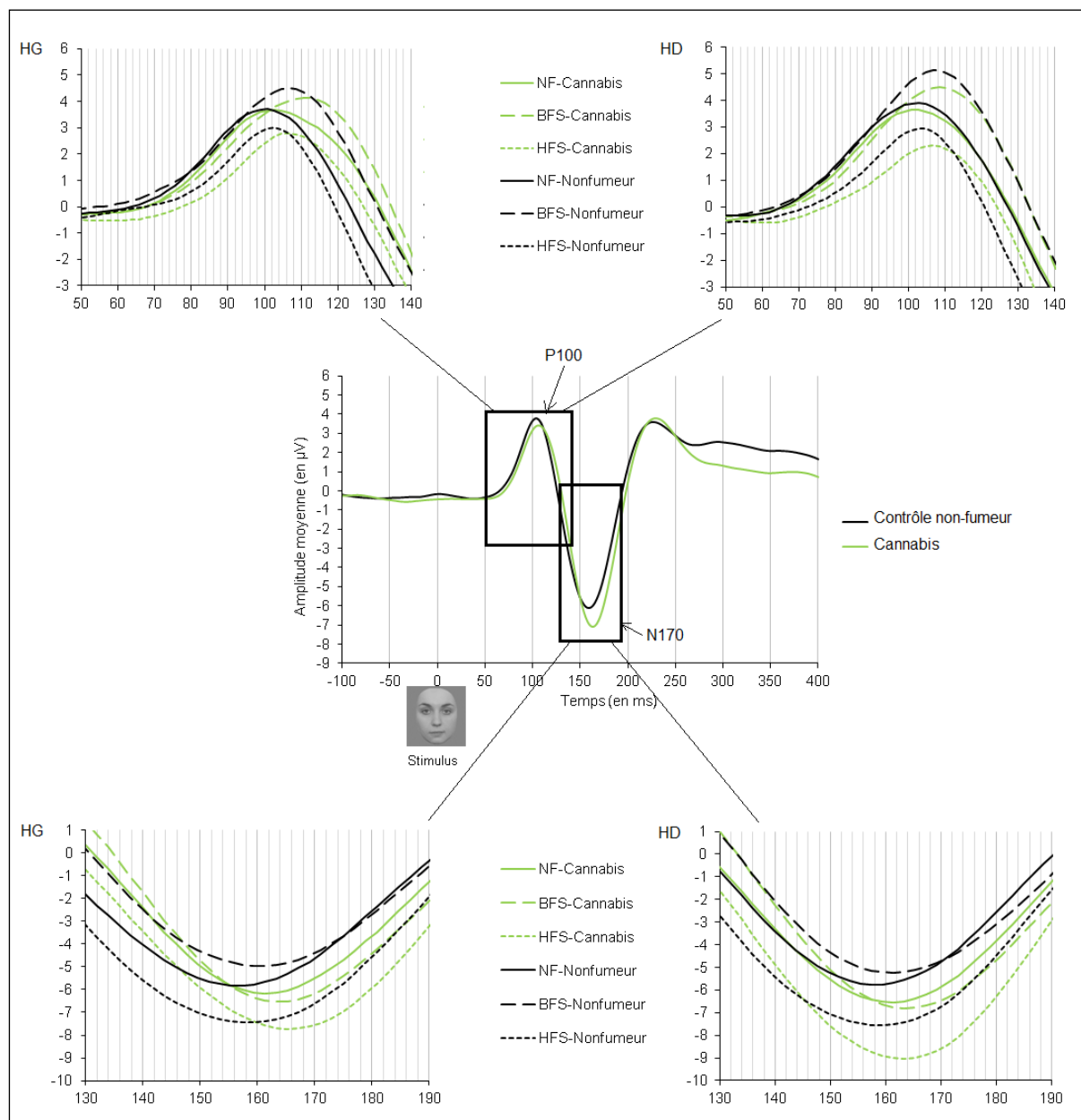


Figure 27. Représentation graphique du signal électrophysiologique obtenu, pour chaque groupe (non-fumeur et cannabis), à partir du moyennage des deux paires d'électrodes occipito-temporales (PO3/PO4 et PO7/PO8), toutes conditions de fréquences spatiales confondues. On note une latence plus longue pour la P100 ainsi que pour la N170. Haut : zoom de la composante P100 en hémisphère gauche (HG) et en hémisphère droit (HD) selon le groupe et la condition de filtrage des stimuli (NF, BFS, et HFS). L'effet de groupe est présent seulement sur la latence. Bas : zoom de la composante N170 en hémisphère gauche (HG) et en hémisphère droit (HD) selon le groupe et la condition de filtrage des stimuli (NF, BFS, et HFS). On relève la tendance à l'effet du groupe sur la latence ainsi que, sur l'amplitude, l'absence de différence entre NF et BFS chez le groupe Cannabis alors qu'elle est visible chez le groupe contrôle non-fumeur.

3.2.2 N170

Amplitude.

Tableau 6

Amplitudes moyennes de la composante N170 (en μV), en fonction des modalités de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et du groupe (contrôle non-fumeur ou cannabis), hémisphères et paires d'électrodes confondus

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle Non-fumeur ($N = 26$)	-5,25 (0,80)	-4,17 (0,72)	-7,76 (1,00)
Cannabis ($N = 50$)	-5,67 (0,73)	-5,63 (0,68)	-8,21 (0,83)
Valeurs p du test LSD	0,687	0,167	0,668

L'analyse statistique ANOVA réalisée sur les amplitudes de la N170 a révélé que l'effet du facteur groupe n'était pas significatif, $F(1, 74) = 0,6$, $p = 0,442$. Toutefois, on observait une interaction à tendance significative Groupe x Fréquences spatiales, $F(2, 148) = 2,79$; $\epsilon = 0,75$; $p = 0,081$. Cette interaction s'expliquait par un effet différentiel de l'effet du facteur de fréquences spatiales selon le groupe (voir Tableau 6 pour les valeurs moyennes). En effet, alors que pour le groupe contrôle non-fumeur, on observait une amplitude plus importante pour les stimuli NF par rapport à ceux de BFS ($p = 0,009$), chez le groupe cannabis, cette différence n'était pas significative ($p = 0,882$) (voir Figure 28 et Figure 27). Il est cependant important de noter que l'amplitude de la N170 en réponse aux visages NF et de BFS ne différaient pas significativement entre le groupe Non-fumeur et le groupe Cannabis (respectivement $p = 0,687$ et $p = 0,167$).

Cette analyse a aussi révélé un effet principal des fréquences spatiales, $F(2, 148) = 87,36$, $\epsilon = 0,75$, $p < .001$, un effet du facteur électrodes, $F(2, 148) = 99,79$, $\epsilon = 0,93$, $p < .001$, une interaction à tendance significative Fréquences spatiales x Hémisphère, $F(2, 148) = 3,36$, $\epsilon = 0,75$, $p = 0,052$, ainsi qu'une interaction significative Fréquences spatiales x Electrodes, $F(4, 296) = 125,04$, $\epsilon = 0,57$, $p < .001$, et enfin la double interaction Hémisphère x Electrodes x Groupe, $F(2, 148) = 3,85$, $\epsilon = 0,90$, $p = 0,028$.

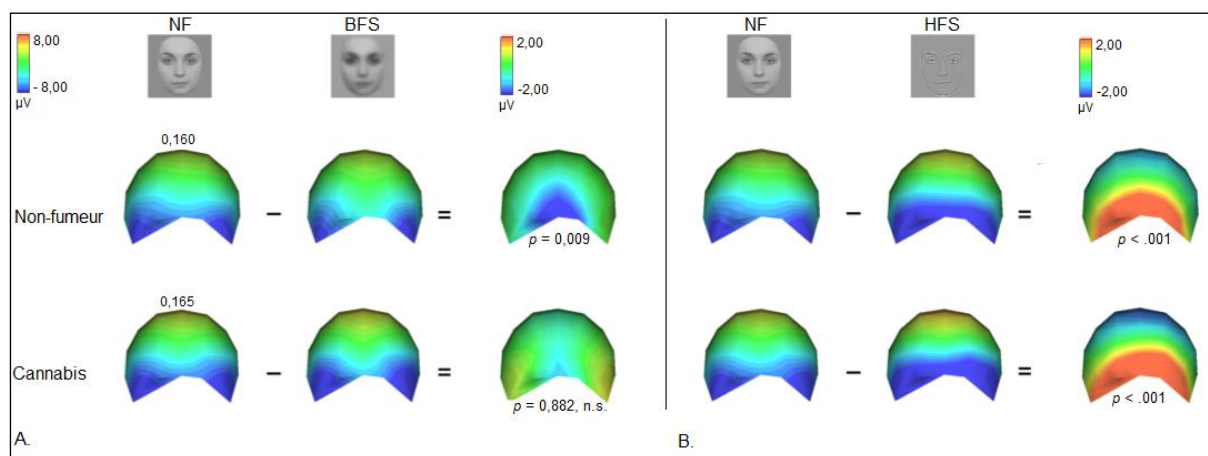


Figure 28. Représentations topographiques obtenues aux pics de la N170 respectifs dans chaque groupe de participants (160 ms pour contrôle non-fumeur et 165 ms pour cannabis). Figure A : en colonne, modalités non filtrés (NF) et basses fréquences spatiales (BFS) pour chaque groupe. Figure B : en colonne, modalités non filtrés (NF) et hautes fréquences spatiales (HFS). Figures A et B : colonnes de droite : topographies soustractives permettant d'apprécier les différences de l'effet des fréquences spatiales à l'intérieur des groupes. La seule différence observable entre les groupes se situe au niveau de la topographie soustractive entre les stimuli NF et de BFS en figure A.

Latence.

Tableau 7

Latences moyennes de la composante N170 (en ms), en fonction des modalités de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et du groupe (Non-fumeur ou Cannabis), hémisphères et paires d'électrodes confondus

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle Non-fumeur (N = 26)	157,85 (2,35)	161,84 (2,48)	159,81 (2,74)
Cannabis (N = 50)	161,82 (1,36)	164,47 (1,27)	164,58 (1,57)

L'analyse statistique ANOVA réalisée sur les latences de la N170 a révélé un effet à tendance significative du facteur groupe, $F(1, 74) = 3,2$, $p = 0,078$ allant dans le sens de latences plus longues pour le groupe cannabis ($M = 163,62$ ms, $ES = 1,24$ ms) par rapport à contrôle non-fumeur ($M = 159,83$ ms, $ES = 1,72$ ms) (voir Figure 27). L'interaction Groupe x Fréquences spatiales était non significative, $F(2, 148) = 1,04$, $\epsilon = 0,74$, $p = 0,338$ (voir Tableau 7 pour les valeurs moyennes).

On observait également un effet significatif du facteur fréquences spatiales, $F(2, 148) = 10,37$, $\epsilon = 0,74$, $p < .001$, un effet du facteur électrodes, $F(1, 74) = 5,45$, $\epsilon = 1,00$, $p = 0,022$; une interaction Fréquences spatiales x Electrodes, $F(2, 148) = 17,00$, $\epsilon = 0,85$, $p < .001$; et la triple interaction Fréquences spatiales x Hémisphère x Electrodes x Groupe, $F(2, 148) = 3,48$, $\epsilon = 0,97$, $p = 0,034$.

4. Discussion

Contrairement à nos hypothèses initiales, nous n'avons pas observé d'anomalie du traitement des fréquences spatiales au niveau de l'amplitude de la P100. En revanche, de manière intéressante, nous avons retrouvé une modulation du traitement des fréquences spatiales au niveau de la N170 différente chez les usagers de cannabis.

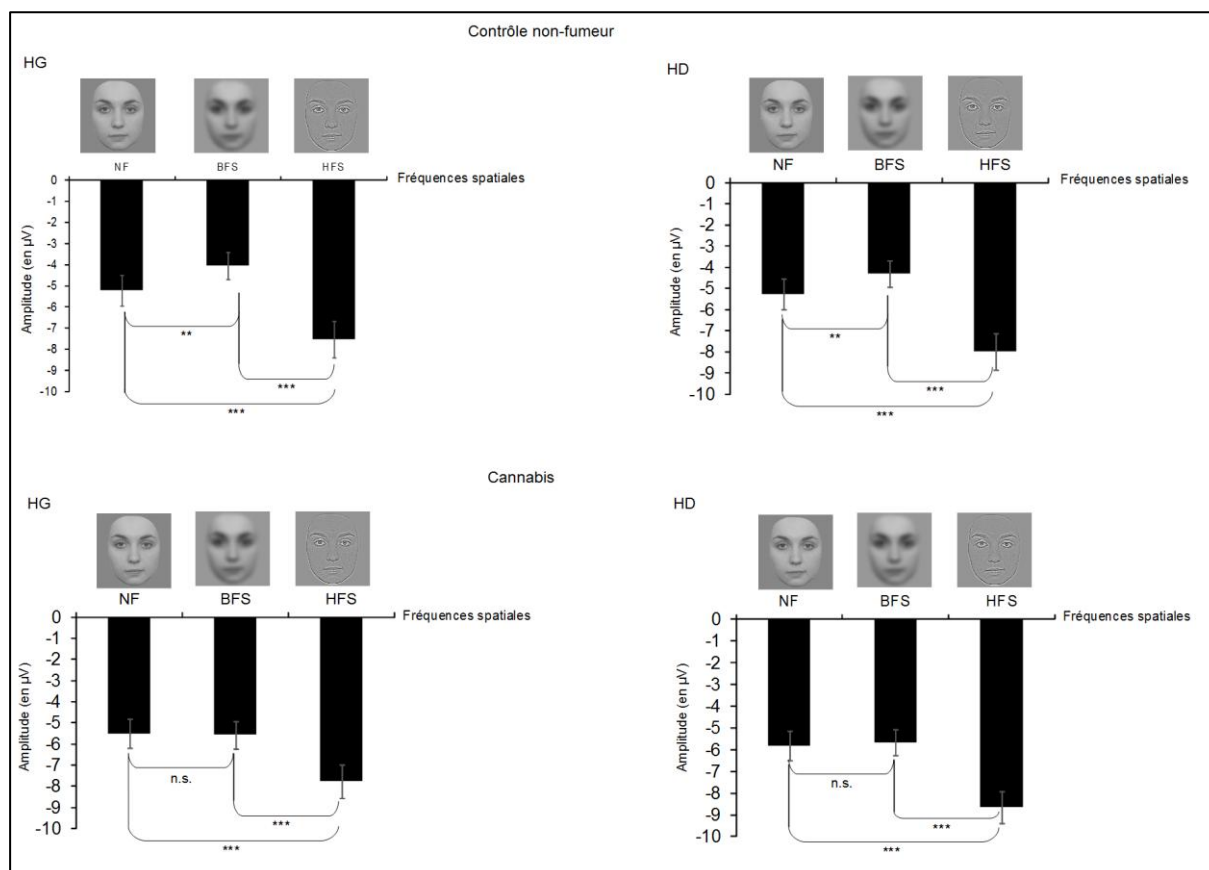


Figure 29. Valeurs d'amplitude en hémisphère gauche (HG) et droit (HD) du pic de la N170 mesurées en électrodes occipito-temporales (moyennage des paires O1/O2, PO3/PO4, et PO7/PO8) présentées pour les 2 conditions de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et pour le groupe contrôle non-fumeur (haut) et cannabis (bas). Note : n.s. = non significatif, ** = $p < .01$, *** = $p < .001$. La seule différence non significative est présente chez les usagers de cannabis entre les conditions NF et BFS.

En effet, alors que la différence d'amplitude de la N170 évoquée en réponse aux stimuli NF et de BFS était significative pour le groupe non-fumeur, cette différence ne l'était pas pour le groupe cannabis (voir Figure 29). Cette modulation n'était observée que pour la différence entre stimuli NF et stimuli de BFS et non pour celle entre stimuli NF et de HFS qui était similaire aux deux groupes. Ainsi, tandis que chez les participants non-fumeurs une

discrimination de l'information de BFS a lieu par rapport à la condition NF, l'absence de cette différence chez les usagers de cannabis est donc interprétable comme un défaut de discrimination précoce de cette gamme particulière de fréquences spatiales. Elle pourrait signaler une particularité de la capacité d'intégration des informations de BFS chez les usagers de cannabis au niveau des étapes précoces perceptives du traitement (apprécié par la N170).

En revanche, plus précocément, il apparaît que le traitement visuel précoce, mesuré par la composante P100, est préservé chez les usagers de cannabis. L'amplitude de cette composante semblait indiquer une réponse similaire de la part des deux groupes de participants aux stimuli proposés et notamment pour les stimuli NF et de BFS.

Cependant, comment peut-t-on expliquer que le défaut du traitement des BFS chez les usagers de cannabis apparaisse au niveau de la N170 et non au niveau de la P100 alors même que nous avons montré dans l'étude précédente une sensibilité plus précoce au traitement des informations de BFS au niveau de la P100 ?

La N170 est associée dans la littérature à l'étape spécifique d'encodage structural des visages (Eimer, 2000b) soulignant l'intégration des différentes parties qui le composent en un tout (Eimer, 2011; Goffaux & Rossion, 2006) alors que la P100 serait associée au traitement des caractéristiques visuelles de bas niveau (Rossion & Caharel, 2011). La composante N170, reflétant un traitement intégratif à la base de l'élaboration d'une représentation d'un visage, fait donc référence à une étape plus complexe qui solliciterait des ressources cognitives plus importantes que le traitement d'informations de bas niveaux réalisé au niveau de la P100. Or, ces traitements plus complexes et demandant une charge cognitive plus importante sont de fait plus à même de mettre à jour des altérations ou déficits d'un trouble fonctionnel, ce qui pourrait expliquer que les différences observées dans notre étude n'apparaissent qu'à partir de la N170. Ainsi, nos résultats peuvent s'interpréter comme la possibilité que, au niveau de la P100, l'altération du traitement des BFS serait masquée étant donné le caractère moins élaboré du traitement mais que, plus tardivement au niveau de la N170, lors du traitement plus complexe et intégratif, le déficit serait mis à jour.

Cette interprétation est appuyée par le fait que contrairement au groupe non-fumeur, chez qui l'amplitude de la N170 est significativement plus faible pour les BFS que les NF, cette différence n'apparaît pas chez les usagers de cannabis. Dans le groupe contrôle non-fumeur, le traitement des BFS ayant essentiellement eu lieu pendant la fenêtre temporelle de la P100, son traitement s'avère ainsi moins conséquent au niveau de la N170 (d'où une amplitude plus faible que pour les NF) qui est essentiellement fondée sur le traitement des HFS. En revanche, chez les fumeurs de cannabis, cette absence de différence entre BFS et NF insinue un traitement plus important des BFS au niveau de cette étape (N170), ce qui permet de suggérer un traitement des BFS non suffisamment élaboré au cours de l'étape plus précoce associée à la P100 (même si cet effet est masqué à travers nos données) et qui perdurerait sensiblement jusqu'à l'étape associée à la N170. Ainsi, il y aurait au cours de cette dernière étape la mise en place d'un processus compensatoire du défaut plus précoce (P100) du traitement des BFS.

Cette interprétation est renforcée à travers nos données par un retard de latence significatif de la P100 chez les usagers de cannabis (indépendamment des différentes gammes de fréquences spatiales). Ce retard de latence généralisé, mis en lien avec nos observations précédentes d'un trouble perceptif (apprécié au niveau de la N170) du traitement de l'information de fréquences spatiales, semble indiquer un impact du cannabis au cours d'une étape plus précoce de traitement visuel, ayant lieu dès 100 ms post-stimulation (apprécié au niveau de la P100). De plus, une étude récente (Schwan, Schwitzer, Giersch, & Laprevote, 2016) d'électrorétinographie a observé une altération du traitement visuel, se traduisant par un retard de latence, et ce dès la rétine chez des usagers réguliers de cannabis.

De plus, un traitement altéré des BFS dès la P100, qui serait masqué dans notre étude, pourrait justifier la modulation observée au stade d'intégration des informations en N170. En effet, les informations de BFS servent à l'élaboration d'un premier squelette, d'une ébauche globale du stimulus (Flevaris & Robertson, 2016), qui serait complété par les informations fines et locales contenues dans les HFS (Flevaris & Robertson, 2016; Goffaux & Rossion, 2006). L'idée d'un trouble du traitement des BFS précoce, antérieur à la N170 rendrait cette première élaboration instable, incomplète. Ainsi, l'observation sur la N170 d'une absence de différence entre les visages NF et de BFS soulignerait une intégration altérée des informations de HFS à celles des BFS, par imperfection dans la réalisation de cette représentation globale (Butler, Silverstein, & Dakin, 2008). Ces résultats appuyent donc notre hypothèse d'un

trouble ciblé sur la voie magnocellulaire (Mikulskaya & Martin, 2015), dont rend compte le trouble ciblé sur le traitement des BFS (Bullier, 2001 ; Livingstone & Hubel, 1988).

La mise en place d'un phénomène compensatoire observé au cours de la fenêtre de la N170 semble également se manifester à travers nos données comportementales, en particulier au niveau des temps de réponses, puisque aucune différence inter-groupe n'a été observée. L'hypothèse d'un phénomène compensatoire à l'œuvre chez les usagers de cannabis prend donc tout son sens et cette compensation semble suffire à égaler les performances des participants non-fumeurs.

Une remarque qui peut être formulée à l'égard de nos interprétations et que celles-ci sont formulées sur la base d'effets significatifs mais aussi et surtout d'une interaction à tendance significative. Toutefois, et malgré le nombre de participants de notre groupe cannabis, on perçoit une importante hétérogénéité intra-groupe, notamment au niveau de l'usage du cannabis (voir Tableau 1 pour les valeurs d'erreur standard à la moyenne). En plus de cette variabilité intra-groupe, on peut observer, dans le tableau des données sociodémographiques (voir Tableau 1 pour les tests *t*) une certaine variabilité inter-groupes. En effet, les deux groupes, appariés en âge et en sexe, différaient sur leur niveau d'étude et leur consommation alcoolique. Bien que la consommation régulière d'alcool ne semble impacter que le traitement émotionnel des visages (Foisy et al., 2007; Maurage, Campanella, Philippot, Martin, & de Timary, 2008), le traitement des fréquences spatiales semble pouvoir être altéré avec notamment une sensibilité au contraste abaissée pour les usagers d'alcool (Roquelaure et al., 1995)(Roquelaure et al., 1995). Ainsi, ces deux variabilités peuvent être, même partiellement, en cause dans la tendance observée à l'interaction entre fréquences spatiales et groupes au lieu de l'effet significatif attendu d'après la revue de littérature. Les résultats obtenus doivent donc être interprétés avec la précaution que ces limites requièrent.

En conclusion, nos résultats tendent à suggérer que les usagers réguliers de cannabis présenteraient un trouble visuel, qui affecterait principalement le traitement des BFS, dès les étapes visuelles précoces (P100 et N170).

CHAPITRE 5
EXPERIENCE 3 :
UTILISATION DES FREQUENCES
SPATIALES DANS LE TRAITEMENT
VISUEL DES VISAGES DANS LA
SCHIZOPHRENIE

1. Introduction

L'étude 2 nous a apporté une information nouvelle sur le traitement des fréquences spatiales réalisé par les usagers de cannabis. Nos hypothèses découlaient d'une possible altération de la voie magnocellulaire par l'action d'exocannabinoïdes.

Or, il existe une pathologie dans laquelle la transmission magnocellulaire serait altérée : il s'agit de la schizophrénie (Butler & Javitt, 2005). Plusieurs études étayent ce dysfonctionnement magnocellulaire, aussi bien au niveau comportemental qu'électrophysiologique au moyen de stimuli simples mais aussi complexes comme les visages.

Ainsi, concernant les visages, les auteurs rapportent des performances de discrimination du genre pouvant être moins bonnes lorsque réalisées sur des visages de BFS comparativement aux participants sains (All et al., 2009; Silverstein et al., 2010; Silverstein et al., 2014). Egalement, plusieurs études indiquent une utilisation atypique des informations de fréquences spatiales par les patients atteints de schizophrénie dans le traitement de visages émotionnels (Kim et al., 2015; McBain et al., 2010). Justifiant d'un lien entre dysfonctionnement magnocellulaire et traitement émotionnel des visages, Butler et ses collègues (2009) indiquent une corrélation entre le traitement altéré des expressions faciales émotionnelles réalisé par les patients et un déficit de sensibilité au contraste portant sur les stimuli simples de BFS. Dans une étude en électrophysiologie, Obayashi et ses collègues (2009) n'ont pas observé de différence sur les amplitudes des composantes P100 et N170 entre des visages NF et de BFS chez les participants atteints de schizophrénie, alors que cette différence était significative chez les participants sains.

Outre les différences méthodologiques entre les études et notamment au niveau des valeurs limites de manipulation des images en fréquences spatiales, il existe, à notre connaissance, peu d'études abordant la question d'un déficit de la voie magnocellulaire à partir de visages neutres émotionnellement. Or, le traitement émotionnel peut générer une orientation diagnostique dans l'utilisation de certaines gammes de fréquences spatiales (Schyns & Oliva, 1999). Un effet de cette diagnosticité pourrait masquer un trouble relatif au traitement des visages, indépendamment du traitement émotionnel réalisé. Par ailleurs, au delà de la question du traitement des fréquences spatiales, les troubles de la reconnaissance et de

l'identification des visages semblent à plusieurs reprises établis dans la littérature (Bortolon et al., 2015; Addington & Addington, 1998; Chen et al., 2009).

Ainsi, notre objectif vise, dans cette troisième étude, à apporter des éclaircissements sur l'origine et la nature du trouble du traitement visuel des visages lié aux fréquences spatiales dans la schizophrénie. A ces fins, nous avons, comme dans les deux études précédentes, présenté des visages émotionnellement neutres, originaux non filtrés (NF), et filtrés ne contenant que des BFS, ou ne contenant que des HFS. La procédure et les conditions de passation étaient similaires à celle des études 1 et 2; le groupe de participants atteints de schizophrénie étant comparé au groupe de participants contrôle non-fumeurs.

Selon les données déjà existantes, nous faisons l'hypothèse d'une altération de la voie magnocellulaire responsable d'une sensibilité moindre aux informations de BFS par rapport à celle pour les HFS. Comparativement aux participants du groupe contrôle non-fumeur, nous attendions une modulation différente de l'effet des fréquences spatiales pour les patients atteints de schizophrénie.

2. Méthode

2.1 Participants

Sur les 12 participants inclus dans le groupe « schizophrénie », seules les données comportementales et électrophysiologiques de 9 d'entre eux (2 femmes; 8 droitiers; $M_{\text{âge}} = 28,22$ ans, $ES = 2,67$) ont été utilisées dans ces analyses statistiques. En effet, lors du traitement des données électrophysiologiques et plus précisément de l'extraction des potentiels évoqués, les signaux présentant un complexe de potentiels évoqués hors norme, sur la P100 ou la N170 ainsi que des signaux saturés n'ont pu être retenus.

Conformément aux critères d'inclusion, ces participants ne consommaient pas de cannabis ni d'autres drogues et présentaient un trouble psychiatrique déterminé par l'axe I du

DSM-IV-tr (4^{ème} édition, texte révisé, APA, 2000) comme schizophrénie et évalué par les échelles de la PANSS (Kay et al., 1987). Les comparaisons par test *t* de ce groupe de patients atteints de schizophrénie avec le groupe contrôle non-fumeur sur les différents facteurs communs sont récapitulées dans le tableau 6. Le groupe contrôle non-fumeur correspond au groupe sain et contrôle non-fumeur des études précédentes 1 et 2.

Tableau 6

*Données sociodémographiques et de consommation de l'échantillon, avec test t de Student de comparaison des moyennes à l'échantillon Contrôle non-fumeur. Note *** $p < .001$, ** $p < .01$, n.s. test non significatif*

	Contrôle Non-fumeur ($N = 8F, 18H$)	Schizophrénie ($N = 2F, 7H$)	Valeur p du test t
Age (ES)	25,27 (0,85)	28,22 (2,67)	0,170, n.s.
Niveau d'étude (en années après le CP) (ES)	14,92 (0,33)	12,12 (0,44)	0,0001***
Score AUDIT (ES)	3,19 (0,55)	3,8 (1,20) ($n = 5$)	0,658, n.s.
Fréquence d'usage d'alcool (en verres/semaine) (ES)	2 (0,50)	0,57 (0,37) ($n = 2$)	0,162, n.s.
Fréquence d'usage de tabac (en cigarettes/jour) (ES)		11,33 (4,67) ($n = 3$)	
Score Fagerstrom (ES)		4 (1,15) ($n = 3$)	
Score PANSS global (ES)		65,78 (3,98)	
Traitement équivalence chlorpromazine (ES)		701,85 (124,83)	

2.2 Analyses statistiques appliquées

Les données comportementales et électrophysiologiques recueillies sont les mêmes dans les deux groupes, contrôle non-fumeur et schizophrénie, à l'exception, comme dans l'étude 2 de la gamme des MFS non utilisée ici.

Etant donné l'hétérogénéité de taille des deux groupes ($N = 26$ pour contrôle non-fumeur et $N = 9$ pour schizophrénie), il a été décidé, afin de préciser l'effet de fréquences spatiales, de réaliser les analyses ANOVA à mesures répétées groupe par groupe sur les données comportementales (exactitude et temps de réponse) et électrophysiologiques (amplitudes et latences).

Les données comportementales (exactitude et temps de réponse) sont analysées, groupe par groupe, selon une ANOVA à mesures répétées de facteur 3 x Fréquences spatiales [NF, BFS, HFS]).

Les amplitudes des composantes P100 et N170 sont analysées selon une ANOVA à mesures répétées de facteurs 3 x 2 x 3 (Fréquences spatiales [NF, BFS, HFS] x Hémisphère [gauche, droit] x Electrodes [O1/O2, PO3/PO4, PO7/PO8]). Les latences de ces mêmes composantes sont analysées par ANOVA à mesures répétées de facteurs 3 x 2 x 2 (Fréquences spatiales [NF, BFS, HFS] x Hémisphère [gauche, droit] x Electrodes [PO3/PO4, PO7/PO8]). Les effets étaient caractérisés, lorsque nécessaire, par un test post-hoc de *Least Significant Difference* (LSD) de Fisher.

3. Résultats

3.1 Données comportementales

Exactitude des réponses.

Tableau 7

Pourcentages moyens de bonnes réponses selon les modalités de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et du groupe (contrôle non-fumeur ou schizophrénie)

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle non-fumeur (N = 26)	94,55 (0,72)	88,54 (1,75)	86,03 (1,77)
Schizophrénie (N = 9)	95,37 (1,11)	87,57 (2,25)	85,71 (4,11)

L'analyse statistique ANOVA chez le groupe contrôle non-fumeur réalisée sur l'exactitude des réponses indiquait un effet significatif du facteur fréquences spatiales, $F(2, 50) = 11,25$, $\epsilon = 0,72$, $p < .001$ allant dans le sens d'un meilleur taux de réponses pour les stimuli NF par rapport à ceux des gammes extrêmes de BFS et de HFS (respectivement $p = 0,002$ et $p < .001$). De plus, les BFS ne différaient pas des HFS sur cette variable ($p = 0,180$) (voir Tableau 7 et Figure 30).

L'analyse ANOVA réalisé chez le groupe schizophrénie indiquait un effet significatif du facteur fréquences spatiales, $F(2, 16) = 4,77$, $\epsilon = 0,69$, $p = 0,042$ allant dans le sens d'un meilleur taux de réponses pour les stimuli NF par rapport à ceux des gammes extrêmes de BFS et de HFS (respectivement $p = 0,032$ et $p = 0,010$) (voir Tableau 7 et Figure 30).

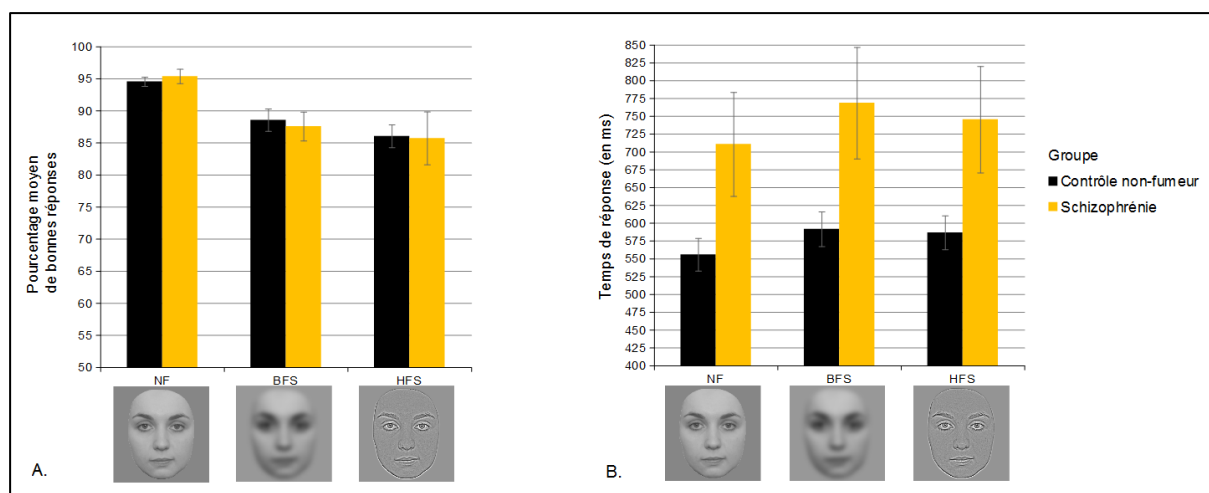


Figure 30. A : Pourcentages de bonnes réponses et B : Temps de réponse moyens (en ms) à la tâche de discrimination de genre en fonction des gammes de fréquences spatiales présentes dans les visages (NF, BFS, ou HFS) et du groupe (contrôle non-fumeur ou schizophrénie). Les barres d'erreurs présentent les erreurs standards à la moyenne. On observe un effet des fréquences spatiales dans les deux groupes, sur l'exactitude et le temps de réponse.

Temps de réponse.

Tableau 8

Temps de réponse moyens (en ms) selon les modalités de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et du groupe (contrôle non-fumeur ou schizophrénie)

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle non-fumeur ($N = 26$)	555,78 (22,94)	591,55 (24,34)	586,64 (23,71)
Schizophrénie ($N = 9$)	710,61 (73,01)	768,45 (78,22)	745,32 (74,72)

L'analyse statistique ANOVA chez le groupe contrôle non-fumeur réalisée sur les temps de réponses indiquait un effet significatif du facteur fréquences spatiales, $F(2, 50) = 30,68$, $\epsilon = 0,98$, $p < .001$. Il s'expliquait par des temps de réponse plus courts pour les stimuli NF par rapport à ceux de BFS et de HFS (tous les $p < .001$). Les BFS ne différaient pas significativement des HFS sur cette variable ($p = 0,327$) (voir Tableau 8).

L'analyse ANOVA réalisé chez le groupe schizophrénie indiquait un effet significatif du facteur fréquences spatiales, $F(2, 16) = 6,43$, $\varepsilon = 0,67$, $p = 0,022$ allant dans le sens de temps de réponse plus courts pour les stimuli NF par rapport à ceux des gammes extrêmes de BFS et de HFS (respectivement $p = 0,003$ et $p = 0,048$) (voir Tableau 8). De plus, ces deux dernières conditions ne présentaient pas de différence significative ($p = 0,174$).

3.2 Données électrophysiologiques

3.2.1 P100

Amplitude.

Tableau 9

Amplitudes moyennes de la composante P100 (en μV), en fonction des modalités de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et du groupe (contrôle non-fumeur ou schizophrénie), moyennées sur toutes les électrodes d'intérêt.

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle non-fumeur ($N = 26$)	2,95 (0,51)	4,35 (0,56)	1,17 (0,66)
Schizophrénie ($N = 9$)	3,38 (0,97)	3,92 (0,86)	1,85 (1,02)

L'analyse statistique ANOVA à mesures répétées sur les données du groupe contrôle non-fumeur (voir Tableau 9, Figure APNS et Figure LPSN) a montré un effet du facteur fréquences spatiales, $F(2, 50) = 38,08$, $\varepsilon = 0,66$, $p < .001$, allant dans le sens d'une amplitude de la P100 plus grande en réponse aux stimuli de BFS, suivi des NF, et des HFS (tous les $p < .001$), un effet du facteur électrodes, $F(2, 50) = 15,44$, $\varepsilon = 0,95$, $p < .001$. Plusieurs interactions étaient aussi significatives : Fréquences spatiales x Electrodes, $F(4, 100) = 63,19$, $\varepsilon = 0,39$, $p < .001$, et Hémisphère x Electrodes, $F(2, 50) = 4,73$, $\varepsilon = 0,93$, $p = 0,015$.

Chez le groupe schizophrénie (voir Tableau 9, Figure 31 et Figure 32), l'ANOVA montrait un effet du facteur fréquences spatiales, $F(2, 16) = 18,39$, $\varepsilon = 0,67$, $p < .001$, allant dans le sens d'une amplitude de la P100 plus grande en réponse aux stimuli de BFS et NF par rapport aux HFS (tous les $p < .001$) mais ne différait pas significativement entre les BFS et les NF ($p = 0,144$). Plusieurs interactions étaient aussi significatives : Fréquences spatiales x Electrodes, $F(4, 32) = 28,12$, $\varepsilon = 0,38$, $p < .001$, Hémisphère x Electrodes, $F(2, 16) = 10,41$, $\varepsilon = 0,63$, $p =$

0,007, et enfin Fréquences spatiales x Hémisphère x Electrodes, $F(2, 32) = 4,51$, $\epsilon = 0,52$, $p = 0,026$.

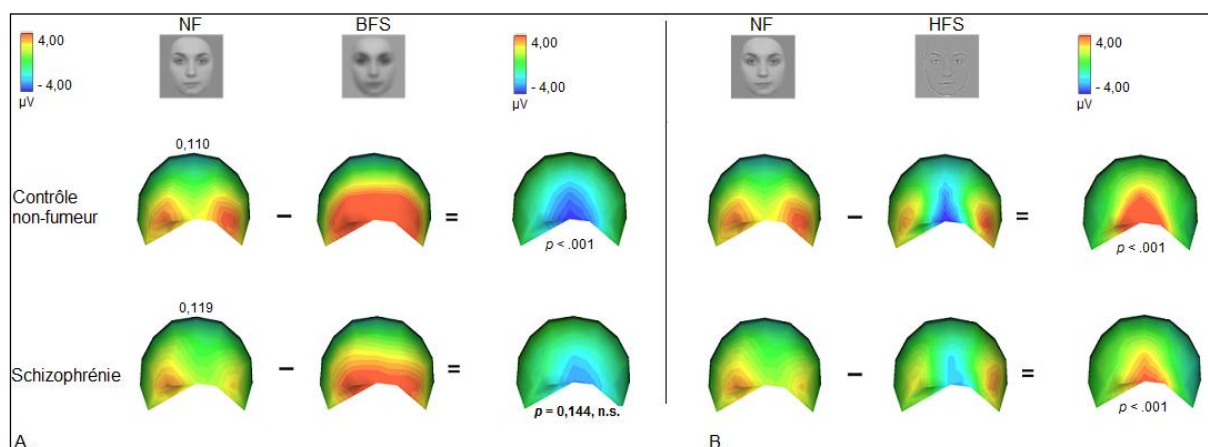


Figure 31. Représentations topographiques obtenues aux pics d'amplitude de P100 respectifs de chaque groupe (110 ms pour contrôle non-fumeur et 119 ms pour schizophrénie). A : en colonne, fréquences spatiales non filtrées (NF) et basses fréquences spatiales (BFS) pour chaque groupe. B : en colonne, fréquences spatiales non filtrées (NF) et hautes fréquences spatiales (HFS). Figures A et B : colonnes de droite : topographies soustractives permettant d'apprécier les différences respectives à l'intérieur des groupes de l'effet des fréquences spatiales. On observe, en régions occipito-temporales, une différence entre les groupes sur la différence NF-BFS. Pour le groupe schizophrénie, l'amplitude en réponse aux BFS ne diffère pas de celle des NF.

Latence.

Tableau 10

Latences moyennes de la composante P100 (en ms), en fonction des modalités de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et du groupe (contrôle non-fumeur ou schizophrénie), moyennées sur toutes les électrodes d'intérêt

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle non-fumeur (N = 26)	102,45 (2,08)	107,97 (1,99)	104,12 (1,82)
Schizophrénie (N = 9)	105,34 (3,28)	112,52 (3,15)	105,85 (2,04)

L'analyse statistique ANOVA à mesures répétées sur les données du groupe contrôle non-fumeur (voir Tableau 10 et Figure 32) a uniquement montré un effet du facteur fréquences spatiales, $F(2, 50) = 9,12$, $\epsilon = 0,82$, $p = 0,001$, allant dans le sens d'une latence de la P100 plus grande en réponse aux stimuli de BFS par rapport aux NF et aux HFS (respectivement $p < .001$ et $p = 0,005$). Les latences en réponse aux stimuli NF et de HFS ne différaient pas significativement ($p = 0,215$).

Chez le groupe schizophrénie (voir Tableau 10 et Figure 32), l'ANOVA montrait un effet du facteur fréquences spatiales, $F(2, 16) = 6,00$, $\epsilon = 0,73$, $p = 0,022$, allant dans le sens d'une

latence de la P100 plus longue en réponse aux stimuli de BFS par rapport aux NF et aux HFS (respectivement $p = 0,007$ et $p = 0,011$). Les latences en réponse aux stimuli NF et de HFS ne différaient pas significativement ($p = 0,828$). On notait aussi un effet du facteur hémisphère, $F(1, 8) = 5,46$, $p = 0,048$. L'interaction Hémisphère x Electrodes était aussi significative, $F(1, 8) = 9,35$, $p = 0,016$.

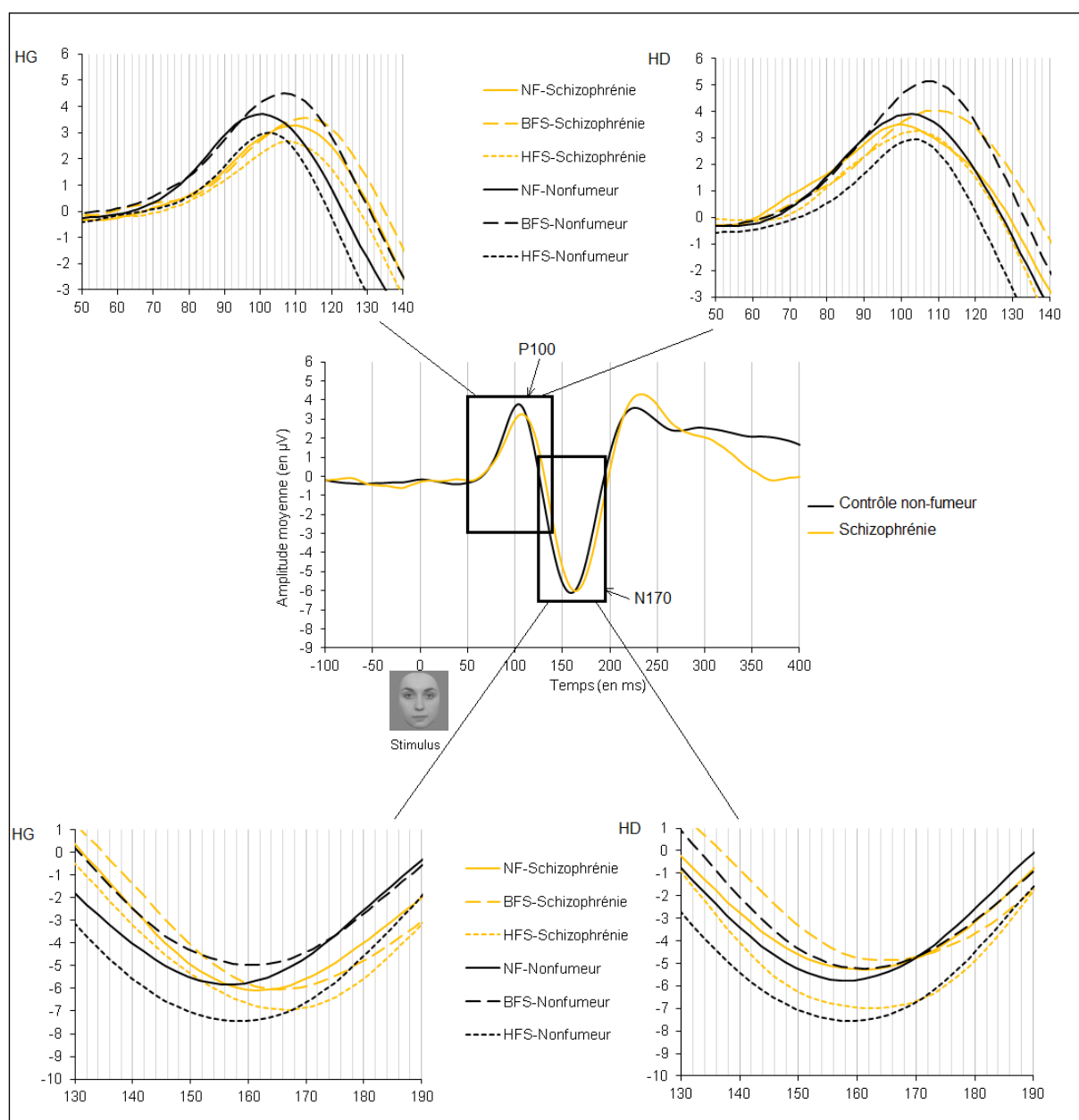


Figure 32. Au milieu, représentation graphique du signal électrophysiologique obtenu, pour chaque groupe à partir du moyennage des deux paires d'électrodes occipito-temporales (PO3/PO4 et PO7/PO8), toutes conditions de fréquences spatiales confondues. On ne relève pas d'effet du groupe sur la latence ou l'amplitude, ni sur la P100 ni sur la N170. Haut : zoom de la composante P100 en hémisphère gauche (HG) et en hémisphère droit (HD) selon le groupe et la condition de filtrage des stimuli (NF, BFS, et HFS). On note que la différence entre les conditions NF et BFS n'est significative que pour le groupe contrôle, pas pour le groupe schizophrénie. Bas : zoom de la composante N170 en hémisphère gauche (HG) et en hémisphère droit (HD) selon le groupe et la

condition de filtrage des stimuli (NF, BFS, et HFS). Comme sur la P100, sur la N170, la différence entre les conditions NF et BFS n'est significative que pour le groupe contrôle, pas pour le groupe schizophrénie.

3.2.2 N170

Amplitude.

Tableau 11 *Amplitudes moyennes de la composante N170 (en μV), en fonction des modalités de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et du groupe (contrôle non-fumeur ou schizophrénie), moyennées sur toutes les électrodes d'intérêt*

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle non-fumeur ($N = 26$)	-5,25 (0,80)	-4,17 (0,72)	-7,76 (1,00)
Schizophrénie ($N = 9$)	-6,24 (1,02)	-5,83 (1,16)	-8,00 (1,20)

L'analyse statistique ANOVA à mesures répétées sur les données du groupe contrôle non-fumeur (voir Tableau 11 et Figure LPSN) a montré un effet du facteur fréquences spatiales, $F(2, 50) = 33,21$, $\xi = 0,68$, $p < .001$, allant dans le sens d'une amplitude de la N170 plus grande en réponse aux stimuli de HFS, suivie des NF, puis des BFS (tous les $p < .001$ sauf pour NF vs BFS où $p = 0,021$) (voir Figure 33) et un effet du facteur électrodes, $F(2, 50) = 30,03$, $\xi = 0,91$, $p < .001$. Plusieurs interactions apparaissaient aussi : significative pour Fréquences spatiales x Electrodes, $F(4, 100) = 36,93$, $\xi = 0,48$, $p < .001$, et à tendance significative pour Hémisphère x Electrodes, $F(2, 50) = 2,81$, $\xi = 0,91$, $p = 0,076$.

Chez le groupe schizophrénie (voir Tableau 11 et et Figure 33), l'ANOVA montrait un effet du facteur fréquences spatiales, $F(2, 16) = 8,27$, $\xi = 0,97$, $p = 0,004$, allant dans le sens d'une amplitude de la N170 plus grande en réponse aux stimuli de HFS par rapport aux NF et à ceux de BFS (respectivement $p = 0,007$ et $p = 0,001$) mais ne différaient pas significativement entre les BFS et les NF ($p = 0,482$) et un effet du facteur électrodes, $F(2, 16) = 10,01$, $\xi = 0,99$, $p = 0,002$. Plusieurs interactions étaient aussi significatives : Fréquences spatiales x Electrodes, $F(4, 32) = 12,15$, $\xi = 0,57$, $p = 0,0002$, ou présentaient une tendance significative, Fréquences spatiales x Hémisphère, $F(2, 16) = 3,18$, $\xi = 0,80$, $p = 0,084$ et Hémisphère x Electrodes, $F(2, 16) = 3,68$, $\xi = 0,88$, $p = 0,056$.

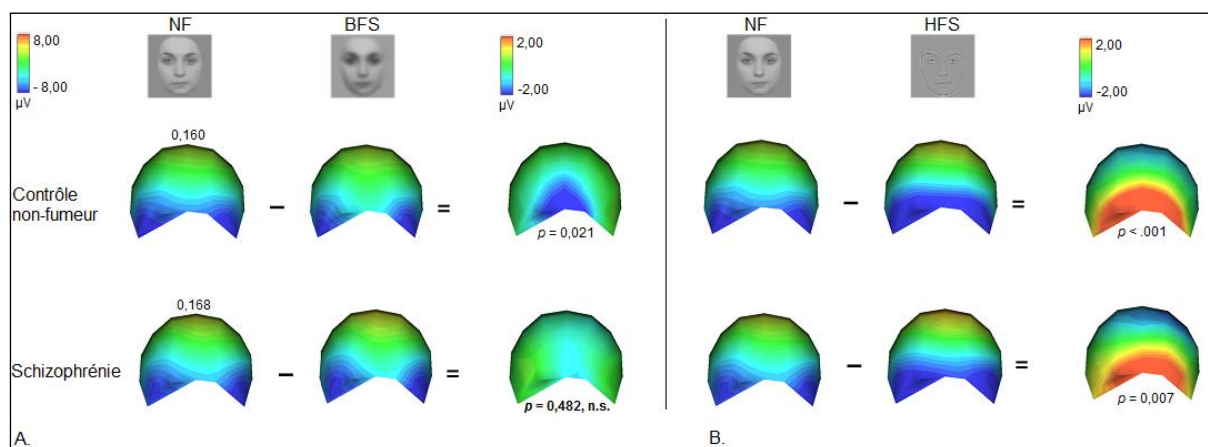


Figure 33. Représentations topographiques obtenues aux pics d'amplitude de N170 respectifs de chaque groupe (160 ms pour contrôle non-fumeur et 168 ms pour schizophrénie). Figure A : en colonne, modalités non filtrés (NF) et basses fréquences spatiales (BFS) pour chaque groupe. Figure B : en colonne, modalités non filtrés (NF) et hautes fréquences spatiales (HFS). Figures A et B : colonnes de droite : topographies soustractives permettant d'apprécier les différences de l'effet des fréquences spatiales à l'intérieur des groupes. On observe, en régions occipito-temporales, une différence entre les groupes sur la différence NF-BFS. Pour le groupe schizophrénie, l'amplitude BFS ne diffère pas de celle des NF.

Latence.

Tableau 12

Latences moyennes de la composante N170 (en ms), en fonction des modalités de fréquences spatiales (NF, BFS, et HFS) et du groupe (contrôle non-fumeur ou schizophrénie), moyennées sur toutes les électrodes d'intérêt

	NF (ES)	BFS (ES)	HFS (ES)
Contrôle non-fumeur (N = 26)	157,85 (2,35)	161,84 (2,48)	159,81 (2,74)
Schizophrénie (N = 9)	162,48 (2,96)	168,11 (3,77)	165,34 (3,73)

L'analyse statistique ANOVA à mesures répétées sur les latences de la N170 du groupe contrôle non-fumeur (voir Tableau 12 et Figure 33) a montré un effet du facteur fréquences spatiales, $F(2, 50) = 4,54$, $\varepsilon = 0,61$, $p = 0,034$, allant dans le sens d'une latence plus grande en réponse aux stimuli de BFS par rapport aux NF ($p = 0,004$) mais ne différant pas significativement entre les stimuli de HFS et ceux NF et de BFS (respectivement $p = 0,146$ et $p = 0,131$) et une interaction significative Fréquences spatiales x Electrodes, $F(2, 50) = 5,61$, $\varepsilon = 0,57$, $p = 0,021$.

Pour le groupe schizophrénie (voir Tableau 12 et et Figure 33), l'ANOVA montrait uniquement un effet significatif du facteur fréquences spatiales, $F(2, 16) = 5,12$, $\varepsilon = 0,94$, $p = 0,022$, allant dans le sens d'une latence plus longue en réponse aux stimuli de BFS par rapport

aux NF ($p = 0,006$) mais ne différait pas significativement entre les stimuli de HFS et ceux NF et de BFS (respectivement $p = 0,123$ et $p = 0,135$).

4. Discussion

Les principaux résultats de cette troisième étude reposent sur l'absence de différence sur les amplitudes de P100 et de N170 évoquées en réponse aux visages NF et de BFS dans le groupe de patients atteints de schizophrénie alors que celle-ci était significative chez le groupe contrôle. En revanche, la différence d'amplitude entre les stimuli NF et de HFS était observée de façon similaire dans les deux groupes.

Ainsi, comparativement au groupe contrôle, les participants atteints de schizophrénie ne semblent pas discriminer l'information de BFS de celle des images NF au niveau des étapes visuelles précoces associées aux composantes P100 et N170. Nos données suggèrent donc une altération précoce et sélective du traitement des BFS. Le maintien d'une telle observation à travers le décours temporel du traitement des visages peut indiquer une altération dans la schizophrénie qui semble être maintenue jusqu'aux étapes perceptives d'encodage structural des visages, c'est-à-dire au moment où les informations configurales et analytiques sont intégrées pour former le percept intégré d'un visage. Ainsi, les participants atteints de schizophrénie présenteraient un trouble du traitement visuel précoce des informations de BFS contenues dans les visages qui pourrait expliquer leur intégration défectueuse au cours de l'étape perceptive pendant laquelle la représentation holistique d'un visage est extraite (au niveau de la N170). On peut suggérer que l'extraction d'une représentation faciale moins élaborée au moment de l'étape d'encodage structural des visages ralentirait le traitement du genre du visage sollicité par la tâche demandée (Caharel et al. 2007) tout en préservant la qualité des réponses puisqu'elles sont maintenues au dessus du seuil de hasard.

Par ailleurs, nos données abondent dans le sens de celles observées dans l'étude d'Obayashi et ses collègues (2009) mettant en évidence un trouble sélectif du traitement des

BFS au niveau des composantes P100 et N170. Cette étude ainsi que les données de la présente étude tendent à appuyer l'hypothèse plus générale d'un trouble de neurotransmission de la voie magnocellulaire (Butler & Javitt, 2005). De plus, étant donné le contenu en information configurale des BFS (Goffaux et al., 2005; Goffaux & Rossion, 2006) on peut en déduire que ces patients présentent des difficultés dans ce type de traitement en particulier. Dans ce sens, d'autres études (Chambon, Baudouin, & Franck, 2006; Joshua & Rossell, 2009; Soria Bauser et al., 2012) ont mis en évidence un trouble du traitement des informations configurales des visages dans la schizophrénie (voir pour d'autres stimuli : Johnson, Lowery, Kohler, & Turetsky, 2005; Soria Bauser et al., 2012).

Cependant, étant donné qu'ici, nous n'avons utilisé que des stimuli de visages, nous ne pouvons pas appuyer ni l'hypothèse d'un trouble sélectif aux visages (Megreya, 2016) ni celle d'un trouble généralisé à l'ensemble des stimuli visuels (Norton, McBain, Holt, Ongur, & Chen, 2009). De plus, les limites méthodologiques exposées dans l'étude précédente concernant l'échantillonnage de l'enregistrement EEG peuvent aussi être posées ici, limitant leur interprétation.

Concernant nos données comportementales, nous n'avons pas observé, sur l'exactitude des réponses, de modulation de l'effet selon le groupe. Dans les deux groupes, les participants sont meilleurs avec les visages NF par rapport à ceux de BFS et de HFS. En revanche, utilisant également une tâche de discrimination du genre, All et ses collègues (2009) ainsi que l'équipe de Silverstein (2010) montraient un plus faible taux de bonnes réponses pour le groupe des patients comparé à celui des participants sains, et ce uniquement sur la gamme des BFS. Toutefois, et alors que ces études comptabilisaient un plus grand nombre de participants atteints de schizophrénie ($N = 14$ pour chaque étude) que la notre, cette différence n'était que tendancielle dans les deux études, soulignant une tâche ne dépendant pas du traitement d'une gamme particulière, donc ne permettant pas la discrimination des fréquences spatiales (Bortolon et al., 2015; Schyns & Oliva, 1999). On notera aussi que les participants de l'étude de Silverstein et ses collègues (2010) présentaient une prise moyenne de médicaments en équivalences chlorpromazine inférieure à notre groupe de participants (respectivement 353,85 mg et 701,85 mg). Nous envisageons donc d'augmenter le nombre de participants dans notre étude afin d'étudier l'évolution de cette absence d'effet sur le taux de bonnes réponses, à savoir s'il restera non significatif ou bien s'il tendra à devenir significatif.

Par ailleurs, n'avoir pu tester nos hypothèses sur un échantillon de seulement 9 participants atteints de schizophrénie est source potentielle de grande variabilité inter-individuelle, pouvant masquer ou surestimer certains des effets attendus. Les observations réalisées ici sont donc en attente de participants venant augmenter la taille de l'échantillon, ce qui permettra des conclusions mieux assurées statistiquement.

En conclusion, les résultats de la présente étude confirment les données de la littérature sur le traitement des fréquences spatiales dans les visages (Obayashi et al., 2009) et suggèrent une perte de la sensibilité aux informations de BFS du visage au cours des étapes précoces du traitement visuel associées aux composantes P100 et N170 chez les patients atteints de schizophrénie. Ces anomalies se répercuteraient au cours de l'étape finale de traitement puisque des temps de réponse plus longs ont été observés chez les patients schizophrènes quelle que soit la gamme de fréquences spatiales considérée.

DISCUSSION GENERALE, PERSPECTIVES DE RECHERCHE ET CONCLUSION

CHAPITRE 1 DISCUSSION GENERALE

1. Contexte théorique et problématique

Si l'effet de l'usage régulier du cannabis sur différentes fonctions cognitives est bien répertorié, on connaît moins son effet sur la vision humaine. Or cette information est utile car la vision est un modèle d'étude pertinent des dysfonctionnements cérébraux (Yoon, Sheremata, Rokem, & Silver, 2013). Le système endocannabinoïde est présent et fonctionnel à différents niveaux du traitement visuel (Porcella et al., 2000; Wei et al., 2009) et chez l'animal, sa modification par des cannabinoïdes exogènes altère le traitement visuel (Schwitzer et al., 2015). Il existe pour l'instant peu d'études de l'impact de l'usage du cannabis sur le traitement visuel chez l'humain. Elles ont néanmoins constaté une altération du traitement des visages émotionnels (Hindocha et al., 2014; Platt et al., 2010) et du mouvement (Mikulskaya & Martin, 2015). Il a également été démontré que le cannabis modifiait la transmission glutamatergique (Colizzi et al., 2016) et donc potentiellement celle de la voie magnocellulaire (Butler et al., 2005).

Dans le système visuel humain, la gamme des BFS, préférentiellement traitée par la voie magnocellulaire (Bullier, 2001; Livingstone & Hubel, 1988), est particulièrement importante dans le traitement des visages car elle participe à l'élaboration globale d'une représentation holistique de l'objet (Cheung et al., 2008; Flearis et al., 2008; Goffaux, 2009; Goffaux & Rossion, 2006; Hsiao et al., 2005; Nagayama et al., 1995; cités dans Boutet et al., 2003).

Nous avons fait l'hypothèse que l'usage régulier de cannabis pourrait avoir un impact sur le traitement visuel de bas niveau, notamment magnocellulaire, et qui pourrait se manifester lors du traitement de visages.

Alors que l'impact du cannabis sur le traitement visuel précoce est actuellement peu étudié, de nombreuses données explorant un dysfonctionnement des voies magnocellulaire et/ou parvocellulaire chez des patients atteints de schizophrénie sont déjà disponibles. Ces données indiquent notamment que le traitement des informations de bas niveau dont les fréquences spatiales, d'une importance particulière dans le traitement des visages (Goffaux et al., 2003; McGugin & Gauthier, 2010; Williams, et al., 2009), serait altéré dans la schizophrénie (Butler et al., 2007; Martinez et al., 2008, 2012; O'Donnell et al., 2002). De plus, un traitement atypique des BFS contenues dans les visages est observé dans cette population, aussi bien sur des mesures comportementales (All et al., 2009; Silverstein et al., 2010, 2014) qu'électrophysiologiques (Obayashi et al., 2009). L'étude spécifique de cette population peut nous servir de modèle de compréhension pour les données concernant le cannabis.

2. Résumé de nos observations

Pour explorer ces questions, nous avons mis au point un protocole expérimental mesurant la réponse électrophysiologique du cerveau en réponse à des visages filtrés en fréquences spatiales hautes, basses, moyennes ou présentés avec l'intégralité du spectre.

Chez des participants contrôles non-fumeurs, nous avons pu démontrer que l'onde P100, associée au traitement des informations de bas niveau, était particulièrement sensible

aux informations en BFS. A l'inverse, l'onde N170 était plus sensible aux informations en HFS et peu sensible aux informations en BFS.

Chez les usagers réguliers de cannabis, nous n'avons pas montré d'anomalie de traitement au niveau de l'onde P100 pour les différentes catégories d'information. En revanche, il semblait exister une anomalie de discrimination des fréquences spatiales au niveau de l'onde N170, avec une absence de discrimination entre les visages NF et de BFS. Il existait par ailleurs un retard de latence de l'onde P100, quelle que soit la gamme de fréquence spéciale.

Parallèlement, nous avons confirmé, par les résultats obtenus dans le groupe schizophrénie, l'existence d'une altération du traitement des BFS. Plus précisément et contrairement aux résultats de participants sains, pour les participants atteints de schizophrénie, on note une absence de différence entre les visages de condition NF et de BFS sur les amplitudes de la P100 et de la N170.

3. Un rapprochement expérimental entre usage de cannabis et schizophrénie

En comparant les observations réalisées sur les amplitudes des composantes chez les usagers de cannabis et chez les participants atteints de schizophrénie, on note que le premier groupe ne présente une altération qu'au niveau de la N170, pas au niveau de la P100 comme les patients du second groupe. Toutefois, le pattern de traitement des fréquences spatiales est identique dans les deux groupes, avec une perte de la discrimination entre les visages NF et de BFS. Or, les données déjà disponibles dans la schizophrénie sur le traitement des fréquences spatiales dans les visages (Obayashi et al., 2009) interprètent ce résultat comme une altération ciblée sur la voie magnocellulaire plutôt que parvocellulaire, impactant la transmission de l'information de BFS. Cette altération est observée sur la N170, composante qui reflèterait l'intégration des informations configurales, véhiculées par les BFS et des informations locales, véhiculées par les HFS (Flevaris & Robertson, 2016) lors de l'encodage structural (Bentin & Deouell, 2000; Bentin et al., 1996; Eimer, 2011).

Concernant les usagers de cannabis de notre étude, il semble qu'ils tendent à présenter un traitement plus important des informations de BFS que les participants contrôle non-fumeur au niveau de l'étape perceptive associée à la N170 (voir Figure 29).

Nous avons émis l'hypothèse d'un traitement anormal des BFS dont l'origine se trouverait dès l'étape précoce sensorielle (P100), qui n'est pas étayé par nos analyses. En effet, le traitement au niveau de la P100 est un traitement rudimentaire et basique pour lequel des anomalies subtiles pourraient être difficiles à déceler. Toutefois, une anomalie de traitement précoce des BFS pourrait générer un phénomène compensatoire au moment de l'étape perceptive (N170), ce dont rend compte l'absence de différence observée entre un stimulus NF et de BFS au cours de cette dernière étape. Les données comportementales ne différant pas entre participants contrôle non-fumeur et usagers de cannabis, le phénomène compensatoire serait effectif et suffisant.

Chez les patients atteints de schizophrénie, on retrouve une altération observée plus précocement, dès la P100. Cette anomalie du traitement précoce serait plus importante que chez les usagers de cannabis et donc plus facilement mesurable par notre méthodologie. Là aussi, l'anomalie de traitement aurait pour conséquence un phénomène compensatoire au niveau de la N170, rattrapant le traitement des BFS. On retrouve cette proposition d'un phénomène compensatoire dans des études en IRMf mesurant une hyperactivation du gyrus fusiforme lors du traitement de visages filtrés de BFS et/ou de HFS (respectivement Silverstein et al., 2010; All et al., 2009). Ainsi, les données mesurées chez les patients souffrant de schizophrénie éclaireraient les anomalies mesurées chez les usagers de cannabis car les troubles du traitement visuel y seraient plus prononcés.

CHAPITRE 2

SIGNIFICATION BIOLOGIQUE DE CES OBSERVATIONS

1. Altération magnocellulaire et phénomène compensatoire dans la schizophrénie

Dans la schizophrénie, le trouble de l'intégration serait sous tendu par une mauvaise interaction entre les voies de transmission visuelle (Butler et al., 2008). En effet, selon l'hypothèse d'une altération de la neurotransmission glutamatergique dans la schizophrénie (Moghaddam & Javitt, 2012), l'activité des récepteurs NMDA serait altérée par le taux anormal de glutamate chez ces patients (pour revue : Konradi & Heckers, 2003), créant une altération de la voie magnocellulaire (Butler & Javitt, 2005). Considérant que cette voie magnocellulaire soit plus rapide et devance donc la voie parvocellulaire, si le traitement des fréquences spatiales par la voie magnocellulaire est altéré (Butler et al., 2007; Martinez et al., 2008, 2012; O'Donnell et al., 2002), il en résulte un dysfonctionnement plus général touchant tout le système visuel. Ainsi, une altération du système glutamatergique sous tendrait le trouble d'intégration des fréquences spatiales présent dans la schizophrénie (Bortolon et al., 2015; Butler et al., 2008; sur stimuli non-visages : (Awasthi, Sowman, Friedman, & Williams, 2013) Laprevote et al., 2013).

2. Altération magnocellulaire et trouble de l'intégration chez les usagers de cannabis

La neurotransmission glutamatergique serait aussi altérée lors de l'usage de cannabis. En effet, l'exocannabinoïde Δ^9 -THC contenu dans le cannabis fumé, en se substituant aux

agonistes endocannabinoïdes des récepteurs CB1, serait responsable d'une inhibition de la libération de glutamate. Ainsi, par le biais du système de transmission endocannabinoïde largement distribué dans le système visuel (Schwitzer et al., 2015), le Δ^9 -THC peut altérer le fonctionnement du système glutamatergique (Colizzi et al., 2016).

La voie magnocellulaire étant activée par les stimuli de BFS (Bullier, 2001 ; Livingstone & Hubel, 1988), nos données peuvent indiquer un dysfonctionnement de la voie magnocellulaire. Il en découlerait une altération de l'intégration des gammes de fréquences spatiales, que suggère l'absence de différence sur l'amplitude de la N170 évoquée par les visages NF et ceux de BFS que nous observons. Cette interprétation prend son sens lorsque l'on se replace dans le modèle de traitement « *coarse-to-fine* » des visages (Awasthi, Sowman, Friedman, & Williams, 2013; Goffaux et al., 2010). En effet, dans le système visuel sain, les informations de BFS servent à former une représentation configurale, comme une première structure qui pourra accueillir les informations locales de HFS au moment de leur intégration. Si, dès le stade de la P100, un traitement insuffisant a été réalisé sur les BFS, l'intégration des HFS à cette gamme peut être incomplète, amenant une perte de la discrimination entre les stimuli NF (car incomplets) et de BFS.

Par ailleurs, au regard de la similitude de pattern de traitement des informations de BFS entre les deux groupes, cannabis et schizophrénie, il pourrait s'avérer que les modulations d'amplitude de la N170 puissent potentiellement servir de marqueur électrophysiologique qui permettrait d'expliquer certains éléments physiopathologiques communs entre usage de cannabis et schizophrénie. A plus grande échance, après reproduction des résultats obtenus, cela pourrait amener à proposer un outil clinique de détection d'une population à risque de développer une schizophrénie chez les usagers de cannabis.

3. Une différence possible entre ces groupes : l'effet de latence chez les usagers de cannabis

Même si nos résultats mettent en avant des similitudes entre les deux groupes (cannabis et schizophrénie), nous avons également relevé une différence concernant l'effet du

groupe sur les latences d'apparition des pics des composantes évoquées. En effet, nos analyses chez les usagers de cannabis soulignent des retards de latence concernant les composantes P100 et N170 (effet à tendance significative pour cette dernière) par rapport aux participants du groupe contrôle non-fumeur, sans différenciation des gammes de fréquences spatiales. De manière intéressante, un retard de latence a été observé au niveau ganglionnaire chez les usagers de cannabis (Schwan et al., 2016) mais pas dans la schizophrénie (Balogh et al., 2008). On aurait donc chez les usagers de cannabis des dysfonctionnements du traitement visuel à deux niveaux : l'un, mesuré, au niveau cortical, témoignerait d'anomalies du traitement des fréquences spatiales et serait retrouvé dans la schizophrénie, alors que l'autre, portant sur un retard de latence du traitement dès le niveau rétinien, serait propre aux usagers de cannabis. Toutefois, et comme rappelé dans chaque étude, l'interprétation des effets sur les latences dans nos études doit être prudente, étant donné la précision des enregistrements. De plus, nous n'avons pas réalisé d'analyse intergroupe chez les patients atteints de schizophrénie, qui permettrait d'appuyer l'étude de Balogh et ses collègues (2008).

Ainsi, les données récoltées et leur analyse apportent des nouvelles informations. Il s'agit de données obtenues grâce à l'étude du traitement des visages par les potentiels évoqués, méthodologie à plusieurs reprises utilisée dans la littérature, et à des stimuli élaborés précisément sur la constitution des gammes de fréquences spatiales filtrées avec contrôle de la luminance et du contraste. Ces données, qui étaient jusque là inexistantes chez les usagers réguliers de cannabis devraient servir à la compréhension des altérations visuelles dans le traitement des visages chez cette population, qui comprend environ 10 % des étudiants et étudiantes en France (Hibell et al., 2012). Nos données indiquent une altération du traitement des informations de bas niveau contenues dans les visages, soulignée par ce qui semble être un trouble de l'intégration lors de l'étape d'encodage structural identifié par la N170. En outre, nos données de l'étude 1 participent à la mise en valeur de la gamme intermédiaire des MFS comme primordiales dans le traitement des visages; encourageant les chercheurs à mieux définir les gammes de filtrage utilisées si le sujet d'étude concerne les fréquences spatiales.

Toutefois, les interprétations soulevées par nos résultats doivent être appréciées en ayant conscience des limites possibles inhérentes à l'étude, tenant à la procédure expérimentale utilisée et à la constitution des groupes testés.

CHAPITRE 3

LIMITES INHERENTES A NOTRE RECHERCHE

1. Limites liées à la procédure expérimentale

Concernant les stimuli utilisés, plusieurs caractéristiques sont à prendre en compte. Premièrement, nous avons utilisé dans notre paradigme uniquement des visages. Ainsi, nous ne pouvons affirmer que nos observations indiquent un traitement spécifique des visages. En effet, l'absence de l'utilisation d'un stimulus contrôle, complexe mais non-visage (tel qu'un objet à autre configuration particulière : une voiture) ne permet pas d'établir la spécificité des traitements observés. Ainsi, cette étude valide uniquement l'hypothèse du traitement « *coarse-to-fine* ».

Par ailleurs, la plupart des études, comme la notre, et ce malgré les avancées techniques, utilisent encore des stimuli en noir et blanc ou niveaux de gris. Ces stimuli, bien que permettant la comparaison entre études et un contrôle aisé de la luminance, ne permettent pas de généraliser les résultats aux conditions de vie réelle. Cela peut toutefois se justifier par le fait que la voie visuelle parvocellulaire qui transmet les informations de HFS, serait aussi responsable de la transmission des informations de couleur (Livingstone & Hubel, 1988). On comprend donc la difficulté que nous aurions à distinguer l'effet des fréquences spatiales de celui des couleurs traitées.

Une seconde limite à notre étude est la tâche de discrimination de genre utilisée. En effet, comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, il existe une diagnosticité des fréquences spatiales selon la tâche à réaliser sur les stimuli. Toutefois, bien que la tâche de genre ait parfois pu être liée au traitement des BFS (Deruelle & Fagot, 2005; Goffaux et al., 2003b), il semble à travers d'autres études que ni l'une ni l'autre des deux gammes extrêmes (BFS ou HFS) ne semble en être particulièrement diagnostique (Schyns & Oliva, 1999). Nos données comportementales ne mettant pas en évidence de différences entre les stimuli de BFS

et ceux de HFS, viennent d'ailleurs appuyer la non-diagnosticité d'une gamme de fréquence spatiale en particulier dans de la tâche de discrimination de genre. Ainsi, ne pas avoir pu mettre en évidence d'impact des gammes de fréquences spatiales chez le groupe cannabis ni le groupe schizophrénie au niveau des réponses comportementales était donc attendu et justifié.

2. Limites liées à l'échantillonnage des groupes

Concernant maintenant les volontaires qui ont participé à cette étude, nous devons souligner deux limites. Notre échantillon d'usagers de cannabis présentait une variabilité intra-groupe non négligeable. L'usage de cannabis en particulier, était évaluée par la fréquence en nombre de joints par semaine, par la quantité en nombre de grammes par semaine, par l'âge de début des consommations de cannabis ainsi que le nombre d'années de consommation mais aussi par le score d'addiction CAST (voir Tableau 1 pour les valeurs d'erreur standard d'erreur à la moyenne, p. 131). La plupart des usagers fumaient du cannabis séché plutôt que de la résine de cannabis. Cependant, les concentrations des divers principes actifs, très variables, étaient inconnues. Le nombre d'indices recueillis témoigne bien de la difficulté à obtenir un indicateur fiable caractérisant l'usage de cannabis (Mariani, Brooks, Haney, & Levin, 2011). Le tabac a déjà ce genre d'indicateur, avec par exemple le « paquet-année » que nous avons utilisé. L'avenir devrait tendre à proposer un indicateur unique qui caractériserait au mieux l'usage de cannabis pour pouvoir recruter des échantillons de population plus homogènes.

Créer des sous-groupes à partir notre échantillon de 50 volontaires selon la quantité ou la fréquence des consommations apporte des sous-groupes inégaux, avec un nombre de participants parfois insuffisant pour l'analyse des données électrophysiologiques. Des analyses corrélationnelles seraient néanmoins envisageables afin d'établir une relation entre ces variables et les mesures réalisées. De manière similaire, l'usage de tabac, souvent régulier chez les usagers de cannabis mais aussi présent chez trois des neuf participants atteints de schizophrénie, pourrait avoir un impact sur l'évaluation du traitement des fréquences spatiales. Concernant le tabac ajouté aux joints lors de la consommation de cannabis,

l'évaluation de son impact demande l'ajout d'un groupe de participants consommant régulièrement du tabac mais pas de cannabis.

CHAPITRE 4

PERSPECTIVES D'OUVERTURE

Dans la continuité de nos recherches, plusieurs questions sont à retenir. Ainsi, la similitude partielle des effets retrouvés entre les usagers de cannabis et les patients atteints de schizophrénie, demande une investigation plus poussée du groupe des usagers. En effet, on peut se demander si un effet de la dose de cannabis consommé pourrait rapprocher les effets observés de ceux des patients atteints de schizophrénie.

Une seconde question, toutefois liée à la précédente, serait l'impact de la consommation immédiate de cannabis. En effet, la moyenne du nombre de joints consommés par semaine, dans notre échantillon est de 25,62. Ces consommations sont probablement plus fréquentes en week-end. De plus, on comprendra que, afin de rapprocher la littérature de son but de service à la population et de l'impact quotidien du cannabis dans la vie des usagers, nos résultats incitent à étudier l'impact d'une consommation plus proche de l'expérimentation et non pas à 12 heures d'abstinence comme il était demandé ici. En effet, la littérature montre un effet du Δ^9 -THC sur le traitement visuel (Ballard et al., 2013; Bossong et al., 2013; Hindocha et al., 2015). Le pendant de cette interrogation sur l'impact immédiat serait la réalisation d'études prospectives après sevrage du mésusage du cannabis afin d'évaluer la récupération des capacités de traitement des informations de fréquences spatiales et de leur intégration. La littérature indique en effet que certaines facultés cognitives seraient récupérables après un temps d'abstinence.

Aussi, nous avons supposé un mécanisme de compensation permettant aux usagers de cannabis de présenter des performances comportementales ne différant pas de celles des non-usagers. Afin de tester cette hypothèse, une étude par IRMf de l'activité du gyrus fusiforme en réponse aux visages filtrés, comme celle réalisée chez les patients atteints de schizophrénie (All et al., 2009; Silverstein et al., 2010) semble recommandée.

Toutefois, avant d'entamer l'approfondissement de ces questions, il est déjà nécessaire de répliquer les résultats observés dans notre étude.

CONCLUSION

Ainsi, par la comparaison des données obtenues dans les groupe schizophrénie et cannabis , nos travaux tendent à indiquer un dysfonctionnement de la voie magnocellulaire chez les usagers de cannabis. Ce dysfonctionnement serait responsable d'un processus d'intégration des informations de bas niveau altéré. Une question récurrente des volontaires de cette étude fût « Est-ce que les usagers voient différemment ? ». Autrement dit : « l'hypothétique altération du traitement des informations de BFS par la voie magnocellulaire impacte-t-elle la perception visuelle au quotidien ? ». A cela, nous sommes en mesure de répondre que l'altération que nous avons mesurée ne donne peut-être pas lieu à une modification sensible pour l'individu mais que, lors de scènes visuelles particulièrement complexes ou lors de situations mobilisant d'importantes ressources cognitives, l'altération pourrait être réelle. On peut notamment penser à des situations de conduite automobile, nécessitant aussi un traitement et une intégration rapide et efficace des différentes informations de bas niveau disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

- Abeles, I. (2011). *Psychophysical and electrophysiological assessment of early visual processing and emotion recognition deficits in schizophrenia*. CITY UNIVERSITY OF NEW YORK. Consulté à l'adresse <http://gradworks.umi.com/34/60/3460259.html>
- Addington, J., & Addington, D. (1998). Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 32(3), 171-181.
[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00042-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00042-5)
- Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., ... (2007). North American Prodrome Longitudinal Study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 665-672. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl075>
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78(1), 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.008>
- Aghajanian, G. K., & Marek, G. J. (2000). Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 302-312.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00046-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00046-6)
- Akil, M., Pierri, J. N., Whitehead, R. E., Edgar, C. L., Mohila, C., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (1999). Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 156(10), 1580-1589. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.10.1580>
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 156(9),

1358-1366. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.9.1358>

Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J.-P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, *60*(6), 565-571.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>

All, S., Little, D., Susmaras, T., Berten, S., Essex, B., Lathrop, K., & Silverstein, S. (2010a).

fMRI activation during face processing: Differential effects of spatial frequency manipulation in healthy controls and people with schizophrenia. *Journal of Vision*, *9*(8), 473-473. <https://doi.org/10.1167/9.8.473>

American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, & DSM-5 Task Force.

(2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Consulté à l'adresse <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556>

American psychiatric association, Crocq, M.-A., & Guelfi, J.-D. (2004). *DSM-IV-TR manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Issy-les-Moulineaux: Masson.

Anaki, D., Zion-Golumbic, E., & Bentin, S. (2007). Electrophysiological neural mechanisms for detection, configural analysis and recognition of faces. *NeuroImage*, *37*(4),

1407-1416. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.054>

Andreasen, N. C., & Pierson, R. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia.

Biological Psychiatry, *64*(2), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.01.003>

ANT Software. (2009). Advanced Source Analysis 4.7.3.1 [logiciel de traitement EEG ASA]. Enschede, Pays-Bas

Araújo, C. S., Souza, G. S., Gomes, B. D., & Silveira, L. C. L. (2013). Visual Evoked Cortical Potential (VECP) Elicited by Sinusoidal Gratings Controlled by Pseudo-Random Stimulation. *PLoS ONE*, *8*(8), e70207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070207>

Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G., & Munk-Jørgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study

- of 535 incident cases. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 187, 510-515. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.510>
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 325(7374), 1212-1213.
- Arthur, C. M., & Whitley, R. (2015). « Head take you »: Causal attributions of mental illness in Jamaica. *Transcultural Psychiatry*, 52(1), 115-132. <https://doi.org/10.1177/1363461514557065>
- Carlsson, A., Waters, N., Holm-Waters, S., Tedroff, J., Nilsson, M., & Carlsson, M. L. (2001). Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: New Evidence. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41(1), 237-260. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.237>
- Ashtari, M., Avants, B., Cyckowski, L., Cervellione, K. L., Roofeh, D., Cook, P., ... Kumra, S. (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research*, 45(8), 1055-1066. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.01.004>
- Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 101-106. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.2.101>
- Atkinson, J. (1992). Early visual development: Differential functioning of parvocellular and magnocellular pathways. *Eye*, 6(2), 129-135. <https://doi.org/10.1038/eye.1992.28>
- Awasthi, B., Sowman, P. F., Friedman, J., & Williams, M. A. (2013). Distinct spatial scale sensitivities for early categorization of faces and places: neuromagnetic and behavioral findings. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00091>

- Bachmann, T. (1991). Identification of spatially quantised tachistoscopic images of faces: How many pixels does it take to carry identity? *European Journal of Cognitive Psychology*, 3(1), 87–103. <http://doi.org/10.1080/09541449108406221>
- Baeza, I., Graell, M., Moreno, D., Castro-Fornieles, J., Parellada, M., González-Pinto, A., ... Arango, C. (2009). Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: Influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophrenia Research*, 113(2-3), 129-137. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.005>
- Bagot, K. S., Milin, R., & Kaminer, Y. (2015). Adolescent Initiation of Cannabis Use and Early-Onset Psychosis. *Substance Abuse*, 36(4), 524-533. <https://doi.org/10.1080/08897077.2014.995332>
- Ballard, M. E., Bedi, G., & Wit, H. de. (2012). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on evaluation of emotional images. *Journal of Psychopharmacology*, 26(10), 1289-1298. <https://doi.org/10.1177/0269881112446530>
- Bar, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Schmidt, A. M., ... Halgren, E. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(2), 449-454. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507062103>
- Barnes, T. R. E., Mutsatsa, S. H., Hutton, S. B., Watt, H. C., & Joyce, E. M. (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 188, 237-242. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.104.007237>
- Barragan-Jason, G., Cauchoix, M., & Barbeau, E. J. (2015). The neural speed of familiar face recognition. *Neuropsychologia*, 75, 390-401.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.017>

Barrett, S. E., & Rugg, M. D. (1989). Event-related potentials and the semantic matching of faces. *Neuropsychologia*, 27(7), 913-922.

Barrett, S. E., Rugg, M. D., & Perrett, D. I. (1988). Event-related potentials and the matching of familiar and unfamiliar faces. *Neuropsychologia*, 26(1), 105-117.

[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(88\)90034-6](https://doi.org/10.1016/0028-3932(88)90034-6)

Barton, J. J. S., & Corrow, S. L. (2016). The problem of being bad at faces. *Neuropsychologia*, 89, 119-124.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.06.008>

Barton, J. J. S., Keenan, J. P., & Bass, T. (2001). Discrimination of spatial relations and features in faces: Effects of inversion and viewing duration. *British Journal of Psychology (London, England: 1953)*, 92 Part 3, 527-549.

Baudouin, J.-Y., Chambon, V., & Tiberghien, G. (2009). Expert en visages ? Pourquoi sommes-nous tous... des experts en reconnaissance des visages. *L'Évolution Psychiatrique*, 74(1), 3-25. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2008.12.011>

Baudouin, J.-Y., Vernet, M., & Franck, N. (2008). Second-order facial information processing in schizophrenia. *Neuropsychology*, 22(3), 313-320. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.3.313>

Bechtold, J., Simpson, T., White, H. R., & Pardini, D. (2015). Chronic adolescent marijuana use as a risk factor for physical and mental health problems in young adult men. *Psychology of Addictive Behaviors*, 29(3), 552-563.

<https://doi.org/10.1037/adb0000103>

Bediou, B., Asri, F., Brunelin, J., Krolak-Salmon, P., D'Amato, T., Saoud, M., & Tazi, I. (2007). Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *The British*

- Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 191, 126-130.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.028829>
- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(6), 551-565. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.6.551>
- Bentin, S., & Deouell, L. Y. (2000). Structural encoding and identification in face processing: erp evidence for separate mechanisms. *Cognitive Neuropsychology*, 17(1), 35-55.
<https://doi.org/10.1080/026432900380472>
- Berdyshev, E. V. (2000). Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chemistry and Physics of Lipids*, 108(1-2), 169-190. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(00\)00195-X](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(00)00195-X)
- Biederman, I., & Kalocsai, P. (1997). Neurocomputational bases of object and face recognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 352(1358), 1203-1219. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0103>
- Bieniek, M. M., Pernet, C. R., & Rousselet, G. A. (2012). Early ERPs to faces and objects are driven by phase, not amplitude spectrum information: Evidence from parametric, test-retest, single-subject analyses. *Journal of Vision*, 12(13), 12-12.
<https://doi.org/10.1167/12.13.12>
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., ... Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of First-Episode Schizophrenia: Initial Characterization and Clinical Correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 549-559. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.549>
- Blakemore, C., & Campbell, F. W. (1969). On the existence of neurones in the human visual system selectively sensitive to the orientation and size of retinal images. *The Journal*

- of Physiology*, 203(1), 237-260.1.
- Block, R. I., O'Leary, D. S., Ehrhardt, J. C., Augustinack, J. C., Ghoneim, M. M., Arndt, S., & Hall, J. A. (2000). Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport*, 11(3), 491-496.
- Bocanegra, B. R., & Zeelenberg, R. (2009). Emotion Improves and Impairs Early Vision. *Psychological Science*, 20(6), 707-713. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02354.x>
- Böcker, K. B. E., Gerritsen, J., Hunault, C. C., Kruidenier, M., Mensinga, T. T., & Kenemans, J. L. (2010). Cannabis with high Δ^9 -THC contents affects perception and visual selective attention acutely: An event-related potential study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96(1), 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.04.008>
- Bokat, C. E., & Goldberg, T. E. (2003). Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 64(1), 73-78.
- Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., & Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 59(9), 1337-1343.
- Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 3111-3125. <https://doi.org/10.2147/NDT.S76700>
- Bortolon, C., Capdevielle, D., & Raffard, S. (2015). Face recognition in schizophrenia disorder: A comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 53, 79-107. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.006>
- Bossong, M. G., Jansma, J. M., Bhattacharyya, S., & Ramsey, N. F. (2014). Role of the

- endocannabinoid system in brain functions relevant for schizophrenia: An overview of human challenge studies with cannabis or Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 52, 53-69.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.11.017>
- Bossong, M. G., & Niesink, R. J. M. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 92(3), 370-385.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.010>
- Bossong, M. G., van Hell, H. H., Jager, G., Kahn, R. S., Ramsey, N. F., & Jansma, J. M. (2013). The endocannabinoid system and emotional processing: A pharmacological fMRI study with Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *European Neuropsychopharmacology*, 23(12), 1687-1697. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.06.009>
- Bötzel, K., Schulze, S., & Stodieck, S. R. G. (1995). Scalp topography and analysis of intracranial sources of face-evoked potentials. *Experimental Brain Research*, 104, 135-143.
- Bourgou, S., Halayem, S., Amado, I., Triki, R., Bourdel, M. C., Franck, N., ... Bouden, A. (2016). Theory of mind in adolescents with early-onset schizophrenia: correlations with clinical assessment and executive functions. *Acta Neuropsychiatrica*, 1-7.
<https://doi.org/10.1017/neu.2016.3>
- Boutet, I., Collin, C., & Faubert, J. (2003). Configural face encoding and spatial frequency information. *Perception & Psychophysics*, 65(7), 1078-1093.
- Boydell, J., Os, J. V., Lambri, M., Castle, D., Allardyce, J., McCREADIE, R. G., & Murray, R. M. (2003). Incidence of schizophrenia in south-east London between 1965 and 1997. *The British Journal of Psychiatry*, 182(1), 45-49.

<https://doi.org/10.1192/bjp.182.1.45>

Bozikas, V. P., Giannakou, M., Kosmidis, M. H., Kargopoulos, P., Kioseoglou, G., Liolios, D., & Garyfallos, G. (2011). Insights into theory of mind in schizophrenia: The impact of cognitive impairment. *Schizophrenia Research*, *130*(1–3), 130–136.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.025>

Brambilla, C., & Colonna, M. (2008). Cannabis: the next villain on the lung cancer battlefield? *European Respiratory Journal*, *31*(2), 227–228.

<https://doi.org/10.1183/09031936.00157607>

Breier, A. (1995). Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophrenia Research*, *14*(3), 187–202.

Breitmeyer, B. G. (1975). Simple reaction time as a measure of the temporal response properties of transient and sustained channels. *Vision Research*, *15*(12), 1411–1412.

[https://doi.org/10.1016/0042-6989\(75\)90200-X](https://doi.org/10.1016/0042-6989(75)90200-X)

Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Biela, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., ... Gos, T. (2014). The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry*, *5*.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>

Broggin, E., Savazzi, S., & Marzi, C. A. (2012). Similar effects of visual perception and imagery on simple reaction time. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *65*(1), 151–164. <https://doi.org/10.1080/17470218.2011.594896>

Bruce, V., Dench, N., & Burton, M. (1993). Effects of distinctiveness, repetition and semantic priming on the recognition of face familiarity. *Canadian Journal of Experimental Psychology = Revue Canadienne De Psychologie Expérimentale*, *47*(1), 38–60.

Bruce, V., & Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology*

(London, England: 1953), 77 (Pt 3), 305-327.

Bruce, V., & Young, A. W. (2012). *Face Perception*. Psychology Press.

Bullier, J. (2001). Integrated model of visual processing. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 36(2-3), 96-107.

Butler, P. D., Abeles, I. Y., Weiskopf, N. G., Tambini, A., Jalbrzikowski, M., Legatt, M. E., ...

Javitt, D. C. (2009). Sensory Contributions to Impaired Emotion Processing in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(6), 1095-1107.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp109>

Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing deficits in schizophrenia.

Current opinion in psychiatry, 18(2), 151-157.

Butler, P. D., Martinez, A., Foxe, J. J., Kim, D., Zemon, V., Silipo, G., ... Javitt, D. C. (2007).

Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 2), 417-430.

<https://doi.org/10.1093/brain/awl233>

Butler, P. D., Silverstein, S. M., & Dakin, S. C. (2008). Visual Perception and Its Impairment in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(1), 40-47.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.023>

Caharel, S. (2006). Etude des mécanismes de la reconnaissance des visages et de leurs dysfonctionnements chez des patients atteints de schizophrénie: approche psychologique et électrophysiologique. (Thèse de doctorat). Université de Rouen, France.

Caharel, S., Bernard, C., Thibaut, F., Haouzir, S., Maggio-Clozel, C. D., Allio, G., ... Rebaï, M. (2007). The effects of familiarity and emotional expression on face processing examined by ERPs in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 95(1),

186-196. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.06.015>

Caharel, S., Courtay, N., Bernard, C., Lalonde, R., & Rebai, M. (2005). Familiarity and emotional expression influence an early stage of face processing: an electrophysiological study. *Brain and Cognition*, *59*(1), 96-100.

<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.05.005>

Caharel, S., d'Arripe, O., Ramon, M., Jacques, C., & Rossion, B. (2009). Early adaptation to repeated unfamiliar faces across viewpoint changes in the right hemisphere: Evidence from the N170 ERP component. *Neuropsychologia*, *47*(3), 639-643.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.11.016>

Caharel, S., Fiori, N., Bernard, C., Lalonde, R., & Rebai, M. (2006). The effects of inversion and eye displacements of familiar and unknown faces on early and late-stage ERPs. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *62*(1), 141-151.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.03.002>

Caharel, S., Leleu, A., Bernard, C., Viggiano, M.-P., Lalonde, R., & Rebai, M. (2013). Early holistic face-like processing of Arcimboldo paintings in the right occipito-temporal cortex: Evidence from the N170 ERP component. *International Journal of Psychophysiology*, *90*(2), 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.06.024>

Calder, A. (2011). *Oxford Handbook of Face Perception*. OUP Oxford.

Calder, A. J., & Young, A. W. (2005). Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nature Reviews. Neuroscience*, *6*(8), 641-651.

<https://doi.org/10.1038/nrn1724>

Calder, A. J., Young, A. W., Perrett, D. I., Ectoff, N. L., & Rowland, D. (1996). Categorical Perception of Morphed Facial Expressions. *Visual Cognition*, *3*(2), 81-118.

<https://doi.org/10.1080/713756735>

- Calderone, D. J., Hoptman, M. J., Martinez, A., Nair-Collins, S., Mauro, C. J., Bar, M., ... Butler, P. D. (2013). Contributions of Low and High Spatial Frequency Processing to Impaired Object Recognition Circuitry in Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 23(8), 1849-1858. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs169>
- Calkins, M. E., Gur, R. C., Ragland, J. D., & Gur, R. E. (2005). Face Recognition Memory Deficits and Visual Object Memory Performance in Patients With Schizophrenia and Their Relatives. *American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1963-1966. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1963>
- Campbell, F. W., & Robson, J. G. (1968). Application of fourier analysis to the visibility of gratings. *The Journal of Physiology*, 197(3), 551-566. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1968.sp008574>
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20(2), 140-144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x>
- Carruthers, S. P., Gurvich, C. T., & Rossell, S. L. (2015). The muscarinic system, cognition and schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 393-402. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.011>
- Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R. M., & Di Forti, M. (2011). Cannabis use in young people: The risk for schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(8), 1779-1787. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.007>
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., ... Craig, I. W. (2005). Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene:

- Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1117-1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.026>
- Chambon, V., Baudouin, J.-Y., & Franck, N. (2006). The role of configural information in facial emotion recognition in schizophrenia. *Neuropsychologia*, 44(12), 2437-2444. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.008>
- Chan, R. C. K., Chen, E. Y. H., & Law, C. W. (2006). Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naïve schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82(1), 51-64. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.020>
- Chan, R. C. K., Li, H., Cheung, E. F. C., & Gong, Q. (2010). Impaired facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 178(2), 381-390. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.035>
- Chen, J., Matias, I., Dinh, T., Lu, T., Venezia, S., Nieves, A., ... Di Marzo, V. (2005). Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 330(4), 1062-1067. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.095>
- Chen, Y., Cataldo, A., Norton, D. J., & Ongur, D. (2012). Distinct facial processing in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Schizophrenia Research*, 134(1), 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.001>
- Chen, Y., Norton, D., McBain, R., Ongur, D., & Heckers, S. (2009). Visual and cognitive processing of face information in schizophrenia: detection, discrimination and working memory. *Schizophrenia Research*, 107(1), 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.09.010>
- Chen, Y., Norton, D., Ongur, D., & Heckers, S. (2008). Inefficient Face Detection in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 367-374.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbm071>

Cheung, O. S., Richler, J. J., Palmeri, T. J., & Gauthier, I. (2008). Revisiting the role of spatial frequencies in the holistic processing of faces. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *34*(6), 1327–1336.

<http://doi.org/10.1037/a0011752>

Chevaleyre, V., Takahashi, K. A., & Castillo, P. E. (2006). Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annual Review of Neuroscience*, *29*, 37–76.

<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834>

Churches, O., Nicholls, M., Thiessen, M., Kohler, M., & Keage, H. (2014). Emoticons in mind: an event-related potential study. *Social Neuroscience*, *9*(2), 196–202.

<https://doi.org/10.1080/17470919.2013.873737>

Cohen, M., Johnston, P., Ehlkes, T., Fulham, R., Ward, P., Thienel, R., ... Schall, U. (2015). Functional magnetic resonance brain imaging of executive cognitive performance in young first-episode schizophrenia patients and age-matched long-term cannabis users. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, *21*(1), 51–63.

<https://doi.org/10.1016/j.npbr.2014.09.002>

Colizzi, M., McGuire, P., Pertwee, R. G., & Bhattacharyya, S. (2016). Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *64*, 359–381.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.010>

Collin, C. A., Liu, C. H., Troje, N. F., McMullen, P. A., & Chaudhuri, A. (2004). Face Recognition Is Affected by Similarity in Spatial Frequency Range to a Greater Degree Than Within-Category Object Recognition. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *30*(5), 975–987. <https://doi.org/10.1037/0096->

1523.30.5.975

- Collin, C. A., Rainville, S., Watier, N., & Boutet, I. (2014). Configural and featural discriminations use the same spatial frequencies: a model observer versus human observer analysis. *Perception*, *43*(6), 509-526.
- Collin, C. A., Therrien, M. E., & Campbell, K. B. (2012). Effects of band-pass spatial frequency filtering of face and object images on the amplitude of N170. *Perception*, *41*(6), 717-732. <https://doi.org/10.1068/p7056>
- Compton, M. T., Furman, A. C., & Kaslow, N. J. (2004). Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophrenia Research*, *71*(1), 61-64. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.01.005>
- Costen, N. P., Parker, D. M., & Craw, I. (1994). Spatial content and spatial quantisation effects in face recognition. *Perception*, *23*, 129-146.
- Costen, N. P., Parker, D. M., & Craw, I. (1996). Effects of high-pass and low-pass spatial filtering on face identification. *Perception & Psychophysics*, *58*(4), 602-612.
- Coyle, J. T., & Konopaske, G. T. (2012). Chapter 58 - The Neurochemistry of Schizophrenia A2 - Price, Scott T. BradyGeorge J. SiegelR. Wayne AlbersDonald L. In *Basic Neurochemistry (Eighth Edition)* (p. 1000-1011). New York: Academic Press.
- Consulté à l'adresse
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123749475000584>
- Crean, R. D., Crane, N. A., & Mason, B. J. (2011). An Evidence-Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions: *Journal of Addiction Medicine*, *5*(1), 1-8. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e31820c23fa>
- Croner, L. J., & Kaplan, E. (1995). Receptive fields of P and M ganglion cells across the

- primate retina. *Vision Research*, 35(1), 7-24.
- Crow, T. J., Ball, J., Bloom, S. R., Brown, R., Bruton, C. J., Colter, N., ... Roberts, G. W. (1989). Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Archives of General Psychiatry*, 46(12), 1145-1150.
- Crow, T. J., Cross, A. J., Cooper, S. J., Deakin, J. F., Ferrier, I. N., Johnson, J. A., ... Lofthouse, R. (1984). Neurotransmitter receptors and monoamine metabolites in the brains of patients with Alzheimer-type dementia and depression, and suicides. *Neuropharmacology*, 23(12B), 1561-1569.
- Cull-Candy, S., Brickley, S., & Farrant, M. (2001). NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(3), 327-335.
- Cunha, J. M., Carlini, E. A., Pereira, A. E., Ramos, O. L., Pimentel, C., Gagliardi, R., ... Mechoulam, R. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 21(3), 175-185.
- Damasio, A. R., Damasio, H., & Van Hoesen, G. W. (1982). Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology*, 32(4), 331-341.
- Darke, H., Peterman, J. S., Park, S., Sundram, S., & Carter, O. (2013). Are patients with schizophrenia impaired in processing non-emotional features of human faces? *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00529>
- Darvas, F., Pantazis, D., Kucukaltun-Yildirim, E., & Leahy, R. M. (2004). Mapping human brain function with MEG and EEG: methods and validation. *NeuroImage*, 23, Supplement 1, S289-S299. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.014>
- Dasilva, M. A., Grieve, K. L., Cudeiro, J., & Rivadulla, C. (2012). Endocannabinoid CB1 receptors modulate visual output from the thalamus. *Psychopharmacology*, 219(3),

835-845. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2412-3>

Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S., ...

Kahn, R. S. (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *The American Journal of Psychiatry*, *166*(6), 675-682.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08060806>

De Hert, M., Wampers, M., Jendricko, T., Franic, T., Vidovic, D., De Vriendt, N., ... van

Winkel, R. (2011). Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, *126*(1-3), 270-276.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.003>

Debruyne, D., & Le Boisselier, R. (2015). Emerging drugs of abuse: current perspectives on

synthetic cannabinoids. *Substance Abuse and Rehabilitation*, *6*, 113-129.

<https://doi.org/10.2147/SAR.S73586>

Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2003). Testing hypotheses about the relationship

between cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Dependence*, *71*(1), 37-48.

[https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(03\)00064-4](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(03)00064-4)

Delerue, C., Laprévote, V., Verfaillie, K., & Boucart, M. (2010). Gaze control during face

exploration in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, *482*(3), 245-249.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.048>

Deruelle, C., & Fagot, J. (2005). Categorizing facial identities, emotions, and genders:

Attention to high- and low-spatial frequencies by children and adults. *Journal of Experimental Child Psychology*, *90*(2), 172-184.

<https://doi.org/10.1016/j.jecp.2004.09.001>

DeValois, R. L., & DeValois, K. K. (1990). *Spatial Vision*. OUP USA.

- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., ... Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (New York, N.Y.)*, *258*(5090), 1946-1949.
- Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraietta, S., Trotta, A., Bonomo, M., ... Murray, R. M. (2015). Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *The Lancet Psychiatry*, *2*(3), 233-238. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00117-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00117-5)
- Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T., & De Petrocellis, L. (1998). Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends in Neurosciences*, *21*(12), 521-528.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *64*(5), 532-542. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>
- Dickson, H., Laurens, K. R., Cullen, A. E., & Hodgins, S. (2012). Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychological Medicine*, *42*(4), 743-755. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001693>
- Dollfus, S., Lombardo, C., Bénali, K., Halbecq, I., Abadie, P., Marié, R.-M., & Brazo, P. (2002). Executive/attentional cognitive functions in schizophrenic patients and their parents: a preliminary study. *Schizophrenia Research*, *53*(1-2), 93-99. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00156-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00156-6)
- Donoghue, K., Doody, G. A., Murray, R. M., Jones, P. B., Morgan, C., Dazzan, P., ... MacCabe, J. H. (2014). Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: Data

from the AESOP study. *Psychiatry Research*, 215(3), 528-532.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.038>

D'Souza, D. C., Fridberg, D. J., Skosnik, P. D., Williams, A., Roach, B., Singh, N., ...

Mathalon, D. (2012). Dose-Related Modulation of Event-Related Potentials to Novel and Target Stimuli by Intravenous Δ 9-THC in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 37(7), 1632-1646. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.8>

D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y.-T., ... Krystal, J. H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1558-1572. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300496>

DuPont, R. L., & Lieberman, J. A. (2014). Young brains on drugs. *Science (New York, N.Y.)*, 344(6184), 557. <https://doi.org/10.1126/science.1254989>

Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling, L., ... Hoehe, M. R. (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*, 142(3), 295-301.

Eimer, M. (2000). Effects of face inversion on the structural encoding and recognition of faces: Evidence from event-related brain potentials. *Cognitive Brain Research*, 10(1-2), 145-158. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(00\)00038-0](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(00)00038-0)

Eimer, M. (2000). Event-related brain potentials distinguish processing stages involved in face perception and recognition. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 111(4), 694-705.

Eimer, M., Holmes, A., & McGlone, F. P. (2003). The role of spatial attention in the processing of facial expression: an ERP study of rapid brain responses to six basic

emotions. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(2), 97-110.

Eléctro-encéphalogramme | Fédération Française de Neurologie. (s. d.). Consulté 3 juin 2016, à l'adresse <http://www.ffn-neurologie.org/grand-public/explorations-neurologiques/el%C3%A9ctro-enc%C3%A9phalogramme>

Eling, P., Derckx, K., & Maes, R. (2008). On the historical and conceptual background of the Wisconsin Card Sorting Test. *Brain and Cognition*, 67(3), 247-253.

<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.01.006>

Elissalde, S.-N., Mazzola-Pomietto, P., Viglianese, N., Correard, N., Fakra, E., & Azorin, J.-M. (2011). Schizophrénie, fonctions exécutives et mémoires. *L'Encéphale*, 37, Supplement 2, S95-S99. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(11\)70034-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(11)70034-3)

ElSohly, M. A., Ross, S. A., Mehmedic, Z., Arafat, R., Yi, B., & Banahan, B. F. (2000).

Potency trends of delta9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *Journal of Forensic Sciences*, 45(1), 24-30.

Emrich, H. M., Weber, M. M., Wendl, A., Zihl, J., Von Meyer, L., & Hanisch, W. (1991).

Reduced binocular depth inversion as an indicator of cannabis-induced censorship impairment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40(3), 689-690.

[https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90383-D](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90383-D)

Englund, A., Morrison, P., Atakan, Z., Kralj, A., Stone, J., Nottage, J., & Murray, R. M.

(2014). « THE GOOD, THE BAD, THE UGLY »: EXPERIMENTAL HUMAN STUDIES OF CBD, THC, AND THCV. *Schizophrenia Research*, 153, Supplement 1, S32. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(14\)70108-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(14)70108-2)

Erowid. (s. d.). Consulté 10 mars 2016, à l'adresse <https://www.erowid.org/>

Étienne, E., Braha, S., & Januel, D. (2012). Humour et théorie de l'esprit dans la schizophrénie, revue de la littérature. *L'Encéphale*, 38(2), 164-169.

<https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.03.008>

Eustache, F., & Faure, S. (2000). *Manuel de neuropsychologie*. Dunod.

Evangelii, M., & Broks, M. E. (2000). Face processing in schizophrenia: parallels with the effects of amygdala damage. *Cognitive Neuropsychiatry*, 5(2), 81-104.

<https://doi.org/10.1080/135468000395754>

Falkenberg, L. E., Westerhausen, R., Craven, A. R., Johnsen, E., Kroken, R. A., LØberg, E.-M., ... Hugdahl, K. (2014). Impact of glutamate levels on neuronal response and cognitive abilities in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 4, 576-584.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.014>

Farah, M. J., Tanaka, J. W., & Drain, H. M. (1995). What causes the face inversion effect? *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 21(3), 628-634.

Farroni, T., Johnson, M. H., Menon, E., Zulian, L., Faraguna, D., & Csibra, G. (2005).

Newborns' preference for face-relevant stimuli: Effects of contrast polarity.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102(47), 17245-17250. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502205102>

Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G., & Farde, L. (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia.

Schizophrenia Research, 158(1-3), 156-162.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.034>

Feinberg, T. E., Rifkin, A., Schaffer, C., & Walker, E. (1986). Facial discrimination and emotional recognition in schizophrenia and affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 43(3), 276-279.

Feingold, D., Weiser, M., Rehm, J., & Lev-Ran, S. (s. d.). The association between cannabis

- use and anxiety disorders: Results from a population-based representative sample. *European Neuropsychopharmacology*.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.037>
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Beautrais, A. L. (2003). Cannabis and educational achievement. *Addiction*, *98*(12), 1681-1692. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2003.00573.x>
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Ridder, E. M. (2005). Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction (Abingdon, England)*, *100*(3), 354-366. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01001.x>
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 573-588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Feuerriegel, D., Churches, O., Hofmann, J., & Keage, H. A. D. (2015). The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: A systematic review. *Clinical Neurophysiology*, *126*(6), 1141-1158. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.015>
- Filbey, F. M., McQueeny, T., DeWitt, S. J., & Mishra, V. (2015). Preliminary findings demonstrating latent effects of early adolescent marijuana use onset on cortical architecture. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *16*, 16-22.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.10.001>
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, *12*, 64.
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of

- cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73-95. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6254-9>
- Fitousi, D., & Wenger, M. J. (2013). Variants of independence in the perception of facial identity and expression. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 39(1), 133-155. <https://doi.org/10.1037/a0028001>
- Flevaris, A. V., & Robertson, L. C. (2016). Spatial frequency selection and integration of global and local information in visual processing: A selective review and tribute to Shlomo Bentin. *Neuropsychologia*, 83, 192-200.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.024>
- Flevaris, A. V., Robertson, L. C., & Bentin, S. (2008). Using spatial frequency scales for processing face features and face configuration: An ERP analysis. *Brain Research*, 1194, 100-109. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.11.071>
- Foisy, M.-L., Kornreich, C., Petiau, C., Parez, A., Hanak, C., Verbanck, P., ... Philippot, P. (2007). Impaired emotional facial expression recognition in alcoholics: are these deficits specific to emotional cues? *Psychiatry Research*, 150(1), 33-41.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.12.008>
- Foti, D. J., Kotov, R., Guey, L. T., & Bromet, E. J. (2010). Cannabis Use and the Course of Schizophrenia: 10-Year Follow-Up After First Hospitalization. *American Journal of Psychiatry*, 167(8), 987-993. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09020189>
- Freire, A., Lee, K., & Symons, L. A. (2000). The face-inversion effect as a deficit in the encoding of configural information: direct evidence. *Perception*, 29(2), 159-170.
- Freund, T. F., Katona, I., & Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Reviews*, 83(3), 1017-1066.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2003>

- Frisher, M., Crome, I., Martino, O., & Croft, P. (2009). Assessing the impact of cannabis use on trends in diagnosed schizophrenia in the United Kingdom from 1996 to 2005. *Schizophrenia Research, 113*(2), 123-128.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.05.031>
- Frith, C. (1995). Functional imaging and cognitive abnormalities. *The Lancet, 346*(8975), 615-620. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:S0140673695914412>
- Fuente-Sandoval, C. de la, León-Ortiz, P., Favila, R., Stephano, S., Mamo, D., Ramírez-Bermúdez, J., & Graff-Guerrero, A. (2011). Higher Levels of Glutamate in the Associative-Striatum of Subjects with Prodromal Symptoms of Schizophrenia and Patients with First-Episode Psychosis. *Neuropsychopharmacology, 36*(9), 1781-1791.
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.65>
- Gage, S. H., Hickman, M., Heron, J., Munafò, M. R., Lewis, G., Macleod, J., & Zammit, S. (2014). Associations of cannabis and cigarette use with psychotic experiences at age 18: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Psychological Medicine, 44*(16), 3435-3444. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000531>
- Gage, S. H., Hickman, M., & Zammit, S. (2016). Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biological Psychiatry, 79*(7), 549-556.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.001>
- Galvez-Buccollini, J. A., Proal, A. C., Tomaselli, V., Trachtenberg, M., Coconcea, C., Chun, J., ... Delisi, L. E. (2012). Association between age at onset of psychosis and age at onset of cannabis use in non-affective psychosis. *Schizophrenia Research, 139*(1-3), 157-160. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.007>
- Ganis, G., Smith, D., & Schendan, H. E. (2012). The N170, not the P1, indexes the earliest time for categorical perception of faces, regardless of interstimulus variance.

- NeuroImage*, 62(3), 1563-1574. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.043>
- Gao, X., & Maurer, D. (2011). A comparison of spatial frequency tuning for the recognition of facial identity and facial expressions in adults and children. *Vision Research*, 51(5), 508-519. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.01.011>
- Gao, Z., & Bentin, S. (2011). Coarse-to-fine encoding of spatial frequency information into visual short-term memory for faces but impartial decay. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 37(4), 1051-1064. <https://doi.org/10.1037/a0023091>
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), 1646-1647. <https://doi.org/10.1021/ja01062a046>
- Gastel, W. A., MacCabe, J. H., Schubart, C. D., van Otterdijk, E., Kahn, R. S., & Boks, M. P. M. (2014). Cannabis use is a better indicator of poor mental health in women than in men: A cross-sectional study in young adults from the general population. *Community Mental Health Journal*, 50(7), 823-830. <https://doi.org/10.1007/s10597-014-9699-6>
- Gaspar, C., Sekuler, A. B., & Bennett, P. J. (2008). Spatial frequency tuning of upright and inverted face identification. *Vision Research*, 48(28), 2817-2826. <http://doi.org/10.1016/j.visres.2008.09.015>
- Gauthier, I., Curby, K. M., Skudlarski, P., & Epstein, R. A. (2005). Individual differences in FFA activity suggest independent processing at different spatial scales. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 5(2), 222-234.
- Ghosh, K. (2012). A possible role and basis of visual pathway selection in brightness induction. *Seeing and Perceiving*, 25(2), 179-212. <https://doi.org/10.1163/187847612X629946>

- Gibbs, M., Winsper, C., Marwaha, S., Gilbert, E., Broome, M., & Singh, S. P. (2015). Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 171*, 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.016>
- The GIMP team (2012). GIMP 2.8.10 [logiciel libre de traitement d'image]. Téléchargé depuis <http://gimp.org>
- Glass, M., Faull, R. L. M., & Dragunow, M. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience, 77*(2), 299-318. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(96\)00428-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00428-9)
- Goffaux, V., Gauthier, I., & Rossion, B. (2003). Spatial scale contribution to early visual differences between face and object processing. *Brain Research. Cognitive Brain Research, 16*(3), 416-424.
- Goffaux, V., Hault, B., Michel, C., Vuong, Q. C., & Rossion, B. (2005). The respective role of low and high spatial frequencies in supporting configural and featural processing of faces. *Perception, 34*(1), 77-86. <https://doi.org/10.1068/p5370>
- Goffaux, V., Jemel, B., Jacques, C., Rossion, B., & Schyns, P. G. (2003). ERP evidence for task modulations on face perceptual processing at different spatial scales. *Cognitive Science, 27*(2), 313-325. [https://doi.org/10.1016/S0364-0213\(03\)00002-8](https://doi.org/10.1016/S0364-0213(03)00002-8)
- Goffaux, V., Peters, J., Haubrechts, J., Schiltz, C., Jansma, B., & Goebel, R. (2011). From Coarse to Fine? Spatial and Temporal Dynamics of Cortical Face Processing. *Cerebral Cortex, 21*(2), 467-476. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq112>
- Goffaux, V., & Rossion, B. (2006). Faces are « spatial »-holistic face perception is supported by low spatial frequencies. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 32*(4), 1023-1039. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.32.4.1023>
- Gold, J., Bennett, P. J., & Sekuler, A. B. (1999). Identification of band-pass filtered letters and

- faces by human and ideal observers. *Vision Research*, 39(21), 3537–3560.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6(4), 348–357.
<https://doi.org/10.1176/jnp.6.4.348>
- Gonzalez-Burgos, G., Fish, K. N., Lewis, D. A., Gonzalez-Burgos, G., Fish, K. N., & Lewis, D. A. (2011). GABA Neuron Alterations, Cortical Circuit Dysfunction and Cognitive Deficits in Schizophrenia, GABA Neuron Alterations, Cortical Circuit Dysfunction and Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Neural Plasticity, Neural Plasticity, 2011, 2011*, e723184. <https://doi.org/10.1155/2011/723184>, 10.1155/2011/723184
- González-Hernández, J. A., Pita-Alcorta, C., Padrón, A., Finalé, A., Galán, L., Martínez, E., ... Marot, M. (2014). Basic visual dysfunction allows classification of patients with schizophrenia with exceptional accuracy. *Schizophrenia Research*, 159(1), 226–233.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.052>
- Gourier-Frery, C., Chan Chee, C., & Beltzer, N. (2014). Prévalence de la schizophrénie et autres troubles psychotiques en France métropolitaine. *European Psychiatry*, 29(8, Supplement), 625. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.118>
- Gourion, D., Gourevitch, R., Le Provost, J.-B., Olié, J.-P., Lôo, H., & Krebs, M.-O. (2004). L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie. *L'Encéphale*, 30(2), 109–118. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(04\)95421-8](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(04)95421-8)
- Grace, A. A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41(1), 1–24.
- Graham, N., & Nachmias, J. (1971). Detection of grating patterns containing two spatial frequencies: a comparison of single-channel and multiple-channels models. *Vision*

Research, 11(3), 251-259.

Green, B., Kavanagh, D., & Young, R. (2003). Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug and Alcohol Review*, 22(4), 453-460.

<https://doi.org/10.1080/09595230310001613976>

Grotenhermen. (s. d.). International Association for Cannabis as Medicine. Consulté 5 octobre 2016, à l'adresse [http://cannabis-](http://cannabis-med.org/index.php?tpl=cannabinoids&id=145&lng=en&red=cannabinoidslist)

[med.org/index.php?tpl=cannabinoids&id=145&lng=en&red=cannabinoidslist](http://cannabis-med.org/index.php?tpl=cannabinoids&id=145&lng=en&red=cannabinoidslist)

Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(4), 327-360. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>

Guillin, O. (2008). L'hypothèse dopaminergique revisitée. */data/revues/00137006/00325-C4/908/*. Consulté à l'adresse <http://www.em-consulte.com/en/article/137651>

Guillin, O., Abi-Dargham, A., & Laruelle, M. (2007). Neurobiology of Dopamine in Schizophrenia. In B.-I. R. of Neurobiology (Éd.) (Vol. 78, p. 1-39). Academic Press.

Consulté à l'adresse

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774206780011>

Hadjikhani, N., Kveraga, K., Naik, P., & Ahlfors, S. P. (2009). Early (M170) activation of face-specific cortex by face-like objects. *Neuroreport*, 20(4), 403-407.

<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328325a8e1>

Halit, H., de Haan, M., Schyns, P. G., & Johnson, M. H. (2006). Is high-spatial frequency information used in the early stages of face detection? *Brain Research*, 1117(1),

154-161. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.059>

Hall, J., Harris, J. M., Sprengelmeyer, R., Sprengelmeyer, A., Young, A. W., Santos, I. M., ...

Lawrie, S. M. (2004). Social cognition and face processing in schizophrenia. *The*

British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 185, 169-170.

<https://doi.org/10.1192/bjp.185.2.169>

Hall, W., & Degenhardt, L. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet*, 374(9698), 1383-1391. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61037-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61037-0)

Hall, W., & Solowij, N. (1998). Adverse effects of cannabis. *Lancet (London, England)*, 352(9140), 1611-1616. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)05021-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05021-1)

Haney, M., Ward, A. S., Comer, S. D., Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (1999). Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*, 141(4), 395-404.

Hanson, K. L., Winward, J. L., Schweinsburg, A. D., Medina, K. L., Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2010). Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addictive Behaviors*, 35(11), 970-976.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2010.06.012>

Hanus, L., Abu-Lafi, S., Frider, E., Breuer, A., Vogel, Z., Shalev, D. E., ... Mechoulam, R. (2001). 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 3662-3665. <https://doi.org/10.1073/pnas.061029898>

Harel, A., & Bentin, S. (2013). Are all types of expertise created equal? Car experts use different spatial frequency scales for subordinate categorization of cars and faces. *PloS One*, 8(6), e67024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067024>

Harley, M., Kelleher, I., Clarke, M., Lynch, F., Arseneault, L., Connor, D., ... Cannon, M. (2010). Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychological Medicine*, 40(10), 1627-1634.
<https://doi.org/10.1017/S0033291709991966>

- Harris, D. A., & Ciaramitaro, V. M. (2016). Interdependent Mechanisms for Processing Gender and Emotion: The Special Status of Angry Male Faces. *Frontiers in Psychology*, 7, 1046. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01046>
- Hart, C. L., van Gorp, W., Haney, M., Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (2001). Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 25(5), 757-765. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00273-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00273-1)
- Hartman, R. L., & Huestis, M. A. (2013). Cannabis effects on driving skills. *Clinical Chemistry*, 59(3), 478-492. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.194381>
- Hashibe, M., Morgenstern, H., Cui, Y., Tashkin, D. P., Zhang, Z.-F., Cozen, W., ... Greenland, S. (2006). Marijuana Use and the Risk of Lung and Upper Aerodigestive Tract Cancers: Results of a Population-Based Case-Control Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(10), 1829-1834. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0330>
- Haxby, null, Hoffman, null, & Gobbini, null. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 223-233.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological Psychiatry*, 51(1), 59-67. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01330-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01330-0)
- Hayatbakhsh, M. R., Najman, J. M., Jamrozik, K., Mamun, A. A., Alati, R., & Bor, W. (2007). Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(3), 408-417. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31802dc54d>

- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., & Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *58*(1), 24-32.
- Hedman, A. M., van Haren, N. E. M., van Baal, C. G. M., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2013). IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *146*(1-3), 201-208.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.027>
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426-445.
- Hendriks, M. C. P., van Boxtel, G. J. M., & Vingerhoets, A. J. F. M. (2007). An event-related potential study on the early processing of crying faces. *Neuroreport*, *18*(7), 631-634.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3280bad8c7>
- Henquet, C., Krabbendam, L., de Graaf, R., ten Have, M., & van Os, J. (2006). Cannabis use and expression of mania in the general population. *Journal of Affective Disorders*, *95*(1-3), 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.05.002>
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., Costa, B. R. de, & Rice, K. C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *87*(5), 1932-1936.
- Herrmann, M. J., Ellgring, H., & Fallgatter, A. J. (2004). Early-stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(5), 915-917. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.915>
- Hibell, Gutormsson, Ahlström, Balareva, Bjarnason, Kokkevi, & Kraus. (2012). Rapport ESPAD 2011. Téléchargé depuis <http://www.emcdda.europa.eu>
- Hietala, J., Syvälahti, E., Vilkmann, H., Vuorio, K., Rääköläinen, V., Bergman, J., ...

- Salokangas, R. K. (1999). Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35(1), 41-50.
- Hillig, K. W., & Mahlberg, P. G. (2004). A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in *Cannabis* (Cannabaceae). *American Journal of Botany*, 91(6), 966-975.
<https://doi.org/10.3732/ajb.91.6.966>
- Hindocha, C., Freeman, T. P., Schafer, G., Gardener, C., Das, R. K., Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2015). Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *European Neuropsychopharmacology*, 25(3), 325-334. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.014>
- Hindocha, C., Wollenberg, O., Leno, V. C., Alvarez, B. O., Curran, H. V., & Freeman, T. P. (2014). Emotional processing deficits in chronic cannabis use: A replication and extension. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 466-471.
<https://doi.org/10.1177/0269881114527359>
- Hsiao, F.-J., Hsieh, J.-C., Lin, Y.-Y., & Chang, Y. (2005). The effects of face spatial frequencies on cortical processing revealed by magnetoencephalography. *Neuroscience Letters*, 380(1-2), 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.01.016>
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1977). Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 198(1130), 1-59.
- Hugdahl, K., Craven, A. R., Nygård, M., Løberg, E.-M., Berle, J. Ø., Johnsen, E., ... Erslund, L. (2015). Glutamate as a mediating transmitter for auditory hallucinations in schizophrenia: A 1H MRS study. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 252-260.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.015>

- Ibáñez, A., Riveros, R., Hurtado, E., Gleichgerrcht, E., Urquina, H., Herrera, E., ... Manes, F. (2012). The face and its emotion: right N170 deficits in structural processing and early emotional discrimination in schizophrenic patients and relatives. *Psychiatry Research*, *195*(1-2), 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.07.027>
- Irani, F., Kalkstein, S., Moberg, E. A., & Moberg, P. J. (2011). Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(6), 1318-1326. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq057>
- Irani, F., Platek, S. M., Panyavin, I. S., Calkins, M. E., Kohler, C., Siegel, S. J., ... Gur, R. C. (2006). Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophrenia Research*, *88*(1-3), 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.07.016>
- Iseger, T. A., & Bossong, M. G. (2015). A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophrenia Research*, *162*(1-3), 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.033>
- Itier, R. J., Alain, C., Sedore, K., & McIntosh, A. R. (2007). Early face processing specificity: it's in the eyes! *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(11), 1815-1826. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.11.1815>
- Itier, R. J., & Taylor, M. J. (2004). Source analysis of the N170 to faces and objects: *NeuroReport*, *15*(8), 1261-1265. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000127827.73576.d8>
- Iuvone, T., Esposito, G., Esposito, R., Santamaria, R., Di Rosa, M., & Izzo, A. A. (2004). Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on beta-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *Journal of Neurochemistry*, *89*(1), 134-141. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2003.02327.x>

- Ivanova, S. A., Boyko, A. S., Fedorenko, O. Y., Krotenko, N. M., Semke, A. V., & Bokhan, N. A. (2014). Glutamate Concentration in the Serum of Patients with Schizophrenia. *Procedia Chemistry, 10*, 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2014.10.015>
- James, A., James, C., & Thwaites, T. (2013). The brain effects of cannabis in healthy adolescents and in adolescents with schizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Research, 214*(3), 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.07.012>
- Javitt, D. C. (2009). When Doors of Perception Close: Bottom-up Models of Disrupted Cognition in Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology, 5*(1), 249-275. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153502>
- Johnsen, E., Hugdahl, K., Fusar-Poli, P., Kroken, R. A., & Kompus, K. (2013). Neuropsychopharmacology of auditory hallucinations: insights from pharmacological functional MRI and perspectives for future research. *Expert Review of Neurotherapeutics, 13*(1), 23-36. <https://doi.org/10.1586/ern.12.147>
- Johnson, M. H., Dziurawiec, S., Ellis, H., & Morton, J. (1991). Newborns' preferential tracking of face-like stimuli and its subsequent decline. *Cognition, 40*(1-2), 1-19. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(91\)90045-6](https://doi.org/10.1016/0010-0277(91)90045-6)
- Johnson, S. C., Lowery, N., Kohler, C., & Turetsky, B. I. (2005). Global-local visual processing in schizophrenia: evidence for an early visual processing deficit. *Biological Psychiatry, 58*(12), 937-946. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.053>
- Johnston, P. J., Stojanov, W., Devir, H., & Schall, U. (2005). Functional MRI of facial emotion recognition deficits in schizophrenia and their electrophysiological correlates. *The European Journal of Neuroscience, 22*(5), 1221-1232. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04294.x>
- Joseph, J. E., DiBartolo, M. D., & Bhatt, R. S. (2015). Developmental changes in analytic and

- holistic processes in face perception. *Frontiers in Psychology*, 6, 1165.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01165>
- Joshua, N., & Rossell, S. (2009). Configural face processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 112(1-3), 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.033>
- Jovanovski, D., Zakzanis, K. K., Young, D. A., & Campbell, Z. (2007). Assessing the relationship between insight and everyday executive deficits in schizophrenia: a pilot study. *Psychiatry Research*, 151(1-2), 47-54.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.09.012>
- Joyce, C., & Rossion, B. (2005). The face-sensitive N170 and VPP components manifest the same brain processes: the effect of reference electrode site. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(11), 2613-2631. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.07.005>
- Kantrowitz, J. T., & Javitt, D. C. (2010). N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Research Bulletin*, 83(3-4), 108-121.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.04.006>
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of Neuroscience*, 17(11), 4302-4311.
- Kanwisher, N., & Yovel, G. (2006). The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 361(1476), 2109-2128.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1934>
- Karina Karolina Kedzior, L. T. L. (2014). A positive association between anxiety disorders

- and Cannabis use or Cannabis use disorders in the general population – a meta-analysis of 31 studies. *BMC psychiatry*, 14(1), 136. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-136>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.
<https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keefe RE, Bilder RM, Davis SM, & et al. (2007). NEurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the catie trial. *Archives of General Psychiatry*, 64(6), 633-647. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.633>
- Kegeles, L. S., Abi-Dargham, A., Zea-Ponce, Y., Rodenhiser-Hill, J., Mann, J. J., Van Heertum, R. L., ... Laruelle, M. (2000). Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 48(7), 627-640. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00976-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00976-8)
- Kegeles, L. S., Mao, X., Stanford, A. D., Girgis, R., Ojeil, N., Xu, X., ... Shungu, D. C. (2012). Elevated prefrontal cortex γ -aminobutyric acid and glutamate-glutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 69(5), 449-459.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1519>
- Keil, M. S. (2008). Does face image statistics predict a preferred spatial frequency for human face processing? *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 275(1647), 2095–2100. <http://doi.org/10.1098/rspb.2008.0486>
- Keil, M. S. (2009). « I Look in Your Eyes, Honey »: Internal Face Features Induce Spatial Frequency Preference for Human Face Processing. *PLoS Computational Biology*, 5(3), e1000329. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000329>

- Kelleher, L. M., Stough, C., Sergejew, A. A., & Rolfe, T. (2004). The effects of cannabis on information-processing speed. *Addictive Behaviors, 29*(6), 1213-1219.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.03.039>
- Kelley, M. E., Wan, C. R., Broussard, B., Crisafio, A., Cristofaro, S., Johnson, S., ... Compton, M. T. (2016). Marijuana use in the immediate 5-year premorbid period is associated with increased risk of onset of schizophrenia and related psychotic disorders. *Schizophrenia Research, 171*(1-3), 62-67.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.015>
- Kerr, S. L., & Neale, J. M. (1993). Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *Journal of Abnormal Psychology, 102*(2), 312-318.
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, « just the facts »: what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophrenia Research, 106*(2-3), 89-107. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.020>
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., & Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research, 132*(2-3), 220-227.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017>
- Kim, D., Wylie, G., Pasternak, R., Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2006). Magnocellular contributions to impaired motion processing in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 82*(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.008>
- Kim, D.-W., Shim, M., Song, M. J., Im, C.-H., & Lee, S.-H. (2015). Early visual processing deficits in patients with schizophrenia during spatial frequency-dependent facial affect processing. *Schizophrenia Research, 161*(2-3), 314-321.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.020>

Kircher, T. T., Seiferth, N. Y., Plewnia, C., Baar, S., & Schwabe, R. (2007). Self-face recognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *94*(1–3), 264–272.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.029>

Kita, Y., Gunji, A., Sakihara, K., Inagaki, M., Kaga, M., Nakagawa, E., & Hosokawa, T. (2010). Scanning strategies do not modulate face identification: eye-tracking and near-infrared spectroscopy study. *PloS One*, *5*(6), e11050.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011050>

Klamer, S., Elshahabi, A., Lerche, H., Braun, C., Erb, M., Scheffler, K., & Focke, N. K. (2015). Differences between MEG and high-density EEG source localizations using a distributed source model in comparison to fMRI. *Brain Topography*, *28*(1), 87–94.

<https://doi.org/10.1007/s10548-014-0405-3>

Kloth, N., Itier, R. J., & Schweinberger, S. R. (2013). Combined effects of inversion and feature removal on N170 responses elicited by faces and car fronts. *Brain and Cognition*, *81*(3), 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.01.002>

Knowles, E. E. M., David, A. S., & Reichenberg, A. (2010). Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(7), 828–835. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09070937>

Koethe, D., Gerth, C. W., Neatby, M. A., Haensel, A., Thies, M., Schneider, U., ... Leweke, F. M. (2006). Disturbances of visual information processing in early states of psychosis and experimental delta-9-tetrahydrocannabinol altered states of consciousness. *Schizophrenia Research*, *88*(1–3), 142–150.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.07.023>

Kohler, C. G., Walker, J. B., Martin, E. A., Healey, K. M., & Moberg, P. J. (2010). Facial

- Emotion Perception in Schizophrenia: A Meta-analytic Review. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 1009-1019. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn192>
- Konings, M., Henquet, C., Maharajh, H. D., Hutchinson, G., & Van Os, J. (2008). Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(3), 209-213. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01202.x>
- Konrad, K., Firk, C., & Uhlhaas, P. J. (2013). Brain development during adolescence: neuroscientific insights into this developmental period. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(25), 425-431. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0425>
- Konradi, C., & Heckers, S. (2003). Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, 97(2), 153-179.
- Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Nikitopoulou, S., Papadimitriou, G. N., & David, A. S. (2014). The relationship between insight and theory of mind in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 152(1), 217-222. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.022>
- Kosmidis, M. H., Bozikas, V. P., Giannakou, M., Anezoulaki, D., Fantie, B. D., & Karavatos, A. (2007). Impaired emotion perception in schizophrenia: a differential deficit. *Psychiatry Research*, 149(1-3), 279-284. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.09.011>
- Kraguljac NV, White DM, Reid MA, & Lahti AC. (2013). INcreased hippocampal glutamate and volumetric deficits in unmedicated patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 70(12), 1294-1302. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2437>
- Kucharska-Pietura, K., David, A. S., Masiak, M., & Phillips, M. L. (2005). Perception of

facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness.

The British Journal of Psychiatry, 187(6), 523-528.

<https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.523>

Kuepper, R., van Os, J., Lieb, R., Wittchen, H.-U., Höfler, M., & Henquet, C. (2011).

Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 342, d738.

Kulkarni, J., Gavrilidis, E., & Worsley, R. (2016). Chapter 27 - Hormones and Schizophrenia.

In M. V. P. and J. L. Waddington (Éd.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 23, p. 463-480). Elsevier. Consulté à l'adresse

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128009819000274>

Kurtz, M. M. (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research*, 74(1), 15-26.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.07.005>

Laprévotte, V., Oliva, A., Delerue, C., Thomas, P., & Boucart, M. (2010). Patients with

schizophrenia are biased toward low spatial frequency to decode facial expression at a glance. *Neuropsychologia*, 48(14), 4164-4168.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.017>

Laprevote, V., Oliva, A., Ternois, A.-S., Schwan, R., Thomas, P., & Boucart, M. (2013). Low Spatial Frequency Bias in Schizophrenia is Not Face Specific: When the Integration of Coarse and Fine Information Fails. *Frontiers in Psychology*, 4.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00248>

Large, M., Sharma, S., Compton, M. T., Slade, T., & Nielssen, O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 555-561. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.5>

Laruelle, M. (2014). Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions.

Current Opinion in Pharmacology, *14*, 97-102.

<https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.01.001>

Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D., & Brent, H. P. (2004). Impairment in holistic face processing following early visual deprivation. *Psychological Science*, *15*(11),

762-768. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.00753.x>

Le Nézet, O. (s. d.). Rapport OFDT. Drogues et addictions, données essentielles. Consulté sur

<http://www.ofdt.fr> le 05.05/2016

Leeson, V. C., Harrison, I., Ron, M. A., Barnes, T. R. E., & Joyce, E. M. (2012). The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-

episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(4), 873-880.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbq153>

Legleye, S., Piontek, D., Kraus, L., Morand, E., & Falissard, B. (2013). A validation of the

Cannabis Abuse Screening Test (CAST) using a latent class analysis of the DSM-IV among adolescents. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *22*(1),

16-26. <https://doi.org/10.1002/mpr.1378>

Leonard, H. C., Karmiloff-Smith, A., & Johnson, M. H. (2010). The development of spatial

frequency biases in face recognition. *Journal of Experimental Child Psychology*,

106(4), 193-207. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2010.03.005>

Letourneau, S. M., & Mitchell, T. V. (2008). Behavioral and ERP measures of holistic face

processing in a composite task. *Brain and Cognition*, *67*(2), 234-245.

<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.01.007>

Lev-Ran, S., Le Foll, B., McKenzie, K., George, T. P., & Rehm, J. (2013). Cannabis use and

cannabis use disorders among individuals with mental illness. *Comprehensive*

- Psychiatry*, 54(6), 589-598. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.12.021>
- Leweke, F. M., Schneider, U., Thies, M., Münte, T. F., & Emrich, H. M. (1999). Effects of synthetic delta9-tetrahydrocannabinol on binocular depth inversion of natural and artificial objects in man. *Psychopharmacology*, 142(3), 230-235.
- Lewis, D. A., Curley, A. A., Glausier, J. R., & Volk, D. W. (2012). Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.10.004>
- Lin, C.-H., Lin, P.-P., Lin, C.-Y., Lin, C.-H., Huang, C.-H., Huang, Y.-J., & Lane, H.-Y. (2016). Decreased mRNA expression for the two subunits of system xc⁻, SLC3A2 and SLC7A11, in WBC in patients with schizophrenia: Evidence in support of the hypo-glutamatergic hypothesis of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 72, 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.10.007>
- Lindenmayer, J.-P., Adityanjee, Vital-Herne, M., Bark, N., Grochowski, S., & Moynihan, N. (1997). Heterogeneity of serotonergic response in treatment-refractory schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 42(1), 6-12. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00296-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00296-X)
- Linkenkaer-Hansen, K., Palva, J. M., Sams, M., Hietanen, J. K., Aronen, H. J., & Ilmoniemi, R. J. (1998). Face-selective processing in human extrastriate cortex around 120 ms after stimulus onset revealed by magneto- and electroencephalography. *Neuroscience Letters*, 253(3), 147-150.
- Liu, J., Harris, A., & Kanwisher, N. (2002). Stages of processing in face perception: an MEG study. *Nature Neuroscience*, 5(9), 910-916. <https://doi.org/10.1038/nn909>
- Liu, J., Li, J., Feng, L., Li, L., Tian, J., & Lee, K. (2014). Seeing Jesus in toast: neural and behavioral correlates of face pareidolia. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the*

- Nervous System and Behavior*, 53, 60-77. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.013>
- Livingstone, M., & Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*, 240(4853), 740-749.
<https://doi.org/10.1126/science.3283936>
- Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behavior for faces: a trait versus state-based distinction? *Biological Psychiatry*, 52(4), 338-348.
- Lubman, D. I., Cheetham, A., & Yücel, M. (2015). Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacology & Therapeutics*, 148, 1-16.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.11.009>
- Lundqvist, T. (2005). Cognitive consequences of cannabis use: Comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81(2), 319-330.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.02.017>
- Lundqvist, T., Jönsson, S., & Warkentin, S. (2001). Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicology and Teratology*, 23(5), 437-443.
- Lupp, U., Hauske, G., & Wolf, W. (1976). Perceptual latencies to sinusoidal gratings. *Vision Research*, 16(9), 969-972.
- Lynn, S. K., & Salisbury, D. F. (2008). Attenuated modulation of the N170 ERP by facial expressions in schizophrenia. *Clinical EEG and Neuroscience*, 39(2), 108-111.
- Mackie, K. (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (168), 299-325.
- Mackie, K., & Stella, N. (2006). Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. *The AAPS Journal*, 8(2), E298-306. <https://doi.org/10.1208/aapsj080234>

- Manrique-Garcia, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., & Allebeck, P. (2012). Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychological Medicine*, *42*(6), 1321-1328. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002078>
- Mariani, J. J., Brooks, D., Haney, M., & Levin, F. R. (2011). Quantification and Comparison of Marijuana Smoking Practices: Blunts, Joints, and Pipes. *Drug and alcohol dependence*, *113*(2-3), 249-251. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.08.008>
- Marsicano, G., Wotjak, C. T., Azad, S. C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M. G., ... Lutz, B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, *418*(6897), 530-534. <https://doi.org/10.1038/nature00839>
- Marsman, A., Heuvel, M. P. van den, Klomp, D. W. J., Kahn, R. S., Luitjen, P. R., & Pol, H. E. H. (2011). Glutamate in Schizophrenia: A Focused Review and Meta-Analysis of 1H-MRS Studies. *Schizophrenia Bulletin*, sbr069. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr069>
- Martinez, A., Hillyard, S. A., Bickel, S., Dias, E. C., Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2012). Consequences of Magnocellular Dysfunction on Processing Attended Information in Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, *22*(6), 1282-1293. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr195>
- Martínez, A., Hillyard, S. A., Dias, E. C., Hagler, D. J., Butler, P. D., Guilfoyle, D. N., ... Javitt, D. C. (2008). Magnocellular pathway impairment in schizophrenia: evidence from functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *28*(30), 7492-7500. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1852-08.2008>
- The Mathworks. (2009). MATLAB 2009a [logiciel multitâche]. Inc., Natick, Massachusetts, Etats-Unis

- Maunsell, J. H. r., Ghose, G. M., Assad, J. A., McADAMS, C. J., Boudreau, C. E., & Noerager, B. D. (1999). Visual response latencies of magnocellular and parvocellular LGN neurons in macaque monkeys. *Visual Neuroscience*, *16*(1), 1–14.
<https://doi.org/null>
- Maurage, P., Campanella, S., Philippot, P., Martin, S., & de Timary, P. (2008). Face processing in chronic alcoholism: a specific deficit for emotional features. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *32*(4), 600–606. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00611.x>
- Maurer, D., Grand, R. L., & Mondloch, C. J. (2002). The many faces of configural processing. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(6), 255–260.
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)01903-4](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)01903-4)
- McBain, R., Norton, D., & Chen, Y. (2010). Differential roles of low and high spatial frequency content in abnormal facial emotion perception in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *122*(1-3), 151–155.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.034>
- McCleery, A., Lee, J., Joshi, A., Wynn, J. K., Helleman, G. S., & Green, M. F. (2015). Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *77*(2), 116–126. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.015>
- McDonald, J., Schleifer, L., Richards, J. B., & de Wit, H. (2003). Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *28*(7), 1356–1365. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300176>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, *30*, 67–76.
<https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>

- McGugin, R. W. (2010). Perceptual expertise with objects predicts another hallmark of face perception. *Journal of Vision*, *10*(4), 1-12. <https://doi.org/10.1167/10.4.15>
- McGugin, R. W., & Gauthier, I. (2010). Perceptual expertise with objects predicts another hallmark of face perception. *Journal of Vision*, *10*(4), 15.1-12. <https://doi.org/10.1167/10.4.15>
- Mechoulam, R., ben-shabat, & Hanus. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. - PubMed - NCBI. Consulté 12 octobre 2016, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7605349>
- Mechoulam, R., & Gaoni, Y. (1967). Recent Advances in the Chemistry of Hashish. In L. Zechmeister (Éd.), *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products / Progrès dans la Chimie des Substances Organiques Naturelles* (p. 175-213). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8164-5_6
- Mechoulam, R., & Hanuš, L. (2000). A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and Physics of Lipids*, *108*(1-2), 1-13. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(00\)00184-5](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(00)00184-5)
- Mechoulam, R., Hanuš, L. O., Pertwee, R., & Howlett, A. C. (2014). Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nature Reviews. Neuroscience*, *15*(11), 757-764. <https://doi.org/10.1038/nrn3811>
- Mechoulam, R., & Shvo, Y. (1963). Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*, *19*(12), 2073-2078.
- Megreya, A. M. (2016). Face perception in schizophrenia: a specific deficit. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1-13. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1133407>

- Mehmedic, Z., Chandra, S., Slade, D., Denham, H., Foster, S., Patel, A. S., ... ElSohly, M. A. (2010). Potency Trends of Δ^9 -THC and Other Cannabinoids in Confiscated Cannabis Preparations from 1993 to 2008*: POTENCY TRENDS OF Δ^9 -THC (1993-2008). *Journal of Forensic Sciences*, 55(5), 1209-1217. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2010.01441.x>
- Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., ... Moffitt, T. E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(40), E2657-E2664. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206820109>
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315-336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>
- Meyer-Lindenberg, A. (2010). From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 194-202. <https://doi.org/10.1038/nature09569>
- Michalopoulou, P. G., Surguladze, S., Morley, L. A., Giampietro, V. P., Murray, R. M., & Shergill, S. S. (2008). Facial fear processing and psychotic symptoms in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 192(3), 191-196. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.032649>
- Micromed S.p.A (2007). Micromed [Logiciel d'enregistrement EEG]. Mogliano Veneto, Italie
- Middleton, T. P., & Protti, D. A. (2011). Cannabinoids modulate spontaneous synaptic activity in retinal ganglion cells. *Visual Neuroscience*, 28(5), 393-402. <https://doi.org/10.1017/S0952523811000198>
- Mihaylova, M., Stomonyakov, V., & Vassilev, A. (1999). Peripheral and central delay in

- processing high spatial frequencies: reaction time and VEP latency studies. *Vision Research*, 39(4), 699-705.
- Mikulskaya, E., Martin, F., (2015, 23-27 août). Reduced motion complex ERPs for radial motion in early-onset cannabis users. Poster présenté au 38^{ème} Congrès de l' European Conference on Visual Perception (ECVP), Liverpool, Royaume-Uni.
- Miller, J., Williamson, P., Jensen, J. E., Manchanda, R., Menon, R., Neufeld, R., ... Drost, D. J. (2009). Longitudinal 4.0 Tesla 31P magnetic resonance spectroscopy changes in the anterior cingulate and left thalamus in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173(2), 155-157.
<https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2008.10.001>
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(8), 811-822.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.91>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex « Frontal Lobe » tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moghaddam, B. (2003). Bringing Order to the Glutamate Chaos in Schizophrenia. *Neuron*, 40(5), 881-884. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00757-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00757-8)
- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 4-15. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>

- Mokrysz, C., Landy, R., Gage, S. H., Munafò, M. R., Roiser, J. P., & Curran, H. V. (2016). Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *30*(2), 159-168. <https://doi.org/10.1177/0269881115622241>
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, *370*(9584), 319-328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3)
- Morrison, D. J., & Schyns, P. G. (2001). Usage of spatial scales for the categorization of faces, objects, and scenes. *Psychonomic Bulletin & Review*, *8*(3), 454-469.
- Morrison, D. J., & Schyns, P. G. (2001). Usage of spatial scales for the categorization of faces, objects, and scenes. *Psychonomic Bulletin & Review*, *8*(3), 454-469. <https://doi.org/10.3758/BF03196180>
- Morrison, G., O'carroll, R., & McCREADIE, R. (2006). Long-term course of cognitive impairment in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *189*(6), 556-557. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.016113>
- Morrison, P. D., Zois, V., McKeown, D. A., Lee, T. D., Holt, D. W., Powell, J. F., ... Murray, R. M. (2009). The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychological Medicine*, *39*(10), 1607-1616. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005522>
- Mouchetant-Rostaing, Y. (2001). bases neurophysiologiques des processus impliqués dans le traitement visuel des stimuli à forte connotation psychosociale chez l'Homme (visages et mots). (Thèse de doctorat). Université de Lyon 2, France.
- Musselwhite, M. J., & Jeffreys, D. A. (1985). The influence of spatial frequency on the

- reaction times and evoked potentials recorded to grating pattern stimuli. *Vision Research*, 25(11), 1545-1555.
- Nair, A., Palmer, E. C., Aleman, A., & David, A. S. (2014). Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 152(1), 191-200.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.033>
- Nakashima, T., Kaneko, K., Goto, Y., Abe, T., Mitsudo, T., Ogata, K., ... Tobimatsu, S. (2008). Early ERP components differentially extract facial features: evidence for spatial frequency-and-contrast detectors. *Neuroscience Research*, 62(4), 225-235.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2008.08.009>
- Nasr, S., & Esteky, H. (2009). A study of N250 event-related brain potential during face and non-face detection tasks. *Journal of Vision*, 9(5), 5.1-14. <https://doi.org/10.1167/9.5.5>
- Neil Cuffin, B., & Cohen, D. (1979). Comparison of the magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 47(2), 132-146. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(79\)90215-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(79)90215-3)
- Nemrodov, D., Anderson, T., Preston, F. F., & Itier, R. J. (2014). Early sensitivity for eyes within faces: A new neuronal account of holistic and featural processing. *NeuroImage*, 97, 81-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.042>
- Nemrodov, D., & Itier, R. J. (2011). The role of eyes in early face processing: A rapid adaptation study of the inversion effect. *British journal of psychology (London, England : 1953)*, 102(4), 783-798. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.2011.02033.x>
- Nestor, L., Roberts, G., Garavan, H., & Hester, R. (2008). Deficits in learning and memory: parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *NeuroImage*, 40(3), 1328-1339. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.059>

- Ng, R., Fish, S., & Granholm, E. (2015). Insight and theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 225(1–2), 169–174.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.010>
- Norton, D., McBain, R., Holt, D. J., Ongur, D., & Chen, Y. (2009). Association of Impaired Facial Affect Recognition with Basic Facial and Visual Processing Deficits in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 65(12), 1094–1098.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.026>
- Nowak, L. g., Munk, M. h. j., Girard, P., & Bullier, J. (1995). Visual latencies in areas V1 and V2 of the macaque monkey. *Visual Neuroscience*, 12(2), 371–384.
<https://doi.org/10.1017/S095252380000804X>
- Noyes Jr., R., Brunk, S. F., Avery, D. H., & Canter, A. (1976). Psychologic effects of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in advanced cancer patients. *Comprehensive Psychiatry*, 17(5), 641–646. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(76\)80008-9](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(76)80008-9)
- Noyes, R., Brunk, S. F., Avery, D. H., & Canter, A. (1975). The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 18(1), 84–89. <https://doi.org/10.1002/cpt197518184>
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin*, 10(2), 300–312.
- Obayashi, C., Nakashima, T., Onitsuka, T., Maekawa, T., Hirano, Y., Hirano, S., ... Tobimatsu, S. (2009). Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 120(8), 1525–1533. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.06.016>
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., s, Labad, X., Kulkarni, J., ... Kulkarni, J. (2012). Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive

- Literature Review, Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment*, *Schizophrenia Research and Treatment*, 2012, 2012, e916198.
<https://doi.org/10.1155/2012/916198>, 10.1155/2012/916198
- O'Donnell, B. F., Potts, G. F., Nestor, P. G., Stylianopoulos, K. C., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2002). Spatial frequency discrimination in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *111*(4), 620-625. <https://doi.org/10.1037//0021-843X.111.4.620>
- Ohiorhenuan, I. E., Mechler, F., Purpura, K. P., Schmid, A. M., Hu, Q., & Victor, J. D. (2014). Cannabinoid Neuromodulation in the Adult Early Visual Cortex. *PLOS ONE*, *9*(2), e87362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087362>
- Ojanpää, H., & Näsänen, R. (2003). Utilisation of spatial frequency information in face search. *Vision Research*, *43*(24), 2505–2515. [http://doi.org/10.1016/S0042-6989\(03\)00459-0](http://doi.org/10.1016/S0042-6989(03)00459-0)
- O'Leary, D. S., Block, R. I., Koeppe, J. A., Flaum, M., Schultz, S. K., Andreasen, N. C., ... Hichwa, R. D. (2002). Effects of Smoking Marijuana on Brain Perfusion and Cognition. *Neuropsychopharmacology*, *26*(6), 802-816.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00425-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00425-0)
- Olivares, E. I., Iglesias, J., Saavedra, C., Trujillo-Barreto, N. J., Valdé, s-Sosa, M., ... s-Sosa, M. (2015). Brain Signals of Face Processing as Revealed by Event-Related Potentials, Brain Signals of Face Processing as Revealed by Event-Related Potentials. *Behavioural Neurology*, *Behavioural Neurology*, 2015, 2015, e514361.
<https://doi.org/10.1155/2015/514361>, 10.1155/2015/514361
- Olney, J. W., Newcomer, J. W., & Farber, N. B. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *33*(6), 523-533.

- Onitsuka, T., Niznikiewicz, M. A., Spencer, K. M., Frumin, M., Kuroki, N., Lucia, L. C., ...
McCarley, R. W. (2006). Functional and structural deficits in brain regions subserving
face perception in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(3),
455-462. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.455>
- Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive Functioning in Schizophrenia. *Frontiers in
Psychiatry*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00035>
- Pacek, L. R., Martins, S. S., & Crum, R. M. (2013). The bidirectional relationships between
alcohol, cannabis, co-occurring alcohol and cannabis use disorders with major
depressive disorder: Results from a national sample. *Journal of Affective Disorders*,
148(2-3), 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.059>
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about
neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychology Review*, *19*(3),
365-384. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9109-y>
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., ... Jeste, D. V.
(1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?
Neuropsychology, *11*(3), 437-446.
- Palmer, S. E. (1999). *Vision Science: Photons to Phenomenology*. MIT Press.
- Pamplona, F. A., & Takahashi, R. N. (2012). Psychopharmacology of the endocannabinoids:
far beyond anandamide. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *26*(1),
7-22. <https://doi.org/10.1177/0269881111405357>
- Parakh, P., & Basu, D. (2013). Cannabis and psychosis: Have we found the missing links?
Asian Journal of Psychiatry, *6*(4), 281-287. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2013.03.012>
- Parker, D. M., & Costen, N. P. (1999). One extreme or the other or perhaps the golden mean?
Issues of spatial resolution in face processing. *Current Psychology*, *18*(1), 118-127.

- Parker, D. M., & Salzen, E. A. (1977). Latency changes in the human visual evoked response to sinusoidal gratings. *Vision Research*, *17*(10), 1201-1204.
[https://doi.org/10.1016/0042-6989\(77\)90154-7](https://doi.org/10.1016/0042-6989(77)90154-7)
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., ... Lönnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, *64*(1), 19-28.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
- Percival, K. A., Koizumi, A., Masri, R. A., Buzás, P., Martin, P. R., & Grünert, U. (2014). Identification of a pathway from the retina to koniocellular layer K1 in the lateral geniculate nucleus of marmoset. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(11), 3821-3825.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4491-13.2014>
- Peters, E. N., Schwartz, R. P., Wang, S., O'Grady, K. E., & Blanco, C. (2014). Psychiatric, psychosocial, and physical health correlates of co-occurring cannabis use disorders and nicotine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *134*, 228-234.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.10.003>
- Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., ... David, A. S. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, *389*(6650), 495-498. <https://doi.org/10.1038/39051>
- Platt, B., Kamboj, S., Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2010). Processing dynamic facial affect in frequent cannabis-users: evidence of deficits in the speed of identifying emotional expressions. *Drug and Alcohol Dependence*, *112*(1-2), 27-32.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.05.004>
- Poels, E. M. P., Kegeles, L. S., Kantrowitz, J. T., Slifstein, M., Javitt, D. C., Lieberman, J. A.,

- ... Girgis, R. R. (2014). Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Molecular Psychiatry*, *19*(1), 20-29.
<https://doi.org/10.1038/mp.2013.136>
- Pogarell, O., Koch, W., Karch, S., Dehning, S., Müller, N., Tatsch, K., ... Möller, H.-J. (2012). Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry*, *45 Suppl 1*, S36-41.
<https://doi.org/10.1055/s-0032-1306313>
- Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A., & Yurgelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, *58*(10), 909-915.
- Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A., & Yurgelun-Todd, D. (2002). Cognitive measures in long-term cannabis users. *Journal of Clinical Pharmacology*, *42*(11 Suppl), 41S-47S.
- Pope, H. G., & Yurgelun-Todd, D. (1996). The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*, *275*(7), 521-527.
- Porcella, A., Maxia, C., Gessa, G. L., & Pani, L. (2000). The human eye expresses high levels of CB1 cannabinoid receptor mRNA and protein. *The European Journal of Neuroscience*, *12*(3), 1123-1127.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25-42.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Potter, D. J., Clark, P., & Brown, M. B. (2008). Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *Journal of Forensic Sciences*, *53*(1), 90-94.
<https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2007.00603.x>

- Psychology Software Tools, Inc. (2012). [E-Prime 2.0]. Retrieved from <http://www.pstnet.com>
- Puce, A., Allison, T., Asgari, M., Gore, J. C., & McCarthy, G. (1996). Differential sensitivity of human visual cortex to faces, letterstrings, and textures: a functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *16*(16), 5205-5215.
- Puce, A., McNeely, M. E., Berrebi, M. E., Thompson, J. C., Hardee, J., & Brefczynski-Lewis, J. (2013). Multiple faces elicit augmented neural activity. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00282>
- Purcell, D. G., & Stewart, A. L. (1988). The face-detection effect: configuration enhances detection. *Perception & Psychophysics*, *43*(4), 355-366.
- Raedler, T. J., Bymaster, F. P., Tandon, R., Copolov, D., & Dean, B. (2007). Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *12*(3), 232-246. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001924>
- Raes, E., & Verstraete, A. (2006). Cannabis et conduite automobile: la situation en Europe. *Annales pharmaceutiques françaises*, *64*, 197-203.
- Ragland, J. D., Laird, A. R., Ranganath, C., Blumenfeld, R. S., Gonzales, S. M., & Glahn, D. C. (2009). Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *166*(8), 863-874. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08091307>
- Rajji, T. K., Chow, T. W., Voineskos, A. N., Links, K. A., Miranda, D., Mamo, D. C., ... Mulsant, B. H. (2012). Cholinergic pathways and cognition in patients with schizophrenia: A pilot study. *Schizophrenia Research*, *139*(1-3), 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.006>
- Rajji, T. K., Ismail, Z., & Mulsant, B. H. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*,

195(4), 286-293. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.060723>

Ramaekers, J. G., Berghaus, G., van Laar, M., & Drummer, O. H. (2004). Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, 73(2), 109-119.

Ramaekers, J. G., Kauert, G., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E. L., Schneider, E., & Moeller, M. R. (2006). High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2296-2303.

<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301068>

Rapp, C., Bugra, H., Riecher-Rössler, A., Tamagni, C., & Borgwardt, S. (2012). Effects of Cannabis Use on Human Brain Structure in Psychosis: A Systematic Review Combining In Vivo Structural Neuroimaging and Post Mortem Studies. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 5070-5080.

<https://doi.org/10.2174/138161212802884861>

Rapport OFDT. (2005). Les taux de THC du cannabis en France: Eléments récents d'information. Consulté le 05/05/2016 sur <http://www.ofdt.fr/publications/date-de-parution/publications-ofdt-parues-en-2005/>

Realini, N., Rubino, T., & Parolaro, D. (2009). Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabinoids. *Pharmacological Research*, 60(2), 132-138. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.03.006>

Rebai, M., Poiroux, S., Bernard, C., & Lalonde, R. (2001). Event-related potentials for category-specific information during passive viewing of faces and objects. *The International Journal of Neuroscience*, 106(3-4), 209-226.

Regan, D. (1989). *Human brain electrophysiology: evoked potentials and evoked magnetic*

fields in science and medicine. Elsevier.

- Reilly, J. L., Harris, M. S. H., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2006). Adverse effects of risperidone on spatial working memory in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *63*(11), 1189-1197. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1189>
- Rellecke, J., Sommer, W., & Schacht, A. (2013). Emotion effects on the n170: a question of reference? *Brain Topography*, *26*(1), 62-71. <https://doi.org/10.1007/s10548-012-0261-y>
- Rice, D., & Barone, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, *108 Suppl 3*, 511-533.
- Richler, J. J., & Gauthier, I. (2014). A Meta-Analysis and Review of Holistic Face Processing. *Psychological bulletin*, *140*(5), 1281-1302. <https://doi.org/10.1037/a0037004>
- Riddoch, M. J., Johnston, R. A., Bracewell, R. M., Boutsen, L., & Humphreys, G. W. (2008). Are faces special? A case of pure prosopagnosia. *Cognitive Neuropsychology*, *25*(1), 3-26. <https://doi.org/10.1080/02643290801920113>
- Rodríguez-Sánchez, J. M., Ayesa-Arriola, R., Pérez-Iglesias, R., Periañez, J. A., Martínez-García, O., Gómez-Ruiz, E., ... Crespo-Facorro, B. (2013). Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: A 3-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.042>
- Rogeberg, O. (2013). Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(11), 4251-4254. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215678110>

- Rooke, S. E., Norberg, M. M., Copeland, J., & Swift, W. (2013). Health outcomes associated with long-term regular cannabis and tobacco smoking. *Addictive Behaviors, 38*(6), 2207-2213. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.01.013>
- Roquelaure, Y., Le Gargasson, J. F., Kupper, S., Girre, C., Hispard, E., & Dally, S. (1995). Alcohol consumption and visual contrast sensitivity. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 30*(5), 681-685.
- Roser, P., Juckel, G., Rentzsch, J., Nadulski, T., Gallinat, J., & Stadelmann, A. M. (2008). Effects of acute oral Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory P300 event-related potential in healthy volunteers. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 18*(8), 569-577.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.04.008>
- Rossion, B. (2008). Picture-plane inversion leads to qualitative changes of face perception. *Acta Psychologica, 128*(2), 274-289. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2008.02.003>
- Rossion, B. (2014). Understanding individual face discrimination by means of fast periodic visual stimulation. *Experimental Brain Research, 232*(6), 1599-1621.
<https://doi.org/10.1007/s00221-014-3934-9>
- Rossion, B., & Caharel, S. (2011). ERP evidence for the speed of face categorization in the human brain: Disentangling the contribution of low-level visual cues from face perception. *Vision Research, 51*(12), 1297-1311.
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.04.003>
- Rossion, B., & Gauthier, I. (2002). How does the brain process upright and inverted faces? *Behavioral and cognitive neuroscience reviews, 1*(1), 63-75.
- Rossion, B., & Jacques, C. (2008). Does physical interstimulus variance account for early

- electrophysiological face sensitive responses in the human brain? Ten lessons on the N170. *NeuroImage*, 39(4), 1959-1979.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.011>
- Rossion, B., Torfs, K., Jacques, C., & Liu-Shuang, J. (2015). Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain. *Journal of Vision*, 15(1), 15.1.18. <https://doi.org/10.1167/15.1.18>
- Rotshtein, P., Vuilleumier, P., Winston, J., Driver, J., & Dolan, R. (2007). Distinct and Convergent Visual Processing of High and Low Spatial Frequency Information in Faces. *Cerebral Cortex*, 17(11), 2713-2724. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl180>
- Rounsaville, B. J. (2007). DSM-V research agenda: substance abuse/psychosis comorbidity. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 947-952. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm054>
- Rubino, T., & Parolaro, D. (2008). Long lasting consequences of cannabis exposure in adolescence. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 286(1-2 Suppl 1), S108-113.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.02.003>
- Rubino, T., Zamberletti, E., & Parolaro, D. (2012). Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 26(1), 177-188. <https://doi.org/10.1177/0269881111405362>
- Ruiz-Veguilla, M., Barrigón, M. L., Hernández, L., Rubio, J. L., Gurpegui, M., Sarramea, F., ... Ferrin, M. (2013). Dose-response effect between cannabis use and psychosis liability in a non-clinical population: evidence from a snowball sample. *Journal of Psychiatric Research*, 47(8), 1036-1043.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.003>
- Russo, E. B., Merzouki, A., Mesa, J. M., Frey, K. A., & Bach, P. J. (2004). Cannabis improves night vision: a case study of dark adaptometry and scotopic sensitivity in kif smokers

- of the Rif mountains of northern Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 93(1), 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.03.029>
- Saavedra, C., & Bougrain, L. (2012). Processing Stages of Visual Stimuli and Event-Related Potentials. Présenté à The NeuroComp/KEOpS'12 workshop. Consulté à l'adresse <https://hal.inria.fr/hal-00756795/document>
- Sachs, G., Steger-Wuchse, D., Kryspin-Exner, I., Gur, R. C., & Katschnig, H. (2004). Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68(1), 27-35. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00131-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00131-2)
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLOS Med*, 2(5), e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Salem, J. E., Kring, A. M., & Kerr, S. L. (1996). More evidence for generalized poor performance in facial emotion perception in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 105(3), 480-483.
- Santos, I. M., & Young, A. W. (2011). Inferring social attributes from different face regions: evidence for holistic processing. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* (2006), 64(4), 751-766. <https://doi.org/10.1080/17470218.2010.519779>
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction (Abingdon, England)*, 88(6), 791-804.
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research*, 150(1), 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>

- Schechter, I., Butler, P. D., Silipo, G., Zemon, V., & Javitt, D. C. (2003). Magnocellular and parvocellular contributions to backward masking dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *64*(2-3), 91-101.
- Schendan, H. E., Ganis, G., & Kutas, M. (1998). Neurophysiological evidence for visual perceptual categorization of words and faces within 150 ms. *Psychophysiology*, *35*(3), 240–251. <https://doi.org/null>
- Schimmelmann, B. G., Conus, P., Cotton, S. M., Kupferschmid, S., Karow, A., Schultze-Lutter, F., ... Lambert, M. (2011). Cannabis use disorder and age at onset of psychosis — A study in first-episode patients. *Schizophrenia Research*, *129*(1), 52-56.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.023>
- Schubart, C. D., Sommer, I. E. C., Fusar-Poli, P., de Witte, L., Kahn, R. S., & Boks, M. P. M. (2014). Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *24*(1), 51-64.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.11.002>
- Schubart, C. D., van Gastel, W. A., Breetvelt, E. J., Sommer, I. E., Kahn, R. S., & Boks, M. P. (2010). INITIAL AGE AND AMOUNT OF CANNABIS EXPOSURE ARE STRONGLY ASSOCIATED WITH PSYCHOSIS VULNERABILITY IN A SAMPLE OF 18,000 DUTCH ADOLESCENTS. *Schizophrenia Research*, *117*(2–3), 297-298.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1035>
- Schwan, R., Schwitzer, T., Giersch, A., & Laprevote, V. (2016). Alterations in retinal processing in regular cannabis users. *European Psychiatry*, *33*, Supplement, S373.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.1338>
- Schwartz, R. H., Gruenewald, P. J., Klitzner, M., & Fedio, P. (1989). Short-term memory

- impairment in cannabis-dependent adolescents. *American Journal of Diseases of Children* (1960), 143(10), 1214-1219.
- Schweinberger, S. R., Pickering, E. C., Jentsch, I., Burton, A. M., & Kaufmann, J. M. (2002). Event-related brain potential evidence for a response of inferior temporal cortex to familiar face repetitions. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 14(3), 398-409.
- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Ingster-Moati, I., Lalanne, L., Giersch, A., & Laprevote, V. (2015). The cannabinoid system and visual processing: A review on experimental findings and clinical presumptions. *European Neuropsychopharmacology*, 25(1), 100-112.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.002>
- Schyns, P. G., Bonnar, L., & Gosselin, F. (2002). Show Me the Features! Understanding Recognition From the Use of Visual Information. *Psychological Science*, 13(5), 402-409. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00472>
- Schyns, P. G., & Oliva, A. (1994). From Blobs to Boundary Edges: Evidence for Time- and Spatial-Scale-Dependent Scene Recognition. *Psychological Science*, 5(4), 195-200.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1994.tb00500.x>
- Schyns, P. G., & Oliva, A. (1999). Dr. Angry and Mr. Smile: When categorization flexibly modifies the perception of faces in rapid visual presentations. *Cognition*, 69(3), 243-265.
- Schyns, P. G., Petro, L. S., & Smith, M. L. (2007). Dynamics of Visual Information Integration in the Brain for Categorizing Facial Expressions. *Current Biology*, 17(18), 1580-1585. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.048>
- Scott, L., Kruse, M. S., Forssberg, H., Brismar, H., Greengard, P., & Aperia, A. (2002). Selective up-regulation of dopamine D1 receptors in dendritic spines by NMDA

- receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(3), 1661-1664. <https://doi.org/10.1073/pnas.032654599>
- Semple, D. M., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 19(2), 187-194.
- Semple, D. M., Ramsden, F., & McIntosh, A. M. (2003). Reduced binocular depth inversion in regular cannabis users. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75(4), 789-793. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00140-0](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00140-0)
- Serafini, G., Pompili, M., Innamorati, M., Temple, E. C., Borgwardt, S., & Girardi, P. (2013). The association between cannabis use, mental illness, and suicidal behavior: what is the role of hopelessness? *Addictive Disorders and Behavioral Dyscontrol*, 4, 125. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00125>
- Sergent, J. (1984). An investigation into component and configural processes underlying face perception. *British Journal of Psychology (London, England: 1953)*, 75 (Pt 2), 221-242.
- Sergent, J., Ohta, S., & MacDonald, B. (1992). Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain: A Journal of Neurology*, 115 Pt 1, 15-36.
- Shallice, T., & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain: A Journal of Neurology*, 114 (Pt 2), 727-741.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33-57.

- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (2002). The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 357(1428), 1695-1708. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1161>
- Shin, Y.-W., Na, M. H., Ha, T. H., Kang, D.-H., Yoo, S.-Y., & Kwon, J. S. (2008). Dysfunction in configural face processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 538-543. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm118>
- Silverstein, S. M., All, S. D., Kasi, R., Berten, S., Essex, B., Lathrop, K. L., & Little, D. M. (2010). Increased fusiform area activation in schizophrenia during processing of spatial frequency-degraded faces, as revealed by fMRI. *Psychological Medicine*, 40(7), 1159-1169. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991735>
- Silverstein, S. M., Keane, B. P., Papathomas, T. V., Lathrop, K. L., Kourtev, H., Feigenson, K., ... Paterno, D. (2014). Processing of Spatial-Frequency Altered Faces in Schizophrenia: Effects of Illness Phase and Duration. *PLoS ONE*, 9(12), e114642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114642>
- Sirikantaramas, S., Taura, F., Tanaka, Y., Ishikawa, Y., Morimoto, S., & Shoyama, Y. (2005). Tetrahydrocannabinolic acid synthase, the enzyme controlling marijuana psychoactivity, is secreted into the storage cavity of the glandular trichomes. *Plant & Cell Physiology*, 46(9), 1578-1582. <https://doi.org/10.1093/pcp/pci166>
- Skosnik, P. D. (2007). Cannabis use increases risk of developing symptoms of mania. *Evidence-Based Mental Health*, 10(2), 61.
- Skrandies, W. (1984). Scalp potential fields evoked by grating stimuli: effects of spatial frequency and orientation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 58(4), 325-332.
- Smit, F., Bolier, L., & Cuijpers, P. (2004). Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a

- review. *Addiction (Abingdon, England)*, 99(4), 425-430.
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00683.x>
- Smith, M. L., & Merlusca, C. (2014). How task shapes the use of information during facial expression categorizations. *Emotion*, 14(3), 478-487.
<https://doi.org/10.1037/a0035588>
- Solomon, S. G., & Lennie, P. (2007). The machinery of colour vision. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(4), 276-286. <https://doi.org/10.1038/nrn2094>
- Solowij, N., Michie, P. T., & Fox, A. M. (1995). Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biological Psychiatry*, 37(10), 731-739. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00178-6](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00178-6)
- Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., ... Marijuana Treatment Project Research Group. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287(9), 1123-1131.
- Soria Bauser, D., Thoma, P., Aizenberg, V., Brüne, M., Juckel, G., & Daum, I. (2012). Face and body perception in schizophrenia: a configural processing deficit? *Psychiatry Research*, 195(1-2), 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.07.017>
- Sowden, P. T., & Schyns, P. G. (2006). Channel surfing in the visual brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(12), 538-545. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.10.007>
- Spaderna, M., Addy, P. H., & D'Souza, D. C. (2013). Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology*, 228(4), 525-540. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3188-4>
- Spechler, P. A., Orr, C. A., Chaarani, B., Kan, K.-J., Mackey, S., Morton, A., ... IMAGEN Consortium. (2015). Cannabis use in early adolescence: Evidence of amygdala hypersensitivity to signals of threat. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16,

63-70. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.08.007>

Spilka, Le Nézet, O., NGantcha, & Beck, (s. d.). Rapport OFDT.

Stefanis, N. C., Dragovic, M., Power, B. D., Jablensky, A., Castle, D., & Morgan, V. A.

(2013). Age at initiation of cannabis use predicts age at onset of psychosis: the 7- to 8-year trend. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(2), 251-254.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbs188>

Stephan, K. E., Friston, K. J., & Frith, C. D. (2009). Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(3), 509-527. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn176>

Stuve, T. A., Friedman, L., Jesberger, J. A., Gilmore, G. C., Strauss, M. E., & Meltzer, H. Y.

(1997). The relationship between smooth pursuit performance, motion perception and sustained visual attention in patients with schizophrenia and normal controls.

Psychological Medicine, *27*(1), 143-152.

Sugiura, T., & Waku, K. (2000). 2-Arachidonoylglycerol and the cannabinoid receptors.

Chemistry and Physics of Lipids, *108*(1-2), 89-106.

Suzuki, M., & Noguchi, Y. (2013). Reversal of the face-inversion effect in N170 under unconscious visual processing. *Neuropsychologia*, *51*(3), 400-409.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.021>

Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M.-E., Méary, A., Schürhoff, F., & Leboyer, M. (2008).

Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *192*(4), 248-257.

<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.029009>

Tai, S., & Fantegrossi, W. E. (2014). Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral

Effects, and Abuse Potential. *Current Addiction Reports*, *1*(2), 129-136.

- <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0014-y>
- Takahashi, K., & Watanabe, K. (2013). Gaze cueing by pareidolia faces. *I-Perception*, *4*(8), 490-492. <https://doi.org/10.1068/i0617sas>
- Tanaka, J. W., & Farah, M. J. (1993). Parts and wholes in face recognition. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, *46*(2), 225-245.
<https://doi.org/10.1080/14640749308401045>
- Tanaka, J. W., & Sengco, J. A. (1997). Features and their configuration in face recognition. *Memory & Cognition*, *25*(5), 583-592.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, « Just the Facts » What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, *102*(1-3), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
- Tanskanen, T., Näsänen, R., Montez, T., Päällysaho, J., & Hari, R. (2005). Face Recognition and Cortical Responses Show Similar Sensitivity to Noise Spatial Frequency. *Cerebral Cortex*, *15*(5), 526-534. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh152>
- Taubert, J., Athorp, D., Aagten-Murphy, D., & Alais, D. (2011). The role of holistic processing in face perception: Evidence from the face inversion effect. *Vision Research*, *51*(11), 1273-1278. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.04.002>
- Taylor, S. F., & Tso, I. F. (2015). GABA abnormalities in schizophrenia: A methodological review of in vivo studies. *Schizophrenia Research*, *167*(1-3), 84-90.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.011>
- Tempesta, D., Stratta, P., Marrelli, A., Aloisi, P., Arnone, B., Gasbarri, A., & Rossi, A. (2014). Facial emotion recognition in schizophrenia: an event-related potentials study. *Rivista Di Psichiatria*, *49*(4), 183-186. <https://doi.org/10.1708/1600.17458>
- Thoma, P., Soria Bauser, D., Norra, C., Brüne, M., Juckel, G., & Suchan, B. (2014). Do you

- see what I feel? – Electrophysiological correlates of emotional face and body perception in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, *125*(6), 1152-1163.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.046>
- Thomas, P., Bubrovzky, M., & Jardri, R. (2009). Fonctions exécutives et schizophrénie. *Revue de neuropsychologie*, *me 1*(1), 65-69.
- Thornton, L. K., Baker, A. L., Lewin, T. J., Kay-Lambkin, F. J., Kavanagh, D., Richmond, R., ... Johnson, M. P. (2012). Reasons for substance use among people with mental disorders. *Addictive Behaviors*, *37*(4), 427-434.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.11.039>
- Tieger, T., & Ganz, L. (1979). Recognition of faces in the presence of two-dimensional sinusoidal masks. *Perception & Psychophysics*, *26*(2), 163-167.
<http://doi.org/10.3758/BF03208310>
- Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., & Haukka, J. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet (London, England)*, *374*(9690), 620-627. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60742-X)
- Tolman, A. W., & Kurtz, M. M. (2012). Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: a meta-analytic investigation. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(2), 304-315. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq077>
- Troup, L. J., Bastidas, S., Nguyen, M. T., Andrzejewski, J. A., Bowers, M., & Nomi, J. S. (2016). An Event-Related Potential Study on the Effects of Cannabis on Emotion Processing. *PloS One*, *11*(2), e0149764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149764>
- Tsai, G., van Kammen, D. P., Chen, S., Kelley, M. E., Grier, A., & Coyle, J. T. (1998). Glutamatergic neurotransmission involves structural and clinical deficits of

- schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44(8), 667-674. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00151-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00151-6)
- Tsotsi, S., Bozikas, V. P., & Kosmidis, M. H. (2015). The role of attention processes in facial affect recognition in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 20(6), 526-541. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1110517>
- Tsuruhara, A., Nagata, Y., Suzuki, M., Inui, K., & Kakigi, R. (2013). Effects of spatial frequency on visual evoked magnetic fields. *Experimental Brain Research*, 226(3), 347-355. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3440-5>
- Vadhan, N. P., Hart, C. L., van Gorp, W. G., Gunderson, E. W., Haney, M., & Foltin, R. W. (2007). Acute effects of smoked marijuana on decision making, as assessed by a modified gambling task, in experienced marijuana users. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(4), 357-364. <https://doi.org/10.1080/13803390600693615>
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156(4), 319-327.
- van Ours, J. C., & Williams, J. (2012). The effects of cannabis use on physical and mental health. *Journal of Health Economics*, 31(4), 564-577. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2012.04.003>
- Vassilev, A., Mihaylova, M., & Bonnet, C. (2002). On the delay in processing high spatial frequency visual information: reaction time and VEP latency study of the effect of local intensity of stimulation. *Vision Research*, 42(7), 851-864.
- Vassilev, A., & Mitov, D. (1976). Perception time and spatial frequency. *Vision Research*, 16(1), 89-82.

- Vassilev, A., & Strashimirov, D. (1979). On the latency of human visually evoked response to sinusoidal gratings. *Vision Research*, *19*(7), 843-845.
- Veen, N. D., Selten, J.-P., van der Tweel, I., Feller, W. G., Hoek, H. W., & Kahn, R. S. (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(3), 501-506. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.501>
- Veling, W. (2008). Genetic mediation of the link between schizophrenia and cannabis use. *Psychiatry*, *7*(12), 511-515. <https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2008.10.007>
- Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., & Weiss, S. R. B. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *The New England Journal of Medicine*, *370*(23), 2219-2227. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1402309>
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2003). Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience*, *6*(6), 624-631. <https://doi.org/10.1038/nn1057>
- W H Merigan, & Maunsell, and J. H. R. (1993). How Parallel are the Primate Visual Pathways? *Annual Review of Neuroscience*, *16*(1), 369-402. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.16.030193.002101>
- Walker, E., McGuire, M., & Bettles, B. (1984). Recognition and identification of facial stimuli by schizophrenics and patients with affective disorders. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, *23* (Pt 1), 37-44.
- Watier, N. N., & Collin, C. A. (2009). Effects of familiarity on spatial frequency thresholds for face matching. *Perception*, *38*(10), 1497-1507. <https://doi.org/10.1068/p6396>
- Wei, Y., Wang, X., & Wang, L. (2009). Presence and regulation of cannabinoid receptors in human retinal pigment epithelial cells. *Molecular Vision*, *15*, 1243-1251.
- West, M. E. (1991). Cannabis and night vision. *Nature*, *351*(6329), 703-704.

<https://doi.org/10.1038/351703b0>

- Westerhausen, R., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2011). Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: A meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophrenia Research, 133*(1–3), 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.025>
- Whitlow, C. T., Liguori, A., Livengood, L. B., Hart, S. L., Mussat-Whitlow, B. J., Lamborn, C. M., ... Porrino, L. J. (2004). Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug and Alcohol Dependence, 76*(1), 107–111. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.04.009>
- Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (2005). No, It Is Not Possible to Be Schizophrenic Yet Neuropsychologically Normal. *Neuropsychology, 19*(6), 778–786. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.6.778>
- Wilkinson, S. T., Radhakrishnan, R., & D'Souza, D. C. (2014). Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Current Addiction Reports, 1*(2), 115–128. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0018-7>
- Willenbockel, V., Sadr, J., Fiset, D., Horne, G. O., Gosselin, F., & Tanaka, J. W. (2010). Controlling low-level image properties: the SHINE toolbox. *Behavior Research Methods, 42*(3), 671–684. <https://doi.org/10.3758/BRM.42.3.671>
- Willenbockel et al. (2010). SHINE [boîte à outil de contrôle des stimuli pour MATLAB]. Téléchargée depuis <http://www.mapageweb.umontreal.ca/gosselif/SHINE/>
- Williams, L. M., Loughland, C. M., Gordon, E., & Davidson, D. (1999). Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? *Schizophrenia Research, 40*(3), 189–199.
- Williams, N. R., Willenbockel, V., & Gauthier, I. (2009). Sensitivity to spatial frequency and orientation content is not specific to face perception. *Vision Research, 49*(19), 2353–2362. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2009.06.019>

- Williamson, S. J., Kaufman, L., & Br nner, D. (1978). Latency of the neuromagnetic response of the human visual cortex. *Vision Research*, 18(1), 107-110.
- Wilson, R. I., & Nicoll, R. A. (2001). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature*, 410(6828), 588-592.
<https://doi.org/10.1038/35069076>
- Winter-van Rossum, I., Boomsma, M. M., Tenback, D. E., Reed, C., & van Os, J. (2010). [The influence of cannabis on the course of bipolar disorder: a longitudinal analysis]. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, 52(5), 287-298.
- Wood, A. W. (2016). *Physiology, Biophysics, and Biomedical Engineering*. Taylor & Francis. United Nations Office on Drugs and Crime (2011).
World drug report. Consulté depuis www.unodc.org le 10/10/2015
- Wynn, J. K., Jahshan, C., Altshuler, L. L., Glahn, D. C., & Green, M. F. (2013). Event-related potential examination of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 43(1), 109-117. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001006>
- Wynn, J. K., Lee, J., Horan, W. P., & Green, M. F. (2008). Using event related potentials to explore stages of facial affect recognition deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34(4), 679-687. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn047>
- Yardley, L., McDermott, L., Pisarski, S., Duchaine, B., & Nakayama, K. (2008). Psychosocial consequences of developmental prosopagnosia: a problem of recognition. *Journal of Psychosomatic Research*, 65(5), 445-451.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.03.013>
- Yeo, R. A., Hodde-Vargas, J., Hendren, R. L., Vargas, L. A., Brooks, W. M., Ford, C. C., ... Hart, B. L. (1997). Brain abnormalities in schizophrenia-spectrum children: implications for a neurodevelopmental perspective. *Psychiatry Research*:

- Neuroimaging*, 76(1), 1-13. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(97\)00056-5](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(97)00056-5)
- Yin, R. K. (1969). Looking at upside-down faces. *Journal of Experimental Psychology*, 81(1), 141-145. <https://doi.org/10.1037/h0027474>
- Yoon, J. H., Sheremata, S. L., Rokem, A., & Silver, M. A. (2013). Windows to the soul: vision science as a tool for studying biological mechanisms of information processing deficits in schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00681>
- Yoonessi, A., & Yoonessi, A. (2011). Functional Assessment of Magno, Parvo and Konio-Cellular Pathways; Current State and Future Clinical Applications. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, 6(2), 119-126.
- Young, A. W., Hellawell, D., & Hay, D. C. (1987). Configurational Information in Face Perception. *Perception*, 16(6), 747-759. <https://doi.org/10.1068/p160747>
- Yovel, G., & Kanwisher, N. (2004). Face perception: domain specific, not process specific. *Neuron*, 44(5), 889-898. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.11.018>
- Yücel, M., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S., Fornito, A., Pantelis, C., & Lubman, D. I. (2008). P.6.d.011 Regional brain abnormalities associated with heavy long-term cannabis use. *European Neuropsychopharmacology*, 18, Supplement 4, S545-S546. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(08\)70828-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(08)70828-9)
- Zaman, T., Malowney, M., Knight, J., & Boyd, J. W. (2015). Co-occurrence of substance-related and other mental health disorders among adolescent cannabis users. *Journal of Addiction Medicine*, 9(4), 317-321. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000138>
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ: British Medical Journal*, 325(7374), 1199.

- Zhang, Q., Li, X., Parker, G. J., Hong, X.-H., Wang, Y., Lui, S. S. Y., ... Chan, R. C. K. (2016). Theory of mind correlates with clinical insight but not cognitive insight in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 237, 188-195.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.044>
- Zhou, Y., Liu, X., Zheng, Y., Tang, X., Zhang, P., & Lu, J. (2014). Differential early processing for faces and characters: N170 inversion and mirror effects. *Social Behavior and Personality*, 42(2), 341-352. <https://doi.org/10.2224/sbp.2014.42.2.341>
- Zivotofsky, A. Z., Oron, L., Hibsher-Jacobson, L., Weintraub, Y., & Strous, R. D. (2008). Finding the hidden faces: Schizophrenic patients fare worse than healthy subjects. *Neuropsychologia*, 46(8), 2140-2144.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.024>
- Zuardi, A. W., Crippa, J. a. S., Hallak, J. E. C., Moreira, F. A., & Guimarães, F. S. (2006). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Médicas E Biológicas / Sociedade Brasileira De Biofísica ... [et Al.]*, 39(4), 421-429.
<https://doi.org/S0100-879X2006000400001>