

Exploration du traitement de l'information visuelle au stade précoce et intégratif chez les patients souffrant de schizophrénie avec hallucinations visuelles

Florent Bernardin

► **To cite this version:**

Florent Bernardin. Exploration du traitement de l'information visuelle au stade précoce et intégratif chez les patients souffrant de schizophrénie avec hallucinations visuelles. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Lorraine, 2019. Français. NNT : 2019LORR0039 . tel-02327952

HAL Id: tel-02327952

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-02327952>

Submitted on 23 Oct 2019

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-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>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE

BioSE



Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par Florent BERNARDIN

**Exploration du traitement de l'information visuelle au stade précoce et intégratif
chez les patients souffrant de schizophrénie avec hallucinations visuelles**

Le 22 mai 2019

Membres du jury :

Rapporteurs :

Mme Delphine PINS

**CR 1, Docteure, SCALAB Sciences Cognitives et Sciences
Affectives CNRS 9193, Université de Lille, Lille**

M. Frank LARØI

**Professeur, Department of Biological and Medical
Psychology, Psychology Faculty, University of Bergen,
Bergen (Norway)**

Examineurs :

M. Raymund SCHWAN

**Professeur, Neuropsychologie Cognitive et
Physiopathologie de la Schizophrénie INSERM 1114,
Université de Lorraine, Nancy, Directeur de thèse**

M. Vincent LAPREVOTE

**Professeur, Neuropsychologie Cognitive et
Physiopathologie de la Schizophrénie INSERM 1114,
Université de Lorraine, Nancy, co-directeur de thèse**

Mme Djamila BENNABI

**Maître de Conférence, Docteure, Laboratoire de
Neurosciences Intégratives et Cliniques EA481, Besançon**

Mme Stéphanie CAHAREL

**Maître de Conférence, docteure, 2LPN Laboratoire
Lorrain de Psychologie et Neurosciences EA 7489,
Université de Lorraine, Nancy**

Membre invité :

M. Thomas SCHWITZER

**Docteur, Neuropsychologie Cognitive et Physiopathologie
de la Schizophrénie INSERM 1114, Université de
Lorraine, Nancy**

**UMR_S 1114, Neuropsychologie Cognitive et Physiopathologie de la Schizophrénie,
Clinique Psychiatrique, Hôpital Civil de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, 67 000
Strasbourg, France**

Remerciements

A mon jury,

Je vous remercie chaleureusement et vous témoigne toute ma reconnaissance et mon plus grand respect de me faire l'honneur d'évaluer mon travail.

Je remercie particulièrement Mme Stéphanie Caharel et M. le Professeur Frank Larøi pour vos conseils et votre disponibilité, vous avez suivi ce travail de près dans les comités de suivi de thèse et vos remarques ont été décisives dans le travail que j'ai l'honneur de vous présenter aujourd'hui.

A mes encadrants,

M. le Professeur Schwan, c'est grâce à vous si j'en suis ici aujourd'hui. Vous m'avez donné l'opportunité d'exercer mon travail comme je l'entends, en adéquation avec mes valeurs et dans les meilleures conditions possibles. Vous m'avez mis dans la situation idéale de réfléchir à un projet clinique d'envergure sur le pôle, la remédiation cognitive, tout en me stimulant à faire de la recherche et à m'inscrire en thèse. Aujourd'hui je suis pleinement épanoui sur le plan professionnel et je vous témoigne ici de toute ma reconnaissance pour cela. J'ai hâte de poursuivre mon travail clinique et de recherche à vos côtés pour les années à venir.

M. le Professeur Vincent Laprévotte, j'ai la chance de travailler à tes côtés quotidiennement, de bénéficier du désir de partage de connaissances que tu installes dans l'équipe mais aussi et surtout d'être le témoin de tes qualités humaines. Je prends énormément de plaisir à évoluer à tes côtés et me sens pleinement épanoui professionnellement grâce à nos échanges. J'ai tout à fait conscience que tu fais beaucoup pour me mettre en avant, pour me

former et me faire évoluer professionnellement et je t'en serai éternellement reconnaissant. Je te remercie chaleureusement pour toute ta disponibilité tout au long de ce travail, de tes nombreux encouragements qui m'ont sorti de nombreuses fois de ruminations et de préoccupations.

A M. le Docteur Thomas Schwitzer,

Merci de ta disponibilité et de ton aide infaillibles pour éclairer mes nombreuses questions tout au long de ce travail. J'étais un novice total de la rétine mais tes qualités pédagogiques m'ont permis de m'approprier cette thématique qui me paraissait si abstraite initialement. J'ai encore beaucoup à apprendre -ce qui signifie malheureusement pour toi certainement encore des tonnes de questions à venir- et poursuivre tout ce parcours à tes côtés dans le futur est véritablement excitant. Enfin, j'ai aussi appris à te connaître humainement, et ces nombreux moments que nous avons passé à refaire le monde autour d'un bon verre de rhum sont les plus importants pour moi.

Je remercie également tout particulièrement Mme la Professeure Anne Giersch, directrice de mon laboratoire d'accueil l'unité INSERM 1114, pour vos retours critiques qui ont permis d'améliorer considérablement mes différents écrits et votre grande disponibilité et votre réactivité dans mes demandes.

Je remercie également M. le Professeur Fabrice Berna pour avoir accepté de faire partie de mon premier comité de thèse et permis d'améliorer également mon projet alors qu'il se lançait.

Enfin, je remercie Mme la Professeure Karine Angioi-Duprez pour nous avoir ouvert la possibilité de collaborer avec le service d'ophtalmologie et pour vos retours sur les articles soumis dans le cadre de ce travail.

A mes collègues du CPN,

Je ne serais pas le psychologue que je suis aujourd'hui sans vous.

Véronique M-B tu m'as énormément appris, je n'avais que peu d'expériences en psychiatrie quand je suis arrivé au CPN et tu m'as énormément aidé à me sentir à l'aise dans ma pratique. Tu es encore aujourd'hui ma ressource principale dès que j'ai besoin d'y voir plus clair et d'avoir un œil avisé sur une question. Mais bien sûr, nos liens sont aussi ceux d'une amitié qui s'est installée naturellement, tu sais les épreuves personnelles que j'ai traversé parallèlement à cette thèse et tu as toujours été là pour moi. Merci pour tout.

Les collègues de l'unité de Remédiation Cognitive, Dr David Masson, Anthony, Célia et mon ex-padawan Mathieu C. C'est un plaisir de venir travailler quotidiennement avec vous, toujours avec le sourire, toujours dans la simplicité. Nos échanges sont aussi riches qu'ils sont de bonne humeur. Toujours partant pour un projet, pour une nouvelle idée, quel plaisir de bosser avec vous ! Et Sophie et Noémie (reviens !) les super secrétaires toujours là pour m'assister pour tous les trucs administratifs que je ne comprends pas.

Les collègues du CLIP, Pr Vincent Laprévotte, Dr Thibaut Mignot, Adrian, Sarah. Je pourrais faire l'exact copié-collé du paragraphe du dessus. C'est un plaisir de venir travailler avec vous, pour vos grandes qualités humaines et professionnelles. Adrian, je te le dis souvent pour me moquer mais je le pense vraiment, t'es le collègue idéal, attentionné et toujours motivé et t'as réussi l'exploit de me convertir (un peu) au café. Mais je ne sais pas si je dois te remercier pour ça par contre, parce que c'est vraiment pas bon le café.

Merci au Dr Coraline Hingray pour tes conseils avisés depuis toutes ces années, c'est d'ailleurs toi la première qui m'a convaincu de candidater au CPN. Merci d'avoir pensé en continu à mes inclusions et tu m'as énormément facilité la tâche.

A mes autres collègues avec qui je travaille moins directement mais qui ont tous une place importante sur le plan humain et professionnel. Je pense à Véronique G-C merci pour tout, de ton accueil et ton aide sur les moments difficiles, Véronique R-M, la team des

ergothérapeutes du NBH : Bruno, Benoit, Jacques, Marielle, c'est toujours un grand plaisir de venir casser la croute avec vous pour décompresser. Bruno je n'oublierai jamais ton accueil à mon arrivée. Tu as été une personne ressource, tu as énormément facilité mon intégration dans le CPN, un grand merci pour ça. Anne-Laure, c'est un plaisir de t'avoir vu arriver au CPN après notre période en médecine L, tu participes à la bonne humeur de venir bosser.

Aux collègues de Causa-Map et de l'UNIC,

Je remercie Julien Krieg pour ton aide pour monter le protocole de ma seconde étude. Mes items existent grâce à toi, ça m'a évité de perdre un temps infini à essayer de comprendre Matlab. Je souhaite également remercier les collègues et stagiaires qui m'ont aidé ou qui ont participé à mes recherches : Dr Maxence Rigon, Dr Eve Cosker, Dr Claire Jansen, Tatiana Dabrowski et les étudiants que j'ai encadrés qui ont pris part de près ou de loin à ce travail de recherche : Laura Bon, Dalia Lahlou, Lorédane Mougin et Maxime Paolucci.

Au collègues de l'Université de Lorraine,

M. Vincent Monfort, tu étais mon tout premier encadrant quand j'ai commencé mon cursus en psycho. Le projet de recherche que tu m'as proposé en M1 m'a ouvert les portes du Master de Neuropsychologie que je souhaitais intégrer. Nos parcours sont liés d'une certaine manière et c'est toujours un plaisir d'échanger avec toi. Tu as beaucoup compté dans mon parcours, tu m'as formé au goût de l'écriture scientifique et avec la recherche bibliographique je peux dire qu'écrire est l'aspect que je préfère dans la recherche.

M. Manuel Rebuschi, c'est avec grand plaisir que j'ai repris la place d'étudiant pour suivre vos enseignements de philosophie de l'esprit. Merci pour votre relecture de mon avant-propos.

Aux patients qui se sont portés volontaires pour les études,

Je vous remercie chaleureusement de votre disponibilité, de la confiance que vous m'avez accordée, de votre implication et de votre désir de bien faire durant la réalisation des protocoles.

Aux amis,

Matt et Olive, mes bros, nos vies ont tellement changé depuis le début de cette thèse mes copains. Vous m'avez fait deux fois parrain, et mes fillots sont les plus beaux du monde, je leur ferai plein de câlins constricteurs pour le restant de leur vie. Nos enfants vont grandir ensemble et poursuivre notre lien (on les obligera !). Merci pour tous ces moments qui m'ont aéré la tête, pour la fête-la vie-la vie-la fête. Matt un grand merci pour les sessions de coding et de staving. Tu sais que je fais un blocage dessus et tu as été toujours dispo pour répondre à mes questions niveau L1. Merci à Julie et Popo de supporter les 300 notifications de sms quotidiennes que j'impose à vos oreilles. Popo, t'es une marraine du tonnerre, merci d'avoir été là pour nous ces dernières années.

Alban et Lolo, on va pouvoir reprendre un peu nos habitudes maintenant que ce travail est fini et reprofiter un peu devant des mauvais films d'horreur.

La team youarehere, David, Peter, Fred, Baptiste. Merci pour nos soirées musicales qui m'ont permis de me couper du monde et de mes préoccupations, pour ce partage passionné d'un autre univers que celui du train-train et du boulot.

A ma famille,

Papa et maman, vous m'avez mis dans la situation privilégiée de pouvoir faire de longues études sans jamais que je n'ai eu à me soucier des aspects financiers. C'est un luxe que je souhaite transmettre à Esteban. Merci de votre soutien. Papa, je sais que le fait que je mène ce travail était important pour toi d'une certaine manière, le voici enfin ! (si on m'avait donné 1€ à chaque fois que tu m'as demandé où j'en étais dans ma thèse je ne l'aurai probablement jamais fini et serais parti vivre sur une île paradisiaque).

Aux frangins, je suis désolé les gars mais le plus petit de la famille a l'air d'avoir le plus gros cerveau sur ce coup-ci :P. La bise à Stéphanie et Isabelle, et mes nièces adorées Maelys et Camille.

A mamie et pépé, revenir dans le berceau charentais sans passer par la case du 4 heures pour se ressourcer c'est impossible.

A Esteban,

Mon Sanchito, mon tchoutchou, mon p'ti chat, mon p'ti singe, mon poisson, mon piloutier, mon dodu, mon gros monsieur, mon petit mammifère, ma « totue ». Au moment où j'écris ces mots, je t'entends t'amuser à faire sonner tes premiers, et je ne me lasserai jamais de cette douce et poétique musique que prend chaque prononciation hasardeuse dans ta bouche. Je ne suis toujours pas remis, 15 mois après, du jour où tu es arrivé dans notre vie. C'est impossible de décrire ici ce que je ressens pour toi. Je découvre chaque jour le sentiment vertigineux et indicible de l'amour paternel. Je vis un émerveillement quotidien de te voir grandir sous mes yeux, mon cœur vacille à chaque fois que je t'entends prononcer « papa ». Depuis ta naissance, tout ce que je fais, je le fais pour toi.

A Aline,

Je suis l'homme que je suis aujourd'hui grâce à toi. Merci de ton soutien indéfectible. Je me suis beaucoup reposé sur toi ces derniers mois et cette thèse je l'ai finie avant tout grâce à toi par ta présence, par la confiance que tu m'apportes, par ton aide et ta compréhension. Tout ce travail paraît bien dérisoire à la rédaction de ces deux derniers paragraphes. Tu me combles de bonheur au quotidien et je ne mesure certainement pas la chance de t'avoir auprès de moi. Pour toutes les vies.

Table des matières

<i>Avant-propos</i>	29
1. Introduction générale	33
2. La Schizophrénie et la symptomatologie hallucinatoire.....	37
2.1. La schizophrénie	37
2.1.1. Epidémiologie.....	38
2.1.2. Présentation clinique.....	39
2.1.2.1. Mode d'entrée	39
2.1.2.2. Description clinique	42
2.1.3. Evolution et pronostic.....	46
2.1.4. Modèles explicatifs de la schizophrénie	48
2.1.5. Les troubles cognitifs dans la schizophrénie	51
2.1.5.1. Evolutivité du profil neuropsychologique au cours de la maladie.....	52
2.1.5.2. Hétérogénéité des profils cognitifs dans la schizophrénie	54
2.1.5.3. L'efficacité intellectuelle	56
2.1.5.4. La mémoire épisodique verbale et non verbale	56
2.1.5.5. La mémoire autobiographique	57
2.1.5.6. La mémoire de travail	57
2.1.5.7. Le fonctionnement exécutif	58
2.1.5.8. La cognition sociale	58
2.1.5.9. Conclusion : troubles cognitifs et pronostic fonctionnel	60
2.1.6. Quels liens entre les troubles cognitifs et les symptômes psychiatriques	63
2.2. Les hallucinations visuelles dans la schizophrénie	64
2.2.1. Manifestations cliniques	65
2.2.2. Modèles explicatifs des hallucinations visuelles	67
2.2.2.1. Le modèle d'Activation, Input, Modulation	67
2.2.2.2. Le modèle de Perception and Attention Deficit.....	68
2.2.2.3. Le modèle d'Attention Network Dysfunction	69
2.2.2.4. Synthèse des trois modèles	70
2.2.3. Imagerie cérébrale et hallucinations visuelles dans la schizophrénie.....	70

2.2.4. Genèse des hallucinations visuelles dans la schizophrénie : de la rétine aux anomalies cérébrales de haut niveau	72
2.3. Problématique	74
Section 1 : Rétine et input sensoriel	77
3. Traitement précoce de l'information visuelle et hallucinations visuelles : quel rôle pour la rétine ?.....	79
3.1. Mesures anatomiques et fonctionnelles de la rétine dans l'étude des hallucinations visuelles.....	80
3.1.1. Mesures anatomiques	80
3.1.1.1. La tomographie par cohérence optique	80
3.1.2. Mesures fonctionnelles	81
3.1.2.1. L'électrorétinogramme flash.....	82
3.1.2.2. L'électrorétinogramme pattern	85
3.1.2.3. L'électrorétinogramme multifocal	86
3.2. Anomalies de la rétine et hallucinations visuelles dans le syndrome de Charles Bonnet	86
3.3. Anomalies de la rétine et hallucinations visuelles dans les pathologies neurologiques	89
3.3.1. Maladies neurodégénératives	89
3.3.2. Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy	91
3.4. Le cas particulier de la schizophrénie	97
4. Anomalies fonctionnelles de la rétine chez des patients souffrant de schizophrénie avec hallucinations visuelles.....	107
4.1. Introduction.....	107
4.2. Matériel et Méthode	111
4.2.1. Population.....	111
4.2.2. Evaluation clinique et neuropsychologique.....	112
4.2.2.1. Evaluation clinique	112
4.2.2.1. Evaluation neuropsychologique.....	113
4.2.3. Mesures électrophysiologiques : l'ERG flash et le pattern ERG	115
4.2.4. Analyses statistiques	117
4.3. Résultats	119
4.3.1. Comparaisons entre le groupe de patients souffrant de schizophrénie et le groupe contrôle.....	119
4.3.1.1. Caractéristiques démographiques et cliniques	119
4.3.1.2. Le PERG	120

4.3.1.3.	La série dark-adapted 0.01 ERG	122
4.3.1.4.	La série dark-adapted 3.0 ERG	123
4.3.1.5.	La série light-adapted 3.0 ERG	125
4.3.1.6.	La série light-adapted Flicker 3.0 ERG	127
4.3.2.	Comparaisons entre le groupe de patients présentant des HV (groupe HV), le groupe de patients présentant des HA ou non halluciné (groupe HANH) et le groupe contrôle	128
4.3.2.1.	Caractéristiques démographiques et cliniques	129
4.3.2.2.	Le PERG	131
4.3.2.3.	La série dark-adapted 0.01 ERG	132
4.3.2.4.	La série dark-adapted 3.0 ERG	133
4.3.2.5.	La série light-adapted 3.0 ERG	135
4.3.2.6.	La série light-adapted Flicker 3.0 ERG	135
4.3.3.	Comparaison du fonctionnement cognitif entre le groupe HV et le groupe HANH et liens avec les mesures rétinienne	137
4.3.3.1.	Fonctionnement cognitif	137
4.3.3.2.	Liens entre performances cognitives et mesures rétinienne	139
4.3.3.3.	Liens entre performances cognitives et la présence d'hallucinations visuelles	142
4.4.	Discussion	142
4.4.1.	Dysfonctionnement de la rétine chez les sujets souffrant de schizophrénie.	142
4.4.2.	Dysfonctionnement de la rétine chez les sujets souffrant de schizophrénie avec HV	145
4.4.3.	Dysfonctionnement de la rétine et cognition visuelle.....	147
4.4.4.	Limites	150
4.4.5.	Conclusion	151
5.	Explorations fonctionnelles de la rétine chez un jeune homme à risque de développer une psychose : étude de cas	153
5.1.	Introduction.....	153
5.2.	Présentation clinique de NR.....	155
5.3.	Matériels et méthode	156
5.3.1.	Population.....	156
5.3.2.	Evaluation clinique	156
5.3.3.	Evaluation neuropsychologique	158
5.3.4.	Mesures électrophysiologiques : l'ERG flash, le pattern ERG, les potentiels oscillatoires et l'ERG multifocal	158
5.4.	Résultats	159

5.4.1.	Données socio-démographiques et cliniques.....	159
5.4.2.	Evaluation clinique de NR.....	159
5.4.3.	Analyse visuelle des paramètres de l'ERG flash et du pattern ERG.....	161
5.4.3.1.	Comparaison entre NR et les groupes C et Sz.....	161
5.4.3.2.	Comparaison entre NR et les groupes HANH et HV.....	164
5.5.	Discussion.....	166
5.6.	Limites.....	167
Section 2 : Facteurs top-down.....		169
6.	Rôle des processus top-down dans les hallucinations visuelles.....	171
6.1.	Processus top-down et attentes perceptives.....	171
6.2.	Processus top-down et fausses alarmes.....	173
6.3.	Implication des processus émotionnels dans la perception visuelle.....	178
6.4.	Problématique et hypothèses.....	180
6.5.	Etude Propension : tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel au sein du population de sujets sains prônes aux hallucinations.....	182
6.5.1.	Matériel et Méthode.....	182
6.5.1.1.	Population.....	182
6.5.1.2.	Evaluation clinique et neuropsychologique.....	183
6.5.1.3.	Stimuli.....	184
6.5.2.	Protocole expérimental.....	186
6.5.3.	Analyses statistiques.....	189
6.5.4.	Résultats.....	189
6.5.4.1.	Données sociodémographiques et cliniques.....	189
6.5.4.2.	Nombre de FA, indice d' et indice log β selon l'amorçage émotionnel	190
6.5.4.3.	Nombre de FA, indice d' et indice log β sur l'ensemble de la tâche.....	196
6.5.4.4.	Matrices de corrélations.....	196
6.5.5.	Discussion de l'étude Propension.....	198
6.5.6.	Limites de l'étude Propension.....	200
6.6.	Etude Hallucination : tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel au sein du population de sujets souffrant de schizophrénie.....	201
6.6.1.	Matériel et Méthode.....	201
6.6.1.1.	Population.....	201
6.6.1.2.	Evaluation clinique.....	202
6.6.1.3.	Stimuli et protocole expérimental.....	202

6.6.2.	Analyses statistiques	202
6.6.2.1.	Comparaisons des groupes Sz et C	203
6.6.2.1.1.	Données démographiques et cliniques	203
6.6.2.2.	Nombre de FA, indice d' et indice $\log\beta$ sur l'ensemble de la tâche	208
6.6.3.	Comparaisons des groupes HV, HANH et C	208
6.6.3.1.1.	Données démographiques et cliniques	208
6.6.3.1.1.	Nombre de FA, indice d' et indice $\log\beta$ sur l'ensemble de la tâche	215
6.6.4.	Comparaisons des groupes PANSS+, PANSS- et C	215
6.6.4.1.	Données socio-démographiques et cliniques	215
6.6.4.2.	Nombre de FA, indice d' et indice $\log\beta$ selon l'amorçage émotionnel	218
6.6.4.3.	Nombre de FA, indice d' et indice $\log\beta$ sur l'ensemble de la tâche	223
6.6.5.	Discussion de l'étude Hallucination	225
6.7.	Discussion générale et limites des études Propension et Hallucination.....	229
7.	Discussion générale et perspectives futures	233
7.1.	Synthèse des résultats	234
7.2.	Vers un modèle cognitif des HV dans la schizophrénie	236
7.2.1.	Base du modèle.....	236
7.2.2.	Composition du modèle.....	239
7.3.	Perspectives futures sur le plan recherche et clinique.....	246
7.3.1.	Sur le plan recherche	246
7.3.2.	Sur le plan clinique	248
8.	Bibliographie.....	251
9.	Annexes.....	317
9.1.	Annexe 1 : article publié dans <i>Neuropsychologia</i>	318
9.2.	Annexe 2 : article actuellement en processus de reviewing soumis à la revue <i>Schizophrenia Research</i>	331

Table des tableaux

Tableau 1 : synthèse des tailles d'effets observés pour les atteintes cognitives dans la schizophrénie.....	59
Tableau 2 : caractéristiques démographiques et cliniques des sujets du groupe C et du groupe Sz.....	120
Tableau 3 : résumé des résultats significatifs pour les mesures de l'ERG flash et du PERG entre le groupe Sz et le groupe C	128
Tableau 4 : caractéristiques démographiques et cliniques au sein des groupes HV, HANH et C	130
Tableau 5 : résumé des résultats significatifs et des tendances entre les groupes HV, HANH et C	136
Tableau 6 : résumé des scores à la VOSP dans le groupe HV et le groupe HANH.....	139
Tableau 7 : données sociodémographiques et cliniques de NR, du groupe C et du groupe Sz	159
Tableau 8 : résultats de NR à la CAARMS.....	160
Tableau 9 : résultats de NR à la SPI-A.....	160
Tableau 10 : temps implicite de l'onde b (dark-adapted 0.01 ERG) pour NR, le groupe C et le groupe Sz.....	162
Tableau 11 : temps implicite de l'onde b (dark-adapted 0.01 ERG) pour NR, le groupe C, le groupe Sz et les sous-groupes HANH et HV	164
Tableau 12 : signification des indices β et d' calculés dans une tâche de détection de signal	176
Tableau 13 : données sociodémographiques et résultats aux échelles cliniques pour le groupe P+ et le groupe P-	190

Tableau 14 : mesures de d' , $\log\beta$ et nombre de FA obtenus par les groupes P+ et P- à la tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel	195
Tableau 15 : caractéristiques sociodémographiques et cliniques des groupes C et Sz	204
Tableau 16 : mesures de d' , $\log\beta$ et nombre de FA obtenues par les groupes Sz et C à la tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel	208
Tableau 17 : caractéristiques démographiques et cliniques des groupes C, Sz, HV et HANH	210
Tableau 18 : mesures de d' , $\log\beta$ et nombre de FA obtenus par les groupes C, HANH et HV à la tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel	215
Tableau 19 : caractéristiques démographiques et cliniques des groupes C, PANSS+ et PANSS-	217
Tableau 20 : mesures de d' , $\log\beta$ et nombre de FA obtenus par les groupes C, PANSS+ et PANSS - à la tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel	224

Table des figures

Figure 1 : facteurs cognitifs prédictifs du pronostic fonctionnel, reproduction et adaptation à partir de Green et al. (2000)	62
Figure 2 : exemple de tracé recueilli en ERG flash en condition scotopique (dark-adapted 0.01 ERG). Figure issue de Schwitzer et al. (2016)	83
Figure 3 : exemple de tracé recueilli en ERG flash en condition photopique (light-adapted 3.0 ERG). Figure issue de Schwitzer et al. (2016)	83
Figure 4 : exemple de tracé de potentiels oscillatoires en condition scotopique. Figure issue de Schwitzer et al. (2016)	84
Figure 5 : exemple de tracé d'une série flicker 3.0 en condition photopique. Figure issue de Schwitzer et al. (2016)	84
Figure 6 : stimulus en damier utilisé pour le PERG	85
Figure 7 : exemple de tracé recueilli en PERG. Figure issue de Schwitzer et al. (2016)	86
Figure 8 : exemples d'items des subtests de la VOSP.	115
Figure 9 : temps implicite de l'onde P50 du PERG (ms) pour le groupe Sz et le groupe C ..	121
Figure 10 : temps implicite de l'onde N95 du PERG (ms) pour le groupe Sz et le groupe C	121
Figure 11 : amplitude de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 ERG de l'ERG flash (μV) pour le groupe Sz et le groupe C	123
Figure 12 : amplitude de l'onde a de la série dark-adapted 3.0 de l'ERG flash (μV) pour le groupe Sz et le groupe C	124
Figure 13 : amplitude de l'onde b de la série dark-adapted 3.0 de l'ERG flash (μV) pour le groupe Sz et le groupe C	125
Figure 14 : temps implicite de l'onde a de la série light-adapted 3.0 ERG de l'ERG flash (ms) pour le groupe Sz et le groupe C	126

Figure 15 : amplitude de l'onde a de la série light-adapted 3.0 ERG de l'ERG flash (μV) pour le groupe Sz et le groupe C	127
Figure 16 : temps implicite de l'onde N95 du PERG (ms) pour les groupes HV, HANH et C	132
Figure 17 : temps implicite de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 ERG de l'ERG flash (ms) pour les groupes HV, HANH et C	133
Figure 18 : amplitude de l'onde a de la série dark-adapted 3.0 ERG de l'ERG flash (μV) pour les groupes HANH, HV et C	135
Figure 19 : performances à l'indice VOSP-Object pour le groupe HANH et le groupe HV .	138
Figure 20 : performances à l'indice VOSP-Space pour le groupe HANH et le groupe HV ..	138
Figure 21 : corrélations entre l'amplitude de l'onde P50 du PERG (μV) et les performances à l'indice VOSP-Object au sein du groupe HV ($r = 0.61, p < .05$)	140
Figure 22 : corrélations entre l'amplitude de l'onde N95 du PERG (μV) et les performances à l'indice VOSP-Object au sein du groupe HV ($r = -0.58, p < .05$)	141
Figure 23 : corrélations entre le temps implicite de l'onde b de la série light-adapted 3.0 ERG de l'ERG flash (ms) et les performances à l'indice VOSP-Space au sein du groupe HV ($r = -0.65, p < .05$)	141
Figure 24 : représentation graphique des valeurs moyennes (écart-type) du temps implicite de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 de l'ERG flash (ms) pour le groupe C et le groupe Sz et de la valeur du temps implicite de NR	162
Figure 25 : superposition des courbes de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 ERG de l'ERG flash de NR et du sujet de référence du groupe C.	163
Figure 26 : superposition des courbes de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 ERG de l'ERG flash de NR et du sujet de référence du groupe Sz.....	163

Figure 27 : représentation graphique des valeurs moyennes (écart-type) du temps implicite de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 de l'ERG flash (ms) pour les groupes C, HANH et HV et de la valeur du temps implicite de NR	165
Figure 28 : superposition des courbes de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 ERG de l'ERG flash de NR et du sujet de référence du groupe HV	165
Figure 29 : illustration des paramètres mesurés dans une tâche de détection de signal (sujet non hallucinateur), issu de Vercammen, Haan & Aleman (2008) modifiée par nos soins pour la traduction.....	175
Figure 30 : illustration des paramètres mesurés dans une tâche de détection de signal (sujet hallucinateur), issu de Vercammen, Haan & Aleman (2008) modifiée par nos soins pour la traduction.....	175
Figure 31 : exemple d'images de l'IAPS retenues dans le protocole pour les valences négative, neutre et positive.....	184
Figure 32 : stimuli employés dans le protocole de détection de signal avec amorçage émotionnel.....	186
Figure 33: déroulement du protocole expérimental de la tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel	188
Figure 34 : nombre de FA selon la condition d'amorçage pour les groupes P+ et P-.....	191
Figure 35 : médiane du nombre de FA selon la condition d'amorçage pour les groupes P+ et P-	191
Figure 36 : valeur du d' selon la condition d'amorçage pour les groupes P+ et P-.....	192
Figure 37 : valeur du $\log\beta$ selon la condition d'amorçage pour les groupes P+ et P-	194
Figure 38 : valeur du $\log\beta$ selon la condition d'amorçage émotionnel.....	194
Figure 39 : valeur du $\log\beta$ en condition d'amorçage négatif pour les groupes P+ et P-.....	195

Figure 40 : corrélations entre le nombre de FA total et le score à la LSHS au sein du groupe P+ ($r = 0.59, p < .05$).....	197
Figure 41 : corrélations entre la valeur du d'total et le score à la LSHS au sein du groupe P+ ($r = -0.63, p < .05$).....	197
Figure 42 : nombre de FA selon la condition d'amorçage émotionnel.....	205
Figure 43 : valeur de d' selon la condition d'amorçage pour les groupes Sz et C.....	206
Figure 44: valeur du $\log\beta$ pour les groupes Sz et C.....	207
Figure 45 : valeur du $\log\beta$ selon la condition d'amorçage émotionnel.....	207
Figure 46 : nombre de FA selon la condition d'amorçage émotionnel.....	211
Figure 47 : valeur du d' pour les groupes C, HANH et HV.....	212
Figure 48: effet principal du groupe pour la valeur du $\log\beta$ pour les groupes C, HANH et HV.....	214
Figure 49 : valeur du $\log\beta$ selon la condition d'amorçage émotionnel.....	214
Figure 50 : nombre de FA selon la condition d'amorçage émotionnel.....	219
Figure 51 : effet principal du groupe pour la médiane du d' pour les groupes PANSS-, PANSS+ et C.....	220
Figure 52: valeur du d' en condition d'amorçage positif pour les groupes PANSS+ et C.....	220
Figure 53 : effet principal du groupe pour la médiane du $\log\beta$ pour les groupes PANSS-, PANSS+ et C.....	222
Figure 54 : effet principal de l'amorçage émotionnel pour la médiane du $\log\beta$	222
Figure 55 : valeur du $\log\beta$ en condition d'amorçage positif pour les groupes PANSS-, PANSS+ et C.....	223
Figure 56 : valeur du $\log\beta_{\text{total}}$ pour les groupes PANSS-, PANSS+ et C.....	224
Figure 57 : modèle synthétique des hallucinations dans les troubles neurologiques selon Fénelon (2013, 2014).....	237

Figure 58 : modèle explicatif des HV dans la maladie de Parkinson selon Fénelon (2014).. 238

Figure 59 : modèle cognitif des HV adapté à la schizophrénie..... 245

Liste des sigles et abréviations

AIM	Activation, Input, Modulation
AND	Attention Network Dysfunction
APS	Attenuated Psychotic Symptoms
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BLIPS	Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms
CAARMS	Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State
CAST	Cannabis Abuse Screening Test
CGR	Cellules Ganglionnaires de la Rétine
COGDIS	Perturbations cognitives à haut risque
COPER	Symptômes de base cognitivo-perceptifs
DAN	Dorsal Attention Network
DMN	Default Mode Network
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMRP	Etat Mental à Risque de Psychose
ERG	Electrorétinogramme
FA	Fausses Alarmes
GRFEX	Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives
GRS	Genetic Risk and Deterioration
HA	Hallucinations Auditives
HAV	Hallucinations Acoustico-Verbales
HV	Hallucinations Visuelles
IAPS	International Affective Picture System

ISCEV	International Society for the Clinical Electrophysiology of Vision
LSH	Launay-Slade Hallucination Scale
OCT	Optical Coherence Tomography
PAD	Perception and Attention Deficit
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PERG	Pattern Electrorétinogramme
PSAS	PsychoSensory hAllucinations Scale
QI	Quotient Intellectuel
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer
rTMS	Stimulation transcrânienne magnétique répétitive
SCB	Syndrome de Charles Bonnet
SPI-A	Schizophrenia Proneness Instrument-Adult
STAI	State Trait Anxiety Inventory
TAP	Test of Attentionnal Performance
tDCS	Stimulation transcrânienne à courant direct
TMT	Trail Making Test
VAN	Ventral Attention Network
VOSP	Visual Object Space Perception
WCST	Wisconsin Ward Sorting Test

Articles publiés dans des revues à comité de lecture

- Bernardin, F., Schwan, R., Lalanne, L., Ligier, F., Angioi-Duprez, K., Schwitzer, T., & Laprevote, V. (2017). The role of the retina in visual hallucinations: a review of the literature and implications for psychosis. *Neuropsychologia*, 99, 128-138
- Schwitzer, T., Schwan, R., Bernardin, F., Jeantet, C., Angioi-Duprez, K., & Laprevote, V. (2016). Commentary: anatomical constitution of sense organs as a marker of mental disorders. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 10, 56

Articles soumis actuellement actuellement under review

- Bernardin, F., Schwitzer, T., Angioi-Duprez, K.⁴, Giersch A., Jansen, C., Schwan, R., Laprevote, V. (2019). Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophrenia research*. (Under review)

Communications affichées

- Laprevote, V., Bernardin, F., Schwitzer, T., & Schwan, R. T139. Electroretinogram Abnormalities In Schizophrenia Patients With Visual Hallucinations. *Schizophrenia Bulletin*, 44(Suppl 1), S169. Schizophrenia International Research Society Conference, Florence (Italie), 4-8 avril 2018

- Bernardin, F., Schwan, R., Schwitzer, T., & Laprevote V. Retinal ganglion cells dysfunction in schizophrenia patients with visual hallucinations. *Internation Congress of Hallucination Research*, Lille (France), 6-8 novembre 2017

Avant-propos

Au cours de l'exploration de la littérature scientifique sur la question des hallucinations visuelles, nous avons pu remarquer que les articles de recherche consultés débutent fréquemment par des paragraphes introductifs traitant des hallucinations sous le prisme de sa conception philosophique. Ainsi dans cet avant-propos, avant d'aborder les aspects neuroscientifiques des hallucinations, nous vous proposons d'explorer le concept des hallucinations tel qu'il a été pensé par différents auteurs dans la philosophie de la perception.

L'étude de la perception visuelle et plus précisément des hallucinations renvoie inmanquablement à des questionnements philosophiques. Percevons-nous directement la réalité extérieure ou est-elle le fruit d'une construction subjective ? Si nous ne percevons pas directement le monde alors nos perceptions sont-elles fidèles au monde extérieur ? Un monde extérieur peut-il exister indépendamment de nos perceptions ? Ou encore, comment différencier une perception normale d'une perception anormale et quel statut ontologique pouvons-nous accorder à une manifestation hallucinatoire ?

Dans les neurosciences, l'approche psychopathologique se base sur une position réaliste : le monde tel qu'il est perçu est le reflet d'une réalité objective (Behrendt & Young, 2004). Autrement dit, il n'y a pas d'intermédiaire entre la perception sensorielle et la réalité objective. Dans ce contexte, une hallucination est une perception erronée en l'absence d'objet extérieur et diffère donc d'une perception normale par leur source et leur genèse.

En philosophie de la perception en revanche, l'analyse du problème peut être tout autre comme permet de le discuter « l'argument de l'illusion », ou appliqué ici, de l'hallucination. Cet argument repose sur le fait que toute illusion est le fruit d'une expérience sur un objet apparent déterminé. Cet objet serait commun aux hallucinations et aux perceptions véridiques et reposerait donc sur un ensemble de *sense-data* qui résultent de la relation strictement privée et subjective que nous entretenons avec lui (Russell, 1989). Les *sense-data* sont ainsi une sorte d'écran émanant de l'esprit, entre l'esprit et la réalité. Ce que nous voyons est une *sense-datum* dont nous pensons qu'elle est le reflet de la réalité. De là, l'argument de l'illusion postule qu' « une expérience véridique et une illusion peuvent se ressembler en tous points, au sens où le sujet peut ne pas savoir, de l'intérieur, dans lequel des deux états il se trouve » (Dokic, 2004). Ainsi, si une expérience véridique peut ressembler à une hallucination alors leur objet relève d'une même catégorie ontologique et comme l'objet de l'illusion est un ensemble de *sense-data* alors l'objet de l'expérience véridique l'est également. En d'autres termes, elles relèvent toutes deux d'états mentaux internes à notre esprit (Allix, 2004).

Cet argument conduit alors à envisager un immatérialisme par opposition au réalisme des neurosciences. Berkeley (1710) propose un idéalisme absolu où nos perceptions sont incapables de nous mettre en relation avec des entités douées d'une existence autonome en dehors de nous. *Esse est percipi*, être c'est être perçu. Nos *sense-data* sont les seules réalités dont nos perceptions peuvent nous assurer. Kant (1781) propose une conception moins radicale où, si la perception relève d'un état mental subjectif, alors le monde tel qu'il est perçu résulte d'une création interne et subjective. Toutefois le monde existe comme un ensemble de choses en soi. L'idéalisme transcendantal de Kant postule alors qu'un objet perçu n'existe pas sans conscience de celui-ci, il résulte d'une catégorisation mentale apposée à des données sensorielles provenant du monde physique. En d'autres termes, la perception relève d'une co-construction entre le sujet et le monde. Selon Behrendt & Young (2004), cette position prédit

également qu'un même processus interne permet d'expliquer la perception normale, le rêve ou les hallucinations mais ils diffèrent par le degré de contrainte imposé par les inputs sensoriels provenant de la réalité extérieure. Une hallucination implique donc les mêmes processus et mécanismes que la perception normale. Les thèses de Kant et de Berkeley posent ainsi la question centrale de la place du sujet acteur de sa propre perception en se basant sur des données sensorielles qui peuvent être biaisées.

Cette dichotomie des approches, simplifiée ici entre des entrées sensorielles toutes puissantes et une co-construction des percepts, fait également sens dans les neurosciences. En effet, la question de l'origine des troubles entre l'étape de traitement des entrées sensorielles et l'étape intégratrice où interviennent les représentations et attentes perceptives se pose dans les hallucinations où cet équilibre semble être fragilisé. Même dans les modèles computationnels de la perception cet équilibre est une condition sine qua non. Par exemple, des chercheurs en intelligence artificielle ont recréé involontairement les conditions proches d'une hallucination (ici une illusion) dans un réseau de neurone artificiel mimant l'architecture du cerveau. En souhaitant entraîner le réseau à discerner des formes de bananes dans des images bruitées, ils ont augmenté de fait le poids accordé aux prévisions perceptuelles du réseau. En termes anthropologiques, les attentes perceptives et les processus top-down de représentations sémantiques ont été anormalement suractivés et il en résulta une augmentation drastique du nombre de fausses alarmes de bananes (Mordvintsev, C, & Tyka, 2015). *Androids dream of bananas.*

1. Introduction générale

Ce travail de recherche a été mené en parallèle de mon activité clinique en tant que psychologue spécialisé en neuropsychologie au Centre Psychothérapique de Nancy (CPN) au sein du Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy. Sous l'impulsion des Professeurs Schwan et Laprévotte, des travaux de recherche ambitieux avaient été initiés au CHRU de Nancy (étude CAUSA MAP, Cannabis Use And MAgnocellular Processing) avec une partie de la thématique se concentrant sur les dysfonctionnements de la rétine chez les consommateurs de cannabis, objet du travail de thèse du Dr Thomas Schwitzer, mais aussi chez les personnes souffrant de schizophrénie. La recherche se structurant sur le CPN et le Pôle du Grand Nancy devenant un pôle universitaire, les recherches sur la rétine initiées au CHRU ont pu se poursuivre dans l'enceinte du CPN au sein de l'Unité d'Investigation Clinique (UNIC) nouvellement créée. Dans ce processus, au cours de ma thèse j'ai donc également changé de laboratoire d'accueil : initialement rattaché à l'Université de Lorraine au sein du laboratoire INGRES (INtéractions Gènes Risques Environnementaux et effet sur la Santé. EA 7298), j'ai ensuite été rattaché avec notre équipe de recherche à l'unité INSERM 1114 : Neuropsychologie Cognitive et Physiopathologie de la Schizophrénie. Travailler tous les jours auprès de personnes souffrant de psychose nous confronte à nos limites pour bien saisir l'expérience du patient qui vit ou a vécu une expérience psychotique telle qu'une hallucination, un délire ou une désorganisation de la pensée. Il est pourtant fondamental que nos patients sentent que nous recueillons cela comme d'authentiques expériences avec toute la souffrance que cela peut leur causer. Comment réduire le fossé qui nous sépare entre deux réalités qui ne se côtoient parfois plus ? Je vois deux possibilités pour réduire ce fossé et j'ai eu la chance que l'on me propose les opportunités professionnelles pour travailler dans ce sens.

Premièrement, on peut le réduire en allant au-devant des troubles, à leur prodrome, lorsque le délire n'est encore qu'une interprétation hâtive et l'hallucination une impression fugace. C'est

l'objet d'une partie de ma pratique clinique au sein du Centre de Liaison et d'Intervention Précoce, où nous accompagnons de jeunes gens présentant un état mental à risque de psychose et où nous œuvrons avec mes collègues pour que ces signes prodromaux n'évoluent pas ou dans les meilleures conditions possibles vers des troubles psychotiques constitués.

Deuxièmement, ce fossé peut je pense aussi se réduire par le biais de la recherche, et la thématique de notre équipe portant sur les troubles du traitement de l'information visuelle s'y prête particulièrement avec cette question qui s'est imposée : et si un symptôme psychotique aussi perturbant qu'une hallucination visuelle ne commençait pas tout simplement par un problème touchant les yeux et la rétine ?

L'ambition de ce travail de thèse est donc d'explorer cette question au regard de la distribution de ce symptôme psychotique dans de multiples affections médicales allant des pathologies ophtalmiques aux troubles neurologiques en passant par les troubles psychiatriques et les effets des consommations de toxiques (Waters, Collerton, Ffytche, Jardri, Pins, Dudley, Blom, Mosimann, Eperjesi, Ford, et al., 2014). Ces différents troubles ont pour point commun d'être également caractérisés par des troubles du traitement de l'information visuelle et des anomalies structurales ou fonctionnelles de la rétine en lien avec les mécanismes pathophysiologiques qui leur sont propres.

Ainsi, dans la section bibliographique nous explorerons les anomalies de la perception visuelle et de la rétine dans les différents troubles caractérisés par la présence d'hallucinations visuelles.

Dans la section expérimentale, nous explorerons la fonction rétinienne chez les personnes souffrant de schizophrénie et plus précisément dans un groupe de patients présentant des hallucinations visuelles. Nous décrirons aussi un cas clinique d'un jeune patient présentant un risque de psychose qui a la particularité de présenter des troubles visuels sévères. Comme les

anomalies bottom-up sont une condition nécessaire mais peut-être insuffisante pour expliquer la présence d'hallucinations visuelles, nous étudierons également l'influence des mécanismes émotionnels comme facteur top-down chez des sujets sains prônes aux hallucinations et des patients souffrant de schizophrénie avec ou non des hallucinations visuelles.

2. La Schizophrénie et la symptomatologie hallucinatoire

La schizophrénie est une maladie mentale classée parmi les dix affections les plus invalidantes par l'Organisation Mondiale de la Santé et huitième cause de handicap chez les 15-44 ans (World Health Organisation, 2001). Elle représente la troisième cause de handicap de l'adulte devant les pathologies somatiques. L'âge d'apparition, la durée d'évolution, l'impact fonctionnel de la maladie sur le niveau d'éducation et l'insertion sociale et professionnelle ainsi qu'un risque de mourir prématurément multiplié par 2 à 2.5 (Auquier, Lançon, Rouillon, & Lader, 2007) sont autant de facteurs qui constituent un enjeu majeur de santé publique.

La schizophrénie se déclare généralement durant l'adolescence et l'évolution se manifeste par une alternance de périodes de rémissions et de rechutes pouvant nécessiter de multiples hospitalisations. Cette pathologie est caractérisée par une symptomatologie hétérogène avec une forte variabilité inter-individuelle. Elle se manifeste par la survenue d'éléments délirants, des manifestations hallucinatoires, d'un syndrome de désorganisation intellectuel, idéo affectif ou comportemental, et par un syndrome autistique de retrait des activités et d'isolement social. Elle est associée à une altération du fonctionnement global pouvant mettre les patients qui en souffrent en situation de handicap.

2.1. La schizophrénie

Il est classique d'aborder l'histoire de la description de la schizophrénie par l'opposition entre la conception d'Emil Kraepelin (1856-1926) et celle d'Eugène Bleuler (1857-1939). Le premier décrit la schizophrénie comme une maladie neurodégénérative, la *Dementia Praecox* avec une évolution dans le sens d'une dégradation des capacités mentales (abêtissement ou *Verblödung*). Si la conception kraepelienne a permis de mettre en lumière la problématique

cognitive de la pathologie, elle a également ancré une forme de déterminisme vers une évolution déficitaire alors que la description de Bleuler a permis de marquer son opposition à cette vision. Pour ce dernier, la schizophrénie n'était pas d'évolution neurodégénérative. Il a ainsi proposé la scission (Spaltung) des fonctions psychiques comme essence de la maladie. La schizophrénie, ainsi décrite, constitue un regroupement de symptômes : les symptômes fondamentaux qui se retrouvent dans les fonctions simples telles le trouble des associations, de l'affectivité et de l'ambivalence et les symptômes accessoires qui sont les symptômes bruyants regroupant principalement les hallucinations et les idées délirantes dont la présence et l'absence sont nécessaires pour diagnostiquer la schizophrénie. Ce dernier remaniement influencera les courants qui ont suivi l'approche bleulérienne.

Dans les années cinquante, Kurt Schneider se dégage de la conception théorique de Bleuler. Dans ses travaux, il s'appuie sur des symptômes dits de premiers rangs permettant de distinguer l'expérience de vécu schizophrénique d'autres expériences vécues comme anormales. Ces principaux symptômes recouvrent plusieurs champs, notamment celui de la perception, les sensations et le délire. La nosologie schneidérienne aura un retentissement international et servira de base à la nosologie américaine de la schizophrénie qui préfère abandonner les critères bleulériens. En 1952, les psychiatres américains proposent ainsi le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM).

2.1.1. Epidémiologie

La schizophrénie est une maladie qui touche l'ensemble de la population mondiale quel que soit la culture ou le sexe (Jablensky & Sartorius, 1988) et son expression symptomatique varie d'une culture à l'autre (Pull, 1999). Il est communément accepté que la prévalence de la schizophrénie se situe autour de 1%. Toutefois, une récente méta-analyse a montré qu'elle se situe plutôt autour de 4,8 pour 1000 avec un sex-ratio de 1/1 (Simeone, Ward, Rotella,

Collins, & Windisch, 2015). La prévalence peut varier d'un pays à l'autre en fonction de facteurs génétiques, géographiques ou socio-économiques. Elle augmente à 5% si l'on considère l'ensemble du spectre schizophrénique (Maier, Falkai, & Wagner, 1999). L'incidence quant à elle est de l'ordre de 15.2 pour 100 000 habitants et par année avec un sex-ratio médian de 1.4/1 en faveur des hommes (McGrath et al., 2004). Elle est plus élevée en population urbaine comparativement aux populations rurales et dans les populations migrantes comparativement aux populations autochtones. Malgré cette faible prévalence, cette maladie n'en reste pas moins une des plus invalidantes puisque seuls 10 à 20% des personnes en souffrant sont en mesure d'occuper un emploi (Marwaha & Johnson, 2004). Elle constitue également un enjeu de santé publique dans la mesure où c'est la cause principale d'hospitalisation en établissement psychiatrique (Lay, Nordt, & Rössler, 2007).

2.1.2. Présentation clinique

2.1.2.1. Mode d'entrée

La schizophrénie débute entre 16 et 30 ans avec une présentation pouvant être plus tardive chez la femme (Mueser & McGurk, 2004). Le mode d'entrée est progressif et les premiers troubles apparaissent plusieurs années avant ce qui était décrit auparavant comme l'épisode psychotique inaugural (la bouffée délirante aiguë). Il est dorénavant bien reconnu que des signes précurseurs sont déjà présents des années avant le premier épisode psychotique avec l'évolution à bas bruit de symptômes atténués pouvant rendre compte d'un déclin des performances scolaires et d'un isolement et d'un désinvestissement social (Fusar-Poli et al., 2013; Riecher-Rössler et al., 2006).

Les études s'intéressant aux signes précoces de la schizophrénie ont permis de dégager généralement deux phases précédant l'entrée en psychose chez les patients qui convertissent : une phase prémorbide et une phase prodromique (Krebs, 2015a). La phase prémorbide s'étale

de la naissance aux premiers signes de la maladie et est caractérisée par des anomalies développementales non spécifiques qui constituent un terrain de vulnérabilité. Parmi ces troubles du développement, on note la présence de difficultés de contrôle du comportement et d'ajustement social durant l'enfance (Done, Crow, Johnstone, & Sacker, 1994). Les sujets qui convertiront vers la psychose présentent également plus fréquemment des troubles psychopathologiques comme une vulnérabilité aux troubles anxieux (Keshavan, Diwadkar, Montrose, Rajarethinam, & Sweeney, 2005; Kugelmass et al., 1995), un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, une dépression ou un trouble oppositionnel (Keshavan et al., 2005). D'autres études ont montré qu'une personnalité prémorbide de type schizoïde ou schizotypique était également plus fréquemment observée (Foerster, Lewis, Owen, & Murray, 1991; Fryers & Brugha, 2013; Rutter, 1995). Des perturbations du fonctionnement cognitif (mémoire, attention soutenue, mémoire de travail, langage) et moteur sont également décrits (Jones, Rodgers, Murray, & Marmot, 1994; Laurens et al., 2015; Niemi, Suvisaari, Tuulio-Henriksson, & Lönnqvist, 2003). Enfin, un retard moteur aux différences étapes développementales, des troubles de la coordination et des motricités fines et globales lors de l'enfance et l'adolescence ou des signes neurologiques mineurs ont pu être décrits durant cette phase prémorbide (Fish, Marcus, Hans, Auerbach, & Perdue, 1992; Isohanni et al., 2005; Niemi et al., 2003).

La phase prodromique correspond quant à elle à l'état mental à risque de psychose, c'est-à-dire aux premiers signes de la maladie précédant les premiers véritables symptômes de la psychose. Depuis les premiers travaux de l'équipe de McGorry, une attention particulière a été portée sur la problématique des sujets présentant un Ultra-Haut Risque de développer une psychose afin de proposer une intervention précoce et préventive avant la transition vers la psychose (McGorry, Yung, & Phillips, 2003). Cette approche permet d'identifier les symptômes observés lors de la phase prodromique avec un haut degré de prédictivité au

regard du risque de conversion vers la psychose. Un sujet est ainsi considéré comme à Ultra-Haut Risque s'il présente des symptômes d'un ou plusieurs des trois groupes suivants (Fusar-Poli et al., 2013) :

- Groupe de patients présentant une vulnérabilité associée à une baisse du fonctionnement global (GRS : Genetic Risk and Deterioration). Ces patients présentent un facteur de risque trait (apparentés au premier degré souffrant de psychose ou trouble de la personnalité schizotypique) et une détérioration significative au cours de la dernière année ayant évolué durant au moins un mois
- Groupe de patients présentant une psychose atténuée c'est à dire dont les symptômes de sévérité, de durée ou de fréquence sont diminués (PAS : Attenuated Psychotic Symptoms) par rapport au seuil de sévérité ou de fréquence retrouvé dans le cas d'un épisode psychotique bien identifié. Ces symptômes doivent avoir été présents durant la dernière année et depuis moins de cinq ans.
- Groupe de patients présentant des symptômes psychotiques limités et intermittents, de résolution spontanée en moins d'une semaine et sans traitement, ce durant la dernière année et depuis moins de cinq ans (BLIPS : Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms).

Une récente méta-analyse a mis en évidence que comparativement aux deux autres facteurs, le risque de conversion vers une psychose est plus élevé dans le groupe de patients BLIPS comparativement au groupe de patients APS alors que le groupe de patients GRS est plus rare et n'est pas associé à un risque accru d'entrée en psychose (Fusar-Poli et al., 2016).

2.1.2.2. Description clinique

Trois groupes de symptômes sont généralement décrits dans la schizophrénie : les symptômes psychotiques (ou dit « positifs » ou productifs), les symptômes déficitaires (ou dit « négatifs ») et les symptômes de désorganisation.

Les symptômes productifs sont des symptômes de distorsion de la réalité qui regroupent principalement les hallucinations et les idées délirantes. Les hallucinations sont classiquement décrites comme des perceptions sans objet (Ey, 1973) pouvant toucher toutes les modalités sensorielles. Dans la schizophrénie, la prévalence des hallucinations auditives (HA) est plus forte pouvant aller jusqu'à 70% selon les études (Blom, 2013). Les HA constituent un des symptômes les plus fréquemment observé dans la clinique des patients. Les hallucinations visuelles (HV) semblent sous-estimées cliniquement alors que la prévalence peut atteindre 27% à 37% selon les récentes études (Van Ommen et al., 2016; Waters, Collerton, Ffytche, Jardri, Pins, Dudley, Blom, Mosimann, Eperjesi, & Ford, 2014). Les hallucinations dans ces deux modalités sensorielles restent les plus fréquentes par rapport aux autres modalités et leur expression clinique tend à diminuer avec l'évolution de la maladie (Goghari & Harrow, 2016). Enfin, les expériences hallucinatoires semblent avant tout multimodales et peuvent atteindre une prévalence de 53% alors que des expériences hallucinatoires unimodales ne seraient retrouvées que dans 27% des cas dans une population de patients souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie (Lim et al., 2016). Les hallucinations peuvent parfois alimenter une thématique délirante. Les idées délirantes sont des croyances infondées basées en partie sur des prémisses erronées déduites de l'environnement extérieur. Outre les idées délirantes de persécution, on retrouve les délires mystiques, de grandeur, d'illusions de contrôle, de référence ou de transformation corporelle. Les idées délirantes sont généralement peu systématisées, hermétiques et peu ancrées dans la réalité laissant au thérapeute une

impression de flou et de bizarrerie. Les symptômes productifs répondent généralement bien aux traitements neuroleptiques de première et seconde génération.

Les symptômes déficitaires correspondent à l'appauvrissement de la vie psychique et regroupent l'émoussement affectif, l'anhédonie, les troubles de la volition (apathie, apragmatisme, aspontanéité), l'alogie et le retrait social (Andreasen & Olsen, 1982). Ces symptômes répondent généralement moins bien aux neuroleptiques de première génération par rapport à ceux de seconde génération (Sernyak & Rosenheck, 2007). Cette famille de symptômes est également celle pour laquelle l'impact fonctionnel est le plus important dans la mesure où l'intrication avec les troubles cognitifs et le fonctionnement psychosocial y est plus forte (Yazbek et al., 2013). Enfin, ces symptômes peuvent être considérés comme primaires c'est à dire intrinsèques à la maladie, ou secondaires dépendants de facteurs extérieurs comme les effets secondaires des traitements neuroleptiques ou à une symptomatologie dépressive additionnelle (Carpenter, Heinrichs, & Wagman, 1988).

La dimension de désorganisation est issue du concept de dissociation développé par Bleuler. Elle correspond à la rupture de l'unité psychique conduisant à la perte de l'unité et l'homogénéité de la personnalité. La désorganisation s'exprime au niveau du fonctionnement cognitif et intellectuel (troubles attentionnels majeurs), de la pensée et du langage (discours flou et hermétique parfois jusqu'à l'incohérence, pensée tangentielle, barrages), du fonctionnement affectif (réactions émotionnelles inappropriées ou paradoxales) et du comportement (maniérisme, attitudes paradoxales, mouvements involontaires, stéréotypés, impulsifs ou absurdes).

Enfin, outre ces trois familles de symptômes, les personnes souffrant de schizophrénie peuvent également présenter d'autres manifestations peu spécifiques comme des angoisses, des troubles de l'humeur et notamment un syndrome dépressif et des troubles cognitifs que nous décrirons par la suite.

Ces trois familles de symptômes figurent dans les classifications internationales proposant les critères diagnostiques standardisés. Ainsi le DSM 5 propose les critères suivants :

- A. Deux (ou plus) des symptômes suivants ont été présents une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins si traités avec succès). Au moins l'un d'entre eux doit être (1), (2) ou (3) :
1. des idées délirantes ;
 2. des hallucinations ;
 3. un discours désorganisé (par exemple, fréquent déraillement ou incohérence) ;
 4. un comportement excessivement désorganisé ou catatonique ;
 5. des symptômes négatifs (c'est-à-dire, expression émotionnelle diminuée ou avolition).
- B. Pour une partie significative du temps depuis le début de la perturbation, le niveau de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines importants, tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels, est nettement en dessous du niveau atteint avant le début (ou en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, il y a un échec à atteindre le niveau attendu dans le fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel).
- C. Des signes continus de la perturbation persistent pendant au moins six mois. Cette période de six mois doit inclure au moins un mois de symptômes (ou moins si traités avec succès) qui remplissent le critère A (phase active) et peuvent inclure des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester par des symptômes

négatifs seulement ou par deux ou plus des symptômes énumérés dans le critère A présents dans une forme atténuée (par exemple, des croyances bizarres, des perceptions inhabituelles).

D. Le trouble schizo-affectif et le trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été écartés parce que soit 1) aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a eu lieu en même temps que les symptômes de la phase active, ou 2) si des épisodes de trouble de l'humeur ont eu lieu pendant les symptômes d'une phase active, ils ont été présents pour une minorité de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

E. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple une drogue ou un médicament) ou à une autre condition médicale.

F. S'il y a des antécédents de trouble autistique ou un autre trouble envahissant du développement ou un autre trouble de la communication débutant, le diagnostic additionnel de schizophrénie est posé uniquement si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées, en plus des autres symptômes requis de la schizophrénie, sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins si traitées avec succès).

L'apport des travaux en génétique a permis de développer une approche de la maladie basée sur la vulnérabilité génétique d'où découle une évolution naturelle du concept de schizophrénie. Le DSM 5 a d'ailleurs proposé un chapitre intitulé « spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques » qui regroupe selon un gradient de psychopathologie les différents troubles psychotiques. On retrouve ainsi les entités cliniques suivantes :

- Trouble de la personnalité schizotypique
- Trouble délirant
- Trouble psychotique bref
- Trouble schizophréniforme
- Schizophrénie
- Trouble schizo-affectif
- Trouble psychotique induit par une substance
- Trouble psychotique associé à une condition médicale
- Trouble catatonique associé à une condition psychiatrique (spécification)
- Trouble catatonique associé à une autre condition médicale
- Trouble catatonique non spécifié
- Autres troubles du spectre schizophrénique ou autres troubles psychotiques
- Troubles non spécifiés du spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques non spécifiés

2.1.3. Evolution et pronostic

Après un premier épisode psychotique caractérisé, l'évolution de la maladie est variable d'un patient à l'autre. Notons toutefois que suite au premier épisode l'évolution vers une schizophrénie n'est pas systématique (environ 40% des cas) et qu'il peut également évoluer vers un trouble bipolaire ou un autre trouble psychotique (Krebs, 2015b) ou rester tout simplement un épisode isolé.

Dans l'évolution de la schizophrénie, on note également une différence entre hommes et femmes : chez la femme la maladie se déclare plus tardivement, tend à être moins sévère et occasionne moins d'hospitalisations. Un début plus tardif permet un meilleur maintien du fonctionnement social qui est un facteur protecteur (Mueser & Mcgurk, 2004). L'évolution

classique est caractérisée par une alternance entre des périodes de stabilisation et rémission des symptômes et de rechute. La symptomatologie psychotique tend à être au premier plan dans les premiers temps de la maladie alors que les symptômes déficitaires restent latents et plus présents dans la durée et l'évolution chronique de la maladie.

Un des principaux facteurs d'évolution identifié est la durée de psychose non traitée correspondant à la durée entre le début de la phase psychotique et l'installation d'un premier traitement. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette période sans traitement : le défaut d'insight, l'aboulie et le repli sur soi, le manque de spécificité initial des troubles ou encore la stigmatisation de la maladie mentale (Krebs, 2015b). Cette période est en moyenne de deux ans (Larsen, McGlashan, & Moe, 1996). Selon de récentes études, elle est associée au pronostic d'évolution dans plusieurs domaines comme les symptômes positifs et négatifs, le fonctionnement social, le taux de rémission et le pronostic général (Penttilä, Jääskeläinen, Hirvonen, Isohanni, & Miettunen, 2014). D'autres associations ont été retrouvées notamment une plus grande résistance au traitement antipsychotique (Wyatt, Damiani, & Henter, 1998), une fréquence de rechute accrue (Altamura, Bassetti, Sassella, Salvadori, & Mundo, 2001), un risque plus élevé de dépression (Strakowski, Keck, McElroy, Lonczak, & West, 1995) ou d'abus de substances (Hambrecht & Häfner, 1996). En outre, plus cette période est longue et plus on peut supposer une toxicité cérébrale accrue (van Haren et al., 2008) ayant pour effet une détérioration cognitive plus marquée (Amminger, Edwards, Brewer, Harrigan, & McGorry, 2002). Enfin, la symptomatologie déficitaire étant d'importance pour le pronostic d'évolution, il n'est pas surprenant de retrouver une association entre la durée de psychose non traitée et l'importance de cette symptomatologie dans le tableau clinique (Boonstra et al., 2012). Ainsi, plus la durée sans traitement est courte et moins les symptômes négatifs sont sévères à court et long terme.

2.1.4. Modèles explicatifs de la schizophrénie

A l'heure actuelle il n'y pas de modèle unique intégratif permettant de rendre compte dans sa globalité des différents facteurs neurodéveloppementaux, génétiques et neurochimiques intervenant dans la schizophrénie. Nous nous proposons de développer deux principaux modèles, non exclusifs : le modèle neurodéveloppemental et le modèle génétique d'interaction gènes x environnement.

Le modèle neurodéveloppemental actuel propose une atteinte double (« double hit ») permettant d'expliquer les anomalies intervenant au moment de deux fenêtres fondamentales du développement cérébral : le développement précoce pré et péri-natal et la maturation à l'adolescence (Krebs, 2015b).

L'hypothèse d'une atteinte neurodéveloppementale suggère que les anomalies cérébrales précoces constatées dans la schizophrénie pouvaient avoir un rôle dans l'explication de ce trouble (Weinberger et al., 1987). Ces anomalies cérébrales sont présentes dès le stade prémorbide et correspondent à celles des observations post-mortem. Elles concernent de multiples régions cérébrales telles que le cortex préfrontal, le cortex temporal, les ganglions de la base, les structures hippocampiques, l'amygdale, le thalamus ainsi que des anomalies plus larges avec une réduction de la substance grise et blanche, un élargissement des ventricules ou une moindre asymétrie des hémisphères cérébraux (Keshavan & Diwadkar, 2012). L'hypothèse neurodéveloppementale est étayée par les études épidémiologiques mettant en évidence des risques accrus en cas de complications obstétricales ou d'anomalies fœtales et prénatales (Rapoport, Giedd, & Gogtay, 2012). Enfin, les études sur les sujets à haut risque et les apparentés permettent également de montrer des anomalies cérébrales, cognitives, motrices, de régulation émotionnelle et de fonctionnement social dès l'enfance chez les sujets qui développeront une schizophrénie (Rapoport, Addington, & Frangou, 2005).

Outre les anomalies précoces de développement cérébral, des anomalies de maturation cérébrale à l'adolescence sont également présentes. Chez les sujets souffrant de schizophrénie une exacerbation du processus de spécialisation neuronale par la diminution des terminaisons synaptiques (pruning) a été démontrée au niveau du cortex préfrontal (Keshavan, Anderson, & Pettegrew, 1994). D'autres processus tardifs de neuroplasticité affectant la prolifération, différenciation, migration et organisation architecturale cellulaire ou encore la myélinisation pourraient également être perturbés dans un second temps (Fatemi & Folsom, 2009). Enfin, des altérations cérébrales ont pu être documentées au moment de l'entrée dans la maladie avec une perte de substance grise (Wood et al., 2008). Toutefois les arguments neurodéveloppementaux, voire neurodégénératifs dans certaines études, de ces résultats peuvent être discutés au regard de la stabilité de l'atteinte cognitive observée tout au long de l'évolution de la maladie entre la phase prodromale, le premier épisode et l'évolution chronique de la psychose (Bora & Murray, 2014).

Le modèle génétique postule une interaction entre l'expression génétique et l'environnement. Ce modèle est complémentaire du modèle neurodéveloppemental puisque l'approche génétique de la schizophrénie a pointé des gènes candidats pouvant jouer un rôle lors de la neurogénèse ou la différenciation, la migration et la régulation axonale.

Le premier facteur génétique est le partage d'un patrimoine génétique commun. Ainsi le risque est de 2% pour des apparentés du 3^{ème} degré, de 2 à 6% pour des apparentés du 2nd degré et de 6 à 17% pour des apparentés du 1^{er} degré (Gottesman, 1991). L'étude des jumeaux monozygotes a mis en évidence un risque de 50% pour le second jumeau si le premier est atteint et de 17% pour des jumeaux dizygotiques (Cardno & Gottesman, 2000). L'absence d'un risque de 100% pour une fratrie monozygote implique donc une insuffisance du seul facteur génétique pour expliquer la transmission de la maladie. Des gènes candidats d'intérêt

ont pu être mis en évidence comme jouant un rôle significatif dans la schizophrénie. C'est le cas de gènes codant pour la synaptogenèse (NRG1, DTNBP1, DISC1) ou pour la régulation de neurotransmetteurs (COMT, GRM3, DRD1-4) (Tandon et al., 2008). Si l'hypothèse d'une transmission uniquement génétique est écartée, les études sur des patients adoptés ont pu montrer que partager uniquement un environnement n'augmentait pas non plus significativement le risque (Lewis & Levitt, 2002). De fait, les facteurs environnementaux seuls sont également insuffisants et il s'agit bien d'une combinaison entre facteurs génétiques et environnementaux qui semblent déterminante. Les principaux facteurs de risques environnementaux sont les suivants :

- Les complications obstétricales qui regroupent les complications durant la grossesse, les anomalies de développement du fœtus et les complications à l'accouchement (Cannon, Jones, & Murray, 2002)
- Les infections virales prénatales comme par exemple à la rubéole ou le virus de l'herpès (Brown & Derkits, 2010)
- Vivre en milieu urbain durant l'enfance et l'adolescence (Harrison et al., 2003) et ce facteur de risque est d'autant plus fort s'il y a des antécédents familiaux (van Os, Pedersen, & Mortensen, 2004)
- Être issu d'une famille immigrée constitue également un facteur de risque que ce soit pour la première génération ou la seconde génération en raison des difficultés sociétales et sociales que ces populations peuvent rencontrer ou l'exposition à de nouveaux facteurs infectieux (Cantor-Graae & Selten, 2005). Ce facteur de risque s'exprime d'autant plus si la migration s'effectue d'un pays où la couleur de peau dominante est foncée vers un pays à couleur de peau dominante claire (Boydell & Murray, 2003)
- La présence d'événements de vie traumatiques ou stressants (Duhig et al., 2015)

- L'usage de cannabis multiplie par deux le risque de schizophrénie indépendamment de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, du milieu urbain ou de la consommation d'autres toxiques (Henquet, Di Forti, Morrison, Kuepper, & Murray, 2008) et le risque augmente jusqu'à être multiplié de sept à neuf en fonction de la régularité des consommations, de l'âge de début de consommation et de la consommation de cannabis à haut rendement (Hall & Degenhardt, 2008) Plusieurs gènes candidats interviendraient pour expliquer cette vulnérabilité accrue chez les consommateurs (Krebs, Morvan, Jay, Gaillard, & Kebir, 2014)

Au final, par ces deux modèles principaux se dégage avant tout la multiplicité et la complexité des facteurs. Une part importante de ces modèles repose sur les mécanismes de neuroplasticité intervenant aux différents stades de développement cérébral de la période prénatale à la maturation tardive au moment de l'adolescence, les différents gènes candidats impliqués dans la neurogénèse et les facteurs environnementaux modulant leur expression. Toutefois à l'heure actuelle les facteurs mis en évidence restent peu spécifiques et ont un pouvoir prédictif limité diminuant les possibilités d'application thérapeutique. De fait, la démarche de prévention apparaît fondamentale à développer comme cela se fait actuellement pour proposer des prises en charge spécifiques auprès des personnes dites à ultra haut-risque de développer une psychose.

2.1.5. Les troubles cognitifs dans la schizophrénie

La schizophrénie peut aussi être considérée comme une pathologie de la cognition. Les troubles cognitifs dans la schizophrénie sont présents avec une forte variabilité inter-individuelle. De tous les symptômes présents ce sont les troubles cognitifs qui interfèrent le plus avec le pronostic fonctionnel, notamment le degré d'autonomie et la qualité de vie

(Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000a). Ces troubles sont présents chez 75 à 85% des patients (Palmer et al., 1997) et ne sont pas imputables à la présence d'un traitement antipsychotique (Fatouros-Bergman, Cervenka, Flyckt, Edman, & Farde, 2014). Enfin, malgré leur impact fonctionnel, les patients peuvent n'avoir qu'une faible conscience de la présence de ces troubles ce qui constitue également un enjeu de prise en charge (Burton, Harvey, Patterson, & Twamley, 2016).

Nous proposons dans la suite de cette partie d'étudier en premier lieu l'évolutivité de l'atteinte cognitive au décours de la maladie et son hétérogénéité d'un individu à l'autre. Ensuite nous détaillerons fonction par fonction les atteintes présentes chez les patients souffrant de schizophrénie. Comme une analyse exhaustive de la littérature est impossible au regard de la quantité des études qui traitent le sujet, nous nous attarderons spécifiquement sur les méta-analyses qui permettent de mesurer l'importance du déficit observé en fonction de la taille d'effet. Ces études utilisent principalement le *d* de Cohen (ou le *g* de Hedges pour certaines études). Ainsi une valeur comprise entre .20 et .50 est considérée comme un effet faible, entre .50 et .80 comme un effet modéré et à partir de .80 comme un effet important.

2.1.5.1. Evolutivité du profil neuropsychologique au cours de la maladie

La question d'une évolution du profil cognitif selon les différentes phases de la maladie (phase prodromale, premier épisode, schizophrénie installée) s'est longtemps posée et soulève des problématiques méthodologiques dans les études s'y étant intéressées.

Dans un premier temps, les troubles cognitifs touchent de manière similaire les mêmes fonctions cognitives et ce quelle que soit la population d'étude : patients en phase prodromale, 1^{er} épisode psychotique ou évolution chronique (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Jahshan, Heaton, Golshan, & Cadenhead, 2010; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009). Sur le plan de l'intensité des troubles, une récente méta-analyse a montré que

l'atteinte cognitive est relativement stable quelle que soit la période considérée (Bora & Murray, 2014). Toutefois, certaines études ont pu mettre en évidence une dégradation des performances entre les trois populations avec un profil qui serait moins dégradé durant la phase prodromale par rapport au premier épisode qui lui-même serait moins perturbé que lors de l'évolution chronique (Jahshan et al., 2010; Simon et al., 2007). Cet effet serait observé pour la mémoire verbale dont le degré d'atteinte marquerait un signe de conversion psychotique (Eastvold, Heaton, & Cadenhead, 2007; Pukrop et al., 2007) ou encore la mémoire visuelle et les capacités de flexibilité (Wood et al., 2007). Dans ce sens, les troubles cognitifs pourraient être classés selon trois critères : les déficits traits présents avant le début de la maladie et relativement stables tout au long de celle-ci (par exemple l'attention soutenue), les déficits acquis d'apparition tardive juste avant et au moment du premier épisode et d'évolution stable par la suite (la mémoire verbale) et enfin les déficits états qui dépendent de la symptomatologie aiguë de la maladie (l'attention sélective) (Wykes & van der Gaag, 2001).

A l'opposé, une récente méta-analyse conduite sur 25 études regroupant 905 patients en 1^{er} épisode, 405 patients en phase prodromale et 560 sujets contrôles a montré une amélioration des performances et notamment en mémoire verbale et pour le fonctionnement exécutif entre la phase prodromale et le 1^{er} épisode psychotique en écartant tout effet test-retest (Bora & Murray, 2014). Ces résultats s'inscrivent donc en défaut de l'étude de Wood et al. (2007) montrant une détérioration entre la phase prodromale et le 1^{er} épisode. Cette différence peut être expliquée par l'utilisation d'un traitement antipsychotique dans la population à haut risque dans l'étude de Wood et al. alors qu'ils peuvent avoir un impact délétère sur le fonctionnement cognitif et ne doivent être utilisés qu'en dernier recours dans cette population. Enfin, pour les auteurs ces résultats permettent d'écarter l'hypothèse d'une évolution neurodégénérative des troubles cognitifs dans la schizophrénie et les dégradations

progressives constatées sur le plan cérébral dans les études de neuro-imagerie seraient plutôt à relier aux effets chroniques des traitements antipsychotiques ou aux conséquences d'un manque de stimulation globale dans l'environnement plutôt qu'une altération cérébrale intrinsèque à la schizophrénie.

2.1.5.2. Hétérogénéité des profils cognitifs dans la schizophrénie

L'hétérogénéité des troubles cognitifs dans la schizophrénie est caractéristique et plusieurs études ont pu montrer que près de 30% de patients ne présentent aucune atteinte cognitive (Palmer et al., 1997). Toutefois, ce résultat pourrait être la conséquence d'un problème méthodologique puisque si le quotient intellectuel (QI) est pris en compte dans la comparaison des populations d'étude, la présence de troubles cognitifs semble être une constante stable chez tous les patients (Wilk et al., 2005).

Se pose également la question de savoir s'il y a un pattern d'atteinte commun pouvant varier dans la sévérité entre les patients (Dickinson, Iannone, Wilk, & Gold, 2004; Heinrichs & Zakzanis, 1998) ou si les troubles sont disparates entre les patients et peuvent être regroupés en sous-types (Goldstein, Allen, & Seaton, 1998; Palmer et al., 1997). L'approche en cluster pour étudier les degrés d'atteinte cognitive globale met généralement en évidence la présence de trois groupes principaux de patients (Kurtz & Marcopulos, 2012) :

- Un groupe de patients avec un profil cognitif normal ou faiblement perturbé. Ces patients présentent généralement un décours de la maladie caractérisé par un nombre faible d'hospitalisations, présentent peu de symptômes négatifs et une bonne insertion sociale
- Un groupe de patients avec un profil cognitif très détérioré qui concerne des patients plus âgés avec un plus faible niveau d'éducation et un décours de la maladie plus sévère

- Un groupe de patients de haut niveau cognitif ne présentant aucune atteinte et pour lesquels on pourrait supposer un niveau cognitif prémorbide supérieur à la moyenne.

Des auteurs se sont également intéressés à l'hétérogénéité des troubles fonction par fonction. Ainsi concernant la mémoire, trois sous-types se dégagent : 35 à 42% des patients ne présenteraient pas d'atteinte mnésique, 38 à 50% présenteraient un profil de type sous-cortical caractérisé par une fragilité du processus d'encodage mais une préservation des capacités de stockage, et 15 à 20% auraient un profil de type cortical caractérisé par des difficultés d'apprentissage et des troubles du stockage (Paulsen et al., 1995; Turetsky et al., 2002). Ces profils sont cohérents avec les différences observées en neuro-imagerie (Turetsky et al., 2012) et sont retrouvés stables dans le temps (Bell, Johannesen, Greig, & Wexler, 2010).

Concernant les fonctions exécutives, compte tenu de la multiplicité des processus regroupés sous cette appellation il n'est également pas surprenant d'observer une forte variabilité. En utilisant la batterie TAP (Test of Attentional Performance) (Zimmermann & Fimm, 1995) évaluant plusieurs processus exécutifs (dans cette étude : attention divisée, inhibition, flexibilité et mémoire de travail), des chercheurs ont montré que 94% des patients présentaient un déficit dans au moins une des tâches. Lorsque plusieurs processus étaient altérés, 27% le sont dans deux tâches, 23% dans trois et 23% dans les quatre tâches. L'analyse de régression montre que seul le QI prémorbide et le ralentissement cognitif permettaient de prédire la sévérité de l'atteinte exécutive (Raffard & Bayard, 2012).

Au final, ce qui se dégage de ces études est bien l'incapacité de mettre en évidence un déficit cognitif qui puisse avoir une valeur pathognomonique dans cette pathologie tant les profils y sont hétérogènes.

2.1.5.3. L'efficacité intellectuelle

Lorsque l'on s'intéresse au fonctionnement cognitif des personnes souffrant de schizophrénie il apparaît fondamental d'apparier les groupes en fonction du QI (Wilk et al., 2005). En effet l'efficacité intellectuelle est significativement diminuée chez les patients dès la phase prémorbide et constitue un facteur significativement associé au développement de la maladie (Khandaker et al., 2011; Mesholam-Gately et al., 2009; Pukrop et al., 2007). Cette relation est même linéaire avec un risque accru de 3.7% par points de QI en moins (Khandaker et al., 2011). Lorsque la maladie est installée les études montrent une diminution systématique du QI global avec une taille d'effet importante ($d = .98$) (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007). Le QI de performance tend à être significativement plus détérioré ($d = 1.26$) que le QI verbal ($d = .88$) (Heinrichs & Zakzanis, 1998) car les subtests y sont plus dépendants de la composante de vitesse de traitement.

2.1.5.4. La mémoire épisodique verbale et non verbale

L'atteinte mnésique verbale est sévère et caractérisée par une taille d'effet de 1.20 à 1.41 selon les méta-analyses (Aleman, Hijman, de Haan, & Kahn, 1999; Heinrichs & Zakzanis, 1998). Trois profils de performance en mémoire verbale sont observés chez les patients souffrant de schizophrénie : (1) une absence de troubles, (2) un profil sous-cortical dominé par des troubles de l'encodage et (3) un profil cortical dominé par des troubles du stockage (Bell et al., 2010; Paulsen et al., 1995; Turetsky et al., 2002). Les troubles d'encodage s'expliquent par des difficultés à utiliser des stratégies efficaces permettant un encodage en profondeur de l'information (stratégie par regroupement sémantique par exemple). Les patients utilisent davantage des stratégies d'encodage superficielles comme le regroupement sériel, ou basé sur un encodage phonétique et non sémantique de l'information (Brazo, Ilongo, & Dollfus, 2013). Si le matériel est bien encodé les capacités de stockage sont généralement

efficaces (Brazo et al., 2013; Cirillo & Seidman, 2003) ce qui soulève des implications importantes dans le cadre de l'installation d'une prise en charge de remédiation cognitive par exemple.

La mémoire non verbale est également altérée avec une taille d'effet moyenne à élevée selon les études ($d = .74 - 1.03$) (Aleman et al., 1999; Heinrichs & Zakzanis, 1998). Le profil de perturbation en mémoire non verbale concernerait davantage l'encodage (Tracy et al., 2001).

2.1.5.5. La mémoire autobiographique

Bien que sous-évaluée cliniquement la mémoire autobiographique constituerait un meilleur prédicteur du fonctionnement social que la mémoire épisodique du fait des relations étroites entretenues avec les capacités de théorie de l'esprit (Mehl, Rief, Mink, Lüllmann, & Lincoln, 2010). Des études ont montré une diminution significative du nombre de souvenirs autobiographiques chez les personnes souffrant de schizophrénie, ce déficit est d'autant plus marqué pour les souvenirs encodés depuis l'âge d'entrée dans la maladie (Elvevåg, Kerbs, Malley, Seeley, & Goldberg, 2003; Feinstein et al., 1998). La qualité des souvenirs est aussi affectée dans la schizophrénie avec une moindre spécificité ($g = -0.97$), une diminution de la richesse des détails ($g = -1.40$) et une diminution des capacités de remémoration consciente des souvenirs ($g = -0.62$) (Berna et al., 2016). D'autres études ont montré une perception temporelle subjective perturbée (Potheegadoo, Cuervo-Lombard, Berna, & Danion, 2012) ou une moindre capacité à se situer comme acteur du souvenir dans sa visualisation (Potheegadoo, Berna, Cuervo-Lombard, & Danion, 2013).

2.1.5.6. La mémoire de travail

L'atteinte de la mémoire de travail dans la schizophrénie est moyenne à sévère ($d = .8$ à 1.1) selon les études (Aleman et al., 1999; Lee & Park, 2005) et ces perturbations sont

indépendantes de la modalité verbale ou non verbale ou du processus ciblé (Conklin, Curtis, Calkins, & Iacono, 2005; Lee & Park, 2005). La mémoire de travail est affaiblie dès la phase prodromale chez les patients qui convertiront vers la psychose mais aussi chez les patients non encore traités et chez les apparentés de patients souffrant de schizophrénie ce qui fait de cette fonction un endophénotype candidat (Horan, Braff, et al., 2008).

2.1.5.7. Le fonctionnement exécutif

L'étude des fonctions exécutives dans la schizophrénie est principalement effectuée au moyen des tâches de Wisconsin Card Sorting Test (WCST), de Stroop et de Trail Making Test (TMT). Le WCST et la tâche de Stroop sont sévèrement altérés avec une taille d'effet élevée (respectivement $d = .88$ et 1.11) et le TMT est quant à lui modérément perturbé ($d = .70$) (Heinrichs & Zakzanis, 1998). Selon les indices retenus dans le WCST, on retrouve des tailles d'effet différentes, ainsi le nombre de catégories achevées présente la taille d'effet la plus importante ($d = .91$) suivi du nombre total de persévérations ($d = .53$) et du nombre d'erreurs persévératives ($d = .18$) (Laws, 1999). L'atteinte observée au WCST dans la schizophrénie a toutefois pu être nuancée du fait de son imputabilité au fonctionnement intellectuel global (Henry & Crawford, 2005; Laws, 1999).

2.1.5.8. La cognition sociale

Les troubles de la cognition sociale touchent les patients dès la phase prodromale ($d = .52$) mais leur valeur prédictive reste modeste (van Donkersgoed et al., 2015). Lorsque la pathologie est installée, la théorie de l'esprit est sévèrement perturbée ($d = .96$ à 1.25) (Savla, Vella, Armstrong, Penn, & Twamley, 2013; Sprong, Schothorst, Vos, Hox, & van Engeland, 2007) ainsi que la reconnaissance des émotions faciales ($d = .85$ à $.88$) (Chan, Li, Cheung, & Gong, 2010; Savla et al., 2013) et la perception de contextes sociaux ($d = 1.04$) (Savla et al.,

2013). Concernant l'empathie, celle-ci semble plus modérément atteinte ($g = .36$) (Bonfils, Lysaker, Minor, & Salyers, 2016).

D'autres fonctions cognitives d'intérêt sont altérées dans la schizophrénie comme la vitesse de traitement ($d = 1.57$) (Knowles, David, & Reichenberg, 2010), l'attention soutenue ($d = 1.16$) ou encore certaines fonctions du langage comme la compréhension, le vocabulaire ou les capacités de fluence ($d = 0.83 - 1.41$ selon les fonctions) (Dickinson et al., 2007; Heinrichs & Zakzanis, 1998). Le lecteur peut se référer au tableau 1 pour une revue complète des tailles d'effets selon les différentes études évoquées.

Tableau 1 : synthèse des tailles d'effets observés pour les atteintes cognitives dans la schizophrénie

Fonction cognitive ou test	Taille d'effet (valeur absolue)	Référence
Vitesse de traitement	1.57	Knowles et al., 2010
Mémoire autobiographique (richesse des détails)	1.40	Berna et al., 2016
Capacités motrices bilatérales	1.30	Heinrichs & Zakzanis, 1998
QI de performance	1.26	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Mémoire verbale	1.20 - 1.41	Aleman et al., 1999; Heinrichs & Zakzanis, 1998
Continuous Performance Task (attention soutenue)	1.16	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Test de Stroop (inhibition)	1.11	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Perception des contextes sociaux	1.04	Savla et al., 2013
Fluence verbale (flexibilité spontanée)	1.01 - 1.23	Bokat & Goldberg, 2003; Heinrichs & Zakzanis, 1998
QI total	0.98 - 1.10	Dickinson, Ramsey, et al., 2007; Heinrichs & Zakzanis, 1998
Token Test (compréhension langage)	0.98	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Théorie de l'esprit	0.96 - 1.25	Savla et al., 2013; Sprong et

		al., 2007
Mémoire autobiographique (spécificité)	0.97	Berna et al., 2016
WCST (déduction de règles logiques)	0.88	Heinrichs & Zakzanis, 1998
QI verbal	0.88	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Reconnaissance des émotions faciales	0.85	Chan et al., 2010; Savla et al., 2013
Mémoire de travail	0.8 - 1.10	Aleman et al., 1999; Lee & Park, 2005
TMT partie B (shifting)	0.80	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Mémoire non verbale	0.74 - 1.03	Aleman et al., 1999; Heinrichs & Zakzanis, 1998
TMT partie A	0.70	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Mémoire autobiographique (remémoration consciente)	0.62	Berna et al., 2016
Reconnaissance des visages	0.61	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Empans (mémoire de travail)	0.61	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Orientation de lignes (traitement de l'information visuelle)	0.60	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Vocabulaire (Langage)	0.53	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Cubes (capacités visuo-constructives)	0.46	Heinrichs & Zakzanis, 1998
Empathie	0.36	Bonfils et al., 2016

2.1.5.9. Conclusion : troubles cognitifs et pronostic fonctionnel

De multiples travaux ont mis en évidence l'impact majeur des troubles cognitifs qui selon les études compteraient pour 20 à 60% de la variance du pronostic fonctionnel dans la schizophrénie (Kurtz, 2012). Une étude de référence dans le domaine propose de définir le pronostic fonctionnel selon trois domaines principaux : l'acquisition de compétences sociales et instrumentales, les capacités de résolution de problèmes sociaux interpersonnels et le fonctionnement dans la communauté (degré d'autonomie et statut professionnel et occupationnel) (Green et al., 2000a). Plus récemment les auteurs ont insisté sur le 3^{ème} domaine qui est devenu la mesure par excellence de pronostic fonctionnel (Green, Llerena, & Kern, 2015).

Les troubles cognitifs constituent bien évidemment une variable prédictive du pronostic fonctionnel (Bellack, Sayers, Mueser, & Bennett, 1994; Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000b; McGurk & Mueser, 2004; McGurk, Mueser, Walling, Harvey, & Meltzer, 2004). Les principales fonctions candidates sont la vitesse de traitement qui agirait sur les trois domaines fonctionnels détaillés ci-dessus (Dickinson et al., 2007 ; Green et al. 2000), la mémoire verbale dont l'influence est également transversale sur tous les domaines fonctionnels (Green, 1996; Green et al., 2000a; McDowd, Tang, Tsai, Wang, & Su, 2011) mais également la réinsertion professionnelle (McGurk & Mueser, 2006; McGurk, Mueser, Harvey, LaPuglia, & Marder, 2003). Les fonctions exécutives déterminent également le pronostic de réinsertion professionnelle (McGurk & Mueser, 2006; McGurk et al., 2003) mais aussi le besoin d'accompagnement thérapeutique au long cours (McGurk et al., 2004) et l'implication dans la vie en communauté (Green et al., 2000). Enfin, les capacités attentionnelles et notamment la vigilance jouent un rôle sur la résolution de problèmes sociaux et la mémoire immédiate sur l'acquisition de compétences sociales (Green et al., 2000) (figure 1).

Toutefois la relation entre troubles cognitifs et pronostic fonctionnel n'est pas linéaire et peut être médiatisée par différents facteurs comme la présence de symptômes négatifs (Kurtz, 2006; McDowd et al., 2011), le type de thérapie proposé (McGurk & Mueser, 2004) ou encore la présence de troubles de la cognition sociale (Schmidt, Mueller, & Roder, 2011).

La majorité des études a conclu sur un effet modéré à large des déficits cognitifs sur le pronostic fonctionnel et ces résultats sont consistants pour les personnes à haut risque, les patients en 1^{er} épisode et ceux souffrant d'une schizophrénie installée (Kurtz et al., 2012). De même les troubles cognitifs constituent un meilleur prédicteur pour le pronostic fonctionnel que les symptômes psychiatriques, même si les symptômes négatifs jouent un rôle. Ces résultats soulèvent une implication clinique fondamentale qui est la nécessité d'installer une prise en charge neuropsychologique à visée de remédiation cognitive dont l'utilité pour

améliorer ce pronostic a été largement mise en évidence (Medalia & Saperstein, 2013; Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011). Ceci soulève également la question de l'intrication entre symptômes et troubles cognitifs et en quoi ces deux problématiques cliniques s'alimentent l'une et l'autre dans la schizophrénie.

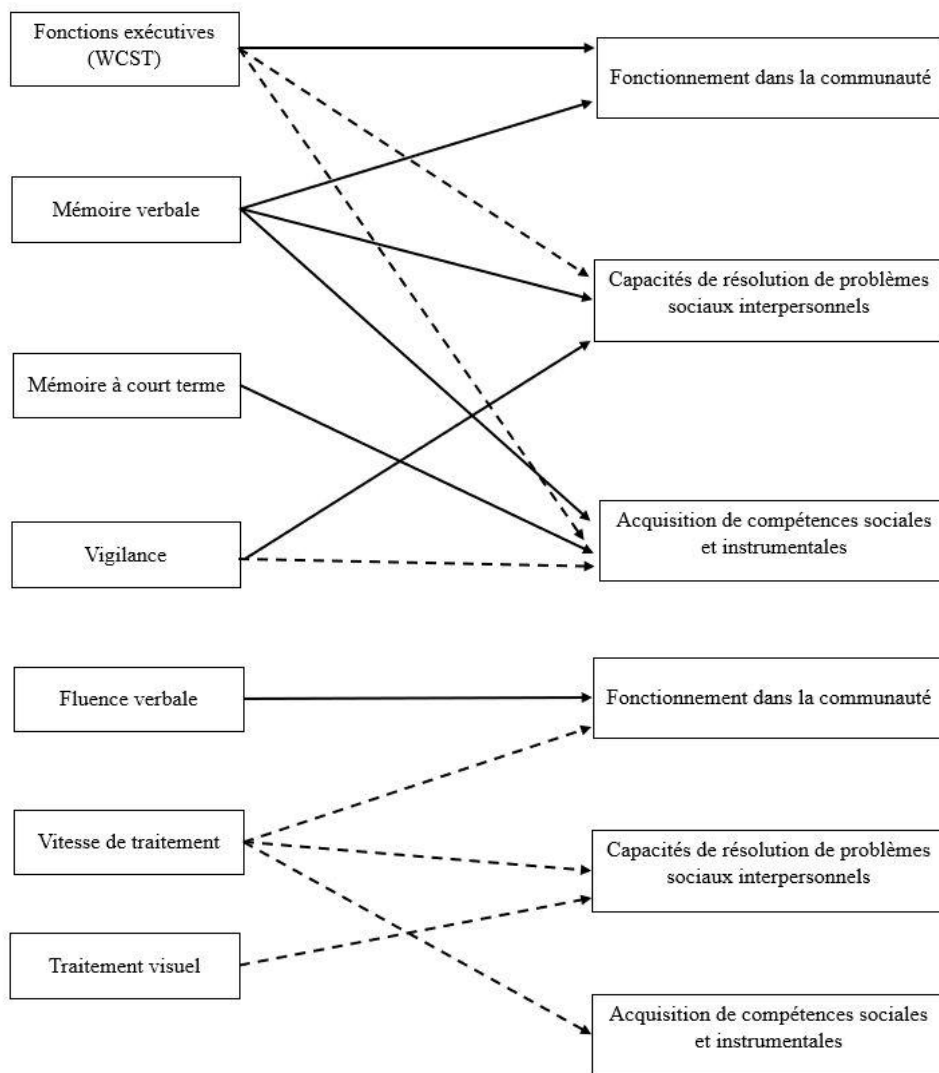


Figure 1 : facteurs cognitifs prédictifs du pronostic fonctionnel, reproduction et adaptation à partir de Green et al. (2000)

2.1.6. Quels liens entre les troubles cognitifs et les symptômes psychiatriques

L'association entre symptômes et troubles cognitifs est communément admise et a été étudiée dans différentes méta-analyses et revues de la littérature (Dominguez, Viechtbauer, Simons, van Os, & Krabbendam, 2009; Nieuwenstein, Aleman, & de Haan, 2001). Des liens entre le fonctionnement exécutif, les capacités de fluence verbale, d'attention et de vigilance ou encore la mémoire sémantique ont été montrés avec la désorganisation de la pensée/trouble du cours de la pensée (Dominguez et al., 2009; Kerns & Berenbaum, 2002; Liddle & Morris, 1991; Nieuwenstein et al., 2001).

La question des troubles attentionnels en lien avec les hallucinations est développée précisément dans la partie 2.2.

L'association entre troubles cognitifs et symptômes négatifs est plus fréquente et communément admise. Certaines fonctions cognitives d'intérêt comme les capacités de fluence verbale, la mémoire verbale, le fonctionnement exécutif ou encore la mémoire de travail étaient significativement plus fortement associées à la dimension négative de la symptomatologie (Dominguez et al., 2009; Kerns & Berenbaum, 2002; Nieuwenstein et al., 2001; Raffard et al., 2016). Parmi les symptômes négatifs, l'apathie présente un enjeu clinique crucial dans le suivi des patients et l'évolution de la maladie. Ce symptôme peut être relié aux dysfonctionnements exécutifs dès le premier épisode psychotique (Faerden et al., 2009) et une étude longitudinale sur une année a montré que les troubles de la mémoire de travail constituaient le facteur de risque principal de présenter une apathie (Raffard et al., 2016).

Pour conclure, cette intrication fournit des arguments supplémentaires pour installer une prise en charge pluridisciplinaire alliant la remédiation cognitive au suivi psychiatrique afin d'améliorer le fonctionnement cognitif mais aussi réduire l'expression symptomatologique chez ces patients (Eack, Mesholam-Gately, Greenwald, Hogarty, & Keshavan, 2013; Sánchez et al., 2014).

2.2. Les hallucinations visuelles dans la schizophrénie

Les hallucinations sont classiquement définies comme des perceptions sans objet (Ey, 1973). Elles apparaissent durant les phases d'éveil et s'imposent à la volonté des personnes. Ces expériences peuvent être considérées comme pathologiques à partir du moment où elles ont des répercussions fonctionnelles ou qu'elles deviennent source d'angoisse ou encore que la personne les attribue à une source extérieure et intègre un processus délirant (Escher, Romme, Buiks, Delespaul, & van Os, 2002).

Une récente méta-analyse comparant les manifestations hallucinatoires dans différentes pathologies psychiatriques, neurologiques ou présentant un abus de substance a mis en évidence que les caractéristiques phénoménologiques, cliniques et épidémiologiques des hallucinations dans la schizophrénie sont sensiblement les mêmes que dans ces autres populations concernant le caractère vivace de l'épisode, sa fréquence, la localisation de la source des voix et même la valence négative à l'exception de l'âge de début des manifestations, plus précoce dans la schizophrénie (Waters & Fernyhough, 2016). Le poids accordé à la présence d'hallucinations dans un tableau clinique doit donc être considéré avec prudence dans une démarche de diagnostic différentiel. Toutefois ces éléments peuvent être nuancés par les résultats d'une étude récente comparant la répercussion des hallucinations entre des personnes souffrant de schizophrénie et des personnes souffrant la maladie de Parkinson (Llorca et al., 2016). Les auteurs ont en effet montré que l'indice de répercussion des hallucinations à la PsychoSensory hAllucinations Scale (PSAS) (de Chazeron et al., 2015) était significativement supérieur chez les patients souffrant de schizophrénie allant dans le sens d'une phénoménologie différente et d'un impact fonctionnel plus important chez ces patients.

Dans la schizophrénie, près de 70% des patients souffrent d'expériences hallucinatoires (Sartorius, Shapiro, & Jablensky, 1974). Elles peuvent concerner toutes les modalités

sensorielles (Lim et al., 2016) mais ce sont d'abord les HA suivi des HV qui sont le plus fréquemment observées chez les patients. La prévalence des HA dans la schizophrénie est la plus forte pouvant aller jusqu'à 70% selon les études (Blom, 2013). Les HV sont sous-évaluées cliniquement mais présentent tout de même une prévalence pouvant atteindre 27 à 37% selon de récentes études (Van Ommen et al., 2016; Waters, Collerton, Ffytche, Jardri, Pins, Dudley, Blom, Mosimann, Eperjesi, & Ford, 2014). Toutefois la prévalence et les modalités hallucinatoires sont en partie dépendantes de la culture (Bauer et al., 2011).

2.2.1. Manifestations cliniques

Les HV dans la psychose sont généralement associées à une psychopathologie plus sévère et de moins bon pronostic (Clark, Waters, Vatskalis, & Jablensky, 2017; McCabe, Fowler, Cadoret, & Winokur, 1972; Mueser, Bellack, & Brady, 1990) ainsi qu'un risque de mortalité plus élevée (Chouinard et al., 2019). Chez des patients ayant fait un premier épisode psychotique, la présence d'HV est associée à une présence plus importante d'idées suicidaires, et un plus grand risque de rechute et de dégradation fonctionnelle (Clark et al., 2017). Une récente étude a permis de mettre en évidence que les HV sont fortement associées à un syndrome d'influence et des idées délirantes à tonalité religieuse, de jalousie ou érotomaniaque, au point que les auteurs proposent que les HV soient associées à une symptomatologie bien spécifique ayant une tonalité plus personnelle menant à une plus grande détresse (Chouinard et al., 2019). Elles sont corrélées à un QI plus faible, un âge d'apparition plus précoce (Van Ommen et al., 2016) et ont tendance à être plus présentes dans les formes de schizophrénies infantiles (David et al., 2011). A l'opposée, elles sont également plus fréquemment observées dans les survenues tardives de la maladie (à partir de 40 ans) (Howard, Rabins, Seeman, & Jeste, 2000). Elles se produisent généralement conjointement à des hallucinations dans d'autres modalités, préférentiellement des HA (Frieske & Wilson,

1966) et cette association HA et HV peut concerner jusqu'à 80% des patients du spectre de la psychose (Chouinard et al., 2019). La prévalence des HA est plus importante chez les patients présentant également des HV (81,3%) (Van Ommen et al., 2016) et les épisodes multisensoriels sont globalement deux fois plus présents que les épisodes hallucinatoires dans une modalité unique (Lim et al., 2016).

Comme Waters, Collerton, Ffytche, Jardri, Pins, Dudley, Blom, Mosimann, Eperjesi, Ford, et al. (2014) le soulignent, les HV dans la schizophrénie sont plus souvent des manifestations complexes. Les HV représentant des personnes, des visages, des animaux, des objets ou des événements sont les plus signalées. Trois types d'HV peuvent être décrites dans la schizophrénie avec une graduation dans l'explicitation du contenu: (1) les HV simples caractérisées par des motifs géométriques superposés à la scène visuelle, (2) les HV avec une modification des caractéristiques spatiales comme la profondeur et (3) les HV animées qui sont des expériences intégrées dans la réalité (Marsh, 1979). Les qualités perceptuelles des HV les rendent physiquement proches de perceptions réelles, en forme tridimensionnelle et intégrées dans la scène visuelle. Le contenu des HV dans la psychose peut être de nature religieuse et sont généralement moins effrayantes que les HV décrites dans les affections organiques ou neurodégénératives. Les patients ont généralement un mauvais insight du phénomène et peu de sentiment de contrôle, de fait elles peuvent s'intégrer à un mécanisme délirant (Frieske & Wilson, 1966). L'appréciation du phénomène est souvent négative, pénible et constituant une menace pour la santé mentale ou le bien-être psychologique (Dudley et al., 2012). Les patients souffrant de schizophrénie avec HV sont plus susceptibles d'interagir avec les HV que les patients atteints de la maladie de Parkinson. En effet les HV peuvent être attribuées à une source externe (figures religieuses par exemple) et avoir une signification personnelle à fort impact émotionnel (Small, Small, & Andersen, 1966). Les réactions à ces épisodes peuvent varier d'un patient à l'autre selon qu'ils ont une signification

personnelle ou bien se mêlent à leur système de croyance ou la thématique du délire (Waters, Collerton, Ffytche, Jardri, Pins, Dudley, Blom, Mosimann, Eperjesi, & Ford, 2014).

2.2.2. Modèles explicatifs des hallucinations visuelles

Contrairement aux HA et du fait de la multiplicité des pathologies caractérisées par la présence d'HV, il est difficile de trouver des modèles explicatifs des HV qui soient spécifiquement en lien avec la schizophrénie. Les modèles existants sont préférentiellement en lien avec les HV dans la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy. Plusieurs tentatives de proposition d'un modèle de synthèse des HV ont été effectuées pour des troubles aussi différents que la schizophrénie, les maladies neurologiques ou neurodégénératives ou les troubles d'origine ophtalmologique (Collerton, Perry, & McKeith, 2005). Muller, Shine, Halliday, et Lewis (2014) proposent que les modèles basés sur l'intrusion de rêves au niveau de la conscience ou que les modèles de reality monitoring manquent de pouvoir explicatif notamment pour rendre compte des anomalies de traitement visuel à un stade précoce. En nous basant sur la revue de littérature de ces auteurs, nous développerons dans cette partie trois d'entre eux qui nous apparaissent les plus transposables à la schizophrénie et les discuteront par la suite. Ces modèles sont le modèle Activation, Input, Modulation (AIM) (Diederich, Goetz, & Stebbins, 2005), le modèle Perception and Attention Deficit (PAD) (Collerton et al., 2005) et le modèle d'Attention Network Dysfunction (AIM) (Shine, Halliday, Naismith, & Lewis, 2011).

2.2.2.1. Le modèle d'Activation, Input, Modulation

L'AIM est un modèle tridimensionnel proposé initialement par Hobson, Lydic, et Baghdoyan (1986) et adapté par Diederich et al. (2005) pour les HV dans la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy. La première dimension du modèle AIM, Activation, fait référence

à la capacité à traiter une information de l'environnement de manière volontaire et requiert la mobilisation de fonctions cognitives de haut niveau telles que les capacités d'alerte attentionnelle, de traitement de l'information et de raisonnement logique. Quand cette dimension est activée, les sujets sont alertes et prêts à traiter les informations provenant de l'environnement. La seconde dimension, Input, renvoie à la capacité de traitement des informations provenant de l'environnement externe (stimulations sensorielles) et internes (informations auto-générées). La troisième dimension du modèle, Modulation, correspond à l'intégration des deux précédentes dimensions d'Activation et d'Input. Diederich et al. (2005) mettent en avant la dimension Input comme préférentiellement impliquée dans la survenue des HV dans la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. Ainsi, l'altération précoce du traitement de l'information visuelle constatée dans ces pathologies participerait à l'intrusion d'images auto-générées (Diederich, Goetz, & Stebbins, 2014). Ces images seraient alors traitées par erreur comme provenant de l'environnement extérieur du fait d'un défaut de monitoring de la source menant à la formation d'HV (Barnes, Boubert, Harris, Lee, & David, 2003).

2.2.2.2. Le modèle de Perception and Attention Deficit

Le PAD proposé par Collerton et al. (2005) se fonde sur la présence de proto-objets qui sont des patrons d'objets inconscients et holistiques activés par des mécanismes top-down. Ainsi, un input sensoriel active plusieurs proto-objets qui seront potentiellement pertinents et entrent alors en compétition pour la compréhension de la scène visuelle. Les facteurs top-down (représentations des scènes visuelles stockées en mémoire) et bottom-up (propriétés physiques de la scène visuelle) influencent ensuite la compétition pour la sélection d'un proto-objet qui sera rendu accessible à la conscience. La perception normale d'une scène résulte donc de la sélection du proto-objet approprié pour entrer dans la scène visuelle sur la base d'une

articulation efficace entre l'information sensorielle bottom-up et les mécanismes attentionnels top-down. Les HV se produisent lors de la sélection inappropriée d'un proto-objet pour entrer à un niveau de traitement conscient et disponible pour être la cible des processus attentionnels à l'œuvre dans la scène visuelle. Selon le modèle PAD, les HV se produisent lorsqu'il y a une double altération des processus attentionnels et sensoriels à l'œuvre dans le traitement d'un stimulus, la perturbation seule d'un des deux processus serait insuffisante pour produire des hallucinations.

2.2.2.3. Le modèle d'Attention Network Dysfunction

Plus récemment, Shine et al. (2011) ont proposé un modèle cognitif afin de rendre compte des erreurs de perception et des HV dans la maladie de Parkinson et qui pourrait être généralisable à d'autres conditions cliniques telles que la schizophrénie. L'AND est basé sur l'interaction de trois réseaux neuronaux principaux : le réseau par défaut (Default Mode Network, DMN), un réseau attentionnel dorsal (Dorsal Attention Network, DAN) et un réseau attentionnel ventral (Ventral Attention Network, VAN). Le DMN est un réseau activé en état de repos lorsque la personne n'est pas engagée dans une tâche particulière. Le VAN est un processus bottom-up impliquant l'orientation volontaire de l'attention vers un stimulus saillant dans l'environnement et coordonne les activations du DAN et du DMN. Le DAN est un processus top-down impliqué lors des tâches dirigées vers un but. Les auteurs suggèrent que les erreurs visuelles de perception et les HV peuvent provenir d'une incapacité à activer le réseau attentionnel dorsal ayant pour conséquence de dépendre de manière excessive de l'implication des autres réseaux pour comprendre la scène visuelle. Les stimuli environnementaux portés par le réseau attentionnel ventral prennent alors une importance disproportionnée et le DMN interfère en fournissant de manière automatique des contenus mnésiques en lien avec ces stimuli. Il résulte qu'une signification est attribuée à une perception ambiguë.

2.2.2.4. Synthèse des trois modèles

Les trois modèles cognitifs exposés ci-dessus partagent des caractéristiques communes. Premièrement, ils postulent la présence d'une altération bottom-up des voies visuelles à des stades précoces prégéniculés ou ultérieurs du traitement de l'information. Deuxièmement, ils impliquent des déficits du traitement attentionnel top-down. Cependant, l'implication et l'interaction de ces deux étapes de traitement varient selon les modèles. Le modèle PAD postule une altération conjointe bottom-up et top-down pour qu'émergent des HV. Le modèle AND propose des relations réciproques entre les réseaux impliquant des processus ascendants et descendants et le modèle AIM se concentre sur le déficit sensoriel pour expliquer la formation des HV. Chaque modèle propose des corrélats cérébraux pour appuyer leur validation et sont cohérents avec les résultats en imagerie cérébrale. Mais aucun modèle ne se dégage plus qu'un autre concernant son applicabilité à la schizophrénie. Le modèle AND semble disposer des meilleurs arguments au regard du rôle de l'instabilité du DMN en lien avec la survenue des HV (Cachia et al., 2015; Jardri, Thomas, Delmaire, Delion, & Pins, 2013). Dans la section suivante, nous allons donc présenter les résultats en neuro-imagerie en lien avec la présence d'HV chez les personnes souffrant de schizophrénie.

2.2.3. Imagerie cérébrale et hallucinations visuelles dans la schizophrénie

Deux types d'études ont été conduites afin d'explorer les HV en imagerie cérébrale. Les études « états » explorant l'activité cérébrale au moment de l'épisode hallucinatoire et les études « traits » explorant les différences anatomiques entre une population de patients avec HV et une population contrôle.

Assez peu d'études « états » ont été menées dans l'exploration des HV à notre connaissance. De manière attendue, il a été montré que les HV sont associées à une augmentation de l'activité cérébrale au niveau du cortex visuel associatif (Jardri et al., 2013; Oertel et al., 2007;

Silbersweig et al., 1995) mais également du cortex orbito-frontal et du striatum (Silbersweig et al., 1995). D'autres régions d'intérêt ont été mises en évidence dans une étude de cas en lien avec l'implication d'un réseau attentionnel et mnésique (région cingulaire postérieure, lobule pariétal inférieur, précuneus, hippocampe droit, gyrus temporal médian) (Oertel et al., 2007).

Les études « traits » ont permis de montrer des résultats d'un grand intérêt concernant les régions cérébrales impliquées dans les HV et ce probablement dès les stades précoces du développement cérébral. Ces études ont mis en évidence que la connectivité fonctionnelle et l'anatomie cérébrale différaient selon que les personnes souffrent d'HV ou d'HA. En effet, Amad et al. (2014) ont montré que la connectivité fonctionnelle entre la région hippocampique, le cortex préfrontal médian et les noyaux caudés était plus forte chez les patients souffrant de schizophrénie avec HV. De plus, une hyperconnectivité entre la région hippocampique et les aires visuelles ainsi qu'une hypertrophie locale au niveau hippocampique a été objectivée pour le groupe présentant des HV laissant supposer l'intrusion de contenus mnésiques dans les HV. Dans la continuité de ces résultats, Ford et al. (2015) ont également retrouvé une hyperconnectivité entre la région hippocampique et les aires visuelles mais celle-ci était de moindre importance comparativement à celle retrouvée entre l'amygdale et le cortex visuel dans le groupe HV. Pour ces auteurs, les HV résulteraient moins de l'activation de contenus mnésiques que de l'intrusion d'images à valence négative qui deviendraient accessibles à la conscience.

La modalité de l'hallucination serait également en lien avec la plasticité cérébrale, en effet dans des populations de patients jeunes ayant présenté des épisodes psychotiques mais pas de schizophrénie avérée, les cortex associatifs sont significativement moins épais pour les aires associatives visuelles chez ceux présentant des HV (Jardri et al., 2013). De même, chez des adolescents souffrant de schizophrénie ou de troubles schizoaffectifs, la présence d'HV est

concomitante avec une moindre intégrité de la substance blanche au niveau de la région temporale inférieure gauche (Ashtari et al., 2007). Ces résultats, combinés au fait que les HV sont plus fréquentes chez les patients à début précoce dans la schizophrénie, ont conduit Cachia et al. (2015) à s'interroger sur l'origine neurodéveloppementale des HV. Ils ont ainsi montré que la formation des sillons cérébraux différait chez les patients avec des HV. Ces patients auraient des sillons de moindre profondeur sélectivement au niveau de l'hémisphère droit. Les auteurs mettent en lien ce résultat avec la présence des HV en raison du rôle du système visuel et de sa prédominance au niveau de l'hémisphère droit pour le traitement visuel complexe et dans les HV complexes. Ainsi, les HV constitueraient un marqueur de sévérité de l'anomalie du processus neurodéveloppemental, ici la formation des sillons, à l'œuvre dans la schizophrénie.

2.2.4. Genèse des hallucinations visuelles dans la schizophrénie : de la rétine aux anomalies cérébrales de haut niveau

Les modèles cognitifs proposés jusque-là pour expliquer les HV avaient une vocation transdiagnostique. Cependant leur pouvoir explicatif reste le plus fort pour expliquer les HV préférentiellement dans les pathologies où ils puisent leur inspiration : la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. C'est le cas du modèle AND dans la démence à corps de Lewy (Firbank et al., 2007; Ibarretxe-Bilbao et al., 2010; O'Brien, Firbank, Mosimann, Burn, & McKeith, 2005), bien qu'il soit limité pour expliquer les HV dans la schizophrénie, même s'il est convaincant pour les hallucinations auditives (Lewis, Shine, Brooks, & Halliday, 2014).

Pourtant, de multiples altérations touchant le traitement visuel ont été décrites dans la schizophrénie et peuvent fournir de solides arguments pour l'étendre aux HV dans cette pathologie. Concernant le modèle AIM, son application à la schizophrénie repose dans la

présence d'altérations dans le traitement visuel dans cette pathologie (Diederich et al., 2005) mais les auteurs ne fournissent pas davantage de précisions. Dans ce sens, Ashtari et al. (2007) propose que les anomalies de traitement visuel de bas niveau dans la schizophrénie puissent être comparables à celles de la maladie de Parkinson et donc suivre la même analogie avec les conditions de privation sensorielle partielle proposées par Diederich et al. (2005) dans le modèle AIM. Cependant, cette proposition reste une spéculation intuitive et non basée sur de véritables arguments en faveur de ce modèle dans la schizophrénie. Enfin, le modèle PAD propose des arguments neuropsychologiques et pharmacologiques solides en faveur de son applicabilité à la schizophrénie bien que les auteurs reconnaissent eux-mêmes que son application est plus complexe pour cette pathologie (Collerton et al., 2005). Par exemple, le rôle des proto-objets décrits dans le modèle reste à mieux définir dans le cas de la schizophrénie (Carroll & Carroll, 2005).

Une autre limite de ces modèles est la faible attention accordée aux dysfonctionnements de la rétine alors qu'ils visent à expliquer de préférence la présence d'HV dans des pathologies caractérisées par des anomalies multiples de cet organe. En effet, des anomalies structurales et fonctionnelles de la rétine, des déficiences visuelles dépendantes de la rétine et une altération du traitement visuel sont souvent co-occurentes aux HV et encouragent à étudier plus précisément les liens potentiels entre la rétine et les HV (Lee, Kim, et al., 2014b). De plus, les modèles PAD et AND semblent atteindre leurs limites pour rendre compte des HV dans les pathologies ophtalmologiques car ils exigent la présence de déficits attentionnels associés qui par définition ne doivent pas être présents dans le syndrome de Charles Bonnet, bien que ce dernier point soit parfois débattu (Ffytche, 2007). Ces modèles pourraient donc être complétés en ajoutant la participation de la rétine dans la survenue des HV.

2.3. Problématique

Au final nous avons pu montrer que la survenue d'hallucinations est reliée à une altération du traitement de l'information sensorielle et peut être résumée aux différentes voies exposées par Aleman et Larøi (2008). Les auteurs proposent qu'une approche transdiagnostique des hallucinations doit pouvoir expliquer la genèse des épisodes selon quatre voies différentes bien identifiées :

1. Une activité corticale spontanée en lien avec des lésions au niveau des régions sensorielles ou du système d'éveil. Par exemple, une dégradation de l'information au niveau de l'input sensoriel visuel (lésion du nerf optique, glaucome, dégénérescence maculaire, lésion des aires occipitales) est un facteur d'activité corticale anormale au niveau visuel.
2. Une hyperexcitabilité des régions de traitement des stimuli perceptifs en lien avec une lésion des aires de traitement sensoriel primaires
3. Une activation spontanée du réseau attentionnel due à une perturbation de l'activité de la formation réticulée en lien avec des anomalies de neurotransmission dopaminergique ou cholinergique
4. Une voie cognitive en lien avec l'intégration de l'état émotionnel, les facteurs top-down perceptifs et les troubles du monitoring de la source.

Les voies 1 et 4 retiennent tout particulièrement notre attention car elles semblent pouvoir s'appliquer directement à la schizophrénie. La voie 1 s'intéresse à la question des inputs sensoriels et les anomalies précoces au stade rétinien sont fréquemment évoquées pour l'étude des HV dans les troubles ophtalmologiques ou dans certaines pathologies neurologiques. Pour autant, dans la schizophrénie nous montrerons que de nombreuses anomalies anatomiques et fonctionnelles de la rétine sont présentes et que si ces anomalies sont des facteurs de risque de

survenue des HV dans d'autres pathologies, elles méritent d'être également étudiées dans le cas de la schizophrénie. Nous traiterons cette question dans une première partie qui concernera la rétine et le traitement des inputs sensoriels dans les HV avec une revue de la littérature et deux études originales, l'une portant sur les mesures fonctionnelles de la rétine chez des patients souffrant de schizophrénie avec ou sans HV et l'autre portant sur l'étude d'un cas de patient présentant un état mental à risque de psychose avec une symptomatologie visuelle sévère.

La voie 4 ou voie cognitive du modèle porte sur les facteurs top-down et stipule qu'un état affectif peut influencer le traitement perceptif lors du traitement d'un stimulus ambigu en lui attribuant des caractéristiques sensorielles plus saillantes ou une signification particulière. En effet, une perturbation précoce sensorielle bottom-up constitue une condition probablement nécessaire mais certainement insuffisante pour expliquer la survenue d'HV dans la schizophrénie. Nous explorerons donc cette hypothèse dans une seconde section traitant des facteurs top-down et émotionnels. Nous détaillerons deux études, l'une auprès de sujets sains prônes aux hallucinations et l'autre chez des sujets souffrant de schizophrénie.

Ainsi dans la partie suivante, nous nous proposons d'explorer la question des anomalies de la rétine et les liens les HV. Pour ce faire, dans un premier temps nous allons devoir adopter une approche transdiagnostique et élargir notre champ d'étude aux pathologies ophtalmologiques et neurologiques pour pouvoir mieux revenir par la suite vers la schizophrénie et l'état mental à risque de psychose.

Section 1 : Rétine et input sensoriel

3. Traitement précoce de l'information visuelle et hallucinations visuelles : quel rôle pour la rétine ?

Cette partie de la thèse a été publiée dans la revue *Neuropsychologia* et est disponible en annexe :

Bernardin, F., Schwan, R., Lalanne, L., Ligier, F., Angioi-Duprez, K., Schwitzer, T., & Laprevote, V. (2017). The role of the retina in visual hallucinations: a review of the literature and implications for psychosis. *Neuropsychologia*, 99, 128-138.

Porter son intérêt sur la rétine dans le cadre des HV implique de facto une approche transdiagnostique. En effet, les anomalies anatomiques et fonctionnelles de la rétine dans cette problématique sont encore peu explorées et nous serions limités dans notre revue de littérature si nous devions cibler uniquement la schizophrénie. De plus, comme pour la question des modèles cognitifs, les HV étant préférentiellement observées dans des pathologies neurologiques c'est dans cette littérature que nous trouvons donc le plus de travaux d'intérêt en lien avec la rétine. L'approche transdiagnostique nous fournit donc le recul nécessaire pour aborder notre problématique. Nous allons dans un premier temps décrire les mesures anatomiques et fonctionnelles de la rétine puis développer pour chaque pathologie les manifestations hallucinatoires, les résultats en lien avec les anomalies de la rétine et si un lien entre la présence des HV et ces résultats a été exploré ou non.

3.1. Mesures anatomiques et fonctionnelles de la rétine dans l'étude des hallucinations visuelles

3.1.1. Mesures anatomiques

Parmi les mesures anatomiques existantes, nous ne décrivons que la tomographie par cohérence optique qui est la mesure la plus employée dans l'étude des anomalies de la rétine dans notre problématique par les informations qu'elle apporte sur l'intégrité de structures d'intérêt comme la macula ou les axones des cellules ganglionnaires.

3.1.1.1. La tomographie par cohérence optique

La tomographie par cohérence optique (Optical Coherence Tomography, OCT) est une technique d'imagerie rétinienne non invasive analogue à l'imagerie par ultrasons. Elle fournit des images anatomiques in vivo en coupe axiale et en haute résolution de la rétine avec une précision de l'ordre de 5 à 10 μ m. Elle permet donc l'étude histopathologique de la rétine (Fujimoto, Pitris, Boppart, & Brezinski, 2000). L'OCT fournit la mesure de structure d'intérêt dans notre problématique : le volume et l'épaisseur de la macula ainsi que l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (ou Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL) au niveau de la tête du nerf optique. Cette dernière mesure permet d'appréhender l'intégrité des axones des cellules ganglionnaires à la sortie de la rétine et reflète donc par extension la perte axonale à l'entrée dans le nerf optique.

L'OCT est principalement utilisée en ophtalmologie mais depuis quelques années cette mesure est également utilisée dans l'étude des pathologies neurologiques et psychiatriques (Schönfeldt-Lecuona et al., 2015; Schwitzer, Lavoie, Giersch, Schwan, & Laprevote, 2015; Schwitzer et al., 2016). Elle comporte néanmoins certaines limites, car les protocoles de mesure en OCT diffèrent selon les études et en fonction des troubles ophtalmologiques. Ainsi une bonne reproductibilité n'est possible que si le même équipement est utilisé ce qui rend

difficile la comparaison des résultats entre des études effectuées avec un matériel issu de fabricants différents (Bodis-Wollner, 2013; Watson et al., 2011). Il n'existe pas non plus de protocole standard pour évaluer la rétine dans les pathologies d'intérêt dans notre problématique (Lee, Ahn, Kim, & Jeon, 2014). En dépit de ces limites actuelles, plusieurs auteurs considèrent l'OCT comme potentiellement utile pour fournir des biomarqueurs dans la psychose (Hébert et al., 2010) ou l'évolution de la maladie de Parkinson (Archibald, Clarke, Mosimann, & Burn, 2011) et des pathologies neurodégénératives (Ascaso et al., 2014; Bambo et al., 2014).

Outre les mesures anatomiques, les anomalies fonctionnelles de la rétine présentent un intérêt particulier lorsque l'on s'intéresse à un symptôme aussi fluctuant que les HV.

3.1.2. Mesures fonctionnelles

L'électrorétinogramme est une mesure fonctionnelle permettant d'étudier la réponse des différentes couches des cellules rétiniennes à une stimulation photique. C'est une mesure fonctionnelle non invasive qui permet le recueil du biopotential électrique généré par les cellules rétiniennes. Ce recueil s'effectue par différents types d'électrodes situées au niveau de la surface de l'œil. Parmi les mesures fonctionnelles de la rétine nous ne décrivons ici que les mesures d'intérêt au regard de la littérature étudiée. Ces mesures sont essentiellement l'électrorétinogramme flash (ERG flash), le pattern électrorétinogramme (PERG) et l'électrorétinogramme multifocal (ERG multifocal).

A condition qu'elles soient réalisées et analysées par des experts formés, les mesures électrophysiologiques de la rétine présentent une meilleure reproductibilité que les mesures d'OCT car elles sont conduites conformément aux standards de l'International Society for the Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) (Marmor, Fulton, Holder, Miyake, Brigell, & Bach, 2009).

3.1.2.1. L'électrorétinogramme flash

L'ERG flash permet d'étudier la réponse des photorécepteurs (cônes et bâtonnets) et de leurs cellules bipolaires associées. La stimulation consiste en un bref flash lumineux achromatique d'une durée inférieure à 5ms, d'intensité variable en fonction du protocole (entre 1.5 et 3 cd.s/m²) et présenté de manière binoculaire en plein champ également appelé « full field » ou « ganzfeld ». La stimulation peut s'effectuer en condition photopique (adaptation à la lumière, light-adapted) et scotopique (adaptation à l'obscurité, dark-adapted). En condition mésopique (faible luminance), la réponse rétinienne mesurée correspond à la réponse mixte des cônes et bâtonnets et des cellules bipolaires associées. Au-delà d'une intensité de luminance supérieure à 3cd/m², le système des bâtonnets est saturé et la vision est seulement assurée par le système des cônes, on parle de vision photopique (Stockman & Sharpe, 2006). La réponse obtenue informe donc sur l'intégrité de la réponse fonctionnelle des cellules au niveau réceptoral et post-réceptoral. En condition scotopique, seule la réponse du système scotopique (bâtonnets et cellules bipolaires associées) est mesurée. La réponse des cellules rétiniennes est dominée par une onde biphasique comportant une composante négative, ou onde a, qui correspond à l'hyperpolarisation des photorécepteurs et une onde positive, ou onde b, qui correspond à la dépolarisation des cellules bipolaires reliées aux photorécepteurs. Pour chaque onde deux indices sont mesurés : l'amplitude et le temps implicite. L'amplitude de l'onde a est mesurée du zéro de la ligne de base au niveau le plus bas de l'onde a. L'amplitude de l'onde b est mesurée du pic de l'onde a au niveau le plus haut de l'onde b. Le temps implicite correspond au temps nécessaire pour que l'onde atteigne son pic. Une illustration des ondes recueillies en condition scotopique et photopique est représentée respectivement en figure 2 et 3.

Les potentiels oscillatoires sont une autre série de stimulation de l'ERG flash qui permet d'examiner la réponse des cellules situées au niveau de la couche plexiforme interne. Ce sont des ondes rapides qui se superposent au tracé ascendant de l'onde b de l'ERG flash. Leur

mesure est plus facilement effectuée lorsque la série est conduite en condition scotopique et par une stimulation rapide de la rétine par de multiple flashes lumineux à forte intensité afin de réduire la contribution de la réponse des bâtonnets (Wachtmeister, 1998). Le tracé obtenu comporte trois ondes principales OP2, OP3 et OP4 (figure 4). L'origine cellulaire des potentiels oscillatoires est encore mal connue. Les ondes OP2 et OP3 seraient en lien avec la réponse des cellules bipolaires ON de l'ensemble des cônes et l'onde OP4 en lien avec la réponse des cellules bipolaires des cônes de la voie L et M (Rigaudière & Gargasson, 2007). Leur genèse pourrait également être en lien avec la réponse des cellules amacriques dopaminergiques (Wachtmeister, 1998).

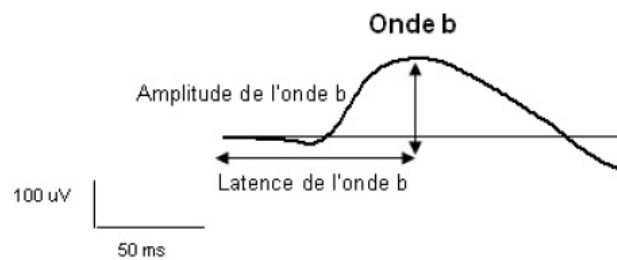


Figure 2 : exemple de tracé recueilli en ERG flash en condition scotopique (dark-adapted 0.01 ERG). Figure issue de Schwitzer et al. (2016)

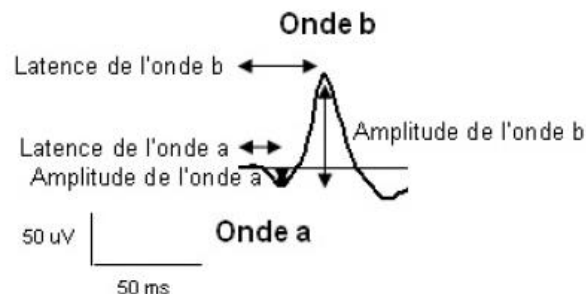


Figure 3 : exemple de tracé recueilli en ERG flash en condition photopique (light-adapted 3.0 ERG). Figure issue de Schwitzer et al. (2016)

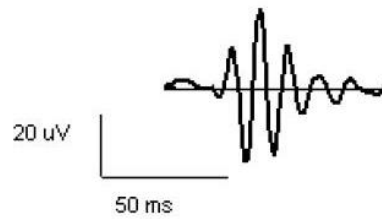


Figure 4 : exemple de tracé de potentiels oscillatoires en condition scotopique. Figure issue de Schwitzer et al. (2016)

Enfin le flicker ERG consiste en une stimulation lumineuse par des flashes blancs de 3.0 cd.s/m^2 présentés à une fréquence de 30 flashes par seconde (30 Hz). Cette stimulation permet d'informer sur la réponse des cônes et plus spécifiquement sur la transmission du message des cônes vers leurs cellules bipolaires des voies bipolaires ON et OFF (Bush & Sieving, 1996; Marmor, Fulton, Holder, Miyake, Brigell, Bach, et al., 2009). L'onde recueillie prend la forme d'une sinusoïde et les paramètres sont mesurés sur la première périodique en ne considérant que l'amplitude et le temps implicite de l'onde b (figure 5).

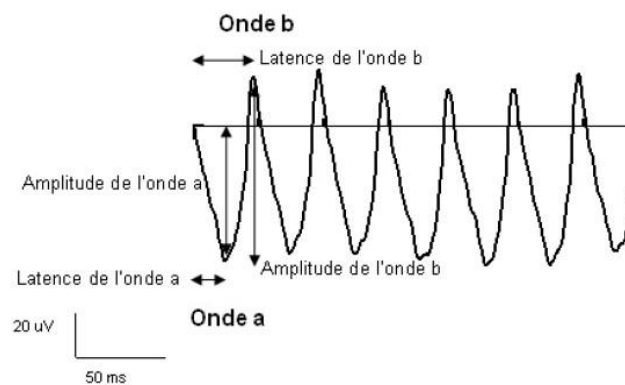


Figure 5 : exemple de tracé d'une série flicker 3.0 en condition photopique. Figure issue de Schwitzer et al. (2016)

3.1.2.2. L'électrorétinogramme pattern

Le PERG permet d'étudier la réponse des cellules ganglionnaires de la rétine et l'intégrité de la macula. Contrairement à l'ERG flash, ici la stimulation n'est pas un flash lumineux mais une structure en damier noir et blanc alternant avec eux-mêmes présentée en fixation centrale (figure 6). Cette stimulation permet d'avoir une réponse au contraste sollicitant principalement les cellules ganglionnaires. La stimulation est réalisée en condition photopique et permet la mesure de deux ondes d'intérêt : l'onde P50 et l'onde N95 (figure 7). La première onde est un marqueur du fonctionnement des deux premiers couches réceptorales et post-réceptorales de la zone maculaire (Holder, 1987; Holder, 2001; Niepel, Yamamoto, & Dodt, 1988) et la seconde correspond à la réponse des corps cellulaires des cellules ganglionnaires (Froehlich & Kaufman, 1993; Holder, 1987; Holder, 2001; Hull & Thompson, 1989).

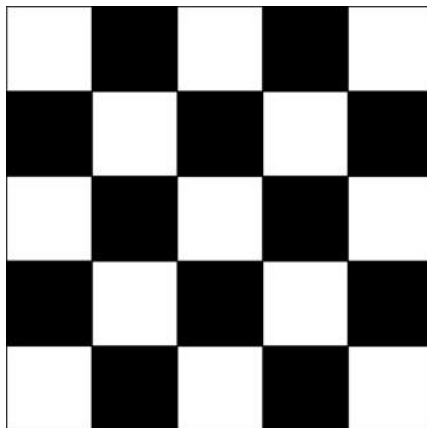


Figure 6 : stimulus en damier utilisé pour le PERG

Ce stimulus alterne avec lui-même c'est-à-dire que les carrés blancs deviennent noirs et vice versa à une fréquence variable selon le protocole choisi. Figure issue de Schwitzer et al. (2016)

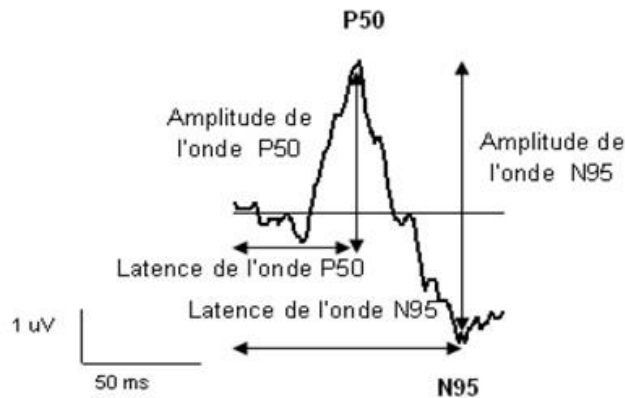


Figure 7 : exemple de tracé recueilli en PERG. Figure issue de Schwitzer et al. (2016)

3.1.2.3. L'électrorétinogramme multifocal

L'ERG multifocal permet de stimuler la rétine par flashes lumineux sur des zones délimitées de la rétine au niveau du pôle postérieur (sous un angle de 40 à 50°). Cette série est conduite en condition photopique et la stimulation est monoculaire. Les différences de potentiel générées par chaque zone stimulée sont issues des deux premiers étages cellulaires du système photopique de la rétine. Ces multiples ERG reflètent le fonctionnement des zones stimulées et l'ensemble forme l'ERG multifocal (Rigaudière & Gargasson, 2007).

Nous allons à présent détailler les manifestations hallucinatoires visuelles retrouvées en lien avec des anomalies de la rétine, dans les principaux troubles neurologiques et dans la psychose, exposer une revue de la littérature des anomalies anatomiques et fonctionnelles de la rétine dans ces troubles et étudier les liens éventuels qui ont pu être fait entre ces anomalies et la présence des HV.

3.2. Anomalies de la rétine et hallucinations visuelles dans le syndrome de Charles Bonnet

Les pathologies ophtalmologiques sont un facteur de risque bien identifié pour le développement d'HV complexes. La prévalence d'HV chez les patients avec des troubles

ophtalmologiques varie de 0.4% à 63% selon les affections (Menon, 2005; Tan et al., 2004). Les personnes présentant une déficience visuelle peuvent être sujettes à des HV complexes connues sous le nom de Syndrome de Charles Bonnet (SCB). Ce syndrome est décrit comme des manifestations hallucinatoires complexes vécues avec une conscience de l'épisode hallucinatoire et ne peuvent être reliées à une pathologie psychiatrique, neurologique ou tout autre trouble somatique outre la pathologie ophtalmologique (Lerario, Ciammola, Poletti, Girotti, & Silani, 2013). On retrouve la double présentation simple et complexe des HV dans le SCB. Les HV simples prennent préférentiellement la forme de patterns géométriques (ou tesselopsies) comme par exemple des effets de tuilage ou de murs de briques ou des formes abstraites pouvant ressembler à des embranchements (dendropsies). Ces HV simples sont décrites chez 90% des patients présentant un SCB (Burke, 2002). Des HV complexes sont également retrouvées notamment des visages chez 41 à 47% des patients ou des personnages ou éléments figuratifs dans 40 à 71% selon les études (Schultz, Needham, Taylor, Shindell, & Melzack, 1996). La conscience préservée de l'épisode hallucinatoire est un élément caractéristique du SCB au même titre que l'absence de déclin cognitif – et donc de troubles attentionnels – associée à ce syndrome. Ce dernier point est parfois sujet à débat (Ffytche, 2007) mais le SCB est décrit comme la condition archétypale permettant d'avancer l'argument que des HV complexes peuvent émerger à partir du traitement aberrant de l'information sensorielle à un stade précoce (Murphy, Graziadio, & Taylor, 2014).

Les troubles les plus fréquemment associés à un SCB sont la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les conséquences de l'énucléation d'un œil, les occlusions de l'artère centrale de la rétine, la neuropathie optique héréditaire de Leber et le glaucome (Lerario et al., 2013). Une revue de la littérature a également pointé la diminution de l'acuité visuelle comme le facteur de risque le plus consistant en faveur de la survenue d'HV devant la baisse de la sensibilité au contraste, l'âge et le déclin cognitif (Ffytche, 2009). Cette diminution de l'acuité pourrait

donc être considérée comme une mesure indirecte d'un processus de déafférentation comme facteur explicatif des HV dans le SCB proposé par Burke (2002). L'auteur propose en effet que la déafférentation pourrait être reliée au phénomène d'hyperexcitabilité corticale similaire à celui observé suite à une lésion cérébrale et que ce processus expliquerait la genèse des HV dans le SCB. Lors d'une atteinte cérébrale, le tissu nerveux endommagé peut voir son seuil d'excitabilité diminuer et devenir hyper-réactif. Ce phénomène a été longuement décrit dans les complications post-AVC et peut concerner les régions impliquées dans le traitement sensoriel visuel ou auditif (Burke, 2002 pour revue). De là, l'auteur propose que les HV dans le SCB résulteraient d'une déafférentation des structures visuelles au niveau cérébral en lien avec la dégradation des informations visuelles provenant de la rétine. Il résulterait que les aires cérébrales visuelles tendraient à devenir hyperexcitables dans des conditions propices et donc pourraient produire une activité spontanée causant les HV. Selon cette théorie, plus l'atteinte sensorielle est importante, plus les HV tendent à être complexes. L'étude du SCB permet donc d'appuyer la thèse qu'un défaut de traitement dès le stade précoce rétinien peut être un facteur de risque de survenue d'HV complexes.

A notre connaissance, une seule étude en OCT a été menée chez des patients atteints de SCB et aucune étude électrophysiologique de la rétine n'a été rapportée. Singh et Sørensen (2012) ont comparé deux groupes de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge avec et sans SCB en utilisant l'OCT et des mesures autofluorescentes pour déterminer l'extension de la lésion rétinienne, la taille de la région avec atrophie géographique, l'intégrité photoréceptrice et le degré de fibrose sous-rétinienne. Ils ont constaté que les patients avec HV avaient des zones d'atrophie de la rétine sept fois plus importantes que les patients sans HV. L'étude des anomalies rétiniennes dans le SCB permettent de conclure que ces anomalies sont une condition suffisante pour causer des HV complexes, et que ces anomalies peuvent

être quantifiées à un niveau anatomique. Il serait intéressant de poursuivre l'étude des liens entre le SCB et les anomalies de la rétine à un niveau fonctionnel en utilisant l'ERG.

3.3. Anomalies de la rétine et hallucinations visuelles dans les pathologies neurologiques

3.3.1. Maladies neurodégénératives

Les hallucinations dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer sont moins fréquentes que dans les syndromes parkinsoniens. Indépendamment de la modalité, 13% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer souffrent d'hallucinations (Leroi, Voulgari, Breitner, & Lyketsos, 2003) et la présence d'HV est un indicateur de diagnostic différentiel avec la démence à corps de Lewy. Dans la maladie d'Alzheimer, les HV sont liés de façon préférentielle à une augmentation de l'état de confusion le soir, connu sous le nom de sun-downing syndrome. Elles peuvent être reliées à une mauvaise vue (McShane et al., 1995), à une atrophie cérébrale (Förstl, Burns, Levy, & Cairns, 1994; Holroyd, Shepherd, & Downs, 2000) ou à une diminution du métabolisme cérébral (Reeves, Gould, Powell, & Howard, 2012).

L'atrophie corticale postérieure est un syndrome neurodégénératif caractérisé par une altération progressive des fonctions visuelles en l'absence de déficit de l'acuité visuelle. Les symptômes visuels comprennent l'agnosie visuelle, des difficultés topographiques, l'ataxie optique, la paralysie et l'apraxie oculaire. Les HV dans l'atrophie corticale postérieure sont rapportées par environ 25% des patients (Josephs et al., 2006). Suárez-González, Crutch, Franco-Macías, et Gil-Néciga (2015) dans une étude récente n'ont trouvé aucune différence entre la prévalence des HV dans l'atrophie corticale postérieure et la maladie d'Alzheimer.

La démence fronto-temporale se caractérise au premier plan par des troubles neurocomportementaux et de la personnalité, une aphasie non fluente progressive et des troubles de la mémoire sémantique. Des troubles psychotiques et des manifestations

paranoïdes peuvent également être observés chez 40% des patients. Les HV concernent jusqu'à 40% des patients porteurs de la mutation du gène C9ORF72 (Smith et al., 2013). Au final, les HV dans les troubles neurodégénératifs sont généralement des phénomènes complexes : personnes, scènes, animaux ou objets. L'insight est pauvre car le déclin cognitif est marqué et les manifestations peuvent faire partie d'une symptomatologie psychotique plus large avec des idéations paranoïaques et délirantes (Fénelon & Mahieux, 2004).

Bien que les HV soient partie intégrantes d'un tableau clinique complexe composé de symptômes psychotiques et de déficits cognitifs, plusieurs études ont exploré l'implication des dysfonctionnements de la rétine dans les pathologies neurodégénératives. Les études en OCT ont permis de mettre en évidence un amincissement du RNFL chez des patients atteints de déficiences cognitives légères sans démence, d'une maladie d'Alzheimer légère ou modérée à sévère (Ascaso et al., 2014; Bambo et al., 2014; Berisha, Feke, Trempe, McMeel, & Schepens, 2007; Kirbas, Turkyilmaz, Anlar, Tufekci, & Durmus, 2013; Kromer et al., 2014; Paquet et al., 2007; Parisi et al., 2001). Ainsi l'amincissement du RNFL peut être un marqueur de la dégénérescence cérébrale à un stade précoce (Valenti, 2007), et être corrélé à la sévérité des déficiences cognitives (Iseri, Altinaş, Tokay, & Yüksel, 2006; Shen et al., 2013). Il est également associé à différentes fonctions visuelles telles que la sensibilité au contraste et la perception des couleurs selon la gravité de la maladie d'Alzheimer (Bambo et al., 2014). Plusieurs auteurs proposent que le RNFL soit considéré comme un biomarqueur fiable pour le dépistage précoce et la mesure de l'évolution de la maladie d'Alzheimer (Bambo et al., 2014, Ascaso et al., 2014).

Sur le plan des mesures fonctionnelles de la rétine, dans une étude en PERG et de potentiels évoqués visuels, Krasodomska, Lubiński, Potemkowski, et Honczarenko (2010) ont mis en évidence une augmentation du temps implicite de l'onde P50, une réduction de l'amplitude des ondes P50 et N95 du PERG et une augmentation de la latence de l'onde P100 à un stade

précoce de la maladie d'Alzheimer. Ces résultats permettent de conclure sur l'altération fonctionnelle des cellules ganglionnaires de la rétine et une perturbation du signal à l'entrée du nerf optique. Il est important de noter que ces altérations fonctionnelles ont été trouvées alors que les mesures anatomiques en OCT étaient normales. Ainsi, le dysfonctionnement des cellules ganglionnaires pourrait précéder les changements anatomiques. Enfin, ces dysfonctionnements pourraient être en lien avec les troubles visuels fréquemment observés chez les patients en phase précoce de la maladie d'Alzheimer tels que des problèmes de lecture, une vision floue et des plaintes vagues de mauvaise vision alors que l'examen ophtalmologique de routine est sans particularité (Pelak & Hall, 2004).

Pris ensemble, ces résultats fournissent de solides arguments pour l'étude de la rétine comme un indicateur de la précocité des altérations cérébrales. En revanche, peu d'études ont exploré les relations entre les dysfonctions de la rétine et les déficiences visuelles présentes dans ces troubles bien que ces liens aient été décrits dans d'autres pathologies et aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée aux liens éventuels avec la présence d'HV. Pourtant, les HV dans les maladies neurodégénératives sont un facteur important de détresse pour les patients et peuvent conduire à l'institutionnalisation. Il est donc important d'explorer ces manifestations dans ces pathologies afin de mieux les prévenir et en raison de la détérioration cognitive majeure, l'exploration de la rétine par des examens non invasifs et indépendants des capacités cognitives semble être la meilleure façon de le faire.

3.3.2. Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Si les syndromes parkinsoniens regroupent différentes entités cliniques, nous nous concentrons ici sur ceux qui sont classiquement caractérisés par des symptômes hallucinatoires. Les HV sont principalement étudiées dans la maladie de Parkinson, la démence parkinsonienne et la démence à corps de Lewy. Les HV sont présentes chez 30 à

40% des patients atteints de la maladie de Parkinson (Onofrj, Thomas, & Bonanni, 2007). La prévalence et la phénoménologie des HV varient en fonction du stade de la maladie et donc de la détérioration cognitive et le défaut d'insight. Dans la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy les HV peuvent être quotidiennes (Fénelon, Mahieux, Huon, & Ziegler, 2000; Onofrj et al., 2015) et atteindre une prévalence de 54 à 70% (Aarsland, Ballard, Larsen, & McKeith, 2001). Les HV de la maladie de Parkinson peuvent être divisées en formes mineures (présence d'hallucinations passagères, illusions) et de formes complexes (personnes, animaux, scènes complexes) (Fénelon et al., 2000). Les HV complexes prennent fréquemment la forme de personnes ou d'animaux en mouvement dans des activités appropriées et sur une courte période. Ces hallucinations peuvent être répétitives et les patients peuvent se familiariser avec elles les conduisant à utiliser des stratégies d'adaptation. L'insight de l'épisode hallucinatoire peut être préservé initialement, et plus tard perturbé avec la progression de la maladie et la détérioration cognitive qui l'accompagne. Au fil du temps, les épisodes hallucinatoires peuvent devenir plus stressants et être accompagnés d'éléments délirants (Diederich et al., 2005). Enfin, les HV ne sont pas liées à la dose ou à la durée de la thérapie dopaminergique, mais plutôt aux troubles du sommeil et aux troubles visuels (Diederich et al., 2005; Onofrj et al., 2002).

Les anomalies visuelles à un stade précoce pré-géniculé et les complications oculaires font partie du tableau clinique non-moteur de la maladie de Parkinson (Chaudhuri, Healy, Schapira, & Excellence, 2006). Tout d'abord, les atteintes ophtalmologiques sont fréquentes dans la maladie de Parkinson et la dégénérescence maculaire est la plus souvent diagnostiquée en comorbidité (Teunisse, Cruysberg, Hoefnagels, Verbeek, & Zitman, 1996). De plus, les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent des altérations multiples du traitement de l'information visuelle. Des anomalies de la sensibilité au contraste sont documentées depuis le début des années 1980 (Regan & Neima, 1984). Elles concernent diverses

fréquences spatiales (Langheinrich et al., 2000) et peuvent être améliorées avec l'administration de L-DOPA (Bulens, Meerwaldt, Van der Wildt, & Van Deursen, 1987). L'implication de la rétine dans l'altération de la sensibilité au contraste a été mise en évidence (Tebartz van Elst, Greenlee, Foley, & Lücking, 1997) et peut constituer un facteur de risque pour les HV. L'altération des capacités de discrimination des couleurs dans la maladie de Parkinson a également été mise en évidence (Pieri, Diederich, Raman, & Goetz, 2000). Elle est liée au fonctionnement de la rétine (Sartucci et al., 2006) et peut être un facteur de risque pour la survenue des HV (Diederich et al., 1998). D'autres perturbations visuelles sont retrouvées dans la maladie de Parkinson, comme la réduction de la perception du mouvement (Landy et al., 2015; Mosimann et al., 2004) ou une réduction de l'acuité visuelle pour les contrastes élevés (Jones, Donaldson, & Timmings, 1992). Selon certains auteurs, l'ensemble de ces troubles peut mimer une privation sensorielle partielle qui est un facteur de risque reconnu pour la survenue d'hallucinations, et peut constituer une prédisposition à l'émergence d'HV dans la maladie de Parkinson (Barnes et al., 2003; Diederich et al., 2005; Mosimann et al., 2004) ou la démence à corps de Lewy (Cagnin et al., 2013; Kurita, Murakami, Takagi, Matsushima, & Suzuki, 2010).

De plus, ces pathologies sont également caractérisées par une perturbation à des stades plus avancés du traitement visuel. Les patients souffrant de la maladie de Parkinson avec HV présentent une altération des capacités d'identification des objets, des visages, des animaux et des silhouettes, et semblent incapables de résoudre l'ambiguïté dans des stimuli visuels (Barnes et al., 2003). La reconnaissance est donc guidée par des processus top-down plutôt que sensoriels bottom-up, conduisant à l'évocation d'images stockées en mémoire pour réduire cette ambiguïté, conformément aux modèles cognitifs des HV. La question du monitoring de la source devient alors centrale dans ce contexte de déficits visuels à différents stades du traitement l'information visuelle, et les auteurs suggèrent que les patients atteints de

la maladie de Parkinson éprouvent des difficultés de discrimination entre les images auto-générées et les images provenant d'une source l'externe (Barnes et al., 2003).

Les liens entre les anomalies de la rétine et les déficits dopaminergiques sont bien documentés dans la maladie de Parkinson (Bodis-Wollner, 2013; Brandies & Yehuda, 2008). Pour résumer, ces atteintes peuvent contribuer aux perturbations du traitement visuel au niveau des cellules ganglionnaires de la rétine, des cellules amacrines et des cellules interplexiformes (Harnois & Di Paolo, 1990; Matsui et al., 2005; Nguyen-Legros, 1988; Tagliati, Bodis-Wollner, & Yahr, 1996). Les troubles de la sensibilité au contraste impliquant les cellules ganglionnaires peuvent être normalisés avec un traitement dopaminergique adéquat (Ghilardi, Bodis-Wollner, Onofrj, Marx, & Glover, 1988; Sen, Tugcu, Coskun, Ekinici, & Nacaroglu, 2014). Onofrj et al. (2006) ont également constaté que les illusions et les troubles visuels considérés comme contribuant à l'émergence des HV étaient fréquents dans les états hypodopaminergiques, et pourraient être inversés avec un traitement approprié. Malgré cela, la fluctuation dopaminergique est insuffisante pour expliquer les HV dans la maladie de Parkinson car elles surviennent principalement chez des patients traités au long cours (Factor, Molho, Podskalny, & Brown, 1995).

Outre les dysfonctionnements dopaminergiques, des anomalies anatomiques sont présentes dans la rétine chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Récemment, Lee et al. (2016) ont mis en évidence que des anomalies microstructurales étaient présentes au niveau de la radiation du nerf optique ainsi qu'une atrophie des corps genouillés latéraux et des anomalies de diffusion au niveau du nerf optique et de la radiation optique. Les études en OCT ont montré des différences significatives au niveau de l'épaisseur de la macula et du RNFL. Lee, Ahn, et al. (2014) dans une revue de dix-sept études mesurant l'épaisseur du RNFL péripapillaire, ont montré que douze de ces études concluaient à un amincissement du RNFL dans différentes régions (inférotemporal, temporale, zone diffuse nasale, nasale et

temporelle inférieure). Une réduction du volume et de l'épaisseur de la macula a également été mise en évidence avec des résultats variables selon que la mesure portait sur la totalité de la macula ou bien séparément au niveau des quadrants interne et externe de la macula. Lorsqu'on étudie les relations entre l'épaisseur du RNFL et le tableau clinique de la maladie, des liens avec une qualité de vie moindre et une plus grande sévérité de la maladie ont été objectivés (Garcia-Martin et al., 2014). En outre, Moschos et al. (2011) ont constaté un amincissement du RNFL chez les patients atteints de la maladie de Parkinson sans déficience visuelle (acuité visuelle et vision des couleurs préservées) plaidant pour la pertinence des mesures anatomiques de la rétine dans le diagnostic précoce de la maladie de Parkinson. Malgré ces résultats encourageants, la dégénérescence anatomique de la rétine comme biomarqueur de la progression de la maladie reste controversée (Archibald et al., 2011; Bittersohl et al., 2015; Nowacka, Lubiński, Honczarenko, Potemkowski, & Safranow, 2015). Des mesures fonctionnelles de la rétine ont également été menées dans la maladie de Parkinson, et celles-ci pourraient être mieux adaptées pour appréhender des manifestations intermittentes telles que les HV. Plusieurs études ont rapporté des déficiences fonctionnelles de la rétine depuis la fin des années 80 (Gottlob, Schneider, Heider, & Skrandies, 1987). Une série d'études en PERG a montré des altérations significatives du traitement des cellules ganglionnaires (Calzetti, Franchi, Taratufolo, & Groppi, 1990a; Ikeda, Head, & Ellis, 1994; Langheinrich et al., 2000; Peppe et al., 1992; Tagliati et al., 1996) pouvant être normalisées par un traitement dopaminergique adéquat (Peppe et al., 1995; Peppe et al., 1992). En ERG flash, des anomalies de la réponse des photorécepteurs chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Burguera, Vilela, Traba, Ameave, & Vallet, 1990; Ellis, Allen, Marsden, & Ikeda, 1987; Gottlob et al., 1987; Ikeda et al., 1994; Jaffe et al., 1987; Nowacka et al., 2015) ou de démence à corps de Lewy (Devos et al., 2005) ont été retrouvées. Ces déficiences ont également pu être normalisées par l'administration de L-DOPA dans certaines études (Ellis et

al., 1987), mais les résultats divergent sur ce dernier point (Gottlob et al., 1987). Une diminution de l'activité électrique dans la macula évaluée en ERG multifocal peut être observée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson sans déficience visuelle (Moschos et al., 2011) ou anomalie morphologique (Nowacka et al., 2015). Enfin, les potentiels oscillatoires semblent être modifiés chez les patients atteints de la maladie de Parkinson allant dans le sens d'un dysfonctionnement de la communication cellulaire entre les cellules amacrines, ganglionnaires et bipolaires des voies ON. Ce dysfonctionnement pourrait être relié aux plaintes visuelles des patients (Nowacka et al., 2015). En résumé, il existe de nombreuses études électrophysiologiques de la rétine montrant des dysfonctionnements de différentes cellules réiniennes, et ces résultats sont le plus souvent interprétés en termes de dérégulation dopaminergique.

Un certain nombre d'études ont cherché à établir un lien entre les HV et les anomalies anatomiques ou fonctionnelles de la rétine chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy. Pour certains auteurs la normalisation des mesures de potentiel évoqué et d'ERG par l'administration d'une thérapie dopaminergique et l'incapacité à discriminer les patients atteints de la maladie de Parkinson avec et sans HV selon la présence d'une pathologie oculaire constituent un argument pour affirmer que les anomalies visuelles pré-géniculées sont insuffisantes pour expliquer la présence des HV dans la maladie de Parkinson (Gallagher et al., 2011; Onofrj et al., 2013). Cependant, d'autres auteurs ont examiné les relations entre les anomalies réiniennes et la prédisposition aux hallucinations. Maurage, Ruchoux, de Vos, Surguchov, et Destee (2003) ont été les premiers à proposer que des anomalies anatomiques spécifiques de la rétine pourraient être liées à l'apparition d'HV chez les patients souffrant de démence de corps de Lewy. Dans ce sens, Lee, Kim, et al. (2014b) ont mis en évidence que le RNFL était significativement plus mince chez les patients souffrant de maladie de Parkinson avec HV. Cependant, Kopal et al. (2015)

n'ont pas confirmé ce résultat et n'ont pas retrouvé de différence au niveau de l'épaisseur du RNFL, de l'épaisseur maculaire ou du volume maculaire entre des patients atteints de la maladie de Parkinson avec et sans HV et ont conclu que la rétine n'était pas impliquée dans la genèse des HV dans cette pathologie. Des résultats inconsistants ne sont pas surprenants pour les mesures anatomiques de la rétine du fait du caractère multi-déterminé et intermittent des épisodes hallucinatoires. Ces différences peuvent également être inhérentes aux études sur les troubles neurodégénératifs qui incluent des patients à différents stades de la maladie. Ainsi dans ce contexte, l'emploi de mesures fonctionnelles de la rétine semble plus pertinent d'autant qu'elles pourraient précéder les changements anatomiques (Krasodomska et al., 2010; Nowacka et al., 2015). Elles peuvent offrir une manière plus subtile d'évaluer l'implication rétinienne dans les déficiences visuelles (Moschos et al., 2011), et par extension dans des symptômes fluctuants tels que les HV. Ces résultats ont encouragé la communauté scientifique à explorer davantage les relations entre ces anomalies fonctionnelles de la rétine et les HV, comme Lee et al. (2014b) et Kopal et al. (2015) l'ont fait récemment. De notre point de vue, cette question reste au cœur de la compréhension de la genèse des HV, et doit être étudiée dans d'autres troubles tels que la psychose.

3.4. Le cas particulier de la schizophrénie

Les HV dans la schizophrénie sont cliniquement sous-évaluées. L'accent est mis sur les HA à la fois dans la recherche et la pratique clinique car ces dernières sont un symptôme cardinal de la maladie avec une prévalence estimée de 70% (Blom, 2013). Cependant, la prévalence des HV dans l'histoire de la maladie a récemment été évaluée à environ 37% dans la psychose non affective, de 37% dans la schizophrénie et 47,5% dans les troubles schizoaffectifs (Van Ommen et al., 2016).

De manière similaire aux autres pathologies caractérisées par des HV, une dégradation de l'acuité visuelle est associée à la schizophrénie (Viertiö et al., 2007) et peut être un prédicteur significatif pour le développement du trouble (Schubert, Henriksson, & McNeil, 2005). Les déficits d'acuité peuvent être également sous-diagnostiqués chez ces patients (Smith, Pantelis, McGrath, Tangas, & Copolov, 1997) et peuvent avoir joué un rôle significatif dans de nombreuses études qui n'ont pas appariés les patients aux contrôles sur l'acuité (Silverstein & Rosen, 2015). Outre les problèmes d'acuité, l'altération du traitement visuel est une caractéristique pathophysiologique bien documentée de la schizophrénie (Butler & Javitt, 2005; Butler, Silverstein, & Dakin, 2008; Silverstein & Keane, 2011b) et ces dysfonctionnements visuels peuvent être une condition suffisante pour le développement de la pathologie (González-Hernández et al., 2014; Núñez et al., 2014; Yeap et al., 2006). Par exemple, la gravité des symptômes positifs et négatifs est liée aux dysfonctionnements dans les zones cérébrales impliquées dans le traitement perceptif (Gonzalez-Hernandez et al., 2014). Les études comportementales, électrophysiologiques et d'imagerie cérébrale ont mis en évidence des déficiences de la voie magnocellulaire (Javitt, 2009), mais les interactions entre la voie magnocellulaire et la voie parvocellulaire peuvent également être perturbées (Schechter et al., 2005; Slaghuis, 1998). La sensibilité au contraste est également altérée possiblement en lien avec des dysfonctionnements de la rétine (Cadenhead, Dobkins, McGovern, & Shafer, 2013; Kéri, Kiss, Kelemen, Benedek, & Janka, 2005; Kiss, Fábíán, Benedek, & Kéri, 2010b; Skottun & Skoyles, 2007). Ces déficits peuvent refléter une perturbation de la voie magnocellulaire (Kiss et al., 2010) ou des deux voies magnocellulaires et parvocellulaires (Kéri, Antal, Szekeres, Benedek, & Janka, 2002; Skottun & Skoyles, 2007). Plusieurs auteurs ont souligné que les traitements antipsychotiques pouvaient induire un état hypodopaminergique et produire des déficiences visuelles de type parkinsonienne chez les patients atteints de schizophrénie (Chen et al., 2003; Kéri et al., 2005; Kiss et al., 2010b).

Cependant, la sensibilité au contraste est également perturbée chez des patients non traités ou des patients avec une personnalité schizotypique, ainsi l'altération du traitement de l'information visuelle pourrait être considérée comme un marqueur caractéristique du spectre de la schizophrénie (Cadenhead et al., 2013; Kent, Weinstein, Passarelli, Chen, & Siever, 2011). Les voies magnocellulaires et parvocellulaires sont également retrouvées perturbées dans les paradigmes de masquage visuel indépendamment des traitements antipsychotiques (Green, Lee, Wynn, & Mathis, 2011), dans le traitement visuel du mouvement (Kandil, Pedersen, Wehnes, & Ohrmann, 2013; Kim, Wylie, Pasternak, Butler, & Javitt, 2006) ou au niveau la perception des formes (Silverstein & Keane, 2011a). En résumé, les anomalies du traitement perceptif dans la schizophrénie peuvent être expliquées par deux éléments dont le rôle est de construire une représentation complexe à partir des inputs visuels: le processus de contrôle du gain (traduction française du terme gain control) et le processus d'intégration (Butler et al., 2008). Le contrôle du gain se rapporte au traitement local de l'information sensorielle et permet aux systèmes sensoriels d'adapter leur réponse aux stimuli dans un contexte environnant particulier. L'intégration se réfère à la formation d'un percept complexe à partir du traitement local d'une scène complexe par les neurones. On pense que ces deux processus expliquent la diminution de la modulation du contexte, de la sensibilité au contraste et du mouvement, de la forme et du traitement du contour dans la schizophrénie (Barch et al., 2012; Butler et al., 2008).

L'étude des illusions visuelles pourrait révéler un lien entre les déficiences visuelles et les HV dans la schizophrénie. En effet, les illusions visuelles reflètent la capacité d'intégration des inputs sensoriels en une représentation et cohérente, et impliquent l'organisation perceptuelle qui est basée sur le contrôle du gain et l'intégration. Les patients souffrant de schizophrénie sont moins enclins aux illusions visuelles en raison de leur capacité réduite à utiliser le contexte pour interpréter les stimuli (Dakin, Carlin, & Hemsley, 2005). Ce résultat a été

observé pour diverses illusions visuelles telles que l'inversion de profondeur binoculaire, le mouvement illusoire et les illusions induites par le mouvement (Notredame, Pins, Deneve, & Jardri, 2014). Notredame et al. (2014) ont ainsi proposé que dans la schizophrénie les illusions visuelles soient dues à une dépendance excessive à l'égard des informations sensorielles au détriment des connaissances antérieures, et les hallucinations surviendraient en cas d'informations sensorielles incertaines. Enfin, plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse d'une relation entre la perturbation des premiers stades du traitement sensoriel et les symptômes de la schizophrénie. Les déficits de traitement visuo-perceptif et les déficits du traitement sensoriel global peuvent conduire à une incohérence ou une instabilité perceptive. L'information sensorielle incohérente générerait en retour des expériences incohérentes pouvant engendrer des symptômes positifs tels que le délire (Schmack et al., 2013; Schmack, Schnack, Priller, & Sterzer, 2015) ou les hallucinations (Postmes et al., 2014). De la même manière, Núñez et al. (2014) ont montré qu'une perturbation du mécanisme d'amorçage de la voie magnocellulaire peut expliquer la survenue de symptômes tels que la déréalisation.

Bien que les perturbations des interactions entre les voies magnocellulaires et parvocellulaires et les voies visuelles ventrales et dorsales jouent un rôle majeur dans l'altération du traitement visuel dans la schizophrénie, l'implication de dysfonctions rétiniennes et d'anomalies oculaires a également été suggérée pour expliquer ces déficits (Lee, Tajunisah, Sharmilla, Peyman, & Subrayan, 2013; Silverstein & Rosen, 2015).

Une pathologie oculaire peut concerner jusqu'à 82,6% des patients souffrant de schizophrénie. Elles concernent les opacités du cristallin, les cataractes, la rétinite pigmentaire (Smith et al., 1997) ou le strabisme (Yoshitsugu et al., 2006). Les patients souffrant de schizophrénie et les patients à risque familial de développer une psychose présentent également des anomalies microvasculaires de la rétine, avec des veinules plus larges, ce qui constitue un marqueur potentiel de la gravité des symptômes psychotiques (Meier et al., 2015; Meier et al., 2013).

Des anomalies structurales de la rétine ont été explorées en OCT dans la psychose mais jusqu'à présent, peu d'études en OCT ont été menées. Ascaso et Lobo (2010) ont constaté que les patients souffrant de schizophrénie présentaient une épaisseur réduite du RNFL péripapillaire et ont attribué ces anomalies à la présence d'un processus neurodégénératif. La même équipe a par la suite confirmé ces résultats par des mesures d'OCT et des mesures structurales de la tête du nerf optique (Cabezón et al., 2012). Ces résultats n'ont pas pu être systématiquement reproduits (Chu, Kolappan, Barnes, Joyce, & Ron, 2012; Silverstein, Paterno, Cherneski, & Green, 2017; Topcu-Yilmaz, Aydin, & Cetin Ilhan, 2018). Ainsi, Topcu-Yilmaz et al. (2018) n'ont pas trouvé de différences significatives entre des personnes souffrant de schizophrénie et des sujets contrôles quant à l'épaisseur du RNFL ou de la choroïde alors qu'une réduction du volume de la macula a pu être observée. Chu et al. (2012) n'ont détecté aucune différence dans l'épaisseur totale du RNFL ou le volume maculaire pour des patients souffrant de schizophrénie ou présentant un trouble schizo-affectif comparativement à des témoins. Toutefois, le volume maculaire a été corrélé à la gravité des symptômes positifs dans le groupe schizophrénie. Les patients de cette étude étaient dans les premières années de la maladie (4,4 années d'évolution des troubles), et donc l'absence de résultats significatifs soulève la question de la chronicité de la maladie pour la détection des anomalies rétinienne. Ainsi, il a été suggéré que la réduction du RNFL, l'épaisseur maculaire et le volume maculaire sont liés à la durée de la maladie. Lee et al. (2013) ont trouvé un amincissement des structures rétinienne plus prononcé chez les patients chroniques en corrélation avec la durée de la maladie. Ce résultat a été récemment reproduit par Ascaso et al. (2015) qui ont trouvé une réduction significative de l'épaisseur de RNFL dans les mesures globales et nasales, au niveau des quadrants supérieurs et un plus grand amincissement de la macula interne et du volume maculaire sélectivement chez les patients atteints de schizophrénie avec des épisodes de maladie non récente. Les auteurs suggèrent l'hypothèse

qu'un processus neuroinflammatoire semblable durant l'épisode psychotique aigu et dans la chirurgie de la cataracte pourrait causer l'augmentation de l'épaisseur de la rétine et masquer la réduction de l'épaisseur de RFNL péripapillaire chez les patients avec un épisode de maladie récente.

Ces résultats parfois contradictoires nous permettent de souligner les limites des études en OCT dans la schizophrénie. Premièrement, il existe des écarts dans les résultats en raison de la faible taille des échantillons et des différences dans les mesures d'OCT. Deuxièmement, l'amincissement du RFNL ne semble pas constituer un biomarqueur satisfaisant dans la schizophrénie, car il varie avec la durée de la maladie ou la récurrence des épisodes psychotiques mais également la présence de comorbidités médicales comme le diabète ou l'hypertension présents chez ces patients (Silverstein, Paterno, et al., 2017). Troisièmement, les anomalies dopaminergiques (comme dans la maladie de Parkinson mais à l'autre extrémité de l'axe de la schizophrénie), glutamatergiques et par extension de la médication antipsychotique restent à clarifier, surtout s'ils peuvent jouer un rôle causal dans l'altération structurale de la rétine ou du nerf optique (Lee et al., 2013). Enfin, aucune étude en OCT n'a encore été menée pour comparer des groupes de patients atteints de schizophrénie avec ou sans HV, contrairement aux apports de la littérature plus nombreux chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson avec HV. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour bien comprendre l'étendue des anomalies structurales de la rétine dans la schizophrénie et pour explorer les relations avec les déficiences visuelles et cognitives (Silverstein & Rosen, 2015) ou les HV.

Depuis les années 90, des études en ERG flash ont été menées pour explorer les anomalies fonctionnelles de la rétine. Dans une première étude, un dysfonctionnement des photorécepteurs mis en évidence par la réduction de l'amplitude de l'onde b des cônes est observée chez les patients atteints de schizophrénie ayant des antécédents de fixation du soleil (Gerbaldo et al., 1992). Warner, Laugharne, Peet, Brown, et Rogers (1999), ont observé une

réduction de l'amplitude des ondes a et b des bâtonnets en condition scotopique et de l'amplitude de l'onde a des cônes en condition photopique indépendamment de la dose d'antipsychotique. Balogh, Benedek, et Kéri (2008) ont observé une réduction de l'amplitude de l'onde a des cônes chez des patients en stade aigu de la maladie. La réduction de l'amplitude de l'onde n'était pas due à la dose d'antipsychotique et était négativement corrélée aux symptômes positifs. Après un suivi de huit semaines, l'amplitude de l'onde a s'est normalisée parallèlement à la réduction des symptômes positifs, et la différence n'était plus significative entre les groupes. Cette étude lie ainsi les dysfonctionnements de la rétine aux symptômes psychotiques et/ou au stade de la maladie. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Marmor et al. (1988) qui n'ont trouvé aucune anomalie de la réponse des photorécepteurs et des cellules amacrines dans une population de douze patients sans traitement dopaminergique pendant deux semaines. Plus récemment, une série d'études en ERG a permis de mettre en évidence des dysfonctionnements de la rétine dans la schizophrénie et le spectre de la psychose (Hébert et al., 2010; Hébert et al., 2015). Les auteurs ont montré la présence d'amplitudes réduites de l'onde b des bâtonnets ainsi qu'une tendance pour la réduction de l'amplitude de l'onde a des cônes chez de jeunes patients à haut risque génétique de développer des troubles psychiatriques (apparentés du premier degré souffrant de schizophrénie ou de troubles bipolaires). Ces anomalies sont observées indépendamment du diagnostic du parent, et les auteurs concluent qu'elles pourraient être des candidates à un biomarqueur précoce. Enfin, dans un échantillon de 105 patients souffrant de schizophrénie, Hebert et al. (2015) ont objectivé une réduction de l'amplitude de l'onde a des cônes, de l'onde b des cônes et des bâtonnets (réponse mixte), de l'onde b des bâtonnets et une tendance pour l'amplitude de l'onde a des cônes et des bâtonnets (réponse mixte). Le temps implicite de l'onde b des cônes était également plus important dans le groupe de patients. Ces résultats n'ont pas été corrélés à la durée de la maladie, aux doses d'antipsychotiques ou le tabagisme.

Ces anomalies confirment ainsi les résultats antérieurs montrant des amplitudes réduites de l'onde b des bâtonnets et de l'onde a des cônes chez les jeunes patients à risque car elles sont encore présentes des années après l'apparition de la maladie. Enfin, Demmin, Davis, Roché, et Silverstein (2018) ont répliqué l'ensemble des résultats précédents en montrant des anomalies de la réponse des photorécepteurs et des cellules bipolaires mesurées en condition photopique et scotopique chez des personnes souffrant de schizophrénie. Ils ont également pu mettre en évidence pour la première fois une anomalie de la réponse des cellules ganglionnaires par la mesure de la réponse photopique négative en ERG flash.

En résumé, des perturbations du traitement de l'information visuelle et des anomalies morphologiques et fonctionnelles de la rétine sont présentes dans la schizophrénie tout comme dans d'autres troubles caractérisés par la présence d'HV. L'épaisseur du RNFL, l'épaisseur maculaire et le volume maculaire, ainsi que la réponse réduite des photorécepteurs, semblent être des résultats constants, en dépit de certaines différences dans les mesures en raison de diverses questions méthodologiques. Contrairement aux patients souffrant de maladies neurodégénératives ou de patients atteints de la maladie de Parkinson où des anomalies fonctionnelles ont été observées sans altération morphologique (Krasodomska et al., 2010; Nowacka et al., 2015), aucune étude n'a encore investigué les liens entre les mesures en OCT et en ERG dans la schizophrénie. Ces mesures pourraient être intéressantes pour la recherche de biomarqueurs précoces, en particulier du côté des mesures électrophysiologiques qui semblent avoir une plus grande reproductibilité et fiabilité que les mesures morphologiques. Bien que l'implication des anomalies rétinienne dans les HV commence à émerger dans la maladie de Parkinson dans des études en OCT (Kopal et al., 2015; Lee, Kim, et al., 2014b), à notre connaissance aucune recherche n'a encore exploré ces relations dans la schizophrénie et par l'emploi de mesures électrophysiologiques. Dans la

partie suivante, nous présentons une étude s'intéressant aux anomalies fonctionnelles de la rétine chez des sujets souffrant de schizophrénie présentant ou non des HV.

4. Anomalies fonctionnelles de la rétine chez des patients souffrant de schizophrénie avec hallucinations visuelles

Cette partie de la thèse a été soumise à publication dans la revue *Schizophrenia Research* (under review) et disponible en annexe :

Bernardin, F., Schwitzer, T., Angioi-Duprez, K.⁴, Giersch A., Jansen, C., Schwan, R., Laprevote, V. (2019). Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophrenia research* (under review)

4.1. Introduction

Comme cela a été évoqué dans la partie précédente, de nombreux troubles du traitement de l'information visuelle sont présents dans la schizophrénie. Ces troubles concernent aussi bien des anomalies au niveau des étapes précoces du traitement visuel touchant par exemple l'acuité visuelle (Viertiö et al., 2007), la sensibilité au contraste (Skottun & Skoyles, 2007), la perception du mouvement (Kandil et al., 2013) et la perception des formes (Silverstein & Keane, 2011a). Ainsi, la rétine est devenue un sujet d'étude d'intérêt ces dernières années et nombreuses sont les recherches qui ont montré que les patients souffrant de schizophrénie présentaient des anomalies structurales et fonctionnelles de la rétine (Adams & Nasrallah, 2017; Silverstein & Rosen, 2015). Ces altérations pourraient refléter des anomalies au niveau cérébral et participer aux troubles du traitement de l'information visuelle allant dans le sens d'inputs perceptifs dégradés pouvant perturber la manière dont les patients interprètent et s'adaptent à leur environnement (Silverstein, 2016).

L'ERG flash s'est imposé comme une mesure électrophysiologique fiable pour étudier les dysfonctionnements de la rétine dans la recherche en psychiatrie (Lavoie et al., 2014; Schwitzer et al., 2015). Pour rappel, dans la schizophrénie, les premiers résultats ont principalement montré des dysfonctionnements des photorécepteurs avec une réduction de l'amplitude de l'onde b des cônes (Gerbardo et al., 1992), de l'amplitude des ondes a et b des bâtonnets en condition scotopique et de l'amplitude de l'onde a des cônes en condition photopique (Balogh et al., 2008; Warner et al., 1999). Plus récemment, dans une étude conduite sur 105 sujets, Hébert et al. (2015) ont montré des dysfonctionnements des photorécepteurs avec une réduction de l'amplitude des ondes a et b en condition photopique, du temps implicite de l'onde b, de l'amplitude de l'onde b en condition scotopique et de l'amplitude de la réponse mixte des cônes et bâtonnets dans la schizophrénie.

Les cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) sont particulièrement intéressantes à étudier car elles constituent la dernière étape du traitement de la rétine et sont le seul stade rétinien à fournir des réponses sous forme de potentiels d'action qui vont par la suite se propager le long des centres visuels supérieurs jusqu'au du cerveau (Famiglietti & Kolb, 1976). En outre, les CGR partagent des caractéristiques similaires avec les neurones cérébraux, tels que la structure anatomique, leur rôle fonctionnel et leurs neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, glutamate et gamma-aminobutyrique) (Schwitzer, Schwan, Bubl, et al., 2017). De fait, la réponse fonctionnelle des CGR a été étudiée dans divers troubles psychiatriques comme l'épisode dépressif majeur (Bubl, Kern, Ebert, Bach, & Van Elst, 2010), les troubles du spectre autistique (Tebartz van Elst, Bach, Blessing, Riedel, & Bubl, 2015), le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (Bubl et al., 2015) et le trouble de l'usage de cannabis (Schwitzer, Schwan, Albuissou, et al., 2017; Schwitzer et al., 2018). En revanche de manière surprenante, le fonctionnement des CGR a été peu exploré dans la schizophrénie et, à notre connaissance, une seule étude récente a montré que les réponses des CGR sont

perturbées dans la schizophrénie (Demmin et al., 2018) . Cette étude s'intéressait à la réponse photopique négative (PhNR) qui est une onde qui survient après l'onde b, générée par les photorécepteurs en condition photopique et qui peut être considérée comme une mesure fonctionnelle des CGR (Demmin et al., 2018). Ce premier résultat mérite d'être complété par des mesures en PERG, qui sont les mesures de référence de la fonction des CGR selon les standards de l'ISCEV (Bach et al., 2013). Le PERG fournit les mesures de deux ondes. L'onde P50 émerge au niveau des CGR avec une contribution des cellules bipolaires et informe sur la distribution spatiale et la densité des corps cellulaires des CGR (Holder, 1987; Holder, 2001; Niepel et al., 1988). L'onde N95 représente quant à elle directement l'activité des CGR (Froehlich & Kaufman, 1993; Holder, 1987; Holder, 2001; Hull & Thompson, 1989). Le PERG est un examen de référence pour l'investigation clinique et la recherche et la mesure de l'onde N95 fournit le meilleur marqueur de la fonction des CGR (Bach et al., 2013; Holder, 2001). La mesure de ces paramètres nécessite la moyenne d'un nombre important de réponses, assurant ainsi une reproductibilité fiable des résultats (Holder et al., 2010). Nous considérons donc que les résultats concernant les dysfonctionnements des CGR doivent être confirmés par l'emploi d'un protocole de stimulation tel que le PERG.

Des anomalies fonctionnelles et anatomiques de la rétine ont également été rapportées dans des troubles neurologiques caractérisés par des symptômes psychotiques comme les HV telles que la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy (Bernardin et al., 2017). Dans ces deux troubles, des dysfonctionnements des photorécepteurs (Burguera et al., 1990; Gottlob et al., 1987; Ikeda et al., 1994; Nowacka et al., 2015), une réduction de l'activité électrique de la macula (Moschos et al., 2011) et un dysfonctionnement de l'interaction entre les cellules amacrines, les CGR et les cellules bipolaires ont été mis en évidence (Nowacka et al., 2015). Des anomalies structurales ont été associées à la présence d'HV chez des patients atteints d'une maladie à corps de Lewy (Maurage et al., 2003) et dans la maladie de Parkinson, les HV

ont pu être reliées à une réduction de l'épaisseur du RNFL et la présence d'altérations au niveau de la microstructure du nerf optique, du rayonnement optique et du noyau géniculé latéral (Lee, Kim, et al., 2014a; Lee et al., 2016). Enfin, le dysfonctionnement des photorécepteurs pourrait fournir une explication possible des HV simples présentes dans la démence à corps de Lewy dans la mesure où il participerait à la dégradation du signal au niveau des entrées sensorielles et du traitement visuel bottom-up (Devos et al., 2005).

Les HV sont également un symptôme courant de la schizophrénie et des études récentes ont montré que la prévalence des HV tout au long de la maladie variait de 27 à 37% selon les études (Van Ommen et al., 2016; Waters, Collerton, Ffytche, Jardri, Pins, Dudley, Blom, Mosimann, Eperjesi, & Ford, 2014). Malgré la similarité des anomalies structurales et fonctionnelles de la rétine présentes dans la schizophrénie et les troubles neurologiques caractérisés par des HV, à ce jour le lien entre anomalies fonctionnelles de la rétine et HV n'a pas encore été étudié dans la schizophrénie. Si des altérations structurales du RNFL peuvent être associées aux HV complexes (Lee, Kim, et al., 2014b), il est de fait important d'étudier l'activité fonctionnelle des cellules qui composent cette couche, à savoir les CGR (Remington, 2011). On peut également supposer que les mesures anatomiques ne sont pas le moyen le plus approprié pour étudier un phénomène intermittent et multi-déterminé tel que les HV d'autant que le diabète ou l'hypertension peuvent y contribuer (Silverstein, Paterno, et al., 2017). Par conséquent, les méthodes électrophysiologiques, dont l'ERG, pourraient offrir une opportunité d'évaluer de manière fine un symptôme fluctuant tel que les HV (daSilva Morgan, Elder, Collerton, & Taylor, 2018).

L'objectif principal de cette étude est donc d'explorer la réponse fonctionnelle rétinienne des photorécepteurs et des CGR chez des sujets souffrant de schizophrénie comparativement à des sujets contrôles. Compte tenu que des anomalies structurales et fonctionnelles des photorécepteurs et des CGR sont retrouvées dans la schizophrénie (Demmin et al., 2018;

Yilmaz et al., 2016) et de l'implication potentielle des anomalies structurales rétiniennes dans les HV (Devos et al., 2005; Lee et al., 2014), un second objectif est d'explorer la présence de dysfonctionnements de la rétine chez les patients souffrant de schizophrénie avec HV.

4.2. Matériel et Méthode

4.2.1. Population

Le recrutement des sujets volontaires s'est effectué dans le cadre d'un projet de recherche plus large, le projet Causa Map (CAnnabis USe And MAgnocellular Processing), qui étudie les effets de la consommation régulière de cannabis sur le système visuel (Schwitzer, Schwan, Albuissou, et al., 2017). Nous avons recruté 29 patients atteints de schizophrénie et 29 témoins appariés (tableau 2). Avant de participer à l'étude, les volontaires ont fourni leurs antécédents médicaux, le détail de leur consommation de toxiques actuelle et passée s'il y en avait, ont suivi une évaluation psychiatrique complète et signé les formulaires de consentement détaillant les aspects de la recherche. Tous les participants ont reçu un chèque-cadeau d'une valeur de 100€ pour leur participation. Le protocole de l'étude répondait aux exigences de la Déclaration d'Helsinki (Organisation Mondiale de la Santé, 2013) et avait été approuvé par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy (2013-A00097-38 CPP 13.02.02). L'étude est enregistrée sur clinicaltrials.gov (identifiant : NCT02864680).

Les sujets contrôles (groupe C) ont été recrutés via une campagne de presse. Les critères d'inclusion pour les sujets contrôles étaient l'absence d'antécédents de consommation de toxiques, des résultats négatifs pour les métabolites du tétrahydrocannabinol et d'autres drogues illicites lors d'un test de toxicologie urinaire, aucun antécédent de diagnostic selon l'Axe I du DSM IV-TR, l'absence d'antécédents de maladie neurologique, d'antécédents familiaux de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Ils ne devaient pas prendre de traitement,

sauf pour les contraceptifs oraux chez les femmes. Les antécédents de maladie ophtalmologique étaient également contrôlés, à l'exception des erreurs de réfraction corrigées. Les patients atteints de schizophrénie (groupe Sz) ont été recrutés au Centre Psychothérapique de Nancy. Ils remplissaient les critères du DSM IV-TR pour le diagnostic de schizophrénie. Ils étaient cliniquement stables sous traitement antipsychotique, ne présentaient aucun antécédent de maladie neurologique, aucun résultat positif pour les drogues illicites lors d'un test de toxicologie de l'urine et aucun traitement de substitution aux opiacés. À noter que les troubles de l'usage de cannabis étaient tolérés pour faciliter le recrutement des patients. Tous les participants avaient des résultats normaux à l'évaluation ophtalmique, qui comprenait l'acuité visuelle et un examen fondoscopique. L'acuité visuelle mesurée avec l'échelle de Monoyer était d'au moins 10/10 dans chaque œil pour tous les participants. Si les participants ont signalé une dépendance à l'alcool en fonction de leur score au test d'identification des troubles de l'usage d'alcool (Alcohol Use Disorders Identification Test : AUDIT), ils ont été exclus de l'étude.

4.2.2. Evaluation clinique et neuropsychologique

4.2.2.1. Evaluation clinique

Les sujets témoins ont fait l'objet d'une évaluation psychiatrique globale utilisant la Mini-International Neuropsychiatric Interview (Hergueta, Baker, & Dunbar, 1998) pour exclure la présence d'un épisode psychiatrique actuel.

La Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987) a été administrée aux patients souffrant de schizophrénie afin d'évaluer les symptômes psychotiques actuels (tableau 2). Les épisodes d'HV et d'HA actuels (au cours du dernier mois) et au cours de la vie ont été spécifiquement évalués à l'aide de la PSAS, qui fournit un score de répercussion basé sur la fréquence, la durée, les aspects négatifs, la conviction,

l'impact, le sentiment de contrôle et l'intensité sonore (pour les HA) des épisodes (de Chazeron et al., 2015) (tableau 2). La dépression a été évaluée à l'aide de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979).

En outre, le test de dépistage de l'abus de cannabis (Cannabis Abuse Screening Test : CAST), le test de Fagerström et l'AUDIT ont été réalisés pour évaluer la consommation, l'abus ou la dépendance à l'égard du cannabis, du tabac et de l'alcool, respectivement dans les deux groupes de sujets.

4.2.2.1. Evaluation neuropsychologique

Les patients souffrant de schizophrénie ont également bénéficié d'une évaluation neuropsychologique complète. Pour chaque domaine cognitif, la version française des tests neuropsychologiques suivants a été administrée : National Adult Reading Test (NART) visant à évaluer l'intelligence prémorbide (Nelson & Willison, 1991) ; la California Verbal Learning Test (CVLT) pour évaluer la mémoire épisodique verbale (Delis, Freeland, Kramer, & Kaplan, 1988) ; la tâche de fluence verbale (Roussel & Godefroy, 2008) ; les subtests de mémoire de travail, Go/Nogo et d'attention divisée de la batterie Test for Attentional Performance pour évaluer l'attention et les fonctions exécutives (Zimmermann & Fimm, 1995) ; le subtest des Codes de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour évaluer la vitesse de traitement (Wechsler, 1997) et la batterie Visual and Object Space Perception (VOSP) (James & Warrington, 1991).

Le batterie VOSP est composé de deux indices : l'indice VOSP-Object et l'indice VOSP-Space permettant d'évaluer les processus perceptifs de la voie ventrale et de la voie dorsale indépendamment des troubles cognitifs potentiellement associés (Rapport, Millis, & Bonello, 1998). Au sein de l'indice VOSP-Object, le subtest de screening évalue les capacités de discrimination entre stimulus et fond (reconnaitre la présence d'un X plus ou moins dégradé),

le subtest des lettres inachevées consiste à reconnaître une lettre majuscule partiellement dégradée dans sa présentation visuelle, le subtest de reconnaissance de silhouettes consiste à reconnaître des silhouettes d'animaux et d'objets présentées sous une forme atypique (exemple : silhouette de chameau présentée de face), le subtest de décision de silhouettes consiste à reconnaître la silhouette d'un objet réel parmi trois silhouettes distractrices d'objets non réels, le subtest des silhouettes progressives consiste pour le patient à signaler lorsqu'il reconnaît la silhouette d'un objet dont l'orientation change progressivement pour aller d'une forme atypique à une forme typique (exemple : pistolet vu de face vers pistolet vu de profil). Au sein de l'indice VOSP-Space, le subtest de comptage de points est composé de dix planches sur lesquelles le patient doit dénombrer le nombre de points noirs présents, le subtest de discrimination de positions consiste à déterminer parmi deux carrés comprenant un point noir lequel des deux a le point au centre, le subtest de localisation de chiffres se présente sous la forme de deux carrés, un comprenant un point noir et l'autre une série de chiffres, il s'agit de déterminer à quel chiffre du second carré correspond la position du point noir sur le premier carré et le subtest d'analyse de cubes consiste à dénombrer le nombre de cubes présents sur une figure en trois dimensions composée de cubes. Des exemples d'items de la VOSP sont illustrés sur la figure 8.

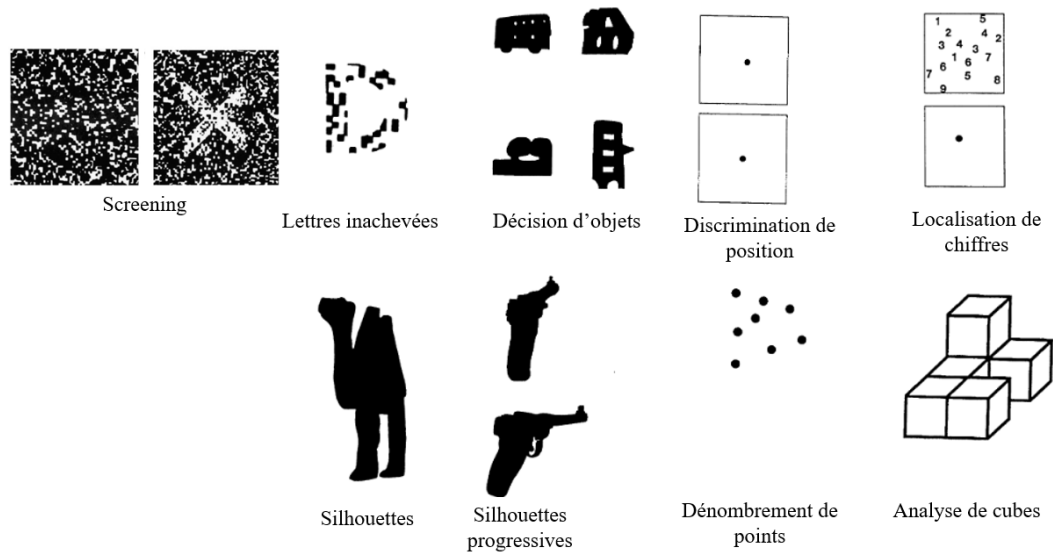


Figure 8 : exemples d'items des subtests de la VOSP.

Les images sont issues de Rizzi, Piras, et Marangolo (2010) pour le subtest de screening et de Barnes et al. (2003) pour le reste des subtests. Modification des figures pour la traduction française effectuée par nos soins

4.2.3. Mesures électrophysiologiques : l'ERG flash et le pattern ERG

Le système MonPackOne (Metrovision) a été utilisé pour la stimulation, l'enregistrement et l'analyse de l'ERG flash et du PERG. Les signaux électriques ont été enregistrés simultanément sur les deux yeux (moyenne des deux yeux pour l'analyse) sur des pupilles non dilatées par le biais d'électrodes de Dawson-Trick-Litzkow (Metrovision) placées au niveau du sac conjonctival. Des électrodes de masse et de référence étaient fixées au front et aux canthi externes du participant.

Le fonctionnement des CGR a été exploré par les mesures de PERG conformément aux standard de l'ISCEV pour le PERG (Bach et al., 2013). Les stimulations du PERG consistent en un damier réversible en noir et blanc d'une taille de $0,8^\circ$ avec un niveau de contraste de 93,3% sur une zone blanche à 100 candela/m^2 de luminance constante et au rythme de 4 inversions par seconde. Le participant se trouvait à un mètre de l'écran. Dans le cas de participants atteints de troubles réfractifs, ils devaient garder leur correction optique prescrite.

Au moins 220 réponses ont été enregistrées pour chaque participant à éclairage ambiant constant afin d'obtenir le meilleur rapport signal/bruit. Les données du PERG ont été analysées avec le Moniteur ophtalmique (Metrovision). Nous avons mesuré les deux composantes principales typiques du PERG : l'onde positive P50, et l'onde négative N95. Deux paramètres principaux sont dérivés de la P50 et de la N95 : l'amplitude mesurée en microvolts et le temps implicite mesuré en millisecondes. L'amplitude P50 est mesurée du sommet de l'onde N35 (qui est une onde inconstante) ou par défaut depuis de la ligne de base, au point le plus haut de l'onde P50. L'amplitude de la N95 est mesurée du pic de l'onde P50 jusqu'au point le plus bas de l'onde N95. Le temps implicite désigne le temps nécessaire pour atteindre les amplitudes maximales des ondes P50 et N95.

Les réponses des photorécepteurs ont été explorées à l'aide de mesures de flash ERG compilées conformément aux standards de l'ISCEV pour l'ERG flash (McCulloch et al., 2015). Les données de flash ERG ont été analysées avec le Moniteur Ophtalmique (Metrovision). La stimulation a été réalisée dans des conditions scotopiques et photopiques. En condition scotopique, deux gouttes de Tropicamid 0.5% sont instillées dans chaque œil pour dilater les pupilles et une adaptation à l'obscurité de 20 minutes est effectuée avant la stimulation. La série dark-adapted 0,01 ERG (réponse des bâtonnets) consiste en une stimulation par flashes blancs de faible intensité de $0,01 \text{ cd.s/m}^2$, avec un intervalle minimum de 2 secondes entre les flashes. La série dark-adapted 3.0 ERG (réponse cône-bâtonnets combinée) consiste en une stimulation par des flashes blancs de $3,0 \text{ cd.s/m}^2$, avec un intervalle minimum de 10 secondes entre les flashes. Au moins 8 réponses ont été enregistrées pour chaque participant pour les deux mesures.

En condition photopique, une adaptation à la lumière de 10 minutes a été réalisée avant la stimulation. La série light-adapted 3.0 ERG (réponse des cônes) consiste en une stimulation par flashes blancs de $3,0 \text{ cd.s/m}^2$ menée avec une luminance de fond de 30 cd.s/m^2 . La série

Flicker ERG 3,0 (réponse des cônes) consiste en une stimulation par des flashes blancs de 3,0 cd.s/m² présentés avec une cadence de 30 stimuli par seconde (30 Hz). Au moins 16 réponses ont été enregistrées pour chaque participant pour les deux mesures.

La réponse rétinienne typique au flash ERG est caractérisée par deux ondes : l'onde a négative qui correspond à l'hyperpolarisation des photorécepteurs et l'onde b positive qui correspond à la dépolarisation des cellules bipolaires liées aux photorécepteurs. Ainsi, le flash ERG permet d'appréhender la réponse fonctionnelle des cellules au niveau réceptoral et post-réceptoral. La série dark-adapted 0,01 ERG fournit la réponse sélective du système des bâtonnets tandis que la série dark-adapted 3,0 ERG implique également la réponse du système des cônes, bien que la réponse des bâtonnets reste dominante (Holder, Celesia, Miyake, Tobimatsu, & Weleber, 2010). En condition photopique, la série light-adapted 3.0 ERG fournit une réponse sélective des cônes alors que le système des bâtonnets est saturé. Pour chaque onde, deux paramètres sont étudiés : l'amplitude et le temps implicite. Par convention, l'amplitude de l'onde a est mesurée de la ligne de base au pic le plus bas de l'onde a, et l'onde b de l'amplitude maximale de l'onde a au pic de l'onde b. Le temps implicite correspond au temps nécessaire pour atteindre l'amplitude maximale des ondes a et b à partir du déclenchement du flash.

4.2.4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statistica 10 (StatSoft Inc.). Les données ont été examinées pour écarter les valeurs aberrantes. Celles-ci ont été éliminées en fonction de la présence de deux critères conjoints : un critère statistique (inférieur ou supérieur à 2 écarts-types de la moyenne) et un critère électrophysiologique (qualité du signal).

Pour les résultats aux mesures fonctionnelles de la rétine, la normalité de la distribution des scores a été testée par le test de Shapiro-Wilk. Les différences entre les groupes ont été analysées à l'aide d'un test t pour échantillons indépendants et d'une analyse multivariée (MANOVA) suivie du test de Tukey pour les analyses post-hoc. Pour les scores avec une distribution non normale, le test U de Mann-Whitney et l'ANOVA de Kruskal-Wallis ont été utilisés. Les analyses qualitatives ont été réalisées avec le test des corrélations de rangs de Spearman.

Pour les résultats aux tests neuropsychologiques, la normalité de la distribution des scores a été testée par le test de Shapiro-Wilk. Le test t pour échantillons indépendants a été conduit sur les mesures suivantes : score à la fNART, score total à la CVLT, score à la fluence littérale de lettre P, score à la fluence catégorielle, note standard au subtest des Codes, score à l'indice VOSP-Object, score aux subtests décision d'objet et silhouettes progressives de la VOSP. Le test U de Mann-Whitney a été conduit pour les mesures suivantes : score de reconnaissance à la CVLT, scores au DMS48 set 1 et set 2, nombre d'omissions aux subtests de mémoire de travail, d'attention divisée et d'attention soutenue de la TAP, nombre d'erreurs au subtest du Go/Nogo de la TAP, score à l'indice VOSP-Space, score aux subtests de screening, de lettres incomplètes, de comptage de points, de discrimination de positions, de localisation de chiffres et d'analyse de cubes de la VOSP. Les analyses qualitatives ont été réalisées avec le test des corrélations de rangs de Spearman. Afin d'étudier l'influence des performances aux tests attentionnels sur les performances visuo-perceptives à la VOSP au sein du groupe de patients présentant des HV, nous avons testé un modèle de régression linéaire. Enfin, afin de tester l'association entre une variable catégorielle, présence ou non d'HV, et les performances visuo-perceptives à la VOSP au sein du groupe HV, nous avons testé un modèle de régression logistique.

4.3. Résultats

4.3.1. Comparaisons entre le groupe de patients souffrant de schizophrénie et le groupe contrôle

4.3.1.1. Caractéristiques démographiques et cliniques

Les caractéristiques démographiques et cliniques des participants sont décrites dans le tableau 2. Le test U de Mann-Whitney a été réalisé pour comparer les différences d'âge, de nombres d'années d'études, le score à la CAST et le score à l'AUDIT entre les groupes. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes pour l'âge médian entre le groupe C et le groupe Sz ($U = 384.5, p = n.s.$). Le nombre d'années d'étude est significativement inférieur dans le groupe Sz ($U = 95.5 ; p < .001$). Parmi les 29 patients du groupe Sz, 3 étaient consommateurs de cannabis et 16 d'alcool. Aucune différence significative n'est retrouvée entre les 2 groupes pour le score à la CAST ($U = 364.0, p = n.s.$). Le score à l'AUDIT était significativement inférieur dans le groupe Sz ($U = 284.5 ; p < .05$).

Tableau 2 : caractéristiques démographiques et cliniques des sujets du groupe C et du groupe Sz

	Groupe Sz (N=29)	Groupe C (N=29)	<i>p</i>
Sexe : homme/femme (%)	79/21	83/17	-
Age (années)	24 [25:31]	24 [23:27]	n.s
Nombre d'années d'étude	12 [12:13]	15 [14:16]	<i>p</i> <.001
AUDIT	1 [1:3]	3 [2:4]	<i>p</i> <.05
CAST (N=3)	0 [0:1]	0	n.s
PANSS - Global	64 [57:68]	NA	-
PANSS - Positive	13 [12:16]	NA	-
PANSS - Négative	16 [15:19]	NA	-
PANSS - General	31 [28:34]	NA	-
Equivalent chlorpromazine	416 [369:566]	NA	-
Equivalent diazepam (N=3)	0 [-2:7]	NA	-

Les données sont présentées en termes de médiane [intervalle de confiance à 95%].

NA : Non-Applicable

C : Contrôle ; Sz : Schizophrénie ; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale ; AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test ; CAST : Cannabis Abuse Screening Test

4.3.1.2. Le PERG

La MANOVA effectuée sur les mesures d'amplitude et de temps implicite des ondes P50 et N95 entre les groupes Sz et C met en évidence un effet significatif ($F_{4, 54} = 6.9, p < .0005, \lambda$ (Wilks) = 0.6, $\text{partial } \eta^2 = 0.3$).

Concernant l'onde P50, les tests univariés ne mettent pas en évidence d'effet significatif du groupe pour l'amplitude ($F_{1, 54} = 0.4, p = \text{n.s}$) et montrent une augmentation significative du temps implicite dans le groupe Sz par rapport au groupe C ($F_{1, 54} = 4.3, p < .05$) (tableau 3, figure 9).

Concernant l'onde N95, les tests univariés ne mettent pas en évidence d'effet significatif pour l'amplitude ($F_{1, 54} = 0.2, p = \text{n.s}$) et montrent une augmentation significative du temps implicite dans le groupe Sz par rapport au groupe C ($F_{1, 54} = 18.0, p < .0001$) (tableau 3, figure 10).

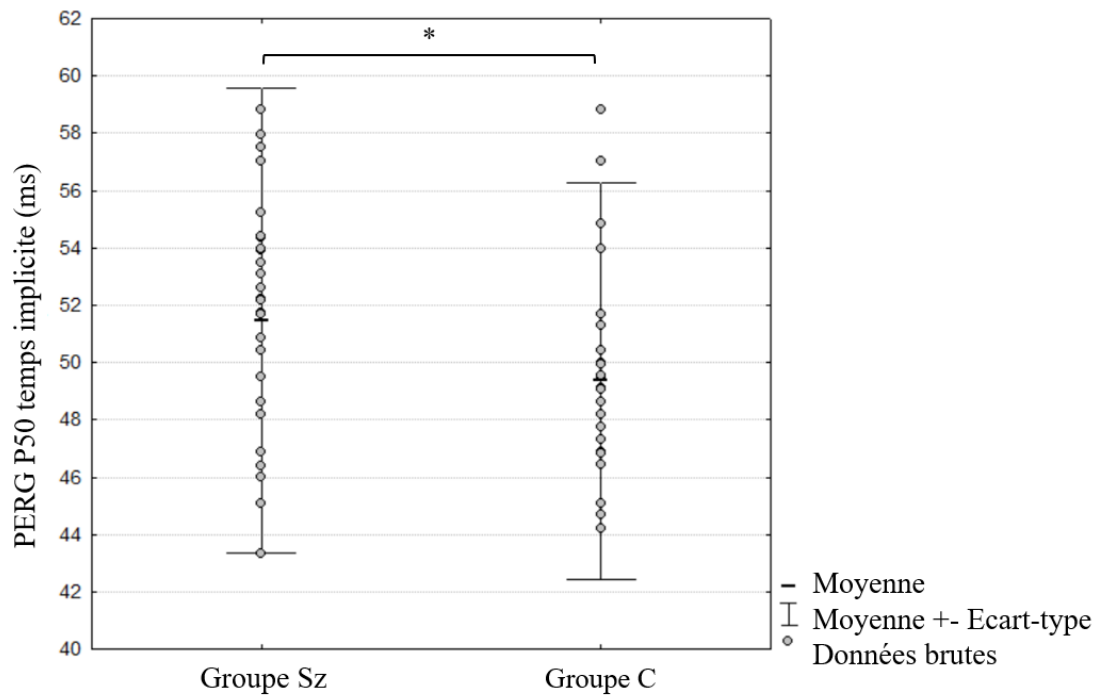


Figure 9 : temps implicite de l'onde P50 du PERG (ms) pour le groupe Sz et le groupe C
 * indique une différence significative ($p < .05$)
 Sz : Schizophrénie ; C : Contrôle

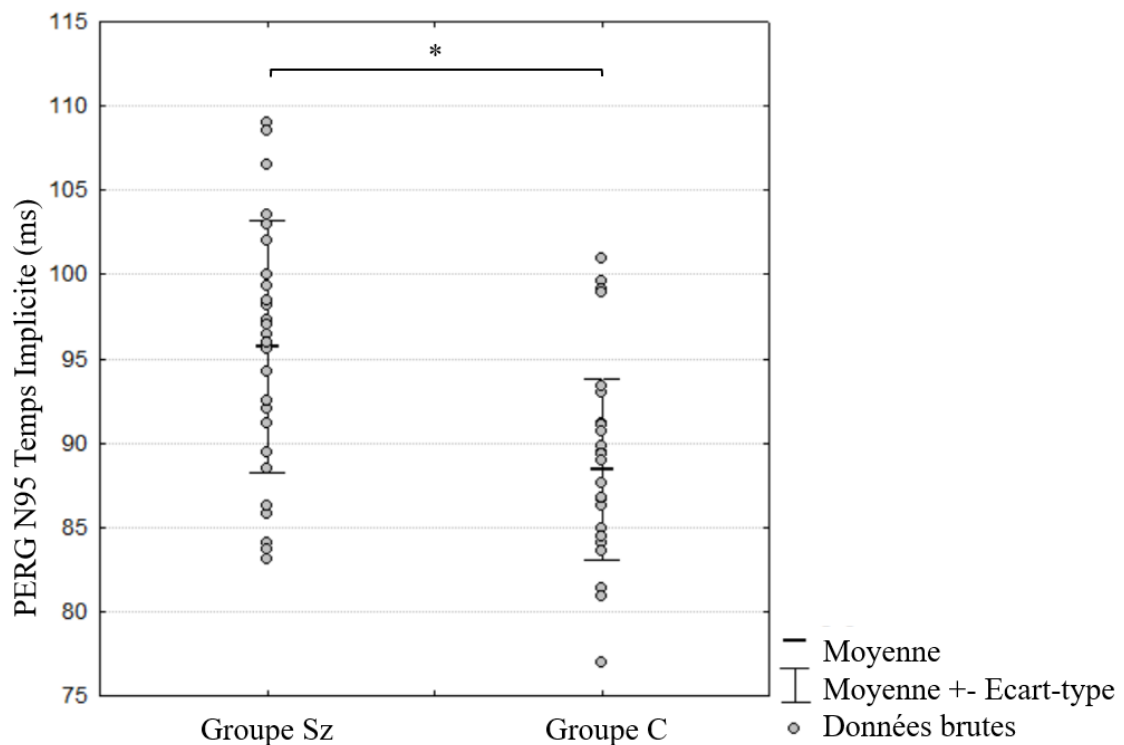


Figure 10 : temps implicite de l'onde N95 du PERG (ms) pour le groupe Sz et le groupe C
 * indique une différence significative ($p < .001$)
 Sz : Schizophrénie ; C : Contrôle

4.3.1.3. La série dark-adapted 0.01 ERG

La MANOVA effectuée sur les mesures d'amplitude et de temps implicite de l'onde b entre les groupes Sz et C met en évidence un effet significatif ($F_{2, 49} = 4.1, p < .05, \lambda$ (Wilks) = 0.8, partial $\eta^2 = 0.1$).

Les tests univariés ne mettent pas en évidence d'effet significatif pour le temps implicite ($F_{1, 49} = 0.8, p = \text{n.s}$) et montrent un effet significatif allant dans le sens d'une diminution de l'amplitude de l'onde b dans le groupe Sz comparativement au groupe C ($F_{1, 49} = 5.5, p < .05$) (tableau 3, figure 11).

Les corrélations de rangs de Spearman effectuées au sein du groupe de patients n'ont pas montré de corrélation significative entre le temps implicite de l'onde b et les caractéristiques démographiques ou cliniques. Une corrélation négative significative a été trouvée entre le score de la PANSS-Général et l'amplitude de l'onde b ($r = -0.40, p < .05$) indiquant que plus le score à l'échelle de psychopathologie générale de la PANSS est élevé plus l'amplitude de l'onde est diminuée.

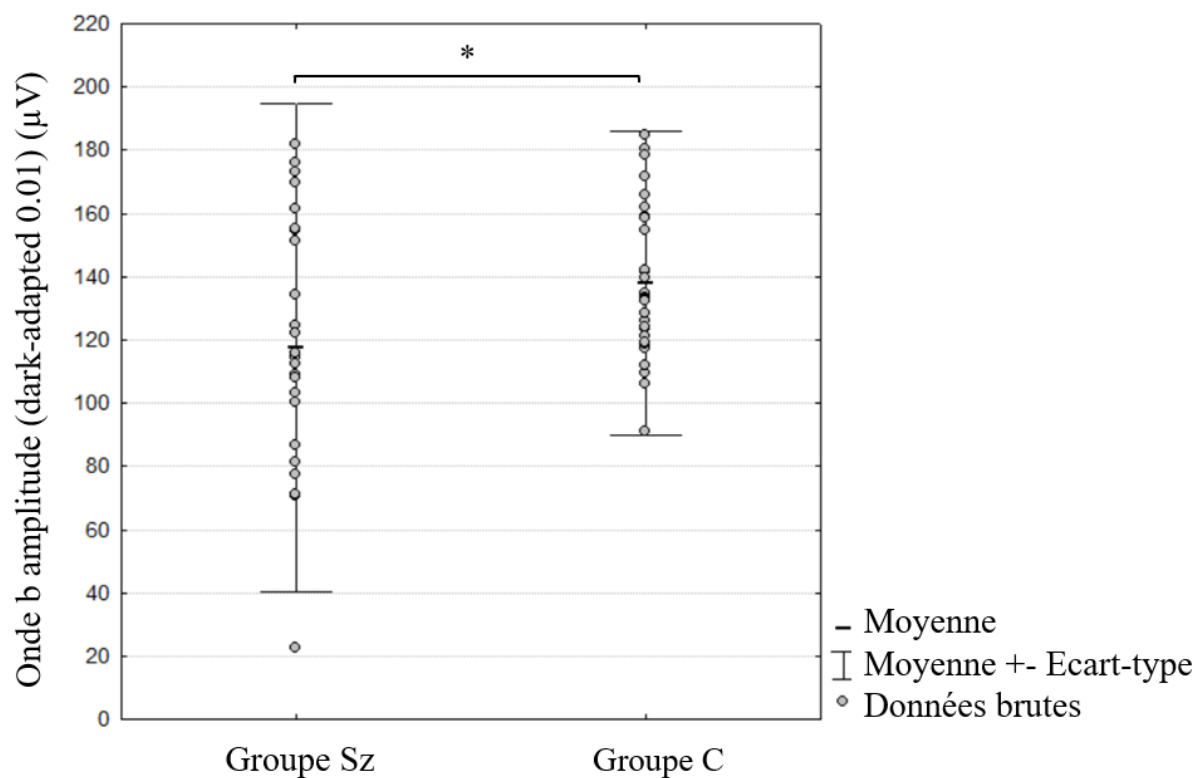


Figure 11 : amplitude de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 ERG de l'ERG flash (μV) pour le groupe Sz et le groupe C

* indique une différence significative ($p < .05$)

Sz : Schizophrénie ; C : Contrôle

4.3.1.4. La série dark-adapted 3.0 ERG

La MANOVA effectuée sur les mesures d'amplitude et de temps implicite des onde a et b entre les groupes Sz et C met en évidence un effet significatif ($F_{4, 45} = 8.4, p < .0001, \lambda$ (Wilks) = 0.6, partial $\eta^2 = 0.4$).

Concernant l'onde a, les tests univariés mettent en évidence une tendance pour une réduction du temps implicite de l'onde a dans le groupe Sz ($F_{4, 45} = 3.4, p < .06$) et une réduction significative de l'amplitude dans le groupe Sz par rapport au groupe C ($F_{4, 45} = 22.2, p < .0001$) (tableau 3, figure 12).

Concernant l'onde b, les tests univariés ne mettent pas en évidence d'effet significatif pour le temps implicite de l'onde b ($F_{4, 45} = 1.9, p = \text{n.s.}$) et montrent une réduction significative de

l'amplitude dans le groupe Sz par rapport au groupe C ($F_{4,45} = 7.7, p < .01$) (tableau 3, figure 13).

La matrice de corrélation de Spearman réalisée dans le groupe Sz a montré une corrélation significative entre le score PANSS-Négative et le temps implicite de l'onde a ($r = 0.45, p < .05$) indiquant que plus le score à l'échelle négative de la PANSS est élevé, plus le temps implicite de l'onde est important.

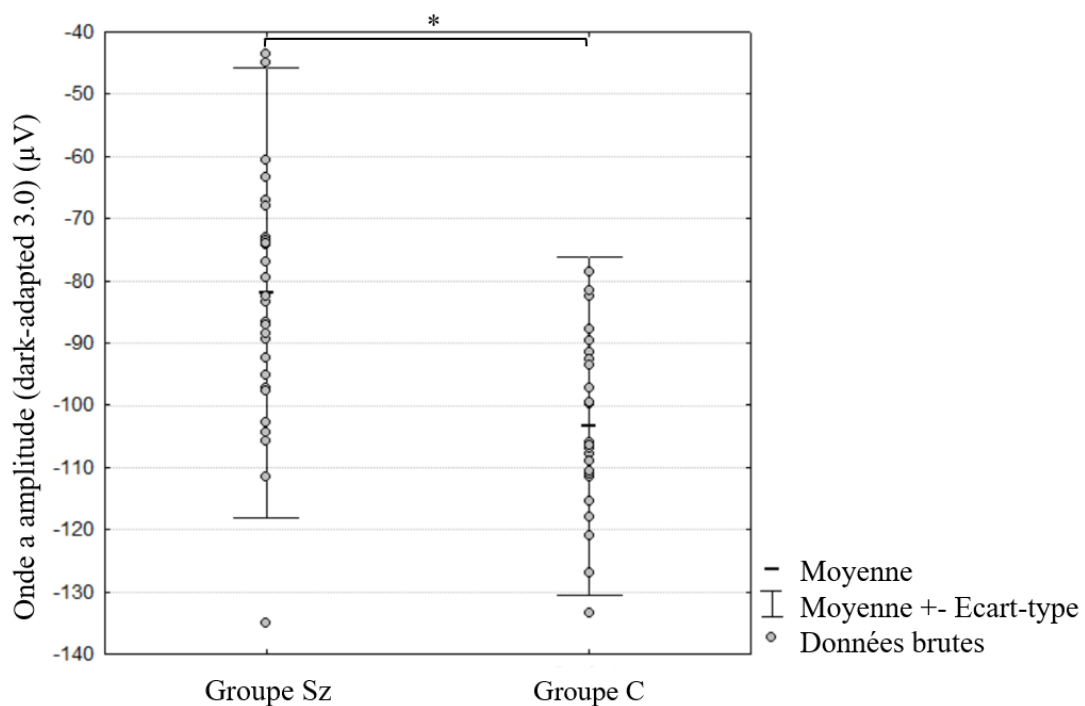


Figure 12 : amplitude de l'onde a de la série dark-adapted 3.0 de l'ERG flash (µV) pour le groupe Sz et le groupe C

* indique une différence significative ($p < .0001$).

Sz : Schizophrénie ; C : Contrôle

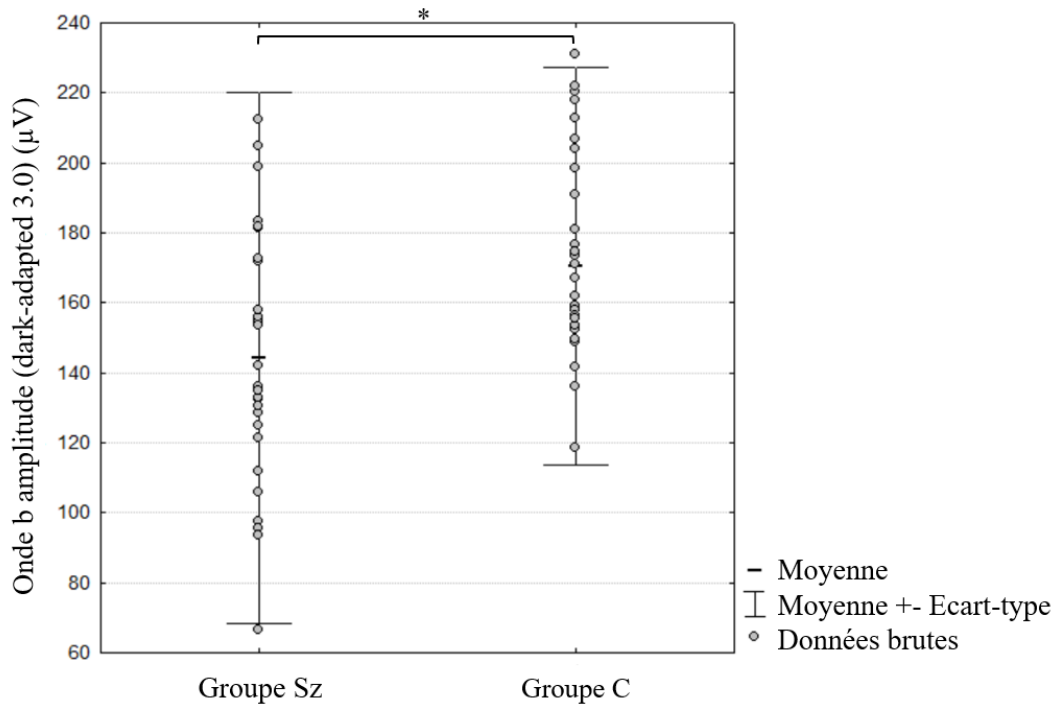


Figure 13 : amplitude de l'onde b de la série dark-adapted 3.0 de l'ERG flash (μV) pour le groupe Sz et le groupe C

* indique une différence significative ($p < .01$)

Sz : Schizophrénie ; C : Contrôle

4.3.1.5. La série light-adapted 3.0 ERG

La MANOVA effectuée sur les mesures d'amplitude et de temps implicite de l'onde a et sur l'amplitude de l'onde b entre les groupes Sz et C met en évidence un effet significatif ($F_{3, 52} = 3.7, p < .05, \lambda$ (Wilks) = 0.8, partial $\eta^2 = 0.2$).

Concernant l'onde a, les tests univariés mettent en évidence une réduction significative du temps implicite de l'onde a dans le groupe Sz comparativement au groupe C ($F_{1, 52} = 5.1, p < .05$) (tableau 3, figure 14) et une réduction significative de l'amplitude de l'onde a dans le groupe Sz comparativement au groupe C ($F_{1, 52} = 4.3, p < .05$) (tableau 3, figure 15).

Concernant l'onde b, on retrouve une tendance pour l'amplitude de l'onde b inférieure dans le groupe Sz ($F_{1, 52} = 3.3, p = .07$). Aucun effet n'est retrouvé pour le temps implicite par le test U de Mann-Whitney $U=329.0, p=n.s$).

Aucune corrélation significative d'intérêt n'a été retrouvée entre les mesures de la rétine et les mesures cliniques et démographiques.

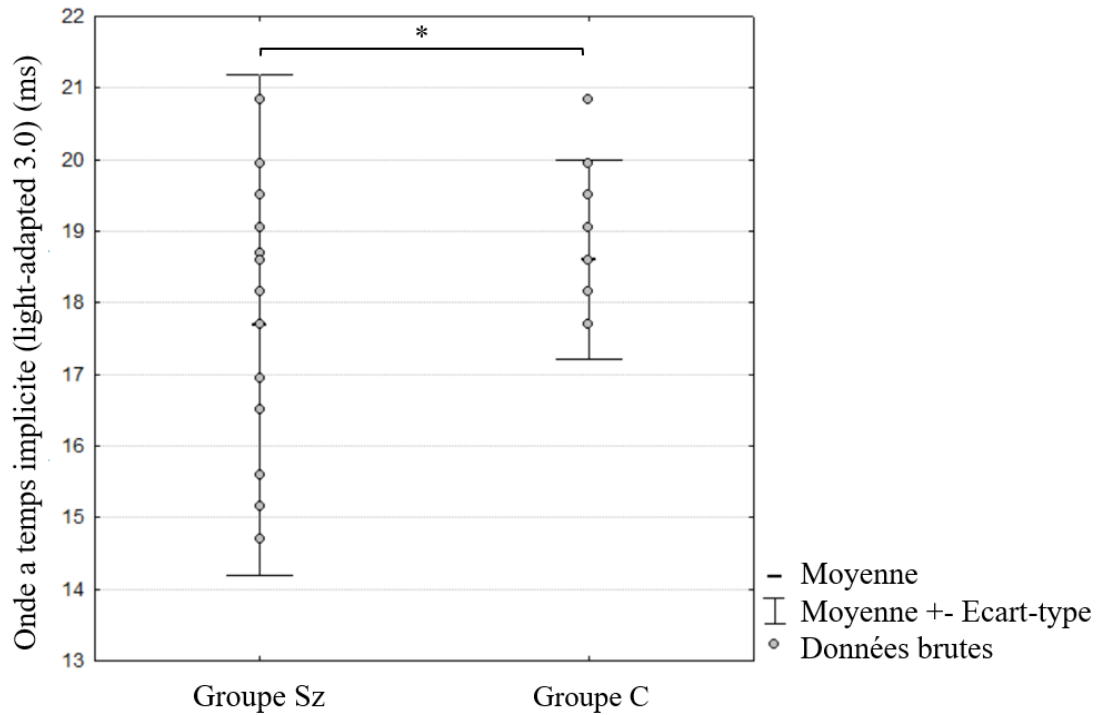


Figure 14 : temps implicite de l'onde a de la série light-adapted 3.0 ERG de l'ERG flash (ms) pour le groupe Sz et le groupe C
* indique une différence significative ($p < .05$)
Sz : Schizophrénie ; C : Contrôle

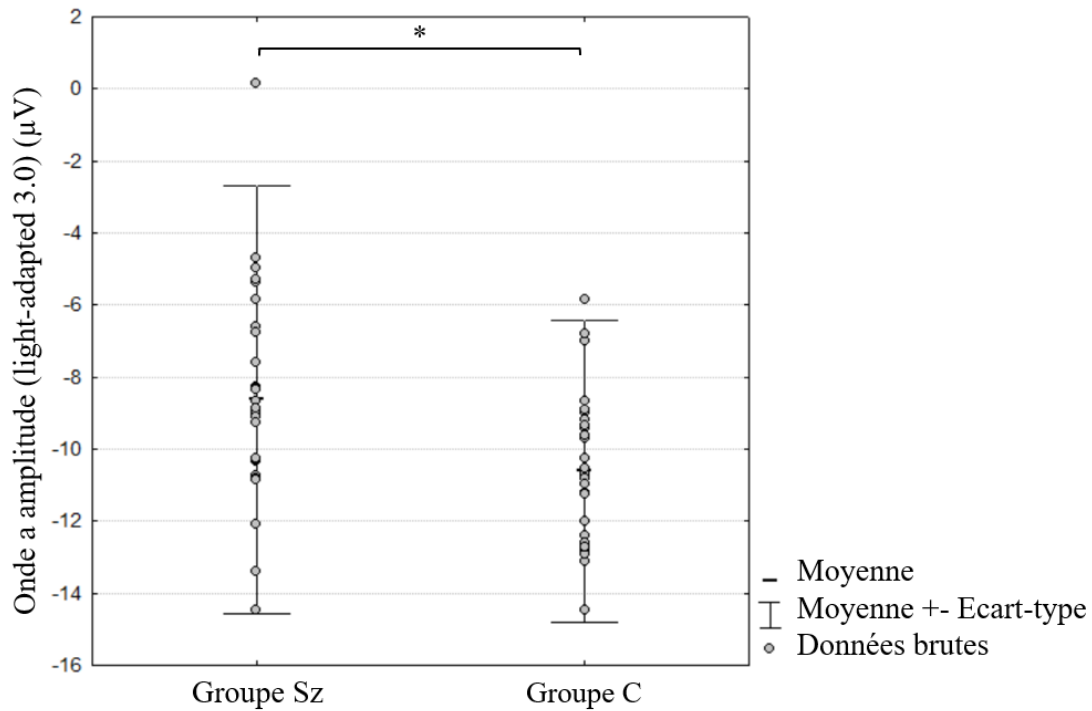


Figure 15 : amplitude de l'onde a de la série light-adapted 3.0 ERG de l'ERG flash (μV) pour le groupe Sz et le groupe C
 * indique une différence significative ($p < .05$)
 Sz : Schizophrénie ; C : Contrôle

4.3.1.6. La série light-adapted Flicker 3.0 ERG

La MANOVA effectuée sur les mesures d'amplitude et de temps implicite des onde a et b entre les groupes Sz et C met en évidence un effet significatif ($F_{4, 52} = 3.2, p < .05, \lambda$ (Wilks) = 0.8, partial $\eta^2 = 0.2$).

Aucun test univarié ne met en évidence d'effet significatif sur le temps implicite de l'onde a ($F_{1, 52} = 0.1, p = \text{n.s.}$), l'amplitude de l'onde a ($F_{1, 52} = 1.7, p = \text{n.s.}$), le temps implicite de l'onde b ($F_{1, 52} = 2.8, p = \text{n.s.}$) et l'amplitude de l'onde b ($F_{1, 52} = 0.01, p = \text{n.s.}$).

Tableau 3 : résumé des résultats significatifs pour les mesures de l'ERG flash et du PERG entre le groupe Sz et le groupe C

	Groupe C	Groupe Sz	<i>p, d de Cohen</i>
PERG	N=28	N=29	<i>p</i> <.0005, partial $\eta^2 = 0.3$
- P50 temps implicite	49.3 (3.4)	51.5 (4.0)	<i>p</i> <.05
- N95 temps implicite	88.4 (5.4)	95.7 (7.5)	<i>p</i> <.001
Dark-adapted 0.01 ERG	N=29	N=24	<i>p</i> <.05, partial $\eta^2 = 0.1$
- Onde b amplitude	138.0 (24.0)	117.5 (38.7)	<i>p</i> <.05
Dark-adapted 3.0 ERG	N=25	N=25	<i>p</i> <.0001, partial $\eta^2 = 0.4$
- Onde a amplitude	-103.3 (13.6)	-82.0 (18.1)	<i>p</i> <.0001
- Onde b amplitude	170.5 (28.4)	144.2 (38.9)	<i>p</i> <.01
Light-adapted 3.0 ERG	N=28	N=27	<i>p</i> <.05, partial $\eta^2 = 0.2$
- Onde a temps implicite	18.5 (0.7)	17.7 (1.7)	<i>p</i> <.05
- Onde a amplitude	-10.6 (2.1)	-8.6 (3.0)	<i>p</i> <.05
- Onde b amplitude	45.9 (9.6)	40.6 (10.9)	<i>p</i> = .07

Les données sont présentées en moyenne (écart-type). Les valeurs de temps implicite sont en millisecondes, les valeurs d'amplitude sont en microvolts.

C : Contrôle ; Sz : Schizophrénie ; PERG : Pattern électrorétinogramme ; ERG : Electrorétinogramme

4.3.2. Comparaisons entre le groupe de patients présentant des HV (groupe HV), le groupe de patients présentant des HA ou non halluciné (groupe HANH) et le groupe contrôle

Le groupe de patients souffrant de schizophrénie a été divisé en deux sous-groupes en fonction de la présence d'HV anciennes ou actuelles dans leur symptomatologie : les deux sous-groupes sont le groupe HV (N = 12) et le groupe HANH (N = 17). Les caractéristiques

des hallucinations et des scores à la PSAS chez les patients des deux groupes sont détaillées dans le tableau 4.

4.3.2.1. Caractéristiques démographiques et cliniques

Aucune différence entre les groupes HV et HANH n'a été retrouvée par le test t pour échantillons indépendants concernant le score à la CAST, le score à l'AUDIT, les scores de la PANSS et le traitement antipsychotique (tableau 4).

Des tests U de Mann-Whitney ont été réalisés pour explorer les différences entre les caractéristiques démographiques et cliniques restantes entre le groupe HV et HANH. Le score de répercussion des AH (vie entière) de la PSAS est significativement plus élevé dans le groupe HV par rapport au groupe HANH avec une taille d'effet modérée ($U = 50.0, p < .05, \eta^2 = 0.18$) (tableau 4).

L'ANOVA de Kruskal-Wallis réalisée sur l'âge n'a pas montré de différence significative entre le groupe HV, le groupe HANH et le groupe contrôle. En revanche une différence significative est retrouvée pour le nombre d'années d'étude ($H(2, N=58) = 26.5, p < .0001$). Les comparaisons multiples ont permis de montrer que le nombre d'années d'étude est significativement inférieur dans le groupe HV par rapport au groupe C ($p < .001$) et dans le groupe HANH par rapport au groupe C ($p < .001$) (tableau 4).

Tableau 4 : caractéristiques démographiques et cliniques au sein des groupes HV, HANH et C

	Groupe C	Groupe HV (N=12)	Groupe HANH (N=17)	<i>p</i>
Sexe : homme/femme	83/17	11/1	12/5	
Age (années)	24 [23:27]	30 [24:37]	23 [23:30]	n.s
Nombre d'années d'étude	15 [14:16]	12.0 [11:13]	12 [12:13]	<i>p</i> <.001 (C/HV et C/HANH)
AUDIT	3 [2:4]	0.8 (1.3)	2.6 (3.1)	n.s
CAST (N=3)	NA	0.4 (1.4)	0.5 (1.4)	n.s
Equivalent chlorpromazine	-	437.8 (230.8)	489 (280)	n.s
Equivalent Diazepam	-	0.0 [-0.7:3.8]	0.0 [-3.8:11.7]	n.s
Durée de la maladie (mois)	-	87.0 [48.7:188.8]	27.0 [21.2:102.9]	n.s
PANSS Global	-	63 [52.8:73.9]	64 [56.1:67.9]	n.s
PANSS Positive	-	13.5 [11.6:19.2]	13.0 [11.1:14.7]	n.s
PANSS Negative	-	16.0 [12.9:19.2]	20.0 [15.0:21.0]	n.s
PANSS General	-	30.0 [24.7:36.4]	32.0 [28.3:33.8]	n.s
PSAS - vie entière HV (nbre de sujets)	-	12	0	-
HA (nbre de sujets)	-	10	17	-
Score de répercussion des HV	-	13.0 [10.2:17.5]	NA	-
Score de répercussion des HA	-	19.5 [9.2:20.7]	0.0 [2.9:11.4]	<i>p</i> <.05
PSAS - actuel HV (nbre de sujets)	-	2	0	-
HA (nbre de sujets)	-	3	1	-
Score de répercussion des HV	-	0.0 [-0.8:4.3]	0	n.s
Score de répercussion des HA	-	0.0 [-0.6:6.8]	0.0 [-0.9:2.6]	n.s

Les données sont présentées en médiane [intervalle de confiance à 95%], les scores à l'AUDIT, la CAST et l'équivalence en chlorpromazine sont indiqués en moyenne (écart-type).

C : Contrôle ; HV : Hallucinations Visuelles ; HANH : Hallucinations Auditives/Non Halluciné ; NA : Non Applicable ; AUDIT : Alcohol User Disorders Intervention Test ; CAST : Cannabis Abuse Screening Test ; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale ; PSAS : PsychoSensory hAllucinations Scale

4.3.2.2. Le PERG

Une MANOVA a été réalisée afin de comparer la moyenne des amplitudes et des temps implicites des ondes P50 et N95 entre les groupes et met en évidence un effet significatif ($F_{8,54} = 3.8, p < .0001, \lambda \text{ wilks} = 0.6, \text{partial } \eta^2 = 0.2$).

Concernant l'onde P50, les tests univariés mettent en évidence une tendance pour un effet du groupe pour le temps implicite ($F_{2,54} = 2.6, p = .08$) et aucun effet significatif pour l'amplitude ($F_{2,54} = 0.2, p = \text{n.s.}$).

Concernant l'onde N95, les tests univariés ne mettent pas en évidence d'effet de groupe pour l'amplitude ($F_{2,54} = 0.1, p = \text{n.s.}$) et un effet significatif du groupe sur le temps implicite ($F_{2,54} = 10.5, p < .0001$). Le test post-hoc de Tukey a révélé une tendance pour une augmentation du temps implicite de l'onde N95 dans le groupe HV par rapport au groupe C ($p = .06$) et une augmentation significative du temps implicite de l'onde N95 dans le groupe HANH par rapport au groupe C ($p < .001$) (tableau 5, figure 16).

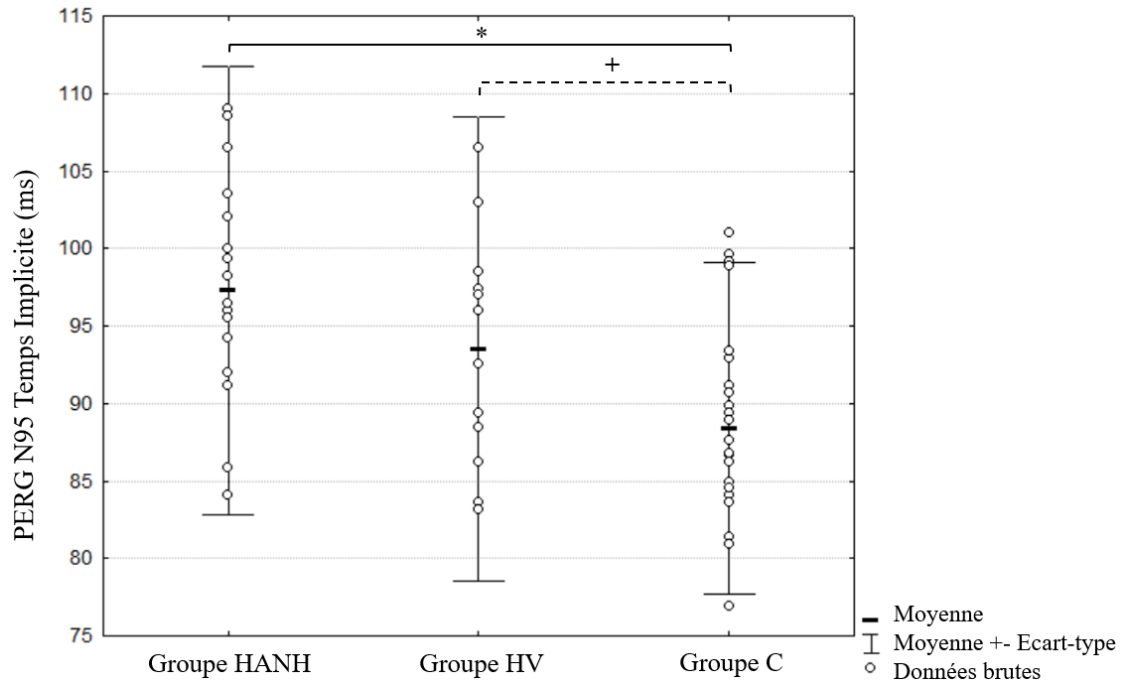


Figure 16 : temps implicite de l'onde N95 du PERG (ms) pour les groupes HV, HANH et C
 * indique une différence significative ($p < .001$)

+ indique une tendance ($p = .06$)

C : Contrôle ; HV : Hallucinations Visuelles ; HANH : Hallucinations Auditives/Non Halluciné

4.3.2.3. La série dark-adapted 0.01 ERG

La MANOVA effectuée sur les mesures d'amplitude et de temps implicite de l'onde b entre les 3 groupes met en évidence un effet significatif ($F_{4, 49} = 4.1, p < .005, \lambda$ (Wilks) = 0.7, partial $\eta^2 = 0.1$).

Concernant le temps implicite de l'onde b, les tests univariés mettent en évidence un effet significatif du groupe ($F_{4, 49} = 4.3, p < .05$). Les analyses post-hoc par le test de Tuckey mettent en évidence une augmentation significative du temps implicite de l'onde b dans le groupe HV par rapport au groupe C ($p < .05$) et au groupe HANH ($p < .05$) (tableau 5, figure 17).

Concernant l'amplitude de l'onde b, les tests univariés mettent en évidence un effet significatif du groupe ($F_{4, 49} = 3.8, p < .05$). Les analyses post-hoc par le test de Tuckey mettent

en évidence une diminution significative de l'amplitude de l'onde b dans le groupe HANH comparativement au groupe C ($p < .05$).

La matrice de corrélations de Spearman effectuée dans le groupe VH a mis en évidence une corrélation positive significative entre le score de répercussion des HV (vie entière) et le temps implicite de l'onde b ($r = 0.7, p < .05$).

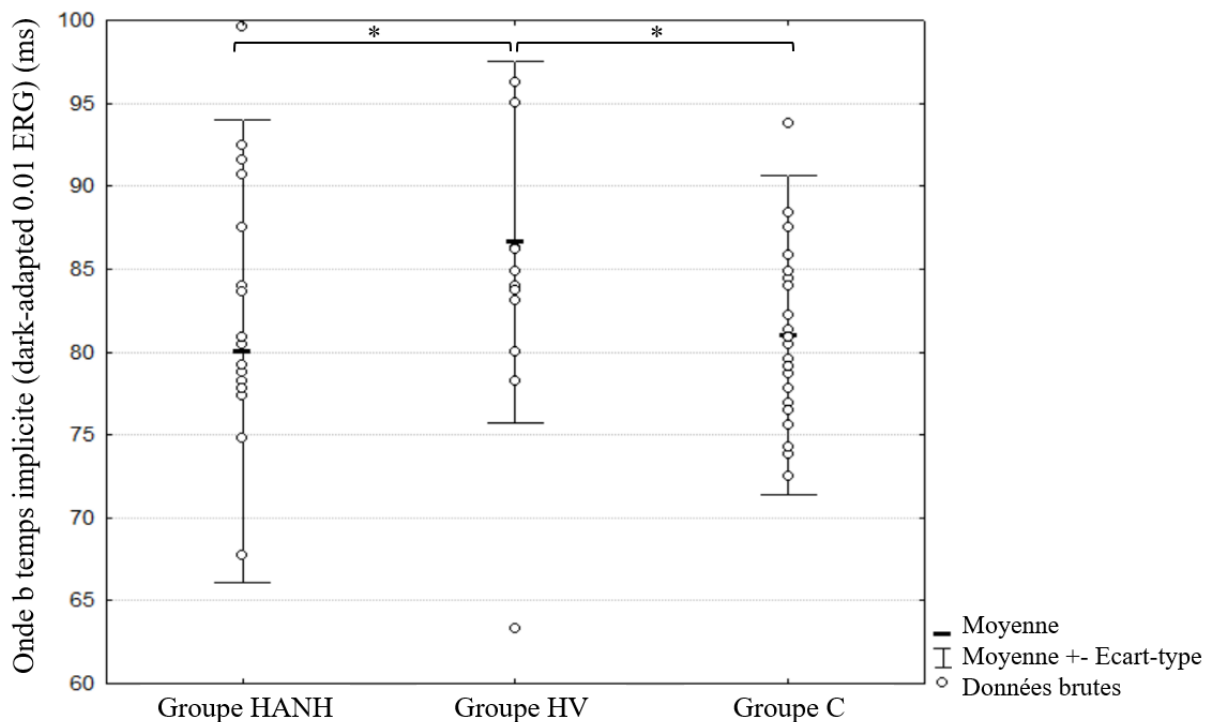


Figure 17 : temps implicite de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 ERG de l'ERG flash (ms) pour les groupes HV, HANH et C

* indique une différence significative ($p < .05$)

C : Contrôle ; HV : Hallucinations Visuelles ; HANH : Hallucinations Auditives/Non Halluciné

4.3.2.4. La série dark-adapted 3.0 ERG

La MANOVA effectuée pour comparer les amplitudes des onde a et b entre les 3 groupes met en évidence un effet significatif ($F_{4, 47} = 4.8, p < .005, \lambda$ (Wilks) = 0.7, partial $\eta^2 = 0.2$).

Concernant l'onde a, les test univariés mettent en évidence un effet significatif du groupe pour l'amplitude de l'onde a ($F_{2,47} = 10.9, p < .005$). Les analyses post-hoc effectuées par le test de Tuckey montrent une réduction significative de l'amplitude de l'onde a dans le groupe HV comparativement au groupe C ($p < .005$) et dans le groupe HANH comparativement au groupe C ($p < .001$) (tableau 5, figure 18).

Concernant l'onde b, les test univariés mettent en évidence un effet significatif du groupe pour l'amplitude de l'onde b ($F_{2,47} = 3.8, p < .05$). Les analyses post-hoc effectuées par le test de Tuckey montrent des tendances pour une réduction de l'amplitude de l'onde b dans le groupe HV comparativement au groupe C ($p = .06$) et dans le groupe HANH comparativement au groupe C ($p = .08$) (tableau 5).

Les ANOVA de Kruskal-Wallis conduites sur les médianes des temps implicites des ondes a et b n'ont révélé aucune différence significative.

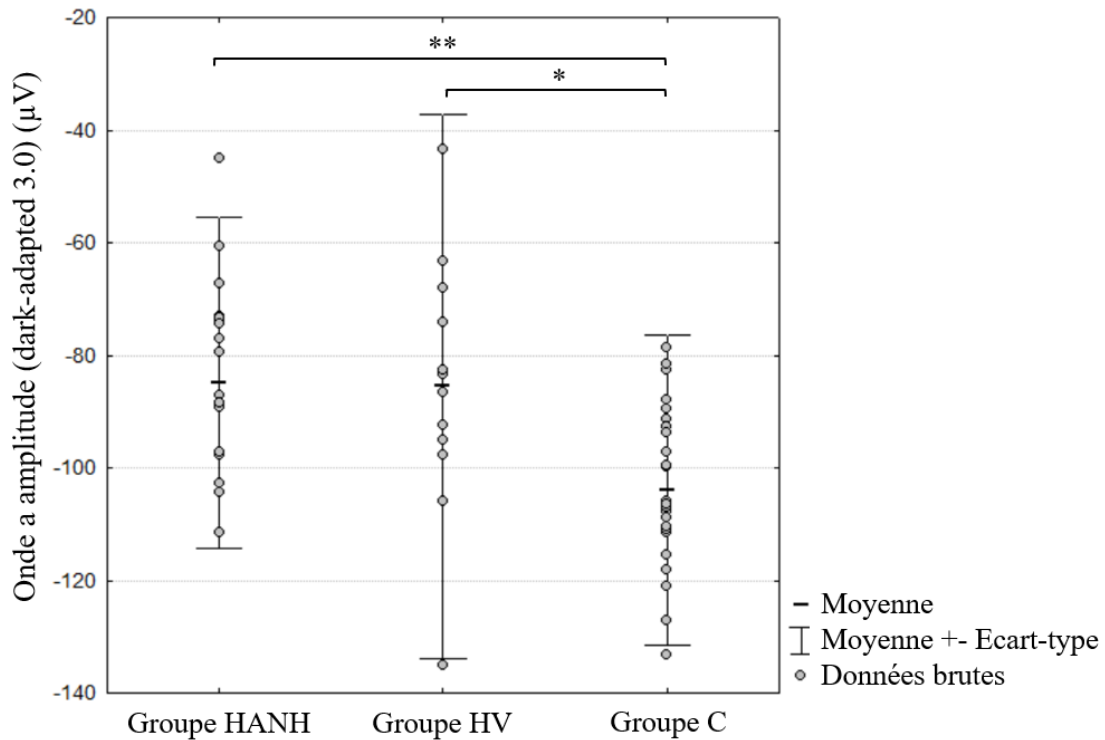


Figure 18 : amplitude de l'onde a de la série dark-adapted 3.0 ERG de l'ERG flash (μV) pour les groupes HANH, HV et C

* indique une différence significative ($p < .005$)

** indique une différence significative ($p < .001$)

C : Contrôle ; HV : Hallucinations Visuelles ; HANH : Hallucinations Auditives/Non Halluciné

4.3.2.5. La série light-adapted 3.0 ERG

La MANOVA effectuée pour comparer les amplitudes des onde a et b entre les 3 groupes met en évidence une tendance ($F_{4, 52} = 2.4, p = .05, \lambda$ (Wilks) = 0.8, partial $\eta^2 = 0.1$).

Les ANOVA de Kruskal-Wallis conduites pour la médiane des temps implicites de l'onde a et de l'onde b ont révélé une tendance pour le temps implicite de l'onde a ($H(2, N = 54) = 4.8, p = .09$) (tableau 5).

4.3.2.6. La série light-adapted Flicker 3.0 ERG

La MANOVA effectuée pour comparer les amplitudes des onde a et b et le temps implicite de l'onde a entre les 3 groupes ne met pas en évidence d'effet significatif ($F_{3, 52} = 1.7, p = \text{n.s.}$).

L'ANOVA de Kruskal-Wallis menées entre les 3 groupes pour le temps implicite de l'onde b ne montre pas de différence significative.

Tableau 5 : résumé des résultats significatifs et des tendances entre les groupes HV, HANH et C

	Groupe C	Groupe HV	Groupe HANH	p, partial η^2
PERG	N=28	N=12	N=17	$p < .0001$, partial $\eta^2 = 0.2$
- P50 temps implicite	49.4 (3.4)	52.2 (4.2)	51.0 (4.0)	-
- N95 temps implicite	88.4 (5.4)	93.5 (7.5)	97.3 (7.2)	$p = .06$ (VH/C) $p < .001$ (HANH/C)
Dark-adapted 0.01 ERG	N=29	N=9	N=15	$p < .005$, partial $\eta^2 = 0.1$
- onde b temps implicite	81.0 (4.9)	85.4 (10.2)	81.9 (8.5)	$p < .05$ (VH/C et HANH/C)
- onde b amplitude	137.3 (24.1)	135.5 (40.0)	124.6 (60.0)	$p < .05$ (HANH/C)
Dark-adapted 3.0 ERG	N=25	N=10	N=15	$p < .005$, partial $\eta^2 = 0.2$
- onde a amplitude	-104.4 (14.1)	-85.6 (23.1)	-82.5 (17.2)	$p < .005$ (HV/C) $p < .001$ (HANH/C)
- onde b amplitude	170.5 (28.4)	140.8 (31.2)	146.5 (42.6)	$p = .06$ (HV/C) $p = .08$ (HANH/C)
Light-adapted 3.0 ERG	N=28	N=11	N=15	$p = .05$, partial $\eta^2 = 0.1$
- onde a temps implicite (médiane [95% CI])	18.6 [18.3-18.9]	18.6 [16.9:19.3]	17.7 [16.4:18.3]	$p = .09^*$

Les données sont présentées en moyenne (écart-type) et médiane [intervalle de confiance à 95%] lorsque c'est indiqué. Les valeurs de temps implicite sont en millisecondes, les valeurs d'amplitude sont en microvolts.

* ANOVA de Kruskal-Wallis

C : Contrôle ; HV : Hallucinations Visuelles ; HANH : Hallucinations auditives/Non Halluciné ; PERG : Pattern Electrorétinogramme ; ERG : Electrorétinogramme

4.3.3. Comparaison du fonctionnement cognitif entre le groupe HV et le groupe HANH et liens avec les mesures rétinienne

4.3.3.1. Fonctionnement cognitif

Le test t pour échantillons indépendants a permis de mettre en évidence une différence significative entre les groupes HV et HANH pour le score à l'indice VOSP-Object. Ce score est significativement inférieur dans le groupe HV avec une taille d'effet forte ($t(27) = 2.68$, $p < .05$, $d = 0.96$) (tableau 6, figure 19). Une tendance émerge également pour un score inférieur au subtest des silhouettes dans le groupe HV ($t(27) = 1.78$, $p = 0.08$). Le score à l'indice VOSP-Space est également significativement inférieur au sein du groupe HV avec une taille d'effet modérée ($U = 52.0$, $p < .05$, $\eta^2 = 0.17$) (tableau 6, figure 20) et une tendance émerge pour un score inférieur dans le groupe HV pour le score au subtest d'analyse des cubes ($U = 64.5$, $p = .09$) (tableau 6).

Aucune différence significative n'est retrouvée entre les 2 groupes pour les autres performances du bilan neuropsychologique.

Des corrélations de rangs de Spearman effectuées au sein du groupe HV et HANH ne montrent aucune corrélation significative entre les performances aux tests attentionnels et les scores aux indices VOSP-Object et VOSP-Space.

Enfin, un modèle de régression linéaire multiple a été testé et ne permet pas de conclure que les performances aux indices VOSP-Object dépendent des performances aux tests attentionnels du bilan neuropsychologique à savoir le score au subtest d'attention divisée de la TAP, au subtest d'attention soutenue de la TAP, et au subtest des Codes ($r^2 = 0.38$, $p = n.s$). Le même modèle a été testé avec l'indice VOSP-Space et conclut également à une absence d'effet ($r^2 = 0.05$, $p = n.s$) au sein du groupe HV. Ce modèle a également été testé au sein du groupe HANH et ne ressort pas non plus de manière significative (respectivement $r^2 = 0.16$, $p = n.s$ pour VOSP-Object et $r^2 = 0.36$, $p = n.s$ pour VOSP-Space).

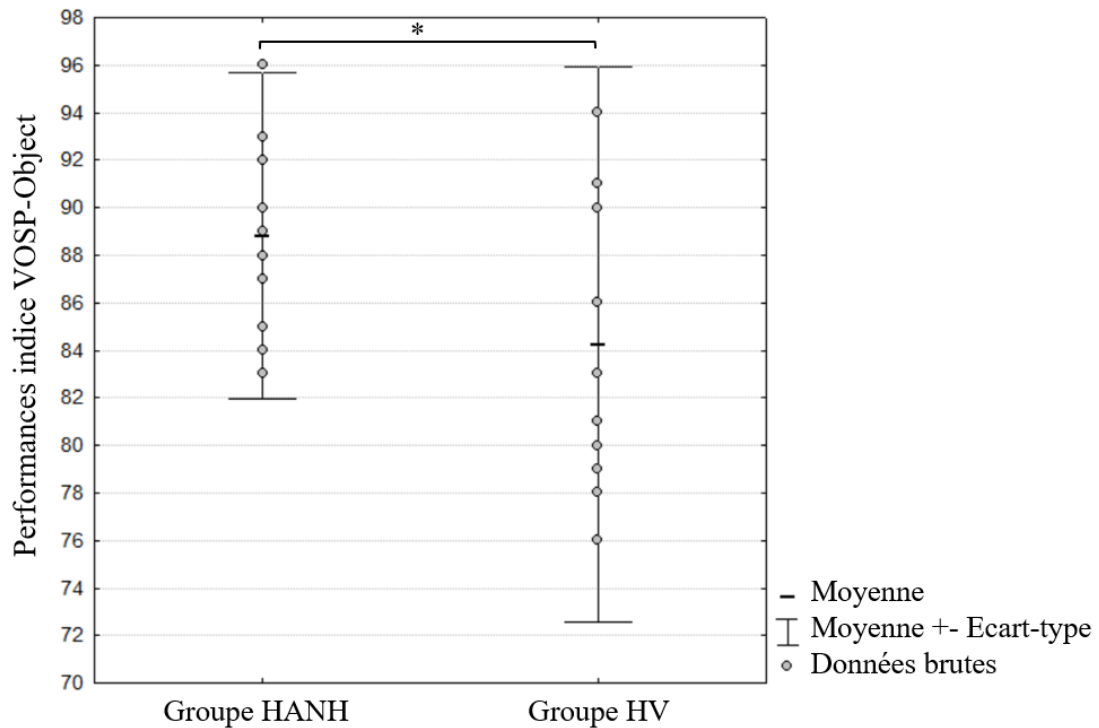


Figure 19 : performances à l'indice VOSP-Object pour le groupe HANH et le groupe HV
 * indique une différence significative ($t(27) = 2.68, p < .05, d = 0.96$)
 HV : Hallucinations Visuelles ; HANH : Hallucinations Auditives/Non Halluciné

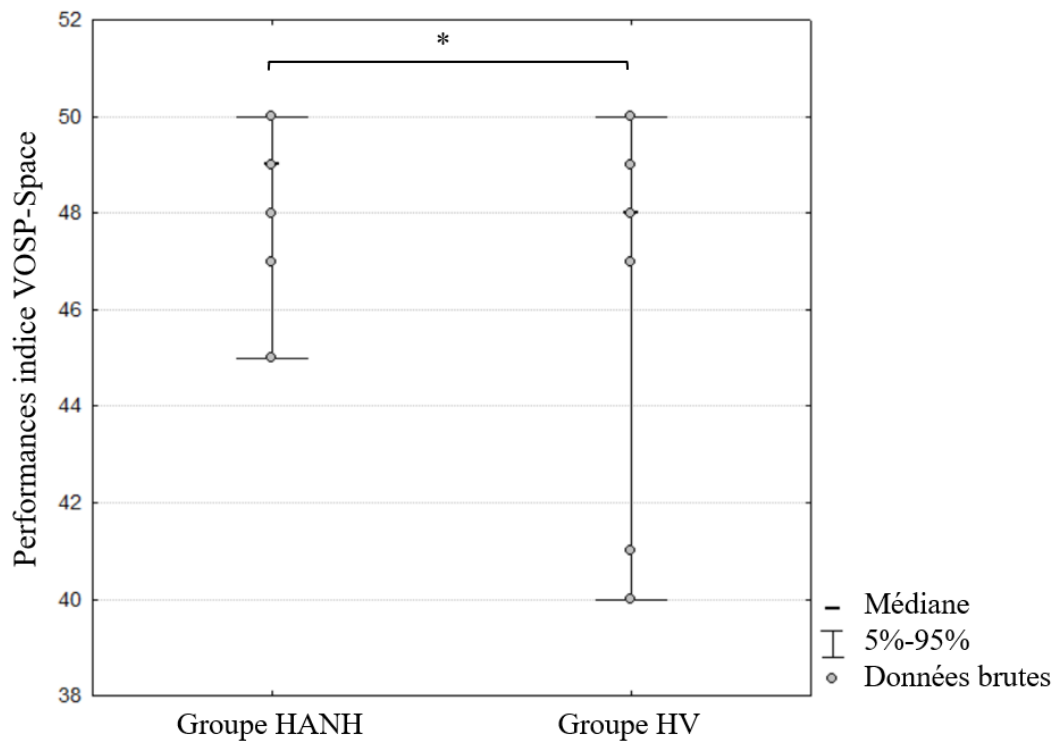


Figure 20 : performances à l'indice VOSP-Space pour le groupe HANH et le groupe HV
 * indique une différence significative ($U = 52.0, p < .05, \eta^2 = 0.17$)
 HV : Hallucinations Visuelles ; HANH : Hallucinations Auditives/Non Halluciné

Tableau 6 : résumé des scores à la VOSP dans le groupe HV et le groupe HANH

	Groupe HANH	Groupe HV	<i>p, d, η²</i>
VOSP-Object	88.8 (3.3)	84.2 (5.8)	<i>p</i> <.05, <i>d</i> = 0.96
Discrimination	20.0 [18.8:20.0]	19.5 [18.3:19.9]	n.s
Lettres inachevées	20.0 [19.1:19.9]	20.0 [19.2:20.0]	n.s
Reconnaisances de silhouettes	21.6 (2.5)	19.3 (4.4)	<i>p</i> = .08
Détection de silhouettes	17.3 (1.8)	16.4 (2.2)	n.s
Silhouettes progressives	11.1 (3.0)	9.8 (2.5)	n.s
VOSP-Space	49.0 [48.1:49.6]	48.0 [45.0:48.9]	<i>p</i> <.05, <i>η²</i> = 0.17
Dénombrement de points	10.0 [9.6:9.3]	9.5 [7.5:10.0]	n.s
Discrimination de position	20.0 [19.9:19.6]	20.0 [19.6:20.0]	n.s
Localisation de chiffres	10.0 [9.6:9.3]	10.0 [8.5:10.0]	n.s
Cubes	10.0 [9.8:9.5]	9.0 [9.3:9.8]	<i>p</i> = .09

Les scores sont fournis en médiane [intervalle de confiance à 95%] pour l'ensemble des items sauf VOSP-Object, reconnaissance de silhouettes, détection de silhouettes et silhouettes progressives exprimés en moyenne (écart-type).

HANH : Hallucinations Auditives/Non Halluciné ; HV : Hallucinations Visuelles ; VOSP : Visual Object Space Perception

4.3.3.2. Liens entre performances cognitives et mesures rétinienne

Au regard des résultats aux indices de la VOSP au sein des deux groupes HV et HANH, nous nous sommes intéressés aux corrélations entre les mesures cognitives et les mesures rétinienne. Les corrélations de rangs de Spearman effectuées au sein du groupe HV ont montré que les seules corrélations significatives concernaient les indices et subtests de la VOSP et non les autres performances aux tests neuropsychologiques. Des corrélations significatives d'intérêt sont retrouvées entre l'amplitude de l'onde P50 et l'indice VOSP-Object ($r = 0.61, p < .05$) (figure 21), l'amplitude de l'onde N95 et l'indice VOSP-Object ($r = -$

0.58, $p < .05$) (figure 22) ainsi qu'entre le temps implicite de l'onde b (light-adapted ERG 3.0) et le score à l'indice VOSP-Space ($r = -0.65$, $p < .05$) (figure 23).

Au sein du groupe HANH, des corrélations de rangs de Spearman ont également été effectuées et aucune corrélation significative n'émerge entre les 2 indices de la VOSP et les mesures de la rétine.

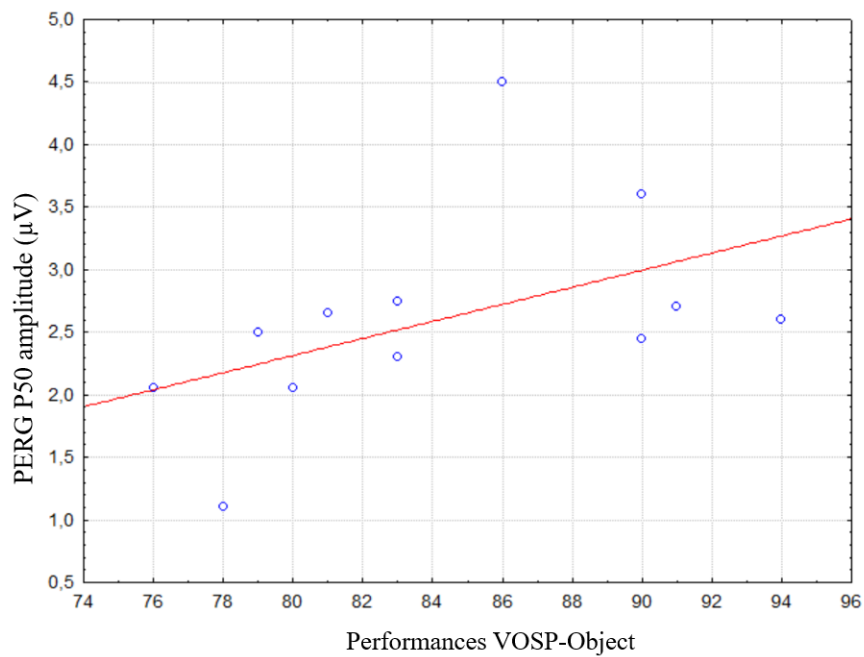


Figure 21 : corrélations entre l'amplitude de l'onde P50 du PERG (μV) et les performances à l'indice VOSP-Object au sein du groupe HV ($r = 0.61$, $p < .05$)

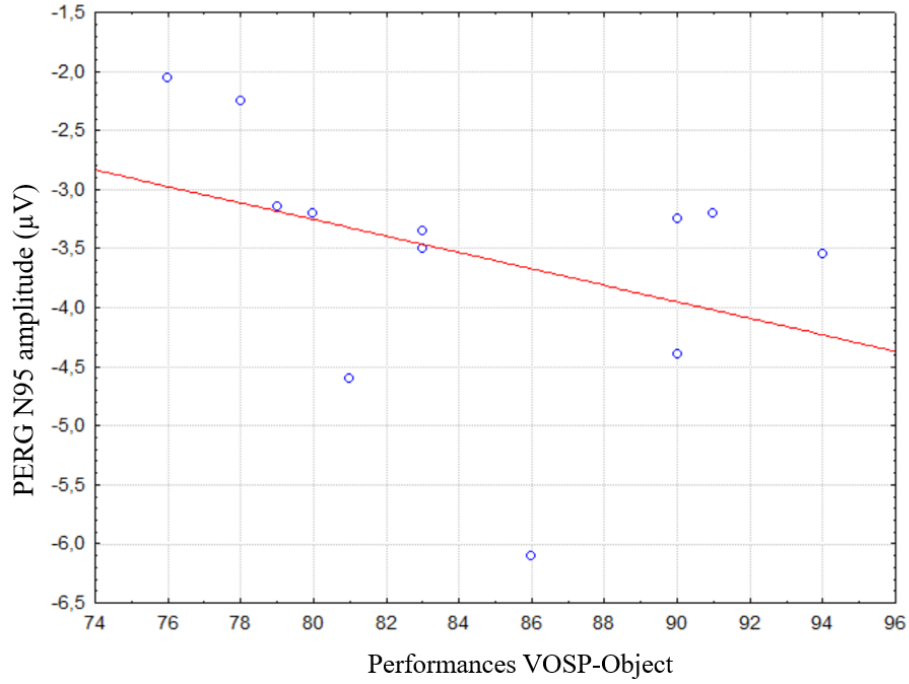


Figure 22 : corrélations entre l'amplitude de l'onde N95 du PERG (μV) et les performances à l'indice VOSP-Object au sein du groupe HV ($r = -0.58, p < .05$)

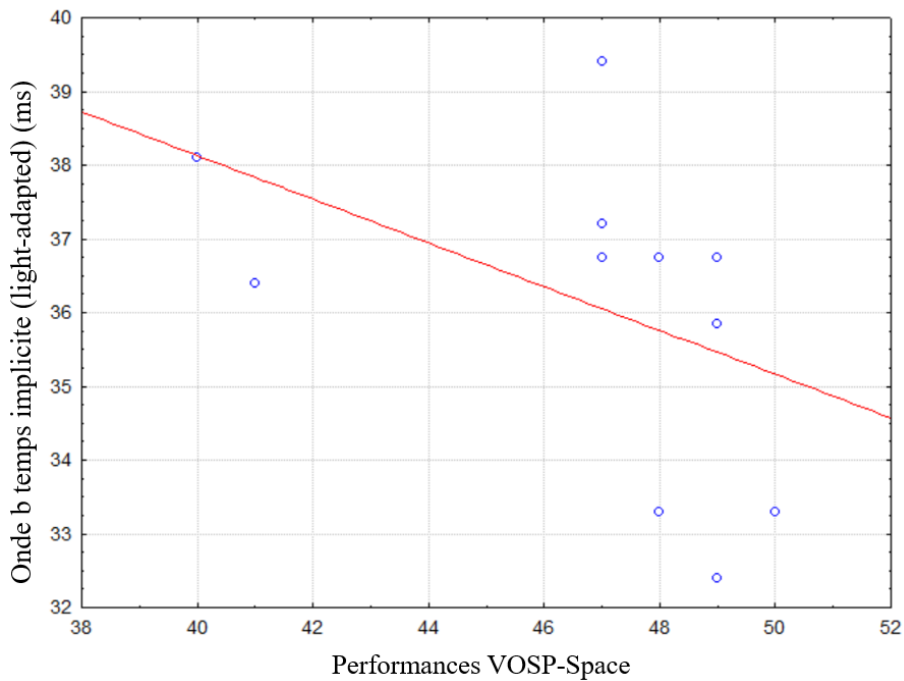


Figure 23 : corrélations entre le temps implicite de l'onde b de la série light-adapted 3.0 ERG de l'ERG flash (ms) et les performances à l'indice VOSP-Space au sein du groupe HV ($r = -0.65, p < .05$)

4.3.3.3. Liens entre performances cognitives et la présence d'hallucinations visuelles

Une régression logistique a été conduite afin de déterminer si la présence d'HV (vie entière) au sein du groupe de patients souffrant de schizophrénie pouvait être prédite par les performances à la VOSP. Compte tenu des corrélations entre les amplitudes des ondes P50 et N95 et les performances à l'indice VOSP-Object, nous avons conduit la régression logistique avec l'indice VOSP-Object comme prédicteur continu. Les résultats permettent de montrer qu'une performance faible à l'indice VOSP-Object prédit significativement la présence d'HV dans le groupe de patients souffrant de schizophrénie ($\chi^2(1) = 6.55$, $p < .05$, odd ratio = 6.5, 72,4% des sujets correctement classés dans leur groupe respectif : 82.3% pour le groupe HANH et 58.3% pour le groupe HV).

4.4. Discussion

4.4.1. Dysfonctionnement de la rétine chez les sujets souffrant de schizophrénie

Le principal résultat de notre étude indique que les sujets souffrant de schizophrénie présentent une augmentation du temps implicite de l'onde N95 qui traduit un retard d'environ 7ms dans l'émission de potentiels d'action par les axones des CGR en partance vers le nerf optique et vers les structures supérieures du traitement de l'information visuelle. On retrouve également des dysfonctionnements des photorécepteurs caractérisés par une réduction de l'amplitude de l'onde a des bâtonnets (dark-adapted 3.0 ERG), de l'amplitude de l'onde a des cônes (light-adapted 3.0 ERG) et des dysfonctionnements des cellules bipolaires du système des bâtonnets caractérisés par une réduction de l'amplitude de l'onde b (dark-adapted 0.01 ERG et dark-adapted 3.0 ERG). Ces résultats concordent avec les résultats antérieurs (Balogh et al., 2008; Hébert et al., 2015; Warner et al., 1999).

Un dysfonctionnement des CGR a été mis en évidence récemment dans la schizophrénie en ERG flash en explorant la réponse de la PhNR (Demmin et al., 2018). Toutefois, notre étude est la première à mettre au jour ces dysfonctionnements en utilisant un protocole de PERG en suivant les standards requis par l'ISCEV pour la mesure du fonctionnement des CGR. Outre la mesure de l'onde N95 qui est la plus représentative du fonctionnement des CGR, le PERG permet de cibler directement les CGR car les photorécepteurs sont en condition de phase opposée et sont inhibés lors de l'enregistrement (Porciatti, 2015). De plus, les modèles animaux montrent que cette mesure est la plus sensible et la plus précise car si un dysfonctionnement des CGR est manipulé expérimentalement, celui-ci se reflète immédiatement sur les enregistrements du PERG (Chou, Park, Luo, & Porciatti, 2013; Yang, Chou, Ruggeri, & Porciatti, 2013). Nos résultats soulèvent donc la question du rôle attribuable aux dysfonctionnements des CGR dans les anomalies du traitement de l'information visuelle au niveau de l'aire visuelle V1 documentés dans la schizophrénie. En effet, les études en potentiels évoqués visuels ont montré une réduction de l'amplitude de l'onde P1 au niveau de l'aire V1 chez ces patients (Butler et al., 2007; González-Hernández et al., 2014; González-Hernández et al., 2015; Yeap et al., 2006). Le lien entre une altération du message à la sortie de la rétine et une altération du message au niveau cérébral a déjà été exploré par l'enregistrement simultané des CGR en PERG et de potentiels évoqués visuels dans les troubles ophtalmologiques (Heravian et al., 2011; Holder, 1997) et certains troubles neurologiques (Calzetti et al., 1990a; El-Shazly, Farweez, Hamdi, & EL-Sherbiny, 2017; Krasodomska et al., 2010). Par exemple, dans le cas de migraines ophtalmiques avec aura il a été montré que les amplitudes et temps implicites des ondes N95 et P1 étaient perturbés (El-Shazly et al., 2017), c'est également le cas dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer (Krasodomska et al., 2010). De fait, ces études fournissent des arguments forts pour

considérer qu'une perturbation de l'onde N95 des CGR a une incidence sur l'activité de l'aire V1, en revanche ces liens restent à explorer dans la schizophrénie.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur impliqué dans la transmission verticale de l'information au sein de la rétine (Wu & Maple, 1998). Une anomalie de la neurotransmission glutamatergique est également une proposition dans les modèles pharmacologiques de la schizophrénie (Bossong et al., 2018; Kantrowitz & Javitt, 2012). L'hypothèse d'un lien entre un dysfonctionnement des CGR et la transmission glutamatergique a été proposée chez les consommateurs de cannabis en raison de l'effet du tétrahydrocannabinol sur les endocannabinoïdes rétiniens et la transmission du glutamate (Schwitzer, Schwan, Albuisson, et al., 2017). Ainsi, nos résultats pourraient également étayer l'hypothèse d'un lien entre les réponses des CGR et un dysfonctionnement glutamatergique dans le contexte spécifique du modèle glutamatergique de la schizophrénie. Cependant, d'autres neurotransmetteurs et notamment la dopamine sont représentés dans la transmission des informations au niveau de la rétine et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer plus précisément les liens entre les anomalies de neurotransmission, la schizophrénie et la rétine.

Une manière d'explorer cette problématique consiste à étudier les liens entre les symptômes psychotiques et les dysfonctionnements de la rétine. Nous avons trouvé une corrélation significative entre le score général de la PANSS et une réduction de l'amplitude de l'onde b des bâtonnets (dark-adapted 0.01 ERG) et entre le score à l'échelle négative de la PANSS et une augmentation du temps implicite de l'onde a des bâtonnets (dark-adapted 3.0 ERG) dans le groupe de sujets souffrant de schizophrénie. Balogh et al. (2008) ont observé une corrélation négative entre l'échelle positive de la PANSS et la réponse réduite des cônes lors d'un épisode psychotique aigu et Demmin et al. (2018) entre une réponse réduite des cônes et les symptômes négatifs. Ces différences entre les études sont largement dépendantes du profil des patients recrutés. Par exemple dans notre échantillon, tous les patients sauf un étaient

suivis en ambulatoire depuis au moins plusieurs semaines et suivaient des programmes de réhabilitation cognitive et psychosociale. Des études de suivi comparant les réponses rétiniennes entre la phase aiguë des symptômes psychotiques, l'introduction de traitements antipsychotiques et la phase de traitement ambulatoire pourraient permettre de mieux comprendre les liens entre les symptômes psychotiques, les réponses rétiniennes et donc les neurotransmetteurs impliqués.

4.4.2. Dysfonctionnement de la rétine chez les sujets souffrant de schizophrénie avec HV

Si les fonctions rétiniennes sont perturbées dans la schizophrénie, il est d'autant plus intéressant de rechercher si cette perturbation est majorée dans un groupe de patients présentant des HV. Le deuxième objectif de notre étude était donc d'explorer les fonctions rétiniennes chez des sujets souffrant de schizophrénie ayant présenté à un moment donné de leur maladie des HV dans leur symptomatologie. Quarante-et-un pour cent de notre échantillon de sujets souffrant de schizophrénie ont présenté des HV uniquement au cours de la phase aiguë de leurs symptômes psychotiques ou de manière plus chronique, et deux d'entre eux ont connu des épisodes d'HV au cours du dernier mois. Parmi les douze patients présentant des HV, dix ont également rapportés des HA. Il est important de noter que le score de répercussion des HA (vie entière) était significativement supérieur dans le groupe HV par rapport au groupe HA, ce qui peut être rapporté aux données allant dans le sens d'une psychopathologie plus sévère et d'un moins bon pronostic d'évolution chez les patients souffrant de schizophrénie présentant des HV (Chouinard et al., 2019; Clark et al., 2017; McCabe et al., 1972; Mueser et al., 1990).

À notre connaissance, aucune étude n'a exploré le lien entre dysfonctionnements de la rétine et présence d'HV que ce soit dans les troubles ophtalmologiques, neurologiques ou

psychiatriques, malgré des arguments indirects concernant la présence d'anomalies structurales de la rétine associées aux HV (Lee, Kim, et al., 2014b; Lee et al., 2016). Nos résultats montrent une augmentation significative du temps implicite de l'onde b (dark-adapted 0.01 ERG) au sein du groupe HV comparativement aux groupes HANH et contrôle. De plus, une corrélation significative entre le temps implicite de l'onde b et le score de répercussion des HV (vie entière) dans le groupe HV indique que le dysfonctionnement du système des bâtonnets est associé à la sévérité des HV. Les contextes de privation sensorielle et plus généralement les environnements appauvris en stimulations sensorielles, comme par exemple les environnements peu éclairés et sombres, favorisent l'émergence des HV dans la mesure où l'interprétation de la scène visuelle repose alors préférentiellement sur des facteurs top-down (Collerton et al., 2005; Diederich et al., 2005). Dans ce contexte, un dysfonctionnement des bâtonnets pourrait contribuer significativement à la dégradation des inputs visuels bottom-up et constituer un facteur aggravant le déséquilibre entre inputs sensoriels et facteurs top-down favorisant in fine l'émergence d'HV chez les personnes prônes à présenter ce symptôme.

L'étude des anomalies fonctionnelles et structurales de la rétine chez les patients présentant des HV constitue une problématique méthodologique pouvant expliquer les divergences dans les résultats (Kopal et al., 2015). En outre, les caractéristiques phénoménologiques des HV sont quelque peu différentes dans la schizophrénie par rapport aux troubles neurologiques (Waters, Collerton, Ffytche, Jardri, Pins, Dudley, Blom, Mosimann, Eperjesi, & Ford, 2014) et notre échantillon de patients avec HV ne fait pas exception. En effet, dans la schizophrénie et en particulier dans notre population, les hallucinations sont rarement présentes dans la seule modalité visuelle ce qui complique la possibilité de constituer un groupe de patients ne présentant que des HV alors que dans la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy la modalité visuelle est le plus souvent isolée. En outre, les HV dans la schizophrénie ne sont

pas aussi récurrentes que dans les troubles neurologiques et dans notre échantillon pour dix de nos douze patients avec HV, les épisodes hallucinatoires visuels sont rapportés essentiellement durant la phase aiguë des symptômes et n'ont jamais persisté une fois la stabilité clinique atteinte. Ce décours temporel particulier des HV dans la schizophrénie fournit un argument supplémentaire pour explorer les dysfonctionnements rétiniens au cours de la phase aiguë des symptômes psychotiques. Un autre moment clé d'exploration serait lorsque des anomalies visuelles de moindre sévérité mais ayant un facteur de prédiction important pour le risque de psychose sont relatées comme chez les patients présentant un état mental à risque de psychose (Klosterkötter, Hellmich, Steinmeyer, & Schultze-Lutter, 2001).

4.4.3. Dysfonctionnement de la rétine et cognition visuelle

Les résultats montrent la présence de corrélations significatives sélectivement au sein du groupe HV entre l'amplitude des ondes P50 et N95 et les scores à l'indice VOSP-Object regroupant les subtests évaluant préférentiellement la voie ventrale de la perception visuelle. Par ailleurs, le score à cet indice ainsi qu'à l'indice VOSP-Space évaluant préférentiellement la voie dorsale, sont significativement inférieurs dans le groupe HV comparativement au groupe HANH et ces scores ne sont pas expliqués par les performances attentionnelles. Enfin, les résultats de la régression logistique montrent que les performances à l'indice VOSP-Object permettent de prédire significativement le risque de présenter des HV dans le groupe de patients souffrant de schizophrénie. Pris ensemble, ces résultats permettent de dresser un certain nombre d'arguments pour un lien entre mesures fonctionnelles de la rétine, anomalies du traitement visuel bottom-up et présence d'HV. Ainsi, l'association significative entre la réponse fonctionnelle des cellules ganglionnaires et les performances réduites à la VOSP nous permet de proposer l'hypothèse que l'atteinte bottom-up du traitement de l'information

visuelle est en lien avec la réponse des cellules ganglionnaires et ce sélectivement chez les patients présentant des HV.

Nos résultats montrent que les performances à l'indice VOSP-Object prédisent la présence d'HV chez les patients souffrant de schizophrénie. La VOSP a montré sa sensibilité pour discriminer des populations de patients présentant ou non des HV. Ainsi une altération à la VOSP a pu être mise en lien avec la présence d'HV chez des patients présentant une démence à corps de Lewy (Calderon et al., 2001) et permettait de discriminer des patients souffrant de la maladie de Parkinson avec HV des autres patients (Barnes et al., 2003). D'autres tâches proches de la VOSP qu'elles soient expérimentales ou émanant de tests neuropsychologiques tel que le test de discrimination de formes visuelles de Benton (Benton, Sivan, deS Hamsher, & Spreen, 1994) permettent elles aussi de différencier sur la base de leur performances visuo-perceptives les patients souffrant de la maladie de Parkinson avec des HV des autres patients (Meppelink, Koerts, Borg, Leenders, & van Laar, 2008; Ramirez-Ruiz, Junque, Marti, Valdeoriola, & Tolosa, 2007).

La batterie VOSP est une batterie neuropsychologique permettant d'évaluer les altérations bottom-up du traitement l'information visuelle (Barnes et al., 2003). Les deux indices la composant permettent de discriminer le traitement visuo-perceptif des voies ventrale et dorsale (Rapport et al., 1998). Toutefois, l'indice VOSP-Object est composé de subtests qui ont la particularité pour trois d'entre eux de présenter des silhouettes d'objets ou d'animaux sous une forme atypique (subtest des silhouettes, de décision d'objet et des silhouettes progressives) ce qui est un point important dans l'interprétation plus précise des performances en terme de dysfonctionnement des voies ventrale ou dorsale. En effet, dans la schizophrénie, relativement peu d'études se sont intéressées aux performances des patients à la VOSP et celles qui s'y sont intéressées ont soulevé la question de la reconnaissance d'objets présentés dans des perspectives atypiques. Ces études montrent ainsi une altération de la reconnaissance

d'objets présentés sous forme atypique avec également un trouble touchant le stade sémantique de dénomination d'objets présentés sous forme atypique (Gabrovská, Laws, Sinclair, & McKenna, 2003; Shallice, Burgess, & Frith, 1991). Elles concluent que le profil de performance correspond à une agnosie associative telle que décrite dans les troubles neurologiques. La question de l'atteinte des voies ventrales et dorsales dans le contexte de troubles de la reconnaissance de silhouettes présentées sous une forme atypique a montré que ce déficit résultait d'une altération de la voie ventrale secondairement à une atteinte de la voie dorsale, ou plus précisément que la fonction de binding entre les voies assurée par le lobe pariétal inférieur était déficitaire (Turnbull, Carey, & Mc Carthy, 1997). Par ailleurs, de nombreuses études ont montré un dysfonctionnement des voies magno et parvocellulaires dans la schizophrénie avec un déficit plus marqué pour la voie magnocellulaire (Butler & Javitt, 2005) et l'atteinte de la voie magnocellulaire peut être sous-jacente à une atteinte de la voie dorsale dans la mesure où celle-ci reçoit préférentiellement des afférences de la voie magnocellulaire (Maunsell, Nealey, & DePriest, 1990). Dans ce sens, en électrophysiologie un déficit dans la génération de l'onde P1 a été retrouvé pour des stimuli biaisés pour favoriser un traitement magnocellulaire (Butler et al., 2001; Butler et al., 2005) et ce déficit conduirait dans un second temps à un défaut de génération d'ondes ventrales plus tardives associées à la reconnaissance d'objets au niveau du cortex latéral occipital où convergent les voies magnocellulaire et parvocellulaire (Sehatpour et al., 2010). Dans ce contexte le profil de performance retrouvé spécifiquement dans le groupe HV pourrait être expliqué par une atteinte de la voie ventrale secondaire à une atteinte de la voie dorsale et probablement des mécanismes d'intégration de ces deux voies dans le processus de reconnaissance des objets.

L'association entre l'amplitude des ondes P50 et N95 et les performances à l'indice VOSP-Object est à notre connaissance un premier résultat montrant un lien entre réponse rétinienne et fonctionnement cognitif de haut niveau d'une part et ce uniquement chez les sujets

présentant des HV d'autre part. Les anomalies bottom-up du traitement de l'information visuelle sont une condition favorisant l'émergence d'HV (Collerton et al., 2005; Diederich et al., 2005) surtout dans le contexte de troubles de la reconnaissance des objets comme c'est le cas dans nos résultats. La réponse des cellules ganglionnaires y serait donc associée avec une causalité qu'il reste à déterminer dans de futurs travaux. Si nos résultats ne mettent pas en évidence de différence de groupe pour la réponse des cellules ganglionnaires et que nous basons notre argumentation sur la simple base de corrélations, nous pouvons tout de même dresser ici la base d'arguments indirects d'un lien entre la réponse rétinienne et le déficit de traitement de l'information visuelle impliquant la voie dorsale comme facteur favorisant l'émergence d'HV chez les personnes souffrant de schizophrénie avec HV.

4.4.4. Limites

Outre les limitations inhérentes à notre échantillon en ce qui concerne la symptomatologie hallucinatoire, l'impact potentiel du tabagisme n'a pas été pris en compte dans notre étude alors que celui-ci peut influencer sur la transmission synaptique du système nerveux central. L'effet de l'administration chronique de nicotine sur l'ERG n'a pas encore été exploré en profondeur. Des résultats ont montré que l'administration aiguë de nicotine sous forme de gomme trente minutes avant un ERG flash modifiait les réponses rétiniennes en condition scotopique et photopique (Varghese, Reid, Hartmann, & Keyser, 2011), mais l'effet de la consommation régulière de tabac sur les mesures d'ERG flash doit encore être évaluée. Ainsi, les études futures devraient inclure un groupe contrôle comprenant des fumeurs de tabac. Dans le groupe de patients souffrant de schizophrénie, trois patients étaient consommateurs de cannabis (deux dans le groupe HANH et un dans le groupe HV). Les scores à la CAST ne différaient pas entre les contrôles et les patients mais il a été montré que la consommation de cannabis pouvait perturber le fonctionnement de la rétine (Schwitzer, Schwan, Albuissou, et

al., 2017; Schwitzer et al., 2018). La constitution d'un groupe de patients non-consommateurs devrait être envisagé pour les prochaines études.

4.4.5. Conclusion

Cette première étude nous a permis de confirmer la perturbation du fonctionnement des photorécepteurs dans la schizophrénie et d'apporter de nouveaux éléments concernant le dysfonctionnement des CGR. Nos résultats apportent également de nouveaux éléments concernant un dysfonctionnement du système des bâtonnets dans le groupe de patients présentant des HV et ce, associé à la sévérité des épisodes hallucinatoires. Ce dernier résultat nécessite d'être reproduit dans de futures recherches. Un autre moyen de s'intéresser aux liens entre symptomatologie visuelle et hallucinoïde et fonctionnement de la rétine et qui permettrait d'outrepasser d'une certaine manière les limites inhérentes à la constitution de groupes de patients avec HV, serait d'explorer ces fonctions chez des patients à risque de développer une psychose. Ces patients présentent fréquemment des perturbations visuelles et celles-ci contribuent significativement au risque de conversion vers la psychose (Klosterkötter et al., 2001). Dans l'étude suivante, nous proposons ainsi d'explorer le cas de NR, jeune homme adressé au sein du Centre de Liaison et d'Intervention Précoce qui présentait une symptomatologie visuelle sévère et pour lequel nous avons évalué le fonctionnement rétinien.

5. Explorations fonctionnelles de la rétine chez un jeune homme à risque de développer une psychose : étude de cas

5.1. Introduction

La rétine en tant qu'extension du système nerveux central est une zone privilégiée d'observation des anomalies cérébrales (London, Benhar, & Schwartz, 2013). Ainsi, explorer les dysfonctionnements anatomiques ou fonctionnels de la rétine dans les troubles émergents d'origine neurologique et psychiatrique est d'un grand intérêt pour mieux comprendre la pathogenèse de ces troubles sans les effets confondants des traitements. Par exemple, des altérations structurales de la rétine ont été constatées chez des patients avec un Mild Cognitive Impairment ou une maladie d'Alzheimer débutante (Ascaso et al., 2014) et des dysfonctionnements des CGR ont été mis en évidence avant l'observation d'anomalies structurales aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer (Krasodomska et al., 2010).

Dans les troubles psychiatriques, des atteintes multiples de la rétine ont été observées dans la schizophrénie (Bernardin et al., 2017) mais à notre connaissance, une seule étude a exploré les dysfonctionnements de la rétine chez des patients pouvant présenter un risque de développer une pathologie psychiatrique. Hébert et al. (2010) ont montré que des apparentés du premier degré présentant un risque génétique élevé de développer une schizophrénie ou des troubles bipolaires avaient des dysfonctionnements du système des bâtonnets avec une réduction de l'amplitude et une tendance à la réduction du temps implicite de l'onde b tandis que le système des cônes était préservé. Ces anomalies étant similaires à celles retrouvées dans la schizophrénie (Hébert et al., 2015), les auteurs ont proposé qu'elles pourraient constituer des biomarqueurs potentiels pour la schizophrénie.

L'Etat Mental à Risque de Psychose (EMRP) peut se définir comme la phase prodromale précédant l'entrée dans la psychose. Les critères anglo-saxons d'un EMRP, ou critères Ultra

Haut-Risque, regroupent la présence de symptômes psychotiques atténués ou la présence de symptômes psychotiques limités intermittents, ou la présence d'une vulnérabilité familiale avec un apparenté du premier degré souffrant de psychose (Fusar-Poli et al., 2013) (voir définition complète au point 2.1.2.1). Une conception complémentaire des EMRP est l'approche par les symptômes de base qui postule que des manifestations subtiles et subjectives antérieures aux symptômes psychotiques atténués sont présentes dans la phase prodromale de la psychose et ont également une valeur prédictive pour le risque de développer une psychose (Schultze-Lutter, 2009). Les symptômes de base concernent la tolérance au stress, le fonctionnement attentionnel, les émotions, la perception et l'organisation du discours et de la pensée. Les troubles de la perception visuelle sont des symptômes fréquents chez les personnes présentant un EMRP et sont un facteur prédictif pour le risque de conversion vers la psychose (Klosterkötter et al., 2001). S'il est périlleux d'extrapoler les perturbations visuelles à partir d'anomalies très précoces du traitement au niveau de la rétine, plusieurs arguments nous incitent tout de même à explorer cette question. D'une part, les dysfonctionnements réiniens pourraient être à l'origine des perturbations touchant les voies magno et parvocellulaires et contribuer ainsi aux altérations bottom-up du traitement de l'information visuelle (Archibald, Clarke, Mosimann, & Burn, 2009). D'autre part, des perturbations de la voie magnocellulaire ont été documentées chez les patients présentant un EMRP et pourraient participer aux troubles visuels décrits dans les symptômes de base (Kéri & Benedek, 2007). Ainsi, l'étude des manifestations visuelles et des anomalies de la rétine chez des patients avec un EMRP pourrait non seulement contribuer à mieux comprendre les signes prodromaux de la psychose mais aurait aussi un intérêt clinique afin de mieux explorer et évaluer ces premières manifestations.

Les symptômes de base sont caractérisés par leur fluctuation et il est rare de pouvoir proposer une évaluation ophtalmologique des fonctions de la rétine alors que ces symptômes sont

présents. Nous allons décrire dans la suite de notre travail le cas d'un patient présentant un EMRP avec des troubles visuels sévères du registre des symptômes de base à qui nous avons administré un protocole ERG (flash ERG, PERG, potentiels oscillatoires et ERG multifocal).

5.2. Présentation clinique de NR

NR est un jeune homme de vingt ans adressé au Centre de Liaison et d'Intervention Précoce (CLIP), un centre spécialisé dans l'intervention précoce de la psychose à Nancy, France (Mignot, Bazille, Bernardin, Schwan, & Laprevote, 2018). NR est actuellement étudiant à l'université mais ne se présente plus en cours. Il vit seul en autonomie en appartement, n'a pas d'antécédents psychiatriques ni d'antécédents de consommation de toxique et il n'y a pas d'antécédents familiaux connus de troubles psychiatriques. Il n'a pas de traitement en cours, mais plusieurs ont été testés sur les deux dernières années (opipramol, amitriptyline, aripiprazole, ropirinol) et interrompus par le patient car il n'avait observé aucune amélioration. NR décrit au premier plan, et comme motif de consultation initiale, des douleurs multiples (tête, dos, cervicales, poignets, chevilles, genoux) qui sont apparues soudainement après un entraînement sportif il y a deux ans. Les maux de tête et les maux de ventre sont décrits comme des « vagues en mouvement » ou des « bleus internes ». Les douleurs fluctuent en intensité mais sont présentes de façon continue depuis deux ans. Outre ces douleurs, il décrit des anomalies visuelles telles qu'une vision tubulaire avec une obstruction de la vision périphérique, des difficultés sévères pour estimer la profondeur et les distances, une captation de l'attention par un détail dans la scène visuelle comme par exemple les gouttes sur son pare-brise de voiture. Ces éléments le gênent considérablement dans son fonctionnement quotidien et l'ont déjà mis en danger notamment pour la conduite automobile. Il décrit également des anomalies auditives avec une perte de sensibilité dans la perception des stimuli acoustiques comme s'il était moins gêné que les autres par des sonorités de forte intensité et des acoasmes.

Il y a également des manifestations perceptives tactiles et corporelles telles que des sensations migrantes dans son corps, des impressions de mouvement et d'étirement dans ses poignets et ses mains, des sensations de pression dans son torse ou des démangeaisons dans certaines parties du corps. Des épisodes isolés d'interférences et de blocages moteurs sont également décrits, parfois jusqu'à de probables postures catatoniques. Toutes ces perceptions anormales contribuent à un sentiment de déréalisation et de dépersonnalisation que NR décrit comme « un sentiment de ne plus habiter [son] propre corps » et un désintérêt général pour tout ce qui l'entoure puisque comme dit-il « [ses] récepteurs ne fonctionnent plus correctement ».

Au cours des deux dernières années, il a consulté de nombreux spécialistes et effectué de multiples explorations, notamment une IRM cérébrale et des sérologies infectieuses. Aucun de ces examens n'a révélé d'anomalie.

Dans ce contexte, nous avons effectué une évaluation psychiatrique complète. Concernant les troubles visuels de NR, nous avons effectué une évaluation fonctionnelle de la rétine.

5.3. Matériels et méthode

5.3.1. Population

Les résultats de NR sont comparés aux 29 patients souffrant de schizophrénie, aux 29 témoins appariés et aux sous-groupes HV et HANH décrits dans l'étude précédente au point 4.2.1 et 4.3.2.

5.3.2. Evaluation clinique

Le groupe de patients souffrant de schizophrénie et le groupe de sujets sains ont suivi les évaluations décrites dans l'étude précédente au point 4.2.2.

NR a suivi une évaluation clinique pour explorer le risque de psychose. Deux instruments ont été utilisés : la Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS) (Yung et al.,

2005) et la Schizophrenia Proneness Instrument-Adult (SPI-A) (Schultze-Lutter, Addington, Ruhrmann, & Klosterkötter, 2007; Schultze-Lutter et al., 2004). La CAARMS se présente comme un entretien semi-structuré conçu pour évaluer la présence de symptômes psychotiques atténués dans leur fréquence ou leur sévérité ou des symptômes psychotiques limités et intermittents résolutifs en une semaine chez les personnes présentant EMRP. L'échelle explore quatre types de symptômes psychotiques : les troubles du contenu de la pensée, les idées non bizarres, les anomalies de la perception et la désorganisation du discours. Chaque symptôme est évalué selon son intensité et sa fréquence. Sur cette base et seulement si ces manifestations s'accompagnent de répercussions fonctionnelles, les résultats à la CAARMS permettent de classer un patient dans trois groupes d'EMRP : le groupe des psychoses atténuées (intensité ou fréquence infraliminaire), le groupe des symptômes psychotiques limités et intermittents et le groupe vulnérabilité (apparentés du premier degré avec une psychose ou personnalité schizotypique). Un quatrième groupe correspond au seuil franchi de psychose selon la sévérité et la fréquence des troubles qui sont rapportés. La cotation en sévérité s'effectue de 0 (jamais, absent) à 6 (sévère et psychotique), la cotation en fréquence s'effectue de 0 (absent) à 6 (continuellement).

La SPI-A est issue d'une approche différente des critères d'Ultra Haut-Risque sur laquelle est basée la CAARMS. Elle est donc complémentaire à la CAARMS et vise à explorer les symptômes de base pouvant être détectés avant la présence de symptômes psychotiques atténués, mais qui constituent également un risque de conversion vers la psychose. Ainsi des symptômes sévères à la SPI-A correspondent à des symptômes modérés à la CAARMS (Olsen & Rosenbaum, 2006). En outre, la SPI-A propose un examen exhaustif des distorsions perceptives dans toutes les modalités sensorielles dont la modalité visuelle, alors que la CAARMS focalise davantage son exploration sur des manifestations perceptives plus franches comme les HV simples ou complexes. La SPI-A se présente comme un entretien

semi-structuré qui explore six types de symptômes de base : les perturbations affectivo-dynamiques, les déficits cognitivo-attentionnels, les troubles cognitifs, les troubles de l'expérience de soi et de l'environnement, les troubles de la perception corporelle et les troubles de la perception. Le critère principal d'évaluation est la fréquence de 0 (absent) à 6 (extrême : quotidien et persistant ou quotidien pas obligatoirement continu selon les items). A partir des résultats de la SPI-A, deux indices sont proposés et permettent de prédire le risque de conversion vers la psychose sur la base des travaux du Cologne Early Recognition Project (Klosterkötter et al., 2001) : l'indice des symptômes de base cognitivo-perceptifs (COPER) et l'indice des perturbations cognitives à haut risque (COGDIS).

5.3.3. Evaluation neuropsychologique

NR a également suivi un bilan neuropsychologique similaire à celui décrit dans la partie 4.2.2.1 auquel nous avons ajouté le protocole Montréal-Toulouse d'examen des gnosies visuelles (Agniel, Joannette, Doyon, & Duchain, 1992) et deux tâches de cognition sociale dans leur version française (Etchepare et al., 2018) : la tâche d'interprétation du regard (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001) qui permet d'évaluer la reconnaissance des émotions faciales et la théorie de l'esprit affective et la tâche de faux-pas (Baron-Cohen, O'riordan, Stone, Jones, & Plaisted, 1999) qui permet d'évaluer la théorie de l'esprit cognitive et affective.

5.3.4. Mesures électrophysiologiques : l'ERG flash, le pattern ERG, les potentiels oscillatoires et l'ERG multifocal

Le protocole de stimulation utilisé en ERG flash et PERG est celui décrit dans l'étude précédente au point 4.2.3.

5.4. Résultats

5.4.1. Données socio-démographiques et cliniques

Les données sociodémographiques et cliniques de NR et des groupes contrôle et de patients sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : données sociodémographiques et cliniques de NR, du groupe C et du groupe Sz

	NR	Groupe C	Groupe Sz
Age (années)	20	25.1 (4.1)	27.9 (8.1)
Nombre d'années d'étude	12	12.4 (1.3)	14.9 (1.6)
Equivalent Chlorpromazine	-	-	467.6 (258.0)
Equivalent Diazépam	-	-	21.2 (27.6)

Les données sont indiquées en moyenne (écart-type).

C : Contrôle ; Sz : Schizophrénie

5.4.2. Evaluation clinique de NR

La CAARMS n'a révélé aucun élément en faveur d'un trouble du contenu de la pensée ou d'une désorganisation du discours. Concernant les idées non bizarres et les anomalies de perception on retrouve des anomalies cotées comme légères selon les critères de l'échelle. Ces manifestations étaient insuffisantes pour conclure à la présence d'un EMRP selon les critères de la CAARMS. Comme nous l'avions pressenti, la CAARMS manquait de sensibilité pour explorer les manifestations décrites par NR qui appartiennent plus spécifiquement au concept de symptômes de base. Ainsi, les résultats à la SPI-A permettent de mettre en évidence des scores de fréquence cotées comme extrêmes pour les perturbations de la perception visuelle, de la perception auditive et la déréalisation au sein de l'indice COPER et pour la capture de l'attention par des détails du champ visuel de l'indice COGDIS. Ainsi selon les critères d'évaluation des symptômes de base par la SPI-A, NR présente un EMRP qui nécessite un accompagnement thérapeutique spécifique. Les résultats à la CAARMS et la SPI-A sont présentés dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : résultats de NR à la CAARMS

CAARMS			
Symptômes positifs	Sévérité	Fréquence et durée	Profil des symptômes
Troubles du contenu de la pensée	0	0	0
Idées non bizarres	2	5	0
Anomalies de la perception	2	6	0
Discours désorganisé	0	0	0

Profil de symptômes : 0 = sans relation avec une consommation de substance
 CAARMS : Comprehensive Assessment of At Risk Mental State

Tableau 9 : résultats de NR à la SPI-A

SPI-A	
Critères COGDIS	Sévérité
Incapacité à partager son attention (B1)	0
Interférence de la pensée (C2)	0
Pression de la pensée (D3)	0
Blocage de la pensée (C3)	0
Trouble de la compréhension du langage (C4)	0
Trouble de l'expression langagière (C5)	0
Idées de référence fugaces (D4)	0
Troubles de la pensée abstraite (O3)	0
Attention captivée par des détails du champ visuel (O7)	6
Critères COPER	Sévérité
Interférence de la pensée (C2)	0
Persévération de la pensée (O1)	0
Pression de la pensée (D3)	1
Blocage de la pensée (C3)	0
Trouble de la compréhension du langage (C4)	0
Diminution de la capacité à faire la distinction entre d'une part idées et perceptions et d'autre part imagination et souvenirs réels (O2)	0
Idées de référence fugaces (D4)	0
Déréalisation (O8)	6
Trouble de la perception visuelle (D5, F2, F3, O4)	6
Trouble de la perception auditive (F5, O5)	6

Le risque de psychose est déterminé si le patient présente 2 symptômes de sévérité supérieure ou égale à 3 dans l'indice COGDIS et 1 symptôme de sévérité supérieure ou égale à 3 dans l'indice COPER.

SPI- A : Schizophrenia Proneness Instrument – Adult ; COGDIS : Cognitive Disturbance ; COPER : Cognitive-Perceptive basic symptoms

Le bilan neuropsychologique de NR permet de conclure à une préservation du fonctionnement de la mémoire épisodique verbale, des fonctions exécutives (flexibilité spontanée, shifting, inhibition et attention divisée), de la mémoire à court terme verbale, de la mémoire de travail dans les processus de charge mentale et de mise à jour et de l'attention soutenue. Sur le plan de la cognition sociale, la théorie de l'esprit est perturbée (pouvant être secondaire à un trouble de la compréhension qu'il n'a pas souhaité que l'on évalue) et la reconnaissance des émotions est préservée. Sur le plan de la cognition visuelle, les deux batteries d'évaluation ont permis de mettre en évidence une préservation globale des capacités visuo-perceptives. Il est néanmoins relevé un score déficitaire au subtest de Localisation de chiffres de la VOSP allant dans le sens d'une fragilité dans la perception de l'espace.

5.4.3. Analyse visuelle des paramètres de l'ERG flash et du pattern ERG

5.4.3.1. Comparaison entre NR et les groupes C et Sz

Nous avons comparé les mesures d'amplitude et de temps implicite de NR avec les moyennes des participants du groupe C et du groupe Sz. Concernant les mesures d'amplitude, en raison de l'absence de différence majeure entre NR et les 2 groupes et de la variabilité de ces mesures, nous avons considéré qu'une analyse visuelle manquerait de pertinence. Nous nous sommes donc attardés sur les mesures de temps implicites dont la variabilité est moindre.

Une mesure en particulier a retenu notre attention au regard de la différence entre NR et le groupe contrôle, celle du temps implicite de l'onde b (dark-adapted 0.01 ERG). Nous constatons que le temps implicite de l'onde b de NR est plus allongé que celui de la moyenne du groupe C et dans une moindre mesure que celui la moyenne du groupe Sz (tableau 10, figure 24). Nous avons ensuite effectué des analyses visuelles en superposant la courbe de l'onde b de NR et la courbe de l'onde b d'un sujet de référence pour chaque groupe, sélectionné en fonction de la proximité entre sa mesure de temps implicite et la moyenne de

son groupe. L'analyse visuelle entre la courbe de NR et la courbe du sujet contrôle de référence permet de constater un temps implicite plus long chez NR (figure 25) alors que celui-ci est superposable au temps implicite du sujet de référence du groupe de patients souffrant de schizophrénie (figure 26).

Tableau 10 : temps implicite de l'onde b (dark-adapted 0.01 ERG) pour NR, le groupe C et le groupe Sz

	NR	Groupe C	Groupe Sz
Temps implicite onde b (dark-adapted 0.01)	84.1	81.0 (4.8)	83.4 (8.2)

Les données sont indiquées en moyenne (écart-type). Les valeurs de temps implicite sont en millisecondes.

C : Contrôle ; Sz : Schizophrénie

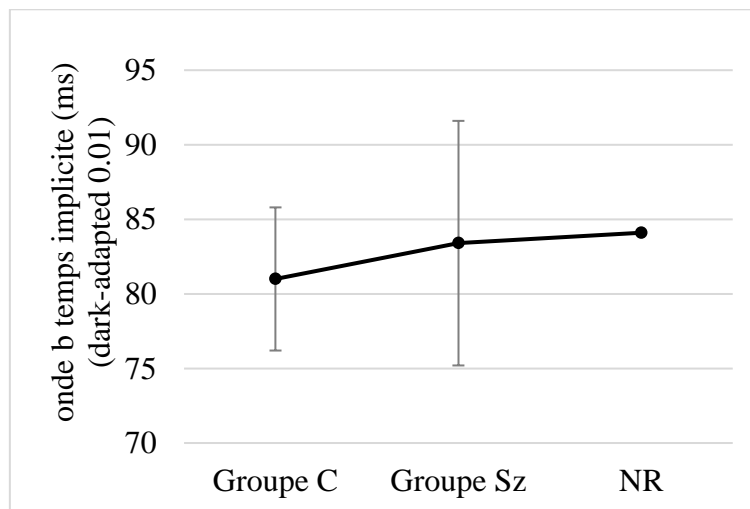


Figure 24 : représentation graphique des valeurs moyennes (écart-type) du temps implicite de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 de l'ERG flash (ms) pour le groupe C et le groupe Sz et de la valeur du temps implicite de NR

Sz : Schizophrénie ; C : Contrôle

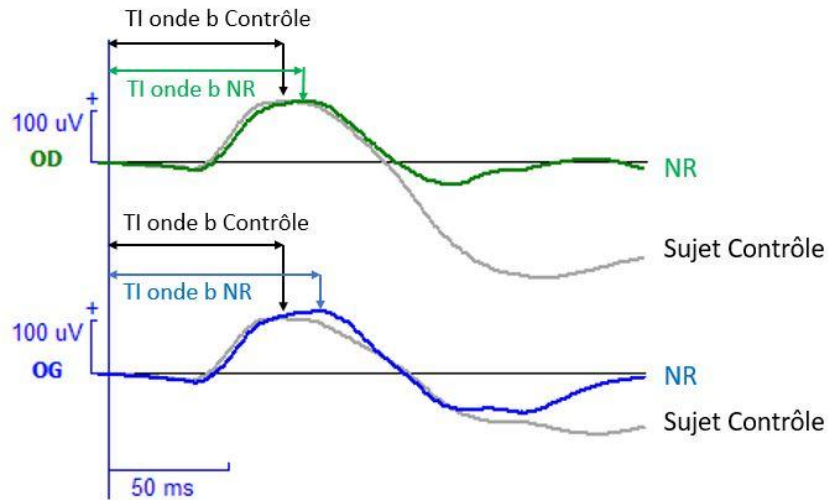


Figure 25 : superposition des courbes de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 ERG de l'ERG flash de NR et du sujet de référence du groupe C.
 Les courbes vertes et bleues correspondent respectivement aux réponses moyennées de l'œil droit et gauche de NR, les courbes grises correspondent aux réponses moyennées de l'œil droit et gauche du sujet de référence.
 TI : Temps Implicite ; OD : Œil droit ; OG : Œil Gauche

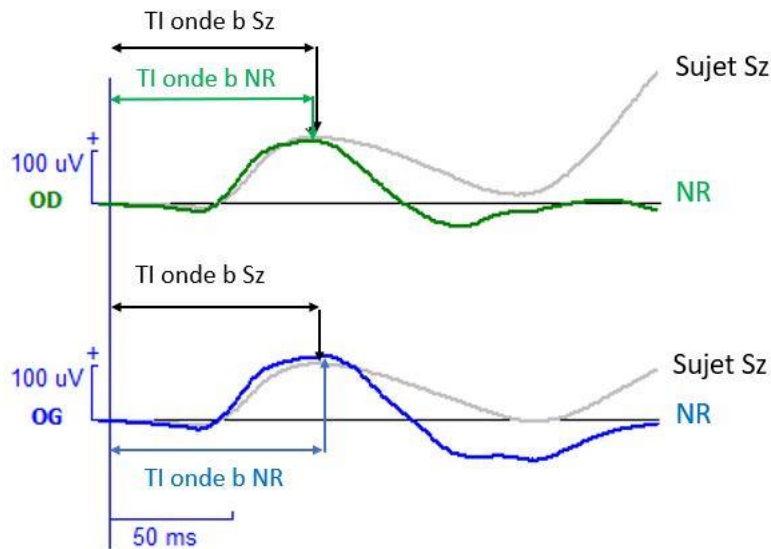


Figure 26 : superposition des courbes de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 ERG de l'ERG flash de NR et du sujet de référence du groupe Sz
 Les courbes vertes et bleues correspondent respectivement aux réponses moyennées de l'œil droit et gauche de NR, les courbes grises correspondent aux réponses moyennées de l'œil droit et gauche du sujet de référence.
 TI : Temps Implicite ; OD : Œil droit ; OG : Œil Gauche ; Sz : sujet du groupe de patients souffrant de schizophrénie

5.4.3.2. Comparaison entre NR et les groupes HANH et HV

Pour rappel, les résultats de la précédente étude ne montraient pas de différence significative entre le groupe C et le groupe Sz pour la mesure du temps implicite de l'onde b (dark-adapted 0.01) mais une différence émergeait entre le groupe HV et les groupes HANH et C.

Nous avons donc également comparé la mesure de NR à celle des sous-groupes HANH et HV (tableau 11). On constate que la mesure de NR semble être à un intermédiaire entre la moyenne du groupe HANH et la moyenne du groupe HV (figure 27). L'analyse visuelle permet de montrer que les temps implicites sont confondus entre la courbe de NR et la courbe d'un sujet de référence du groupe HV (figure 28).

Tableau 11 : temps implicite de l'onde b (dark-adapted 0.01 ERG) pour NR, le groupe C, le groupe Sz et les sous-groupes HANH et HV

	NR	Groupe C	Groupe Sz	Groupe HANH	Groupe HV
Temps implicite onde b (dark-adapted 0.01)	84.1	81.0 (4.8)	83.4 (8.2)	81.9 (8.5)	85.4 (10.2)

Les données sont indiquées en moyenne (écart-type). Les valeurs de temps implicite sont en millisecondes.

C : Contrôle ; Sz : Schizophrénie ; HANH : Hallucinations Auditives/Non Halluciné ; HV : Hallucinations Visuelles

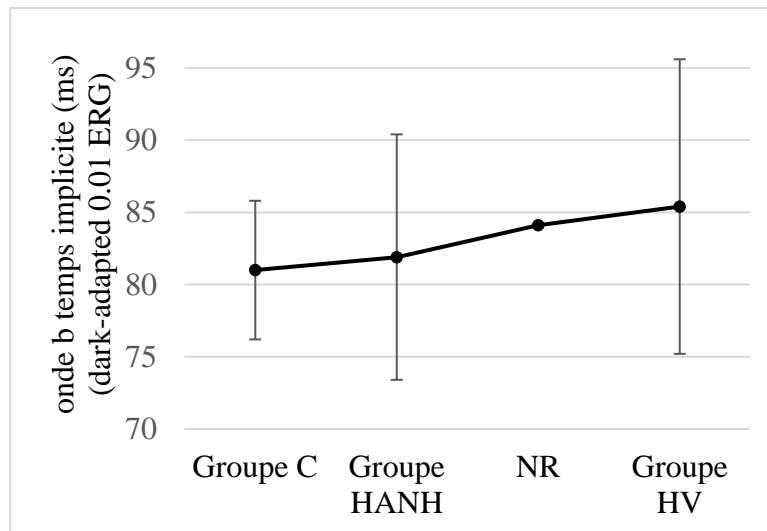


Figure 27 : représentation graphique des valeurs moyennes (écart-type) du temps implicite de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 de l'ERG flash (ms) pour les groupes C, HANH et HV et de la valeur du temps implicite de NR
 C : Contrôle ; HANH : Hallucinations Auditives/Non Halluciné ; HV : Hallucinations Visuelles

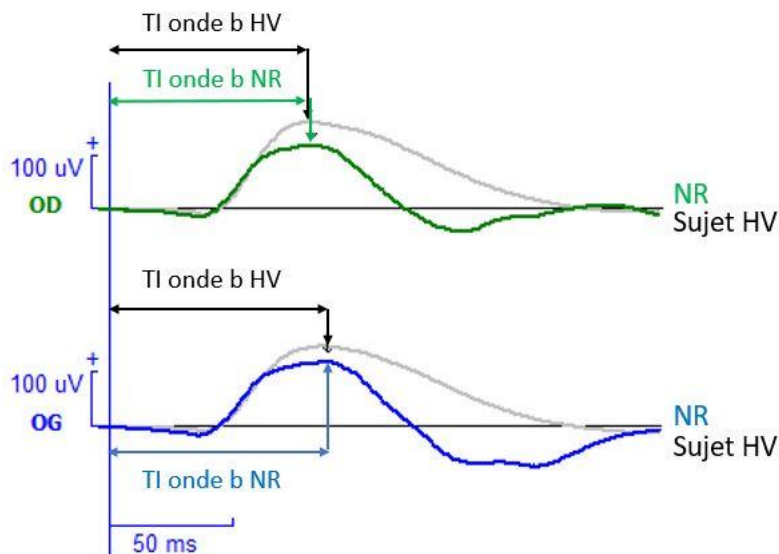


Figure 28 : superposition des courbes de l'onde b de la série dark-adapted 0.01 ERG de l'ERG flash de NR et du sujet de référence du groupe HV
 Les courbes vertes et bleues correspondent respectivement aux réponses moyennées de l'œil droit et gauche de NR, les courbes grises correspondent aux réponses moyennées de l'œil droit et gauche du sujet de référence du groupe HV.
 TI : Temps Implicite ; OD : Œil droit ; OG : Œil Gauche ; HV : sujet du groupe de patients souffrant de schizophrénie avec HV

5.5. Discussion

À notre connaissance, il s'agit de la première fois que des mesures fonctionnelles de la rétine ont été conduites chez un patient avec un EMRP, sans traitement et souffrant de symptômes visuels sévères durant l'enregistrement. Nous avons retrouvé une réponse retardée d'environ 3ms pour la réponse des bâtonnets par rapport au groupe C alors que cette réponse ne semble pas différer de la moyenne de celle des sujets souffrant de schizophrénie. De plus, on remarque que lorsque nous avons comparé le temps implicite de NR avec celui du groupe C et des sous-groupes HANH et HV, un gradient semblait se dessiner entre les groupes avec un temps implicite qui augmentait graduellement en fonction de la sévérité des symptômes visuels. Ainsi le temps implicite de l'onde b (dark-adapted 0.01 ERG) de notre patient souffrant d'un EMRP avec des symptômes visuels se situerait à un niveau intermédiaire entre des sujets souffrant de schizophrénie sans HV et des sujets souffrant de schizophrénie avec HV.

Les résultats de cette étude de cas apportent des arguments supplémentaires sur l'hypothèse qu'un dysfonctionnement des bâtonnets pourrait constituer un marqueur de vulnérabilité de la psychose car ils concordent avec les résultats indiquant un dysfonctionnement des bâtonnets dans la schizophrénie (Hébert et al., 2015; Warner et al., 1999) et les patients à risque génétique de développer un trouble psychiatrique (Hébert et al., 2010). Les résultats antérieurs ont mis en évidence des dysfonctionnements des bâtonnets en lien avec une réduction de l'amplitude de l'onde b et non une augmentation du temps implicite comme dans nos résultats (Hébert et al., 2015; Warner et al., 1999), mais une tendance à l'augmentation du temps implicite de l'onde b a été rapportée chez des patients à risque génétique (Hébert et al., 2010). Cette différence pourrait être expliquée par le fait que NR a présenté des symptômes aigus au cours de notre examen, qui pourraient expliquer cette modulation de la réponse rétinienne, comme cela a déjà été suggéré pour la réponse des cônes dans la schizophrénie (Balogh et al.,

2008). Une autre hypothèse pourrait être que l'augmentation du temps implicite de l'onde b serait plus spécifiquement liée à la présence d'une symptomatologie visuelle sévère comme nous le montrons dans l'étude précédente chez des patients avec HV. Ainsi, le dysfonctionnement du système des bâtonnets pourrait participer à la dégradation du traitement du signal à un stade précoce du traitement de l'information visuelle et contribuer à l'émergence de symptômes visuels comme ceux de NR ou à un stade plus avancé des troubles comme ceux des personnes souffrant d'HV.

Ces résultats nous invitent à poursuivre ces explorations par une étude de groupe afin de comparer les mesures fonctionnelles de la rétine entre des sujets sains, des sujets souffrant de schizophrénie et des sujets avec un EMRP tout en considérant la symptomatologie visuelle des groupes de patients.

5.6. Limites

Les limites de cette étude de cas sont inhérentes à celles des études de cas ne pouvant se baser que sur une analyse visuelle et non sur une analyse statistique. Pour réduire au maximum la subjectivité de nos analyses, nous avons écarté les mesures d'amplitude dont la variabilité nous a semblé trop importante dans les deux groupes pour que ces mesures soient considérées. Toutefois, si les mesures de temps implicite ont une variabilité moindre, elle reste tout de même notable et c'est d'autant plus vrai dans le groupe Sz ou le groupe HV pour les raisons décrites dans l'étude précédente. Ces limites nous invitent donc à poursuivre ce travail vers une étude de groupe pour laquelle il faudra porter une attention particulière à l'âge des participants des groupes C et Sz par rapport au groupe de patient EMRP pour lesquels on peut s'attendre à une moyenne d'âge tournant autour de 18-20 ans au regard des effets de l'âge sur le fonctionnement de la rétine.

Comme nous l'avons souligné dans la problématique générale et montré dans les deux premières études, la présence d'anomalies au niveau du traitement des inputs sensoriels ayant des répercussions sur le traitement bottom-up de l'information visuelle constitue une voie d'explication de l'émergence des HV. Toutefois les modèles cognitifs des HV montrent qu'une voie cognitive avec la participation de facteurs top-down est souvent également nécessaire pour l'émergence de ce symptôme.

Dans les études suivantes nous allons explorer l'implication des processus émotionnels dans le traitement de l'information visuelle chez des sujets sains présentant une vulnérabilité pour présenter des HV et des personnes souffrant de schizophrénie avec HV.

Section 2 : Facteurs top-down

6. Rôle des processus top-down dans les hallucinations visuelles

Si une partie des processus sous-jacents aux HV pourrait être en lien avec des anomalies de traitement très précoce de l'information, il est évident que les processus de plus haut niveau jouent également un rôle fondamental dans leur survenue. Sur le plan comportemental, l'exploration de ces processus s'effectue le plus fréquemment dans des protocoles de détection de signal à la fois chez des sujets souffrant de schizophrénie et des sujets sains prônes aux HV. Ces tâches ont permis de mettre en évidence le rôle des perturbations cognitives touchant les fonctions attentionnelles et mnésiques mais également d'autres facteurs comme l'état émotionnel (Qiao-Tasserit et al., 2017; Whitson & Galinsky, 2008), les traits de personnalité schizotypique (Partos, Cropper, & Rawlings, 2016) ou la propension à croire en des phénomènes paranormaux (Krummenacher, Mohr, Haker, & Brugger, 2010). Ainsi pour certains auteurs, les HV partagent des mécanismes communs avec les illusions et les fausses perceptions et ces manifestations pourraient être regroupées sous le terme de « fausses alarmes visuelles » (Partos et al., 2016). Dans les parties suivantes nous nous attarderons donc sur la littérature permettant d'explorer la survenue ou la propension d'HV par le biais de tâches de détection de signal dans des populations cliniques et non cliniques.

6.1. Processus top-down et attentes perceptives

Les modèles des HV s'accordent sur la question des mécanismes attentionnels en lien avec l'apparition des HV et plus spécifiquement sur le rôle de ces mécanismes pour traiter des stimuli attendus et anticipés, que l'on traduira par attentes perceptives (perceptual expectations) (Collerton et al., 2005). Les attentes perceptives sont des contenus à forte saillance et illustrent parfaitement les processus top-down à l'œuvre dans les hallucinations. Elles peuvent être conscientes quand la tâche indique explicitement le stimulus à détecter ou

inconscientes lorsqu'une situation conditionne à s'attendre à traiter un certain type de stimulus dans un environnement donné. Enfin ces attentes peuvent également remplir un rôle de complément d'une information perceptive incomplète ou dégradée à partir de représentations stockées en mémoire (Aleman & Vercammen, 2013). Ces attentes perceptives fonctionnent donc comme des amorces basées sur des connaissances antérieures stockées en mémoire et permettent un engagement attentionnel pour une réponse plus effective en vue du traitement perceptif d'un stimulus.

Dans le spectre de la psychose, le rôle des attentes perceptives a été exploré dans des protocoles expérimentaux par induction d'une suggestion dans les consignes. Ainsi, plusieurs études ont montré que les patients à risque de développer une psychose ou souffrant d'une schizophrénie avaient davantage d'illusions perceptives que les sujets sains dans des tâches de détection de mots ou phrases sur fond sonore bruité comme du bruit blanc ou du brouhaha (Catalan et al., 2014; Galdos et al., 2011; Hoffman et al., 2007). Cet effet est également retrouvé dans des protocoles expérimentaux manipulant des suggestions perceptives moins directes (Haddock, Slade, & Bentall, 1995). Ainsi chez les personnes souffrant d'HAV, la facilitation du traitement par les attentes perceptives agirait comme une amorce qui serait chronique et hyperactive. Les processus top-down passeraient outre l'information transmise par les processus bottom-up pour fournir une réponse plus rapide et plus efficace. Les attentes deviendraient accessibles à la conscience sans contrôle volitionnel ce qui constituerait le phénomène hallucinatoire (Grossberg, 2000).

Chez les sujets sains l'étude illustrant le mieux ce phénomène proposait d'imaginer entendre la chanson « white christmas » sur un fond de bruit blanc conduisant 49% d'entre eux à croire l'avoir entendu et 5% qu'elle a réellement été jouée (Barber & Calverley, 1964). Ce résultat a été reproduit avec un effet encore plus significatif chez des sujets sains prônes aux hallucinations alors que les hallucinateurs ne diffèrent pas des sujets contrôles aux échelles de

suggestibilité (Young, Bentall, Slade, & Dewey, 1987). Ces résultats ont également été observés en modalité visuelle. Ainsi lorsqu'un participant s'attend à apercevoir un percept dans une image bruitée, il a davantage tendance à en repérer même lorsqu'aucun n'est présent (Partos et al., 2016; Smith, Gosselin, & Schyns, 2012).

De manière similaire, les suggestions perceptives peuvent influencer les résultats lors de tâches de détection de signal qui sont les paradigmes comportementaux les plus employés dans l'exploration des processus top-down en lien avec la survenue des hallucinations en général et des HV en particulier (Alganami, Varese, Wagstaff, & Bentall, 2017).

6.2. Processus top-down et fausses alarmes

La mise en évidence d'un biais de réponse vers de fausses alarmes a été majoritairement étudié dans des tâches perceptives de détection de signal ou des tâches de source monitoring. Ces deux types de paradigmes permettent d'appréhender de manière similaire les biais cognitifs impliqués dans les difficultés à différencier entre des événements internes auto-générés et des événements externes chez les sujets prônes aux hallucinations ou les patients avec hallucinations (Brookwell, Bentall, & Varese, 2013). Les tâches de monitoring de la source se présentent généralement sous forme de paradigmes invitant les participants à discriminer entre des mots auto-générés et des mots entendus (self monitoring) (Johns et al., 2001a) ou des informations auto-générées mémorisées et des informations mémorisées provenant d'une source externe (source monitoring) (Johnson, Hashtroudi, & Lindsay, 1993). Les tâches de détection de signal issues de la théorie de détection de signal (Macmillan & Creelman, 1991) concernent des tâches perceptives où il est demandé aux sujets de repérer la présence d'un stimulus cible parmi des stimuli distracteurs ambigus ou détériorés dans leur présentation. Dans ces tâches, les sujets doivent donc discriminer entre du bruit et du bruit contenant le stimulus cible (signal + bruit). Ainsi quatre types de réponses peuvent être

observées : les détections correctes (detection d'un item cible effectivement présent), les rejets corrects (non-detection d'un item cible absent), les fausses alarmes (detection d'un item cible alors qu'il est absent) et les erreurs de perception (non-detection d'un item cible présent). A partir de ces mesures deux indices sont calculés : la sensibilité perceptive et le biais de réponse. La sensibilité perceptive (indice d') est la capacité du sujet à discriminer entre le stimulus cible et les distracteurs, elle représente ainsi la distance entre les moyennes des distributions correspondant au bruit et au signal + bruit sur les essais. Plus la valeur de d' est grande, meilleures sont les capacités de discrimination entre le signal et le bruit. Ainsi, cet indice correspond à l'efficience du système perceptif (Vercammen, Haan, & Aleman, 2008) (figure 29). Le biais de réponse correspond à la propension du sujet à catégoriser un stimulus comme étant une cible ou non, il constitue ainsi la tendance pour le sujet à répondre « oui », augmentant ainsi le nombre de détections correctes et de fausses alarmes. Sur la distribution des réponses en figure 29, si la ligne qui représente le critère des sujets se décale vers la gauche alors cela génère une plus grande propension à produire des fausses alarmes et un nombre d'erreurs de perception amoindri (figure 30). Le biais peut donc être neutre, libéral ou conservateur. On peut donc le considérer comme une mesure du critère individuel de chaque sujet pour décider si l'élément perçu est un stimulus cible ou non.

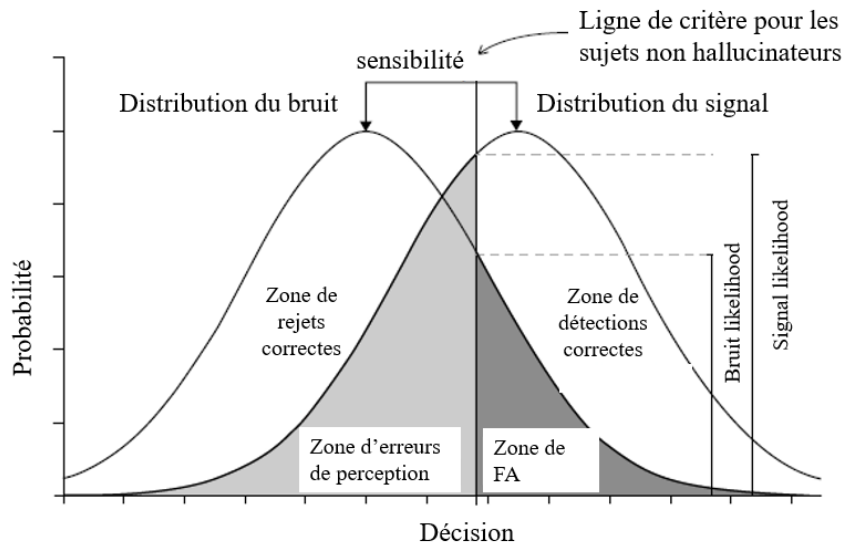


Figure 29 : illustration des paramètres mesurés dans une tâche de détection de signal (sujet non hallucinateur), issu de Vercammen, Haan & Aleman (2008) modifiée par nos soins pour la traduction

L'axe des abscisses représente la conviction que le percept est véridique. L'axe des ordonnées la probabilité que le percept soit véridique. Dans une tâche de SDT, deux types de distributions sont identifiées : la distribution du bruit qui représente la conviction que le percept présenté ne soit que du bruit et non le signal et la distribution du signal qui représente la conviction que le percept présenté est le signal attendu. La ligne de critère représente le seuil que se fixe l'observateur pour déterminer si le percept présenté est véridique ou non. Ici, elle représente le seuil que pourrait se fixer un sujet non hallucinateur.

FA : Fausses Alarmes

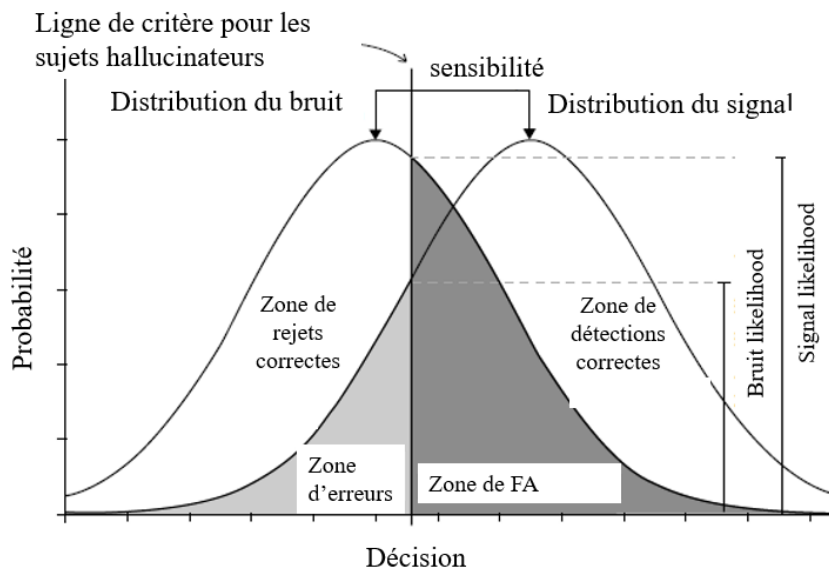


Figure 30 : illustration des paramètres mesurés dans une tâche de détection de signal (sujet hallucinateur), issu de Vercammen, Haan & Aleman (2008) modifiée par nos soins pour la traduction

Dans cette représentation, la ligne de critère représente le seuil que pourrait se fixer un sujet hallucinateur.

FA : Fausses Alarmes

Plusieurs calculs du biais existent (voir Macmillan et Creelman (1991) pour une description des différentes mesures), la plus utilisée est le likelihood ratio β (ou $\ln\beta$ ou $\log\beta$ selon les études). Quand le β est égal à 1, le sujet n'a pas de biais dans son jugement de détection du signal, il est considéré comme neutre. Lorsqu'il est supérieur à 1 le biais est en faveur d'une prudence dans ses réponses afin d'éviter la formulation d'erreurs de type fausses alarmes quitte à diminuer le nombre de détection correctes, il est considéré dans ce cas comme conservateur. Lorsqu'il est inférieur à 1 la décision du sujet est biaisée vers le critère de jugement augmentant un risque de fausses alarmes, il est dans ce cas considéré comme libéral (tableau 12).

Tableau 12 : signification des indices β et d' calculés dans une tâche de détection de signal

$\beta > 1$	Biais conservateur, prudence dans les réponses
$\beta = 1$	Biais neutre
$\beta < 1$	Biais libéral, augmentation du risque de fausses alarmes
d'	Plus le d' est élevé, plus grandes sont les capacités de discrimination entre le signal et le bruit

Dans la schizophrénie, la première étude utilisant un paradigme de détection de signal a permis de mettre en évidence la présence d'un nombre supérieur de fausses alarmes en fonction de la présence d'hallucinations dans la symptomatologie (Bentall & Slade, 1985b). Ces résultats ont par la suite été reproduits dans d'autres études (Brébion, David, Jones, & Pilowsky, 2005; Brébion, Smith, Amador, Malaspina, & Gorman, 1998; Vercammen et al., 2008). Outre une différence sur le biais de réponse, Vercammen et al. (2008) ont montré que les sujets avec HAV présentaient une plus grande sensibilité perceptive pour le traitement de stimuli verbaux. Selon ces auteurs la présence conjointe d'une sensibilité à traiter des stimuli verbaux et d'un biais de réponse vers la production de fausses alarmes constituerait une

prédisposition aux erreurs perceptives et la formation d'hallucinations. A notre connaissance, Vercammen et al. (2008) sont les seuls à montrer une différence au niveau de la sensibilité perceptive dans ce type de protocole dans la schizophrénie, le reste des études ne montrant pas d'effet sur ce paramètre.

Les tâches de détection de signal se sont avérées également pertinentes pour discriminer une population de sujets à risque de développer une psychose avec une symptomatologie psychotique (dont des HAV), de sujets sains (Catalan et al., 2014; Galdos et al., 2011) ou de sujets avec des traits schizotypiques (Barkus et al., 2011; Galdos et al., 2011; Reed et al., 2008; Tsakanikos & Reed, 2005).

Chez les sujets sains prônes aux hallucinations des résultats similaires ont été mis en évidence en manipulant l'emploi de l'imagerie acoustico-verbale dans un protocole de détection de signal favorisant la présence d'un biais de réponse (Moseley, Smailes, Ellison, & Fernyhough, 2016). Outre la propension aux hallucinations, la tendance à croire en des évènements paranormaux ou une forte religiosité sont également des facteurs de production de fausses alarmes dans les tâches de détection de signal manipulant des stimuli visuels. Ainsi les personnes rapportant davantage d'expériences paranormales produisent plus de fausses alarmes ou ont un biais de réponse plus libéral dans des tâches de détection de visage (Krummenacher et al., 2010; Riecki, Lindeman, & Aleneff, 2013) ou de stimuli sur fond bruité (Blackmore & Moore, 1994). Au final, une méta-analyse a permis de montrer une association modérée à importante entre les hallucinations et la présence de fausses alarmes dans les tâches de détection de signal chez les personnes souffrant de schizophrénie avec hallucinations, les sujets à risque de développer une psychose et les sujets sains prônes aux hallucinations (Brookwell et al., 2013).

Les paréidolies peuvent être définies comme l'illusion de perceptions véritables (comme des visages ou des animaux) émergeant de scènes visuelles ambiguës. Elles partagent de

nombreuses caractéristiques communes avec les HV (Uchiyama et al., 2012). Certains auteurs postulent ainsi que les paréidolies constitueraient une étape intermédiaire entre une perception véritable et une HV et ce d'autant plus si la paréidolie émerge d'un pattern visuel bruité (Yokoi et al., 2014). De fait, ces phénomènes constituent des objets d'études particulièrement intéressants dans le cadre de l'étude des populations de patients souffrant d'HV. Dans le cas de la démence à corps de Lewy par exemple, l'équipe de Yokoi et al. (2014) ont mis au point le noise pareidolia test qui consiste à présenter deux types d'images en noir et blanc : des objets ou des visages. Dans la condition objet, 8 images bruitées contenant une silhouette d'objet parmi 40 images entièrement bruitées sont présentées. Dans la partie visage, la fréquence est la même mais un visage est présent sur l'image bruitée. Les résultats montrent que le nombre de paréidolies est significativement plus important chez les patients souffrant d'une démence à corps de Lewy comparativement à des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Celles-ci sont détectées dans les images bruitées présentant ou non un stimulus cible et la sévérité des paréidolies est corrélée la sévérité des HV. En revanche une différence n'est retrouvée entre les patients démence à corps de Lewy souffrant d'HV et ceux n'en présentant pas uniquement dans la partie visage du protocole et non dans la partie objet. Ces résultats ont par la suite été étayés par une étude en imagerie cérébrale concluant que le cortex pariétal gauche présentait un hypométabolisme associé aux paréidolies et aux HV dans une population de patients souffrant de la maladie de Parkinson (Uchiyama et al., 2015).

6.3. Implication des processus émotionnels dans la perception visuelle

De multiples arguments montrent le rôle de l'état émotionnel dans les mécanismes perceptifs et les erreurs de perception jusqu'aux hallucinations (Anderson, Siegel, & Barrett, 2011; Barrett & Bar, 2009; O'Callaghan, Kveraga, Shine, Adams, & Bar, 2016). En effet, en premier lieu un épisode affectif négatif conditionne en partie la survenue d'un épisode hallucinatoire

comme par exemple le sentiment de solitude (Delespaul, deVries, & van Os, 2002; Nayani & David, 1996) au même titre que des biais cognitifs à valence négative jusqu'à l'altération de la perception de la réalité de l'environnement (Bentall, Corcoran, Howard, Blackwood, & Kinderman, 2001; Freeman, Garety, & Kuipers, 2001; Mertin & O'Brien, 2013). L'état affectif peut également moduler et biaiser les processus attentionnels en vue d'une détection plus rapide des éléments à caractère émotionnel dans l'environnement perceptif (Dolan, 2002). Dans ce sens, l'activation de l'amygdale par un stimulus émotionnel module l'activation des aires perceptives (Morris et al., 1998; Rotshtein, Malach, Hadar, Graif, & Hendler, 2001) et les études en neuro-imagerie ont montré l'importance des connexions entre l'amygdale et les aires visuelles chez les personnes souffrant de schizophrénie avec HV (Ford et al., 2015). Cette hyperactivation de l'amygdale est également retrouvée dans des populations non cliniques prônes aux hallucinations (Mohanty et al., 2005). En outre, les facteurs émotionnels peuvent également jouer un rôle dans le monitoring de la source et le self-monitoring qui constituent des éléments favorisant la survenue des hallucinations (Johns et al., 2001b; Larøi, Van der Linden, & Marczewski, 2004). Ces facteurs sont également retrouvés chez les sujets sains où l'induction d'une émotion à valence négative favorise la production de fausses alarmes dans une tâche de détection de signal (Smailes, Meins, & Fernyhough, 2014; Watanabe et al., 2018). Un état affectif pourrait donc moduler et biaiser par voie top-down un input perceptif et contribuer de manière significative à la survenue des HV comme cela est proposé dans le modèle d'Aleman et Larøi (2008) où le lien entre l'intégration de l'état émotionnel, les facteurs top-down perceptifs et les troubles du monitoring de la source constitue une voie cognitive à étudier dans les hallucinations.

6.4. Problématique et hypothèses

Les nombreuses recherches traitant de l'implication des mécanismes top-down dans les hallucinations dans les populations cliniques et non cliniques portent majoritairement sur les HAV. En modalité visuelle, encore peu de travaux ont été publiés et l'exploration de ces mécanismes est à préciser. Plus spécifiquement, le rôle des émotions et notamment de la valence émotionnelle dans la survenue des HV a également été peu étudié sur le plan comportemental alors que des arguments en neuro-imagerie et en psychologie cognitive vont dans ce sens. En outre, nous avons vu que les protocoles de détection de signal utilisés dans l'exploration des HAV pouvaient être facilement adaptés à la modalité visuelle pour explorer les liens entre la présence de fausses alarmes perceptives et la présence ou la propension aux HV.

Au regard de ces constats, nous nous proposons d'étudier les processus émotionnels top-down dans le traitement de stimuli visuels dans une tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel en manipulant la valence émotionnelle (neutre, négative, positive). De manière similaire aux études sur les HAV, nous nous proposons d'explorer ces relations auprès de plusieurs populations d'études : les sujets sains prônes aux hallucinations (étude Propension) et les personnes souffrant de schizophrénie avec ou sans HV (étude Hallucination).

Pour l'étude Propension, conduite chez des sujets sains prônes aux hallucinations et des sujets contrôles, nous posons l'hypothèse que le biais de réponse soit plus libéral dans le groupe de sujets prônes aux hallucinations comparativement aux sujets non prônes aux hallucinations. Nous nous attendons également à un effet majoré dans les conditions d'amorçage à valence négative par rapport aux autres conditions d'amorçage. Conformément à la littérature nous ne devrions pas observer de différence significative concernant la sensibilité perceptive d'.

Pour l'étude Hallucination, conduite chez des sujets souffrant de schizophrénie présentant ou non des HV et des sujets contrôles, nous posons plusieurs hypothèses selon les groupes et sous-groupes étudiés :

- Dans une analyse comparant les sujets souffrant de schizophrénie et les sujets contrôles, nous posons l'hypothèse que le biais de réponse soit plus libéral dans le groupe de sujets souffrant de schizophrénie. Nous émettons également l'hypothèse que cet effet serait présent sur l'ensemble de l'épreuve et spécifiquement majoré dans les conditions d'amorçage à valence négative par rapport aux autres conditions d'amorçage.
- Dans une analyse comparant les sous-groupes de patients avec HV, avec HANH et les sujets contrôles, nous posons l'hypothèse que le biais de réponse soit plus libéral dans le groupe HV comparativement aux groupes HANH et contrôle. Nous émettons également l'hypothèse que cet effet serait présent sur l'ensemble de l'épreuve et spécifiquement majoré dans les conditions d'amorçage à valence négative par rapport aux autres conditions d'amorçage.
- Dans une analyse comparant les sous-groupes de patients en fonction du score médian à la PANSS (médiane = 49, groupe PANSS+ et PANSS-) et les sujets contrôles, nous posons l'hypothèse que le biais de réponse soit plus libéral dans le groupe PANSS+ comparativement aux groupes PANSS- et contrôle. Nous émettons également l'hypothèse que cet effet serait présent sur l'ensemble de l'épreuve et spécifiquement majoré dans les conditions d'amorçage à valence négative par rapport aux autres conditions d'amorçage.

6.5. Etude Propension : tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel au sein du population de sujets sains prônes aux hallucinations

6.5.1. Matériel et Méthode

6.5.1.1. Population

Le travail présenté ci-dessous fait partie d'une recherche encore actuellement en cours qui a eu la validation du CPP OUEST V (2017-A01058-45 CPP 17/033-2) et qui est enregistrée sur clinicaltrials.gov (identifiant : NCT03188133). Cette étude vise à inclure un total de 90 participants : 30 sujets souffrant de schizophrénie avec HV, 30 sujets souffrant de schizophrénie avec HANH et 30 sujets contrôles.

Nous présentons les résultats intermédiaires réalisés sur un total de 27 sujets sains qui se sont portés volontaires pour réaliser l'étude. Un sujet a été écarté au regard de performances jugées comme aberrantes, un total de 26 sujets a donc été retenu pour les analyses. Le recrutement s'est effectué de deux manières : par communication au sein du département de Psychologie de l'Université de Lorraine et par le biais d'un sondage envoyé à la promotion de L1 de psychologie. Ce sondage a été réalisé via Limesurvey (Schmitz, 2012) et consistait à demander de remplir de manière anonyme la Launay-Slade Hallucination Scale (LSHS) (Bentall & Slade, 1985a; Larøi, Marczewski, & Van Der Linden, 2004). Compte tenu de la faible prévalence de la propension à avoir des hallucinations dans la population générale, cette procédure avait pour objectif de trier parmi un grand nombre de répondants ceux présentant un score élevé à l'échelle ou répondant à des items ciblés pour la propension aux hallucinations visuelles. Sur la base du score médian à l'échelle (médiane = 11), nous avons divisé le groupe de 26 sujets en 2 groupes : le groupe P+ (Prône +) composé de 12 sujets avec un score supérieur ou égal à 11 et le groupe P- (Prône -) de 14 sujets avec un score inférieur à 11. Les caractéristiques socio-démographiques des participants sont décrites dans le tableau 13.

6.5.1.2. Évaluation clinique et neuropsychologique

Les sujets ont fait l'objet d'une évaluation psychiatrique globale utilisant la Mini-International Neuropsychiatric Interview (Hergueta et al., 1998) pour exclure la présence d'un épisode psychiatrique actuel.

La LSHS permet d'évaluer la propension à présenter des hallucinations au sein d'une population non clinique. Nous avons utilisé la forme validée en 16 items par Larøi, Marczewski, et al. (2004) avec 5 facteurs principaux : hallucinations en lien avec des troubles du sommeil, rêveries, pensées intrusives et vivaces, hallucinations auditives et hallucinations visuelles (Larøi, Marczewski, et al., 2004). Elle se présente sous la forme de 16 affirmations (par exemple : « en certaines occasions j'ai vu le visage d'une personne en face de moi alors qu'il n'y avait personne ») auxquelles il est demandé de répondre sur une échelle de Lickert en 5 points de 0 « ceci ne s'applique certainement pas à moi » à 4 « ceci s'applique certainement à moi ». Le score varie de 0 à 64. Ainsi, plus le score est élevé, plus la propension à présenter des hallucinations est importante.

Le State Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, 1970) dans sa forme YA (évaluation de l'anxiété état) a été administré aux sujets volontaires. Cette échelle d'auto-évaluation se présente sous la forme de 20 affirmations (par exemple : « je me sens calme ») auxquelles il est demandé au sujet de répondre sur une échelle de Lickert en 4 points : de 1 « non » à 4 « oui », en fonction de son état d'anxiété à l'instant présent. Le score varie entre 20 et 80, plus le score est élevé plus l'état d'anxiété est élevé.

Une version de la Beads task programmée sur E-Prime (Psychological Software Tools) a également été complétée par les sujets. Cette tâche est une adaptation de la tâche originale proposée par Garety, Hemsley, et Wessely (1991). Elle permet d'évaluer le biais de raisonnement de type saut aux conclusions. La tâche se présente sous la forme de deux bocaux dans lesquels se trouvent des perles de deux différentes couleurs. Le bocal A est

composé de 85% de perles rouges et 15% de perles bleues et le bocal B de 85% de perles bleues et 15% de rouges. L'ordinateur choisit un bocal et pioche toujours dans le même tout au long de la tâche. Il présente la perle piochée au sujet puis la remet dans le bocal initial afin que la proportion 85%-15% reste inchangée. Il est demandé aux participants d'effectuer autant de tirages qu'ils estiment nécessaires pour déterminer dans quel bocal l'ordinateur pioche. Ainsi plus le nombre de tirages effectué avant de prendre la décision est faible, plus la décision est prise de manière hâtive.

6.5.1.3. Stimuli

Le protocole expérimental est un paradigme d'amorçage émotionnel. Les stimuli utilisés pour l'amorçage émotionnel sont issus de l'International Affective Picture System (IAPS). Les images à valence négative et positive ont été appariées sur le niveau de réactivité émotionnelle qu'elles causent. En raison du caractère graphique de certaines images à valence négative, nous avons choisi des images dont le niveau de réactivité émotionnelle se situe entre 5 et 6 sur l'échelle de Lickert allant de 1 à 9 fournie dans les normes (Lang Bradley, 2008). Un exemple d'image pour les valences négative, neutre et positive est représenté en figure 31.



Figure 31 : exemple d'images de l'IAPS retenues dans le protocole pour les valences négative, neutre et positive

Deux types de stimulus sont utilisés dans le protocole : les stimuli aléatoires et les stimuli contrôles. Les stimuli sont présentés sur l'écran d'ordinateur avec une taille de 256 x 256

pixels. Les images utilisées comme base des stimuli aléatoires et contrôles sont issues de la Sun Database (<http://groups.csail.mit.edu/vision/SUN/>). Sur les 180 images sélectionnées, 90 représentent des paysages naturels répartis en deux catégories : végétation (ex : jardin, marécage) et roches (ex : canyon, grottes) et 90 des produits manufacturés répartis en deux catégories : intérieur (ex : intérieur de chambre) et extérieur (ex : bâtiments).

Pour les stimuli aléatoires, sur les 180 images sélectionnées, 160 sont filtrées numériquement avec le logiciel Matlab (Mathworks Inc.) en appliquant un code de resampling qui redistribue les caractéristiques physiques de l'image (fréquences spatiales, phase, contraste, couleurs) dans un ordre aléatoire (Portilla & Simoncelli, 2000). L'image resamplée devient un stimulus aléatoire, totalement méconnaissable. Un exemple de l'image avant et après traitement est observable en figure 32a et 32b. Les vingt images restantes sont utilisées comme base des stimuli contrôles. Les stimuli contrôles ne sont pas filtrés numériquement mais nous leur avons appliqué la superposition d'un stimulus aléatoire avec une opacité de 30 à 50%. Un exemple de stimulus contrôle avant et après superposition est observable en figure 30c et 30d. La bonne discrimination des items cibles et contrôles a été contrôlée lors d'une étude préliminaire sur 20 sujets volontaires sains ($\chi^2(19) = 19.35, p = n.s.$).



a



b



c



d

Figure 32 : stimuli employés dans le protocole de détection de signal avec amorçage émotionnel

(a) exemple d'image issue de la base de données avant filtrage numérique. (b) exemple de stimulus aléatoire, ici l'image représentée en (a) filtrée numériquement. (c) exemple d'image issue de la base de données avant superposition avec un stimulus aléatoire. (d) exemple d'item contrôle, ici l'image représentée en (c) avec superposition d'un stimulus aléatoire avec une opacité de 30 à 50% selon les items.

6.5.2. Protocole expérimental

Le protocole expérimental est programmé sur le logiciel E-Prime (Psychological Software Tools). Il se présente en 3 blocs selon la valence de l'amorce : amorce à valence positive, négative ou neutre. Chaque bloc est composé de 60 stimuli bruités et 20 stimuli contrôles à

traiter pour une durée d'environ 8 minutes par bloc et 24 minutes au total pour l'ensemble du protocole. Entre chaque bloc, une courte pause est proposée. La tâche est présentée sur un écran d'ordinateur d'une taille de 14 pouces. Elle se présente sous forme de la succession des items suivant : une croix de fixation (500ms) suivie de l'amorce émotionnelle (200ms) suivie d'un stimulus aléatoire ou d'un stimulus contrôle (1000ms) et un écran vierge (4000ms) (figure 33). La présentation des blocs est contrebalancée d'un sujet à l'autre et au sein de chaque bloc l'apparition des stimuli est randomisée.

Pour chaque item, la tâche du sujet consiste à appuyer sur la touche bleue du clavier (touche F recouverte d'un adhésif bleu) s'il a perçu quelque chose ou la touche rouge (touche H recouverte d'un adhésif rouge) s'il n'a rien perçu. La réponse peut être fournie durant l'apparition du stimulus ou de l'écran vierge, il y a donc au total 5000ms pour fournir une réponse.

La consigne de la tâche donnée aux sujets est la suivante :

« Fixez du regard la croix qui apparaît à l'écran. Une première image va apparaître très rapidement, vous n'avez rien à faire. Une seconde image va apparaître. Dans certains cas, vous pourrez percevoir quelque chose : paysages, déserts, montagnes, maisons... Dans d'autres cas, vous ne pourrez rien reconnaître. Votre tâche est de dire si vous avez perçu quelque chose ou non sur cette seconde image. Vous devez alors indiquer votre choix avec le clavier : touche BLEUE si vous avez perçu quelque chose, touche ROUGE si vous n'avez rien perçu. Vous pouvez répondre pendant que l'image est affichée ou après. Appuyez la barre « espace » pour commencer »

Plusieurs performances comportementales sont enregistrées :

- Les rejets corrects (appui sur la touche rouge pour un stimulus bruité)
- Les détections correctes (appui sur la touche bleue pour un stimulus contrôle)
- Les fausses alarmes (appui sur la touche bleue pour un stimulus bruité)

- Les erreurs (appui sur la touche rouge pour un item contrôle)

Lorsqu'une réponse positive est donnée, le protocole s'interrompt et l'examineur recueille le percept reconnu ainsi que la certitude de la réponse du sujet sur une échelle de 1 (pas du tout sûr) à 5 (certain).

Les performances des participants sont analysées en suivant le principe d'une tâche de détection de signal. Ainsi, les indices retenus pour les analyses statistiques sont le nombre de fausses alarmes (FA), l'indice de discriminabilité d' et le biais de réponse $\log\beta$. D'après Macmillan et Creelman (1991), la formule de d' est :

$$d' = z(P_{DC}) - z(P_{FA})$$

Le score z correspond à l'inverse d'une distribution normale, et P_{DC} et P_{FA} sont les probabilités de détections correctes et de fausses alarmes.

Le calcul de β est :

$$\beta = -0,5 * [z(P_{DC}) + z(P_{FA})]$$

Dans nos données, nous avons utilisé le calcul du $\log\beta$ en suivant la procédure de calcul du Signal Detection Theory Calculator (version 1.1.1) (Gaetano, Lancaster, & Tindle, 2015).

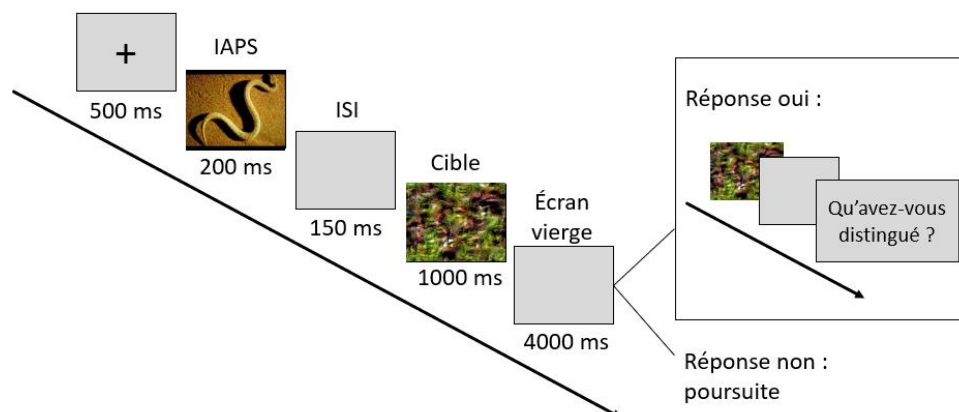


Figure 33: déroulement du protocole expérimental de la tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel

6.5.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statistica 10 (StatSoft Inc.) et du logiciel R (2015). Un sujet a été écarté des analyses du fait de performances aberrantes.

Le test de Shapiro-Wilk a permis de montrer que les distributions n'étaient pas normales pour le nombre de FA et les valeurs du d' et du $\log\beta$. Notre plan factoriel comportant 2 facteurs et nos analyses devant être non paramétriques, nous avons comparé les résultats à l'aide du test H de Scheirer-Ray-Hare afin de tester l'effet du facteur groupe, de l'amorçage et de l'interaction entre les groupes. Ce test permet d'effectuer une ANOVA non paramétrique à 2 facteurs et comporte les mêmes hypothèses que l'ANOVA de Kruskal-Wallis (Scheirer, Ray, & Hare, 1976).

Les comparaisons 2 à 2 ont été effectuées soit au moyen du test U de Mann-Whitney soit au moyen du test de Wilcoxon. Nous avons appliqué une correction de Bonferroni sur le seuil de significativité lorsque cela était nécessaire. Enfin le test U de Mann-Whitney a également été employé pour les comparaisons entre les groupes sur le nombre de FA, le calcul du d' et du $\log\beta$ sur l'ensemble de la tâche (FA_{total} , d'_{total} et $\log\beta_{total}$), indépendamment de l'amorce émotionnelle.

6.5.4. Résultats

6.5.4.1. Données sociodémographiques et cliniques

Les caractéristiques sociodémographiques et les résultats aux échelles cliniques figurent dans le tableau 13. Aucune différence significative n'est retrouvée entre les 2 groupes au test U de Mann-Whitney réalisé sur l'âge, le nombre d'années d'études, le score à la STAI et le nombre de tirages à la Beads task.

Le score à la LSHS est significativement supérieur dans le groupe P+ comparativement au groupe P- ($U = 0$, $p < .00001$).

Tableau 13 : données sociodémographiques et résultats aux échelles cliniques pour le groupe P+ et le groupe P-

	Groupe P+ (N = 12)	Groupe P- (N = 14)	<i>p</i>
Age (années)	22 [20.5:27.2]	22.5 [20.9:22.3]	n.s
Sexe (femmes/hommes)	9/3	10/4	-
Nombre d'années d'étude	13.5 [12.6:14.5]	14.5 [12.7:14.9]	n.s
STAI	27.5 [24.1:37.3]	28.5 [24.2:29.6]	n.s
LSHS	23.5 [17.6:31.7]	5.0 [3.0:6.4]	<i>p</i> <.00001
Beads Task (Nombre de tirages)	5.0 [4.2:8.7]	5.0 [3.6:7.3]	n.s

Les résultats sont indiqués en médiane [intervalle de confiance à 95%].

P+ : Prône + ; P- : Prône - ; STAI : State Trait Anxiety Inventory ; LSHS : Launay-Slade Hallucination Scale

6.5.4.2. Nombre de FA, indice d' et indice log β selon l'amorçage émotionnel

- Nombre de FA

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal du groupe, la médiane du nombre de FA dans le groupe P+ étant significativement supérieure à celle du groupe P- (H (1, N = 26) = 13.7, *p*<.0001) (figure 34) et un effet significatif de l'amorce émotionnelle (H (2, N = 26) = 25.2, *p*<.0001) mais pas d'effet de l'interaction groupe x amorce émotionnelle (H (2, N = 26) = 4.22, *p*=n.s) (tableau 14).

Les comparaisons 2 à 2 par le test de Wilcoxon ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative entre le nombre de FA négatif et de FA neutre (*z*=1.1, *p*=n.s) et entre le nombre de FA négatif et de FA positif (*z*=0.9, *p*=n.s). En revanche, on retrouve un effet significatif allant dans le sens d'un nombre de FA plus important en condition d'amorçage neutre comparativement à la condition d'amorçage positif (*z*=2.5, *p*<.016) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 35).

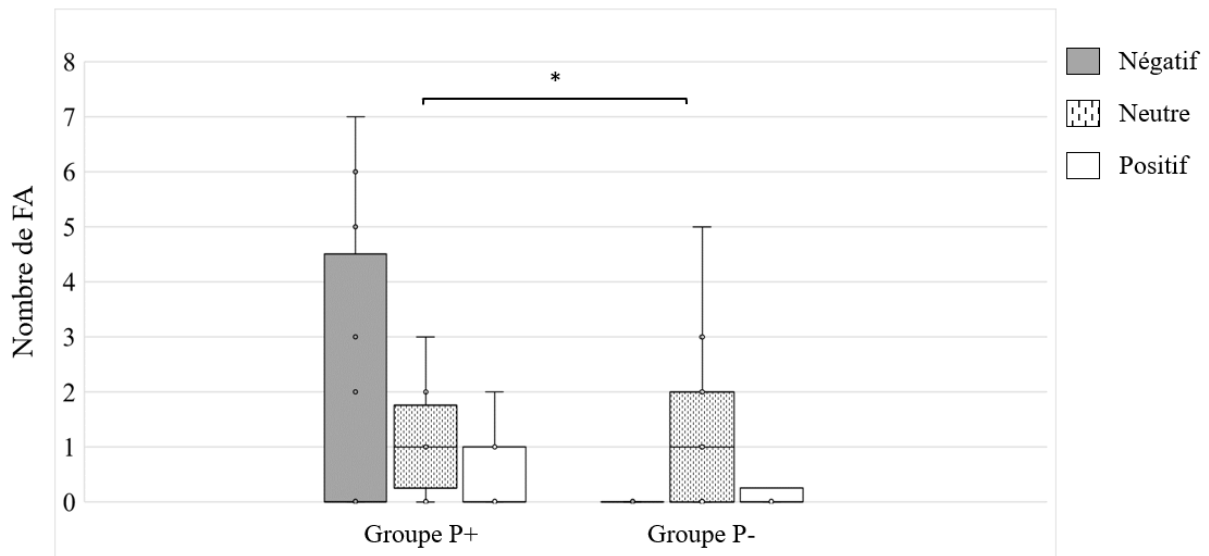


Figure 34 : nombre de FA selon la condition d'amorçage pour les groupes P+ et P-
Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique un effet principal du groupe ($H(1, N = 26) = 13.7, p < .0001$).

FA : Fausses Alarmes ; P+ : Prône + ; P- : Prône -

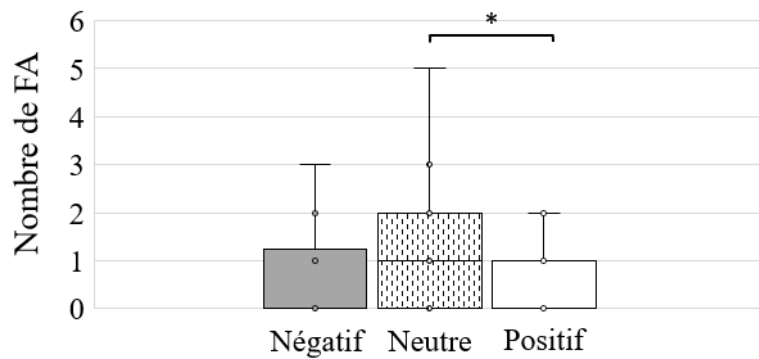


Figure 35 : médiane du nombre de FA selon la condition d'amorçage pour les groupes P+ et P-

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique une différence significative ($z=2.5, p < .016$).

FA : Fausses Alarmes

- Indice d'

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal du groupe, la médiane du d' dans le groupe P+ étant significativement inférieure à celle du groupe P- (H (1, N = 26) = 12.8, $p < .0001$) (figure 36). Aucun effet de l'amorce émotionnelle (H (2, N = 26) = 0.8, ns) ni de l'interaction groupe x amorce émotionnelle n'est retrouvé (H (2, N = 26) = 0.8, ns) (tableau 14).

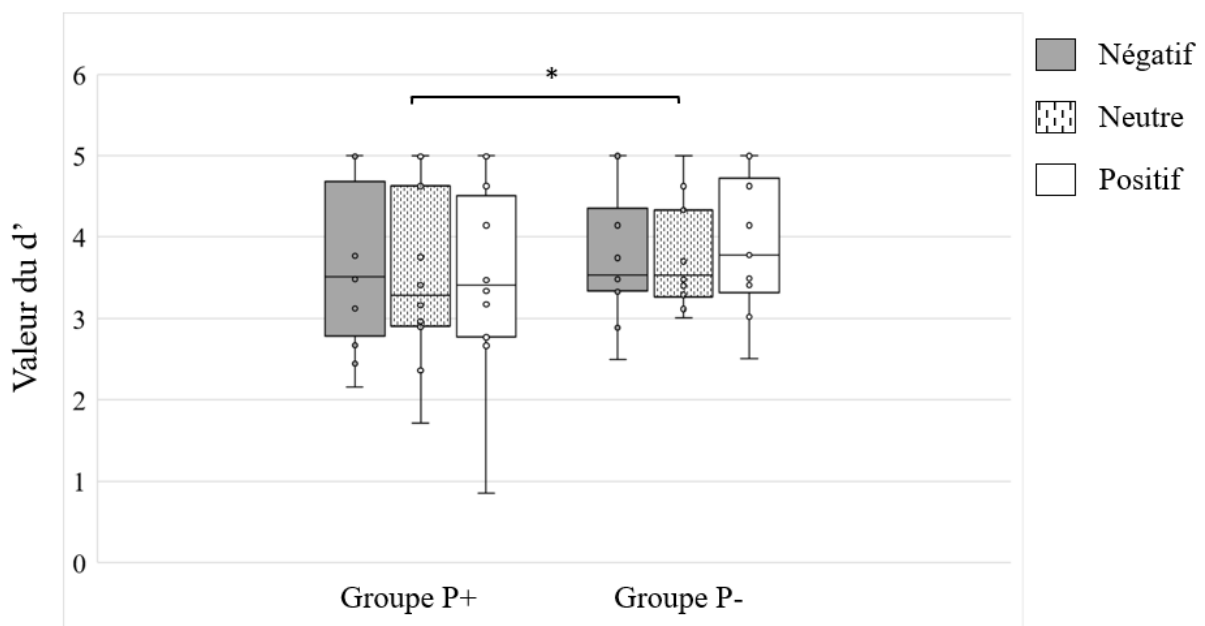


Figure 36 : valeur du d' selon la condition d'amorçage pour les groupes P+ et P-
Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique un effet principal du groupe (H (1, N = 26) = 12.8, $p < .0001$).

FA : Fausses Alarmes ; P+ : Prône + ; P- : Prône -

- Indice $\log\beta$

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal du groupe, la médiane du $\log\beta$ dans le groupe P+ étant inférieure comparativement au groupe P- (H (1, N = 26) = 9.3, $p < .005$) (figure 37). Un effet de l'amorce émotionnelle est également mis en

évidence ($H(2, N = 26) = 14.6, p < .001$) et nous retrouvons une tendance pour l'interaction groupe x amorce émotionnelle ($H(2, N = 26) = 5.6, p = .06$) (tableau 14).

L'effet principal d'amorce a été exploré par des comparaisons 2 à 2 par le test de Wilcoxon et met en évidence une tendance pour la médiane du $\log\beta_{\text{neutre}}$ inférieure à la médiane du $\log\beta_{\text{négatif}}$ ($z = 2.0, p = .04$) et inférieure au $\log\beta_{\text{positif}}$ ($z = 2.4, p = .016$) et aucun effet pour la comparaison des médianes des $\log\beta_{\text{négatif}}$ et $\log\beta_{\text{positif}}$ ($z = 0.2, p < 0.8$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 38).

Nous avons pris le parti d'explorer la tendance pour l'effet d'interaction. Les comparaisons 2 à 2 par le test U de Mann-Whitney ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative pour l'indice $\log\beta$ en condition neutre et positive. En condition négative, le $\log\beta$ a tendance à être supérieur dans le groupe P- par rapport au groupe P+ ($U = 50.0, p = .04$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (tableau 14, figure 39). Ainsi les sujets les moins prônes aux hallucinations ont tendance à avoir un biais de réponse allant dans le sens d'une plus grande prudence dans leur réponse que les sujets prônes aux hallucinations lorsque l'amorçage émotionnel est négatif.

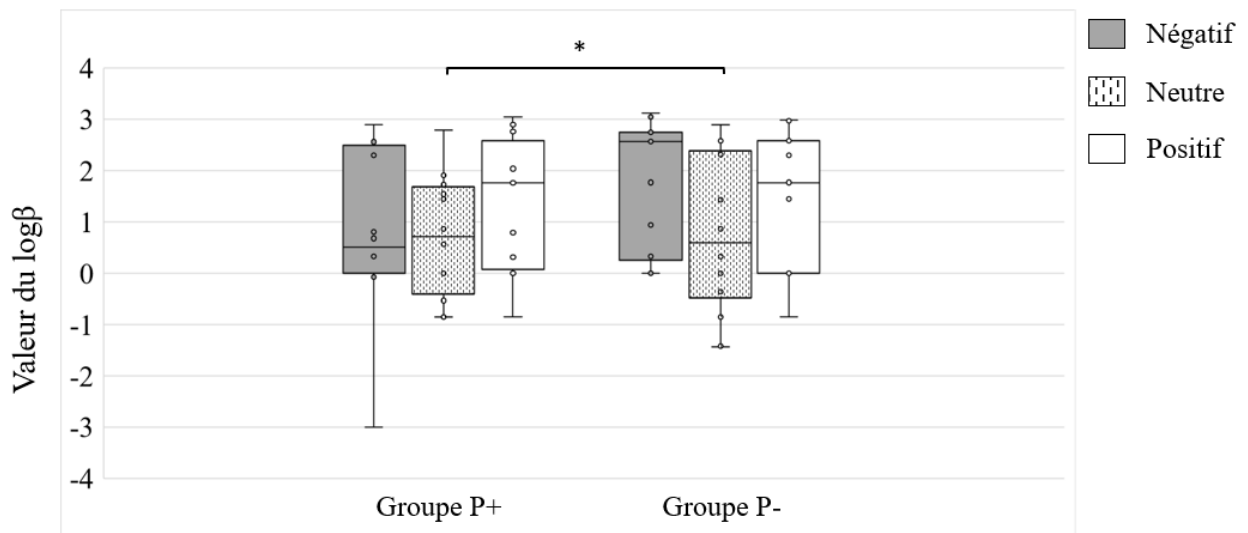


Figure 37 : valeur du $\log\beta$ selon la condition d'amorçage pour les groupes P+ et P-
 Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.
 * indique un effet principal du groupe ($H(1, N = 26) = 9.3, p < .005$)
 Une tendance pour l'interaction groupe x amorce émotionnelle ($H(2, N = 26) = 5.6, p = .06$) est également retrouvée (non représentée sur la figure)
 P+ : Prône + ; P- : Prône -

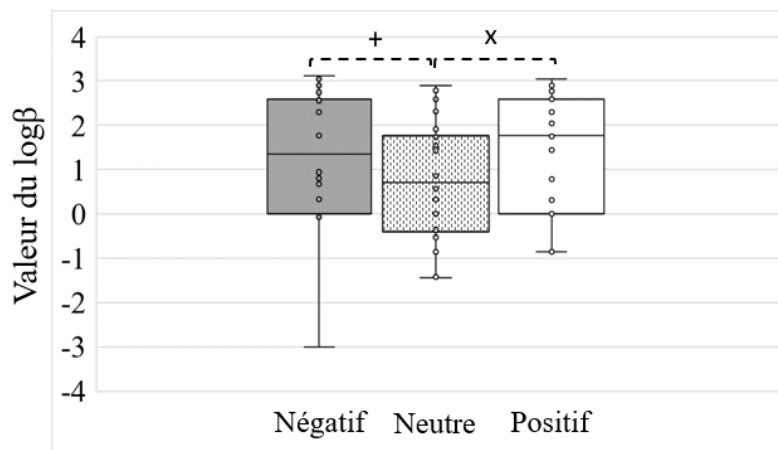


Figure 38 : valeur du $\log\beta$ selon la condition d'amorçage émotionnel
 Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.
 + indique une tendance ($z = 2.0, p = .04$)
 x indique une tendance ($z = 2.4, p = .016$)

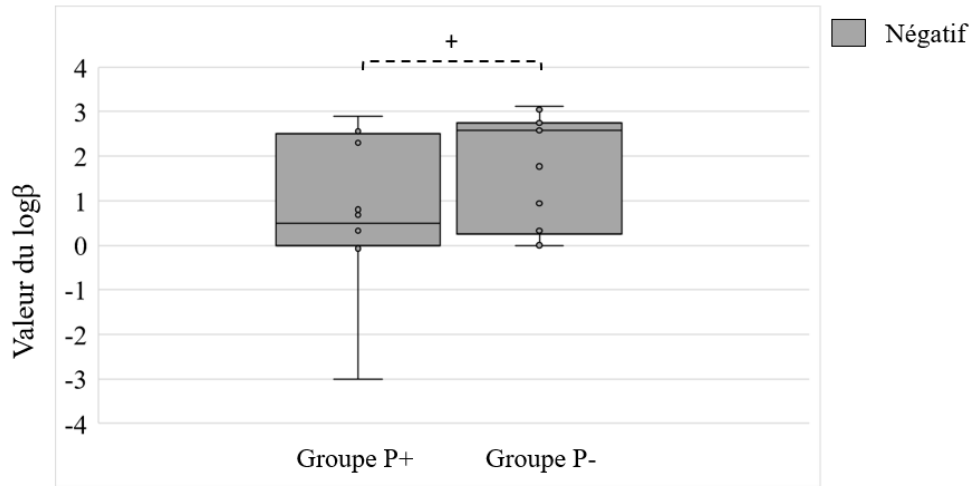


Figure 39 : valeur du $\log\beta$ en condition d'amorçage négatif pour les groupes P+ et P-
 Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.
 + indique une tendance ($U = 50.0, p = .04$).
 P+ : Prône + ; P- : Prône -

Tableau 14 : mesures de d' , $\log\beta$ et nombre de FA obtenus par les groupes P+ et P- à la tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel

	Groupe P+ (N = 12)	Groupe P- (N = 14)	<i>p</i>
FA négatif	0.0 [0.2:3.6]	0.0 [-0.1:0.6]	n.s
d' négatif	3.5 [3.0:4.2]	3.5 [3.3:4.2]	n.s
$\log\beta$ négatif	0.5 [-0.3:1.8]	2.6 [1.1:2.5]	$p = .04^1$
FA neutre	1.0 [0.4:2.5]	1.0 [0.5:2.2]	n.s
d' neutre	3.3 [2.8:4.2]	3.4 [3.4:4.1]	n.s
$\log\beta$ neutre	0.7 [0:1.5]	0.6 [-0.2:1.6]	n.s
FA positif	0.0 [-0.2:1.7]	0.0 [-0.2:0.8]	n.s
d' positif	3.4 [2.7:4.2]	3.8 [3.4:4.3]	n.s
$\log\beta$ positif	1.7 [0.5:2.1]	1.7 [0.8:2.2]	n.s
FA total	3.0 [1.7:6.4]	2.0 [1.0:2.3]	n.s
d' total	3.2 [2.8:4.1]	3.8 [3.4:4.3]	n.s
$\log\beta$ total	1.5 [0.7:1.9]	1.8 [0.2:2.2]	n.s

Les résultats sont indiqués en médiane [intervalle de confiance à 95%].

P+ : Prône + ; P- : Prône - ; FA : Fausses Alarmes ; indique une tendance après correction de Bonferroni

6.5.4.3. Nombre de FA, indice d' et indice $\log\beta$ sur l'ensemble de la tâche

Le test U de Mann-Whitney réalisé sur le nombre de FA_{total} et les indices d'_{total} et $\log\beta$ _{total} calculé sans différencier les conditions d'amorçage émotionnel ne mettent pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes.

6.5.4.4. Matrices de corrélations

La matrice de corrélations de Spearman n'a pas mis en évidence de corrélation significative entre le nombre de FA, le d' et le $\log\beta$ et le nombre de tirages à la Beads task, le score à la STAI Y-A, l'âge et le nombre d'années d'études dans le groupe P+ et le groupe P-.

Sélectivement dans le groupe P+, une corrélation significative a été retrouvée entre le nombre de FA_{total} et le score à la LSHS ($r = 0.59, p < .05$), plus le score à l'échelle de propension aux hallucinations est élevé, plus le nombre de FA est important (figure 40). Une seconde corrélation significative est retrouvée dans ce groupe entre le score à la LSHS et le d'_{total} ($r = -0.63, p < .05$), ainsi plus le score à la LSHS est élevé et plus le d'_{total} est faible et donc plus les capacités de discrimination entre le signal et le bruit sont faibles (figure 41). Aucune corrélation significative entre le score à la LSHS et le nombre de FA, le d' ou le $\log\beta$ par amorce ou sur l'ensemble de la tâche n'ont été retrouvées au sein du groupe P-.

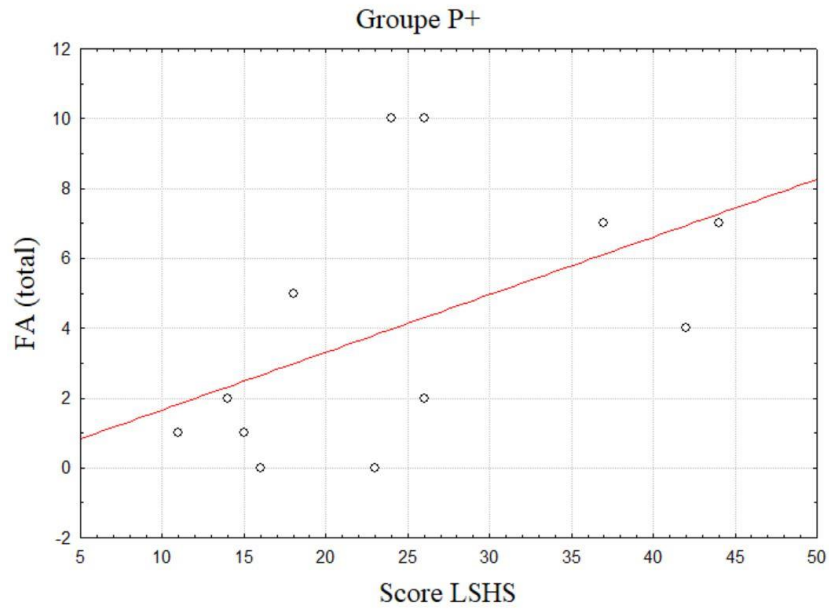


Figure 40 : corrélations entre le nombre de FA total et le score à la LSHS au sein du groupe P+ ($r = 0.59, p < .05$)
P+ : Prône +
FA : Fausses Alarmes ; LSHS : Launay-Slade Hallucination Scale

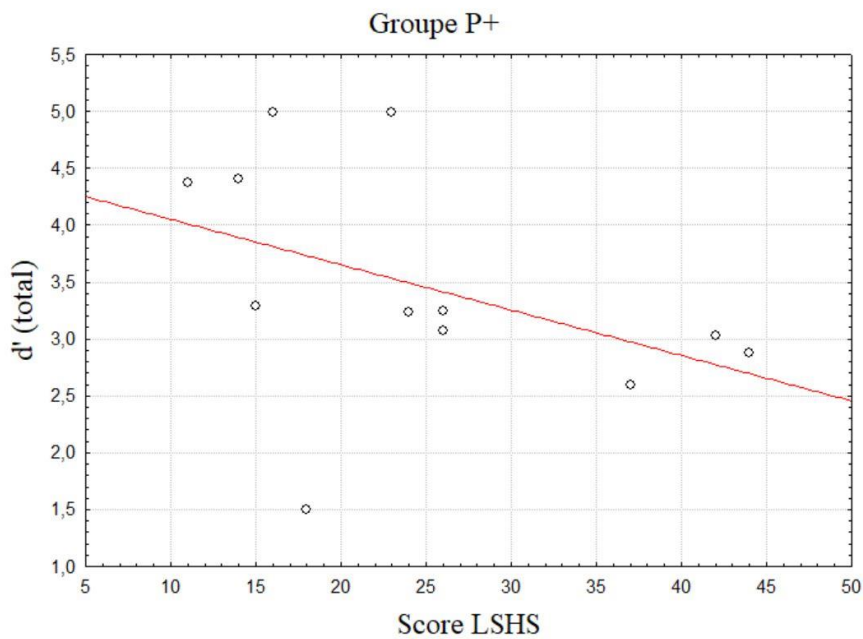


Figure 41 : corrélations entre la valeur du d'total et le score à la LSHS au sein du groupe P+ ($r = -0.63, p < .05$)
P+ : Prône + ; LSHS : Launay-Slade Hallucination Scale

6.5.5. Discussion de l'étude Propension

Nos résultats à l'étude Propension sont à resituer dans le contexte de résultats intermédiaires qui restent à confirmer par la finalisation complète des inclusions de l'étude. Du fait de ce contexte que nous avons pris le parti méthodologique d'explorer des résultats qui à ce jour ne sont que des tendances pour certains.

Nos présents résultats permettent de constater que nos hypothèses sont partiellement vérifiées. Nous mettons en évidence en premier lieu un effet principal de groupe pour les mesures de FA, d' et $\log\beta$ et un effet principal de l'amorce pour le nombre de FA plus important en condition d'amorçage neutre par rapport à la condition d'amorçage positif. En explorant une tendance sur l'interaction groupe-amorce, nous observons qu'en condition d'amorçage émotionnel négatif, les sujets les plus prônes aux hallucinations tendent à adopter un biais de réponse vers un jugement moins conservateur comparativement aux sujets les moins prônes aux hallucinations. En outre, les scores à la LSHS sont significativement corrélés au nombre de FA et au d' calculés sur l'ensemble de l'épreuve et ce sélectivement dans le groupe P+.

Nos résultats s'accordent avec les précédentes études montrant que d'une manière générale, les sujets sains présentant une propension aux hallucinations ou aux croyances paranormales diffèrent de ceux n'ayant pas cette propension dans leurs réponses aux tâches de détection de signal (Alganami et al., 2017; Krummenacher et al., 2010; Moseley et al., 2016; Partos et al., 2016; Riecki et al., 2013). Plus précisément, les différences concernent davantage le biais de réponse que le nombre de FA ou le d' (Alganami et al., 2017; Brookwell et al., 2013; Krummenacher et al., 2010; Moseley et al., 2016; Riecki et al., 2013). De plus, à la différence des protocoles de détection de signal sur des stimuli visuels de Riecki et al. (2013) ou de Krummenacher et al. (2010), nous observons cet effet sans manipuler la présence de paréidolies à forme de visages alors que le visage est un stimulus qui peut être considéré

comme spécifique dans la mesure où il est traité par des aires spécialisées par le cerveau (Atkinson & Adolphs, 2011).

Ainsi, nos résultats sont cohérents avec l'hypothèse que les processus top-down générés par la situation d'amorçage émotionnel, pourraient influencer la manière dont le jugement perceptif s'opère chez des sujets sains prônes aux hallucinations. Cette hypothèse est cohérente avec le modèle d'Aleman et Larøi (2008) qui postule qu'un état affectif donné, ici manipulé par la génération d'un affect négatif, pourrait activer des représentations internes sur lesquelles les processus attentionnels se porteraient à défaut de se porter sur des stimuli externes. Un biais d'externalisation présent chez les personnes prônes aux hallucinations conduirait à attribuer valeur de réalité à ces représentations internes provoquant l'émergence de l'hallucination. D'autre part, il a été proposé que les affects négatifs favoriseraient l'expression de ce biais cognitif d'externalisation (Brookwell et al., 2013; Slade, 1994; Smailes et al., 2014). Ainsi, nos résultats pourraient signifier que l'amorçage émotionnel négatif induit par l'IAPS tendrait à biaiser les mécanismes perceptifs. Ceux-ci se reposeraient davantage sur des représentations internes stockées que sur les informations perceptives externes et ce qui rendrait les sujets moins prudents pour juger de la présence d'un stimulus. Cette hypothèse est également cohérente avec le fait que le début d'un épisode hallucinatoire peut être favorisé par le ressenti d'affects négatifs dans les populations cliniques (Delespaul et al., 2002; Nayani & David, 1996).

La tendance que nous observons sur l'effet d'amorçage émotionnel en valence négative est également cohérente avec l'idée que l'extraction rapide de la valence affective d'un stimulus visuel est une stratégie adaptative qui permet de décider plus rapidement si ce stimulus est à éviter ou non (Barrett & Bliss-Moreau, 2009). En outre, l'induction d'une émotion négative améliore la vitesse de reconnaissance d'un objet et cet effet peut être mesuré dès les aires visuelles primaires suggérant une influence des mécanismes top-down émotionnels dès le

traitement précoce d'une information visuelle (Panichello, Kveraga, Chaumon, Bar, & Barrett, 2017). Enfin, quand un stimulus négatif est perçu, nous privilégions une stratégie rapide qui ne permet pas une appréciation complète de la situation (Janis & Mann, 1977). On peut supposer que cette stratégie reposerait donc davantage sur des représentations internes comme cela l'a été suggéré chez les sujets anxieux ou dépressifs (Bishop & Gagne, 2018) et que notre condition d'amorçage négatif ait majoré ce mécanisme chez des sujets prônes à des expériences hallucinatoires.

6.5.6. Limites de l'étude Propension

Notre argumentation repose sur deux limites principales. La première est que quoiqu'il arrive les deux groupes présentent un biais de réponse à minima neutre et le plus souvent conservateur. De fait, au regard des valeurs du $\log\beta$ à aucun moment nous ne pouvons affirmer que le groupe P+ adopte un biais libéral et donc un mode de réponse risqué favorisant la présence de fausses alarmes. Toutefois, les études chez les sujets prônes aux hallucinations ou aux expériences paranormales présentent également des valeurs de β de même ordre que nos résultats allant dans le sens d'un biais neutre à conservateur (Alganami et al., 2017; Moseley et al., 2016; Riekkari et al., 2013).

Deuxièmement, nous présentons des résultats intermédiaires et avons fait le choix méthodologique discutable d'explorer une tendance sur l'effet d'interaction entre le groupe et l'amorce et sur une tendance dans les comparaisons 2 à 2. Il nous a paru toutefois important de pouvoir explorer ce résultat tant il semble aller dans le sens des résultats antérieurs et des hypothèses proposées dans les modèles cognitifs des hallucinations. Il est impératif de pouvoir poursuivre cette étude avec une modification du protocole expérimental tel qu'il est discuté plus longuement dans la discussion générale des études Propension et Hallucination.

En outre, nous constatons que l'effet d'amorce reste marginal et que les performances diffèrent peu ou pas en fonction de l'amorçage émotionnel. Cette limite sera également abordée plus longuement dans la discussion générale des deux études.

Dans l'étude Hallucination, nous allons explorer les résultats de cette expérience en comparant une population de sujets souffrant de schizophrénie comparativement à une population de sujet contrôles.

6.6. Etude Hallucination : tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel au sein du population de sujets souffrant de schizophrénie

6.6.1. Matériel et Méthode

6.6.1.1. Population

Nous avons inclus 26 sujets contrôles (identiques à ceux de l'étude Propension) (groupe C) et 20 sujets souffrant de schizophrénie (groupe Sz) dans cette deuxième phase de l'étude.

Les patients atteints de schizophrénie ont été recrutés au Centre Psychothérapeutique de Nancy. Ils remplissaient les critères du DSM IV-TR pour le diagnostic de schizophrénie. Ils étaient cliniquement stables sous traitement antipsychotique, ne présentaient aucun antécédent de maladie neurologique. Les troubles de l'usage de cannabis étaient tolérés pour faciliter le recrutement des patients et a été pris en compte dans l'analyse statistique.

Dans un second temps, sur la base de la présence d'HV dans l'histoire de la maladie objectivée par la PSAS, le groupe Sz a été divisé en 2 sous-groupes : le groupe HV (n = 7) et le groupe HANH (n = 13).

Dans un troisième temps, sur la base de la médiane du score global à la PANSS (49.5 [47.4-61.1]), nous avons divisé le groupe Sz en 2 groupes : le groupe PANSS+ présentant un score

médian à la PANSS supérieur ou égal à 49 et le groupe PANSS- avec un score médian strictement inférieur à 49.

6.6.1.2. Evaluation clinique

Les sujets contrôles ont suivis les évaluations cliniques décrites en 6.5.1.2 à savoir la STAI Y-A, la LSHS et la Beads task.

Les sujets souffrant de schizophrénie ont suivi les évaluations cliniques décrites en 4.2.2.1 à savoir la PANSS, la PSAS, la MADRS et le bilan neuropsychologique. Ils ont également réalisé la Beads task.

6.6.1.3. Stimuli et protocole expérimental

Les stimuli employés et le protocole expérimental sont les mêmes que ceux décrit en 6.5.1.3 et 6.5.2.

6.6.2. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statistica 10 (StatSoft Inc.) et du logiciel R (2015).

Le test de Shapiro-Wilk effectué sur les données démographiques et cliniques a permis de montrer que seul le score à la MADRS avait une distribution normale et est analysé avec le test t de Student. Les autres données (âge, nombre d'années d'études, durée de la maladie, indices de la PANSS, indices de la PSAS, nombre de tirages à la Beads, score à la STAI, dose en équivalent chlorpromazine et diazépam) ont une distribution non normale et sont comparées au moyen du test U de Mann-Whitney.

Le test de Shapiro-Wilk effectué sur les performances a permis de montrer que les distributions pour le nombre de FA et les valeur du d' et du $\log\beta$ n'étaient pas normales. Les

différences entre les groupes ont donc été comparées à l'aide du test H de Scheirer-Ray-Hare afin de tester l'effet du facteur groupe et de l'amorce émotionnelle et de l'interaction entre les 2. Les comparaisons 2 à 2 ont été effectuées avec le test U de Mann-Whitney. Enfin le test U de Mann-Whitney a également été employé pour les comparaisons entre les groupes sur le nombre de FA, le calcul du d' et du $\log\beta$ sur l'ensemble de la tâche, indépendamment de l'amorce émotionnelle (FA_{total} , d'_{total} et $\log\beta_{total}$).

Lorsqu'un effet principal était objectivé, les comparaisons 2 à 2 ont été effectuées soit au moyen du test U de Mann-Whitney soit au moyen du test de Wilcoxon avec une correction de Bonferroni sur le seuil de significativité.

Notre démarche statistique pour l'analyse des résultats a été celle-ci : dans un premier temps nous avons comparé les groupes Sz et C, puis les groupes HV, HANH et C, puis les groupes PANSS+, PANSS- et C.

6.6.2.1. Comparaisons des groupes Sz et C

6.6.2.1.1. Données démographiques et cliniques

Le test U de Mann-Whitney a permis de montrer que l'âge est significativement plus élevé dans le groupe Sz que dans le groupe C ($U = 143.5$, $p < .01$). Le nombre d'années d'étude est significativement inférieur dans le groupe Sz comparativement au groupe C ($U = 143.5$, $p < .01$). Enfin, le score à la STAI YA est significativement supérieur dans le groupe Sz comparativement au groupe C ($U = 128.0$, $p < .01$) (tableau 15).

Tableau 15 : caractéristiques sociodémographiques et cliniques des groupes C et Sz

	Groupe C (N = 26)	Groupe Sz (N = 20)	<i>p</i>
Age (années)	25.0 [24.2:31.0]	22.5 [21.6:25.2]	<i>p</i> <.01
Sexe (femmes/hommes)	4/16	19/7	-
Nombre d'années d'étude	12.0 [11.8:13.0]	14.0 [13.0:14.3]	<i>p</i> <.01
Cannabis (Nbre de joints/semaine)	0.0	0 [-0.7:4.0]	n.s
STAI YA	28.0 [25.5:31.9]	34.0 [31.1:37.8]	<i>p</i> <.01
MADRS	NA	12.1 (8.5)	-
LSHS	NA	9.5 [8.8:19.0]	-
Beads Task (Nbre de tirages)	4.0 [3.4:6.1]	5.0 [4.5:7.2]	n.s
Durée de la maladie (mois)	NA	3.1 [2.6:9.6]	-
PSAS-Histoire de la maladie :	NA		
HV (Nbre sujets)	-	7	-
HA (Nbre sujets)	-	20	-
Score de répercussion des HV	-	0 [1.3:9.1]	-
Score de répercussion des HA	-	17.5 [9.9:17.4]	-
PSAS-Actuel :	NA		
HV (Nbre sujets)	-	2	-
HA (Nbre sujets)	-	5	-
Score de répercussion des HV	-	0.0 [-0.5:0.0]	-
Score de répercussion des HA	-	0.0 [0.4:6.0]	-
PANSS :	NA		
PANSS - Global	-	49.5 [47.4:61.1]	-
PANSS - Positif	-	10.0 [9.5:14.5]	-
PANSS - Négatif	-	12.5 [11.3:16.2]	-
PANSS - General	-	25.5 [24.1:31.2]	-
Equivalent chlorpromazine	-	525.0 [359.6:644.4]	-
Equivalent diazepam	-	0.0 [-24.3:31.2]	-

NA : Non Applicable ; C : Contrôle ; Sz : Schizophrénie ; LSHS : Launay-Slade Hallucination Scale ; STAI : State Trait Anxiety Inventory ; PSAS : PsychoSensory hAllucination Scale ; HA : Hallucinations Auditives ; HV : Hallucinations Visuelles ; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale ; MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

6.6.2.1.2. Nombre de FA, indice d' et indice log β selon l'amorçage émotionnel

- Nombre de FA

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal de l'amorce (H (2, N = 46) = 74.3, *p*<.0001) (figure 42). Aucun effet du groupe ou de l'interaction groupe x amorce émotionnelle n'est retrouvé (tableau 16).

Les comparaisons 2 à 2 par le test de Wilcoxon pour l'effet principal d'amorce émotionnelle ne montrent aucune différence significative entre le nombre de FA négatif et de FA positif ($z=0.9$, $p=n.s$). On retrouve une tendance pour un nombre de FA neutre plus élevé comparativement au nombre de FA négatif ($z=2.0$, $p=.04$) et un nombre de FA neutre significativement plus élevé que le nombre de FA positif ($z=3.0$, $p<.016$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 41).

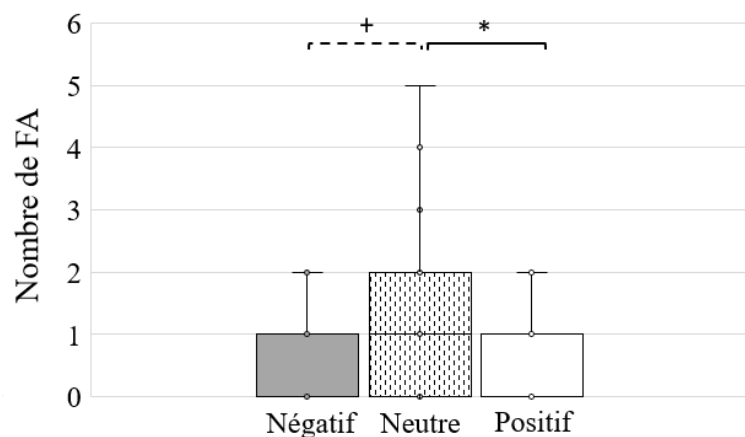


Figure 42 : nombre de FA selon la condition d'amorçage émotionnel

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique une différence significative ($z=3.0$, $p<.016$)

+ indique une tendance ($z=2.0$, $p=.04$).

FA : Fausses Alarmes

- Indice d'

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal du groupe, la médiane du d'étant significativement inférieure dans le groupe Sz par rapport au groupe C ($H(1, N = 46) = 51.3$, $p<.0001$) (figure 43). Aucun effet principal de l'amorce émotionnelle ou de l'interaction groupe x amorce émotionnelle n'est retrouvé (tableau 16).

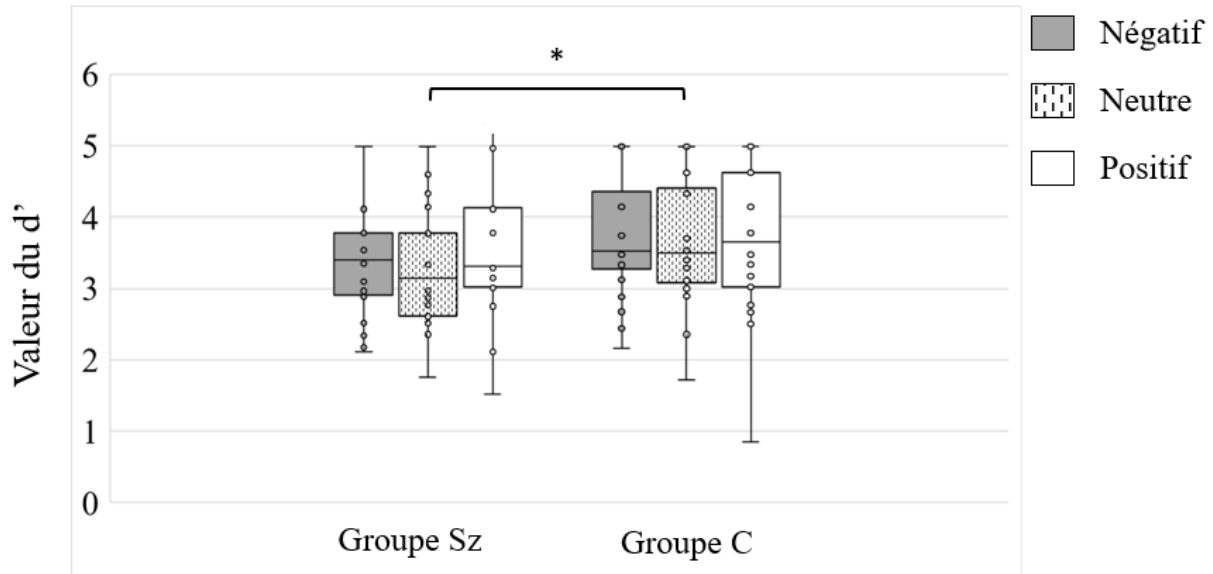


Figure 43 : valeur de d' selon la condition d'amorçage pour les groupes Sz et C
Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique un effet principal du groupe ($H(1, N = 46) = 51.3, p < .0001$)

Sz : Schizophrénie ; C : Contrôle

- Indice $\log\beta$

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal du groupe, la médiane du $\log\beta$ étant significativement supérieure dans le groupe Sz comparativement au groupe C ($H(1, N = 46) = 28.8, p < .0001$) (figure 44) et un effet de l'amorce émotionnelle ($H(2, N = 46) = 37.2, p < .0001$). Aucun effet de l'interaction groupe x amorce émotionnelle n'est retrouvé (tableau 16).

Les comparaisons 2 à 2 par le test de Wilcoxon pour l'effet principal d'amorce émotionnelle ne mettent pas en évidence de différence significative entre la médiane du $\log\beta_{\text{négatif}}$ et du $\log\beta_{\text{positif}}$ ($z=0.6, p=n.s$). On retrouve une tendance pour une médiane du $\log\beta_{\text{neutre}}$ inférieure comparativement à la médiane du $\log\beta_{\text{négatif}}$ ($z=1.9, p=.06$) et la médiane du $\log\beta_{\text{neutre}}$ est significativement inférieure à celle du $\log\beta_{\text{positif}}$ ($z=2.9, p < .016$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 45).

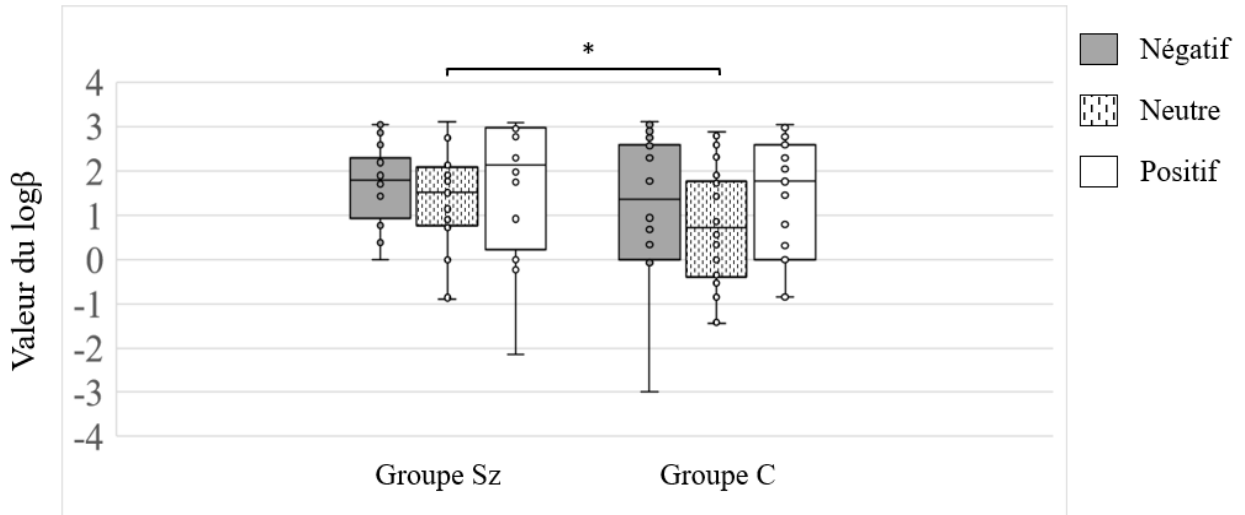


Figure 44: valeur du $\log\beta$ pour les groupes Sz et C

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique un effet principal du groupe ($H(1, N = 46) = 28.8, p < .0001$)

Sz : Schizophrénie ; C : Contrôle

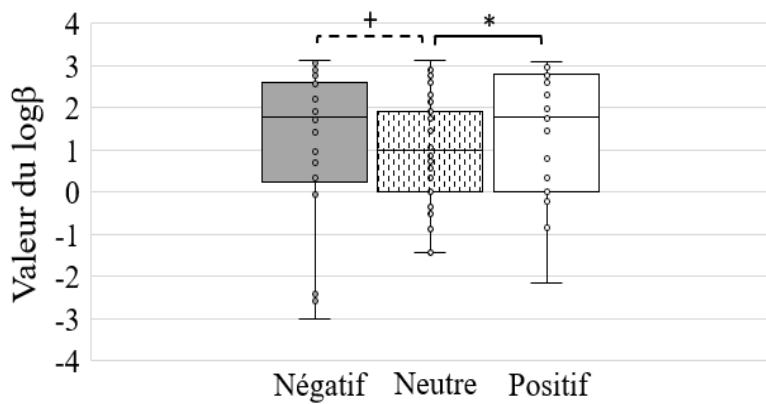


Figure 45 : valeur du $\log\beta$ selon la condition d'amorçage émotionnel

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique une différence significative ($z=2.9, p < .016$)

+ indique une tendance ($z=1.9, p=.06$)

Tableau 16 : mesures de d' , $\log\beta$ et nombre de FA obtenues par les groupes Sz et C à la tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel

	C (N = 26)	Sz (N = 20)	<i>p</i>
FA négatif	0.0 [0.2:1.8]	0.0 [0.0:1.9]	n.s
d' négatif	3.5 [3.3:4.0]	3.4 [3.0:3.7]	n.s
$\log\beta$ négatif	1.4 [0.7:1.9]	1.7 [0.7:2.2]	n.s
FA neutre	1.0 [0.8:2.0]	1.0 [0.5:2.6]	n.s
d' neutre	3.5 [3.3:4.0]	3.2 [2.9:3.7]	n.s
$\log\beta$ neutre	0.7 [0.2:1.2]	1.5 [0.7:1.8]	n.s
FA positif	0.0 [0.0:0.7]	0.0 [0.0:1.5]	n.s
d' positif	3.5 [3.3:4.1]	3.3 [3.0:3.9]	n.s
$\log\beta$ positif	1.7 [0.7:1.8]	2.1 [1.0:2.4]	n.s
FA total	2.0 [1.7:4.1]	2.0 [0.9:5.6]	n.s
d' total	3.3 [3.3:4.0]	3.2 [2.9:3.6]	n.s
$\log\beta$ total	1.7 [0.7:1.8]	1.8 [1.1:2.5]	n.s

FA : Fausses Alarmes ; C : Contrôle ; Sz : Schizophrénie

6.6.2.2. Nombre de FA, indice d' et indice $\log\beta$ sur l'ensemble de la tâche

Les tests U de Mann-Whitney réalisés sur le nombre de FA_{total} et les indices d' _{total} et $\log\beta$ _{total} ne mettent pas en évidence de différence significative entre les groupes Sz et C.

6.6.3. Comparaisons des groupes HV, HANH et C

6.6.3.1.1. Données démographiques et cliniques

L'ANOVA de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence significative entre les 3 groupes pour l'âge ($H(2, N = 46) = 6.8, p < .05$). Les comparaisons multiples ont montré que l'âge médian du groupe C était significativement plus faible comparativement au groupe HANH ($p = .05$) (tableau 17). Nous avons également retrouvé un effet significatif pour le nombre d'années d'étude ($H(2, N = 46) = 7.9, p < .05$), les comparaisons multiples

mettent en évidence un nombre d'années d'études significativement inférieur dans le groupe HV comparativement au groupe contrôle ($p < .05$) (tableau 17). On retrouve une différence significative entre les groupes pour le score au STAI YA ($H(2, N = 46) = 9.5, p < .05$), le score médian du groupe HV étant significativement plus élevé comparativement au score médian du groupe contrôle ($p < .05$) (tableau 17). Enfin, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 3 groupes pour le nombre de tirages à la BEADS task.

Aucune différence significative n'est retrouvée au test U de Mann-Whitney pour la durée de la maladie, le dosage de traitement en équivalent chlorpromazine et diazépam et les scores à la PANSS (PANSS Global, Positif, Négatif et Général) et la consommation de cannabis en nombre de joints par semaine entre les groupes HV et HANH. On retrouve une tendance pour un score à la MADRS plus élevé au sein du groupe HV par rapport au groupe HANH ($t(20) = -2.0, p = .06$) Le score de répercussion des HA calculé sur l'histoire de la maladie est significativement supérieur dans le groupe comparativement HV au groupe HANH ($U = 12.5, p < .001$) (tableau 17).

Tableau 17 : caractéristiques démographiques et cliniques des groupes C, Sz, HV et HANH

	Groupe C (N = 26)	Groupe HV (N=7)	Groupe HANH (N=13)	<i>p</i>
Age (années)	25.0 [24.2:31.0]	24.0 [19.1:38.6]	25.0 [23.7:30.1]	<i>p</i> =.05 (C/HANH)
Sexe (F/H)	4/16	1/6	3/10	-
Nombre d'années d'étude	12.0 [11.8:13.0]	12.0 [11.1:13.0]	12.0 [11.9:13.5]	<i>p</i> <.05 (C/HV)
Cannabis (Nombre de joints/semaine)	0.0	0.0	0 [-1.1:6.3]	n.s
STAI YA	28.0 [25.5:31.9]	35.0 [30.3:43.4]	31.0 [28.9:37.6]	<i>p</i> <.05 (C/HV)
MADRS	NA	17.0 (10.7)	9.5 (6.0)	<i>p</i> =.06
Beads Task (Nbre de tirages)	4.0 [3.4:6.1]	6.0 [3.3:8.4]	3.0 [2.4:6.0]	n.s
Durée de la maladie (mois)	NA	3.8 [0.0:19.3]	2.5 [1.4:7.1]	n.s
PSAS-Histoire de la maladie	NA			
HV (Nbre de sujets)	-	7	0	-
HA (Nbre de sujets)	-	7	13	-
Score de répercussion HV	-	16.0 [8.4:21.6]	NA	-
Score de répercussion HA	-	22.0 [17.0:24.4]	13.0 [5.0:16.2]	<i>p</i> <.001
PSAS-Actuel	NA			
HV (Nbre de sujets)	-	2	0	-
HA (Nbre de sujets)	-	3	2	-
Score de répercussion HV	-	0.0 [-1.7:7.7]	NA	-
Score de répercussion HA	-	0.0 [-1.3:12.8]	0.0 [-0.9:4.8]	n.s
PANSS :	NA			
PANSS - Global	-	62.0 [40.9:77.4]	46.0 [44.8:58.4]	n.s
PANSS - Positif	-	15.0 [8.1:20.7]	10.0 [8.3:13.0]	n.s
PANSS - Négatif	-	13.0 [8.4:18.8]	12.0 [10.7:17.1]	n.s
PANSS - General	-	25.0 [20.2:37.5]	26.0 [22.9:31.1]	n.s
Equivalent chlorpromazine	-	600.0 [422.4:915.3]	266.0 [234.8:589.5]	n.s
Equivalent diazepam	-	0.0 [-103.4:246.2]	0.0 [-5.6:15.3]	n.s

Les données sont indiquées en médiane [intervalle de confiance -/+95%] sauf le score à la MADRS indiqué en moyenne (écart-type).

F : Femmes ; H : Hommes ; NA : Non Applicable ; C : Contrôle ; Sz : Schizophrénie ; LSHS : Launay-Slade Hallucination Scale ; STAI : State Trait Anxiety Inventory ; PSAS : PsychoSensory hAllucination Scale ; HA : Hallucinations Auditives ; HV : Hallucinations Visuelles ; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale ; MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

6.6.3.1.2. Nombre de FA, indice d' et indice log β selon l'amorçage émotionnel

- Nombre de FA

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal de l'amorce (H (2, N = 46) = 74.3, $p < .0001$). Aucun effet du groupe ou de l'interaction groupe x amorce émotionnelle n'est retrouvé (tableau 18).

Les comparaisons 2 à 2 par le test de Wilcoxon pour l'effet principal d'amorce émotionnelle ne montre pas de différence significative entre la médiane du nombre de FA _{négatif} et du nombre de FA _{positif} ($z = 0.9$, $p = n.s.$). On retrouve une tendance pour une médiane du nombre de FA _{neutre} supérieure comparativement à la médiane du nombre de FA _{négatif} ($z = 2.0$, $p = .04$) et la médiane du nombre de FA _{neutre} est significativement supérieure au nombre de FA _{positif} ($z = 2.9$, $p < .016$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 46).

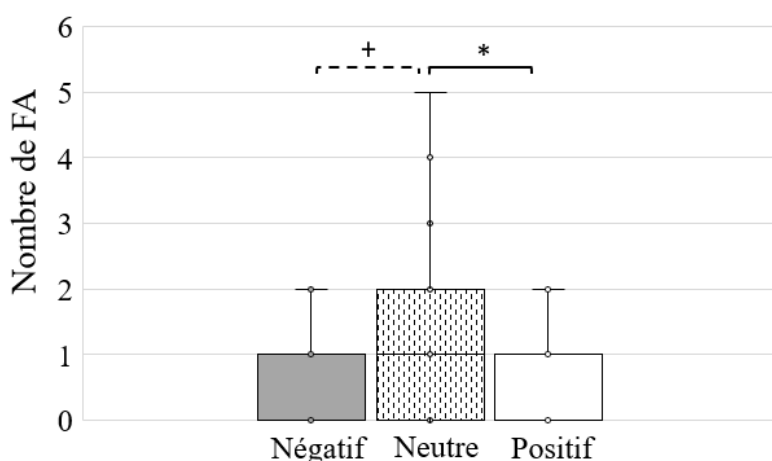


Figure 46 : nombre de FA selon la condition d'amorçage émotionnel

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique une différence significative ($z = 2.9$, $p < .016$)

+ indique une tendance ($z = 2.0$, $p = .04$)

FA : Fausses Alarmes

- Indice d'

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal du groupe (H (1, N = 46) = 48.1, $p < .0001$) et de l'amorce émotionnelle (H (2, N = 46) = 21.9, $p < .005$).

Aucun effet de l'interaction groupe x amorce émotionnelle n'est retrouvé (tableau 18).

Le test de Mann-Whitney pour les comparaisons 2 à 2 pour l'effet principal de groupe ne met pas en évidence d'effet significatif pour la médiane du d' entre les groupes HANH et HV (U=26.0, $p = n.s$) et entre les groupes HANH et C (U=142.5, $p = n.s$). Une tendance est observée pour une médiane du d' plus élevée dans le groupe C comparativement au groupe HV (U=37.5, $p = .018$) (correction de Bonferroni baissant le seuil de significativité à .016) (figure 47).

Les comparaisons 2 à 2 avec le test de Wilcoxon pour l'effet principal d'amorçage émotionnel ne montre aucune différence significative entre la médiane du d' négatif et du d' neutre ($z = 0.6$, $p = n.s$), entre la médiane du d' négatif et du d' positif ($z = 0.2$, $p = n.s$) et entre la médiane du d' neutre et du d' positif ($z = 0.9$, $p = n.s$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016.).

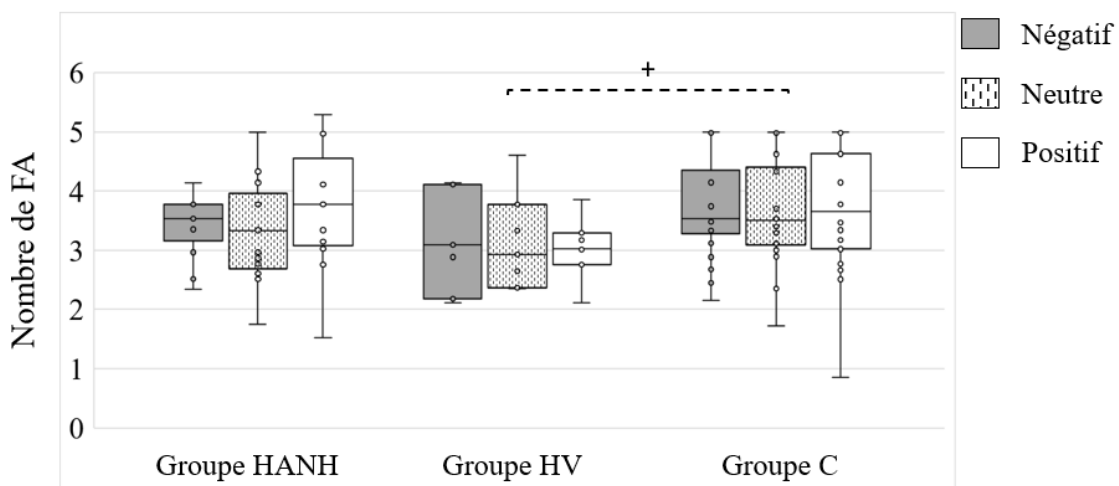


Figure 47 : valeur du d' pour les groupes C, HANH et HV

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

+ indique une tendance (U=37.5, $p = .018$)

FA : Fausses Alarmes ; HANH : Hallucination Auditive/Non Halluciné ; HV : Hallucination Visuelle ; C : Contrôle

- Indice $\log\beta$

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal du groupe (H (1, N = 46) =48.1, $p<.0001$) et de l'amorce émotionnelle (H (2, N = 46) =11.8, $p<.005$).

Aucun effet de l'interaction groupe x amorçage émotionnel n'est retrouvé (tableau 18).

Le test U de Mann-Whitney utilisé pour les comparaisons 2 à 2 pour l'effet principal de groupe ne met pas en évidence de différence significative pour les médianes du $\log\beta$ entre les groupes HANH et C (U=142.5, $p=n.s$). On retrouve une tendance pour la médiane du $\log\beta$ supérieure dans le groupe HV comparativement au groupe HANH (U=19.5, $p=.04$). La médiane du $\log\beta$ du groupe HV est significativement supérieure à celle du groupe C (U=37.0, $p<.016$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 48).

Le test de Wilcoxon utilisé pour effectuer les comparaisons 2 à 2 pour l'effet principal d'amorce émotionnelle ne montre pas de différence significative entre la médiane du $\log\beta$ négatif et du $\log\beta$ positif ($z=0.6$, $p=n.s$). On retrouve une tendance pour une médiane du $\log\beta$ neutre inférieure comparativement à la médiane du $\log\beta$ négatif ($z=1.9$, $p=.06$) et la médiane du $\log\beta$ neutre est significativement inférieure à celle du $\log\beta$ positif ($z=2.9$, $p<.016$) (correction de Bonferroni sur abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 49).

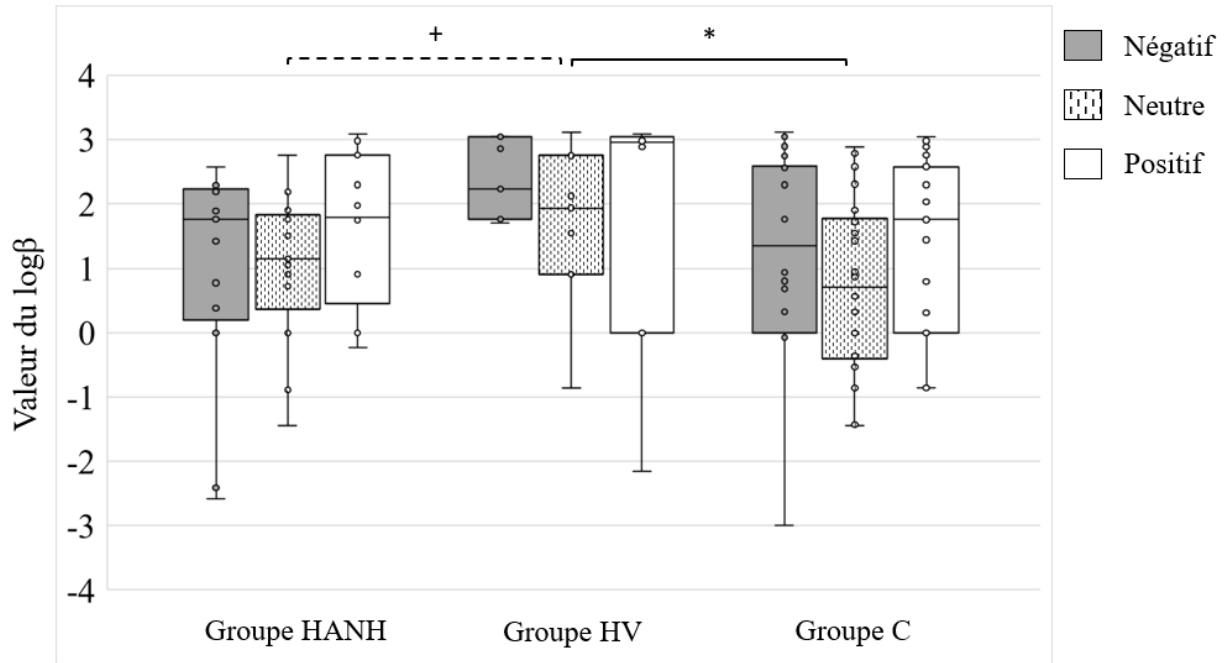


Figure 48: effet principal du groupe pour la valeur du $\log\beta$ pour les groupes C, HANH et HV
Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique une différence significative ($U=37.0, p<.016$)

+ indique une tendance ($U=19.5, p=.04$)

HANH : Hallucination Auditive/Non Halluciné ; HV : Hallucination Visuelle ; C : Contrôle

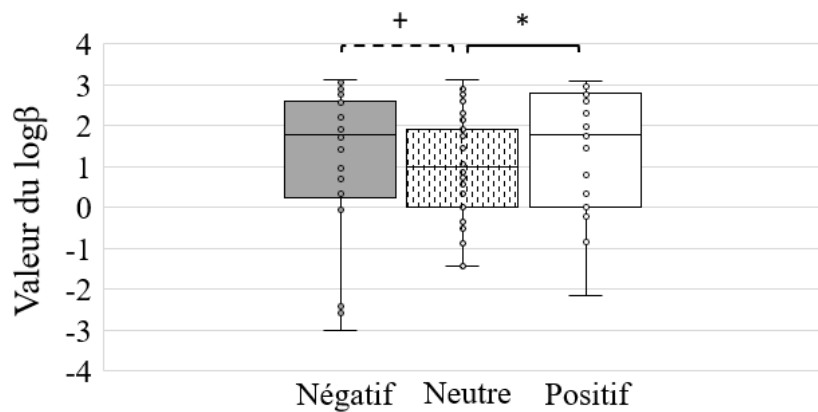


Figure 49 : valeur du $\log\beta$ selon la condition d'amorçage émotionnel

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique une différence significative ($z=2.9, p<.016$)

+ indique une tendance ($z=1.9, p=.06$)

6.6.3.1.1. Nombre de FA, indice d' et indice $\log\beta$ sur l'ensemble de la tâche

L'ANOVA de Kruskal-Wallis réalisé sur le nombre de FA_{total} et les indices d' _{total} et $\log\beta$ _{total} ne mettent pas en évidence de différence significative entre les groupes C, HV et HANH (Tableau 18).

Tableau 18 : mesures de d' , $\log\beta$ et nombre de FA obtenus par les groupes C, HANH et HV à la tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel

	C (N = 26)	HANH (N = 13)	HV (N = 7)	<i>p</i>
FA négatif	0.0 [0.2:1.8]	0.0 [-0.2:2.8]	0.0 [-0.2:0.7]	n.s
d' négatif	3.5 [3.3:4.0]	3.5 [3.1:3.9]	3.1 [2.3:3.8]	n.s
$\log\beta$ négatif	1.4 [0.7:1.9]	1.7 [0.0:2.0]	2.2 [1.8:2.9]	n.s
FA neutre	1.0 [0.8:2.0]	1.0 [0.2:3.5]	1.0 [0.2:1.5]	n.s
d' neutre	3.5 [3.3:4.0]	3.3 [2.8:3.9]	2.9 [2.4:3.9]	n.s
$\log\beta$ neutre	0.7 [0.2:1.2]	1.1 [0.3:1.7]	1.9 [0.4:2.9]	n.s
FA positif	0.0 [0.0:0.7]	0.0 [-0.6:3.4]	0.0 [-0.7:3.0]	n.s
d' positif	3.5 [3.3:4.1]	3.8 [3.1:4.4]	3.0 [2.5:3.5]	n.s
$\log\beta$ positif	1.7 [0.7:1.8]	1.8 [1.0:2.4]	3.0 [-0.1:3.8]	n.s
FA _{total}	2.0 [1.7:4.1]	2.0 [0.2:7.4]	1.0 [0.3:4.2]	n.s
d' _{total}	3.3 [3.3:4.0]	3.3 [2.9:4.0]	2.9 [2.6:3.6]	n.s
$\log\beta$ _{total}	1.7 [0.7:1.8]	1.7 [0.5:2.4]	2.9 [1.3:3.5]	n.s

C : Contrôle ; HANH : Hallucination Auditive/Non Halluciné ; HV : Hallucination Visuelle ; FA : Fausses Alarmes

6.6.4. Comparaisons des groupes PANSS+, PANSS- et C

6.6.4.1. Données socio-démographiques et cliniques

Le tableau 19 synthétise l'ensemble des comparaisons effectuées sur les données socio-démographiques entre les groupes. L'ANOVA de Kruskal-Wallis a permis de mettre en

évidence une différence entre les 3 groupes pour l'âge ($H(2, N = 46) = 7.6, p < .05$). Les comparaisons multiples ont montré que l'âge médian du groupe C était significativement plus faible comparativement au groupe PANSS- ($p < .05$). Nous avons également retrouvé un effet significatif pour le nombre d'années d'étude ($H(2, N = 46) = 7.3, p < .05$), les comparaisons multiples mettent en évidence une tendance pour un nombre d'années d'étude inférieur dans le groupe PANSS+ comparativement au groupe contrôle ($p = .06$). On retrouve une différence significative entre les groupes pour la médiane du score au STAI YA ($H(2, N = 46) = 9.5, p < .01$), le score médian du groupe PANSS+ étant significativement plus élevé comparativement au score médian du groupe contrôle ($p < .05$). Enfin, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 3 groupes pour le nombre de tirages à la BEADS task. Aucune différence significative n'est retrouvée au test U de Mann-Whitney pour la durée de la maladie, le dosage de traitement en équivalent chlorpromazine et diazépam, la consommation de cannabis en nombre de joints par semaine et les scores de répercussion des HA et HV (histoire de la maladie et épisode actuel) entre les groupes PANSS+ et PANSS-. Comme attendu la médiane des scores à la PANSS Global ($U = 0.0, p < .001$), PANSS positif ($U = 15.5, p < .001$), PANSS Négatif ($U = 22.0, p < .05$) et PANSS général ($U = 1.5, p < .001$) sont significativement supérieures dans le groupe PANSS+ comparativement au groupe PANSS-. Enfin, la médiane du score à la MADRS est également significativement supérieure dans le groupe PANSS+ comparativement au groupe PANSS- ($U = -2.9, p < .001$).

Tableau 19 : caractéristiques démographiques et cliniques des groupes C, PANSS+ et PANSS-

	Groupe C (N = 26)	Groupe PANSS+ (N = 10)	Groupe PANSS- (N = 10)	<i>p</i>
Age (années)	25.0 [24.2:31.0]	23.5 [20.6:32.2]	28.5 [24.1:33.5]	<i>p</i> <.05 (PANSS-/C)
Sexe (femmes/hommes)	4/16	2/8	2/8	
Nombre d'années d'étude	12.0 [11.8:13.0]	12.0 [11.4:13.2]	12.0 [11.6:13.6]	<i>p</i> = .06 (PANSS+/C)
Cannabis (Nombre de joints/semaine)	0.0	0.0 [-1.9:8.1]	0.0 [-0.3:0.8]	n.s
STAI YA	28.0 [25.5:31.9]	36.0 [31.8:40.2]	31.0 [27.1:38.9]	<i>p</i> <.05 (PANSS+/C)
MADRS	NA	15.5 [11.9:21.3]	6.0 [1.8:13.3]	<i>p</i> <.001
Beads Task (Nbre de tirages)	4.0 [3.4:6.1]	3.5 [2.7:6.5]	4.5 [2.4:7.3]	n.s
Durée de la maladie (années)	NA	2.3 [1.1:9.9]	5.8 [2.7:13.0]	n.s
PSAS-Histoire de la maladie	NA			
Score de répercussion HV	-	0.0 [0.1:12.9]	0.0 [-1.7:9.7]	n.s
Score de répercussion HA	-	17.0 [11.9:21.1]	17.5 [8.6:20.6]	n.s
PSAS-Actuel	NA			
Score de répercussion HV	-	0.0 [-1.2:5.9]	0.0	n.s
Score de répercussion HA	-	0.0 [-0.9:8.9]	0.0 [-1.3:6.3]	n.s
PANSS :	NA			
PANSS - Global	-	62.0 [56.2:74.8]	43.0 [41.1:44.8]	<i>p</i> <.001
PANSS - Positif	-	12.0 [10.5:18.5]	8.0 [6.9:12.1]	<i>p</i> <.001
PANSS - Négatif	-	16.0 [12.3:20.3]	10.5 [8.6:13.9]	<i>p</i> <.05
PANSS - General	-	31.3 [28.0:38.2]	22.5 [20.4:23.0]	<i>p</i> <.001
Traitement	NA			
Equivalent chlorpromazine	-	600.0 [361.4:773.2]	358.0 [206.9:666.5]	n.s
Equivalent diazepam	-	0.0 [-56.2:168.6]	0.0	n.s

Les données sont indiquées en médiane [intervalle de confiance -/+95%].

C : Contrôle

NA : Non Applicable ; STAI : State Trait Anxiety Inventory ; PSAS : PsychoSensory hAllucination Scale ; HA : Hallucination Auditive ; HV : Hallucination Visuelle ; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale ; MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

6.6.4.2. Nombre de FA, indice d' et indice $\log\beta$ selon l'amorçage émotionnel

- Nombre de FA

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal du groupe ($H(2, N = 46) = 14.7, p < .0001$) et de l'amorçage émotionnel ($H(2, N = 46) = 74.3, p < .0001$). Aucun effet du groupe ou de l'interaction groupe x amorçage émotionnelle n'est retrouvé.

Le test U de Mann-Whitney utilisé pour effectuer les comparaisons 2 à 2 pour l'effet principal de groupe ne met en pas en évidence de différence significative pour les médianes du nombre de FA entre les groupes PANSS- et PANSS+ ($U=38.5, p=n.s$), les groupes PANSS- et C ($U=116.0, p=n.s$) et PANSS+ et C ($U=114.5, p=n.s$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (tableau 20).

Le test de Wilcoxon utilisé pour effectuer les comparaisons 2 à 2 pour l'effet principal d'amorce émotionnelle ne met pas en évidence de différence significative entre la médiane du nombre de FA _{négatif} et de FA _{positif} ($z=0.9, p=n.s$). On retrouve une tendance pour une médiane du nombre de FA _{neutre} supérieure comparativement à la médiane du nombre de FA _{négatif} ($z=2.0, p=.04$) et la médiane du nombre de FA _{neutre} est significativement supérieure à celle du nombre de FA _{positif} ($z=2.9, p < .016$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 50).

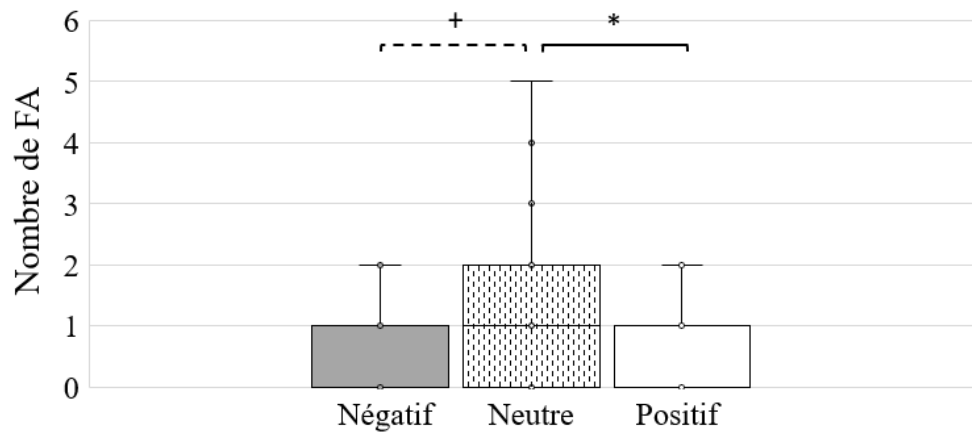


Figure 50 : nombre de FA selon la condition d'amorçage émotionnel

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique une différence significative ($z=2.9, p<.016$)

+ indique une tendance ($z=2.0, p=.04$)

- Indice d'

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal du groupe ($H(2, N = 46) = 30.8, p<.0001$) et une tendance pour l'interaction entre le groupe et l'amorçage émotionnel ($H(4, N = 46) = 8.8, p=.06$).

Le test U de Mann-Whitney utilisé pour effectuer les comparaisons 2 à 2 pour l'effet principal de groupe ne met en pas en évidence de différences pour les médianes du nombre de FA entre les groupes PANSS- et PANSS+ ($U=39.5, p=n.s$) et les groupes PANSS- et C ($U=107.0, p=n.s$). On observe une tendance pour la médiane de d' inférieure dans le groupe PANSS+ comparativement au groupe C ($U=73.0, p=.04$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 51, tableau 20).

Nous avons pris le parti d'explorer la tendance pour l'effet d'interaction. Les comparaisons 2 à 2 effectuées au moyen du test U de Mann-Whitney permettent de mettre en évidence une tendance pour une médiane du d' positif inférieure dans le groupe PANSS+ comparativement au groupe C ($U=73.0, p=.04$) (figure 52, tableau 20) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .005).

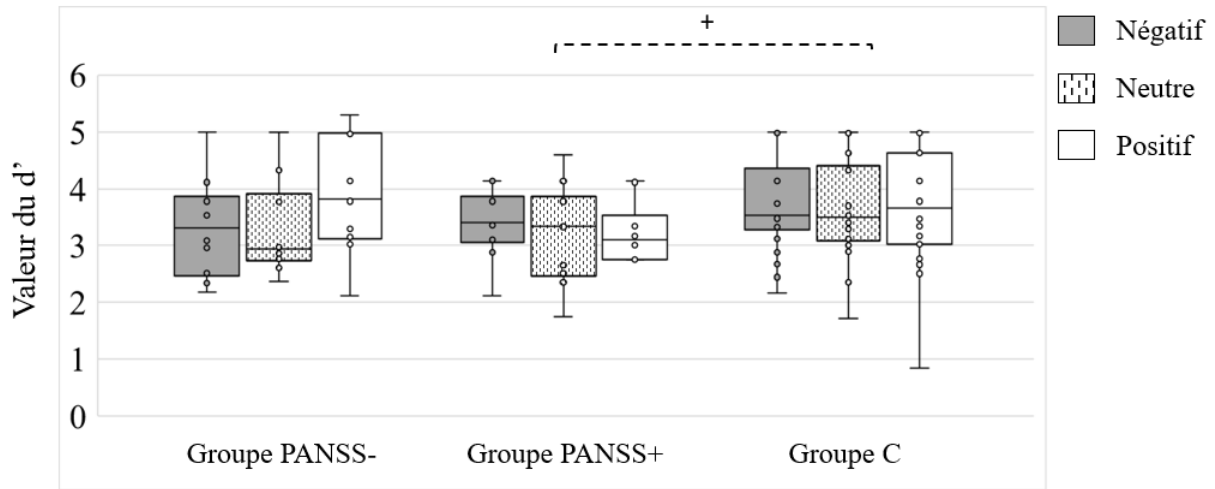


Figure 51 : effet principal du groupe pour la médiane du d' pour les groupes PANSS-, PANSS+ et C
 Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.
 + indique une tendance ($U=73.0, p=.04$)
 PANSS + : Positive and Negative Syndrome Scale + ; PANSS - : Positive and Negative Syndrome Scale - ; C : Contrôle

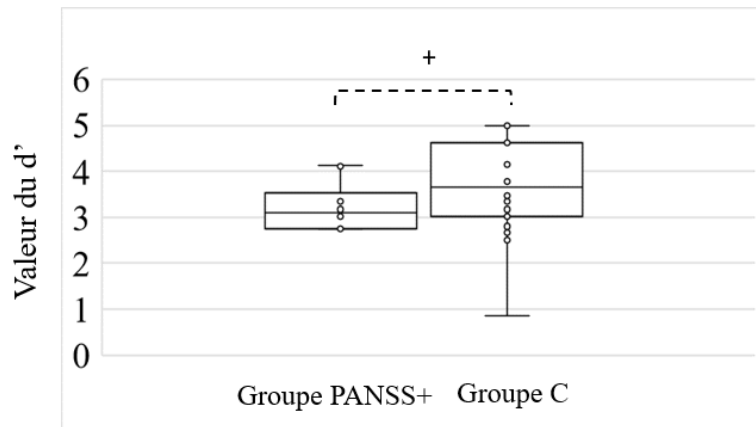


Figure 52: valeur du d' en condition d'amorçage positif pour les groupes PANSS+ et C
 Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.
 + indique une tendance ($U=73.0, p=.04$)
 PANSS+ : Positive and Negative Syndrome Scale + ; C : Contrôle

- Indice $\log\beta$

Le test H de Scheirer-Ray-Hare met en évidence un effet significatif principal du groupe ($H(2, N = 46) = 46.0, p < .0001$), de l'amorçage émotionnel ($H(2, N = 46) = 37.2, p < .0001$) et de l'interaction groupe x amorçage émotionnel ($H(4, N=46, p < .001$).

Le test U de Mann-Whitney utilisé pour effectuer les comparaisons 2 à 2 pour l'effet principal de groupe met en évidence une tendance pour une médiane du $\log\beta$ inférieure dans le groupe PANSS- comparativement au groupe PANSS+ ($U=24.5, p=.05$) et inférieure dans le groupe PANSS+ comparativement au groupe C ($U=70.0, p=.03$). Aucun effet n'est retrouvé entre les groupes PANSS- et C (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 53, tableau 20).

Le test de Wilcoxon pour les comparaisons 2 à 2 pour l'effet d'amorçage émotionnel permet de mettre en évidence une tendance pour une médiane du $\log\beta_{\text{neutre}}$ inférieure comparativement au $\log\beta_{\text{négatif}}$ ($z=1.9, p=.06$) et une médiane du $\log\beta_{\text{neutre}}$ significativement inférieure au $\log\beta_{\text{positif}}$ ($z=2.9, p < 0.16$) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .016) (figure 54, tableau 20).

Le test U de Mann-Whitney utilisé pour effectuer les comparaisons 2 à 2 pour l'effet d'interaction met en évidence une tendance pour une médiane du $\log\beta_{\text{positif}}$ supérieure dans le groupe PANSS+ comparativement au groupe PANSS- ($U=19.5, p=.01$) et une médiane du $\log\beta_{\text{positif}}$ significativement supérieure dans le groupe PANSS+ comparativement au groupe C ($U=52.0, p < .005$) (figure 55) (correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .005) (tableau 20).

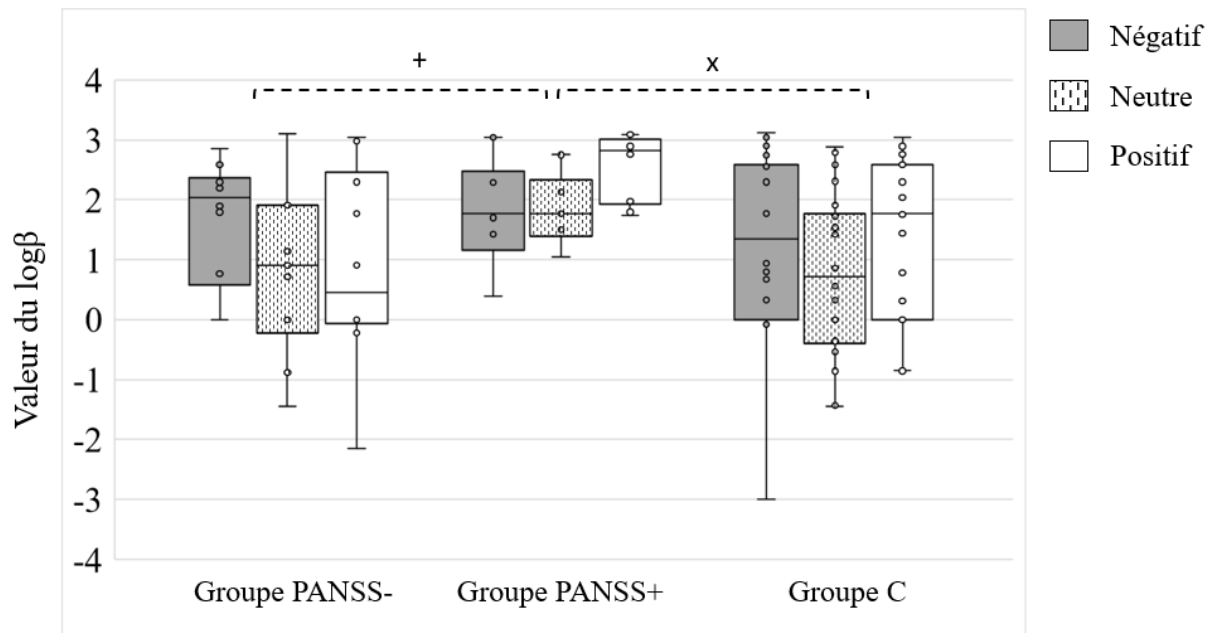


Figure 53 : effet principal du groupe pour la médiane du $\log\beta$ pour les groupes PANSS-, PANSS+ et C

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

+ indique une tendance ($U=24.5, p=.05$)

x indique une tendance ($U=70.0, p=.03$)

PANSS + : Positive and Negative Syndrome Scale + ; PANSS - : Positive and Negative Syndrome Scale - ; C : Contrôle

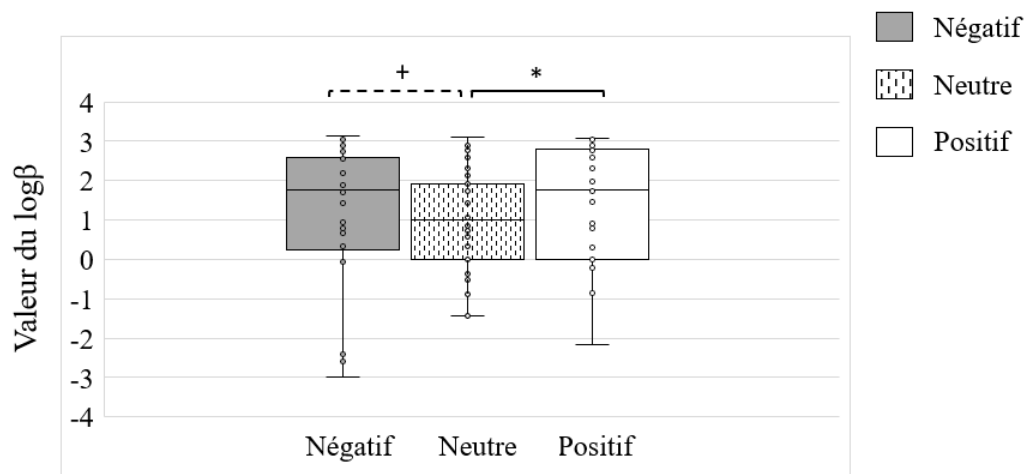


Figure 54 : effet principal de l'amorçage émotionnel pour la médiane du $\log\beta$

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique une différence significative ($z=2.9, p<0.16$)

+ indique une tendance ($z=1.9, p=.06$)

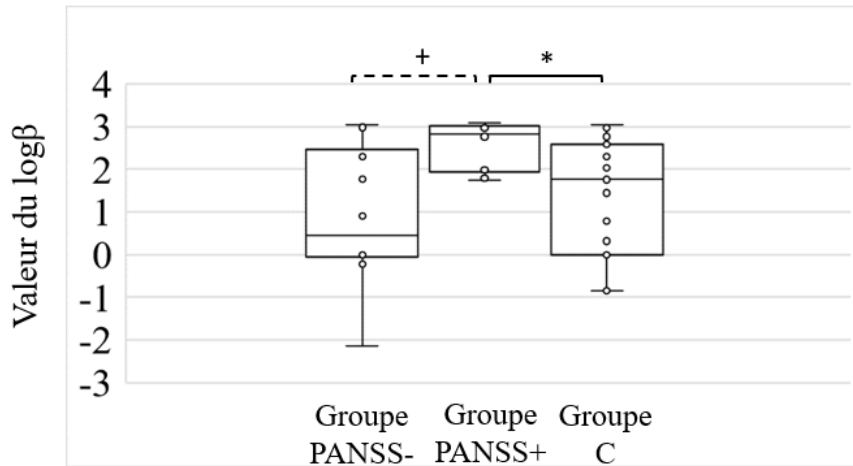


Figure 55 : valeur du $\log\beta$ en condition d'amorçage positif pour les groupes PANSS-, PANSS+ et C

Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique une différence significative C ($U=52.0, p<.005$)

+ indique une tendance ($U=19.5, p=.01$)

PANSS + : Positive and Negative Syndrome Scale +; PANSS - : Positive and Negative Syndrome Scale -; C : Contrôle

6.6.4.3. Nombre de FA, indice d' et indice $\log\beta$ sur l'ensemble de la tâche

L'ANOVA de Kruskal-Wallis réalisée sur le nombre de FA_{total} et les indices d'_{total} et $\log\beta$ _{total} met en évidence une différence significative pour le $\log\beta$ _{total} ($H(2, N = 46) = 10,5 p<.01$).

Les comparaisons multiples permettent de montrer que la valeur du $\log\beta$ _{total} est significativement supérieure dans le groupe PANSS+ par rapport au groupe PANSS- ($p<.05$, test bilatéral) et par rapport au groupe C ($p<.05$, test bilatéral) (figure 56, tableau 20).

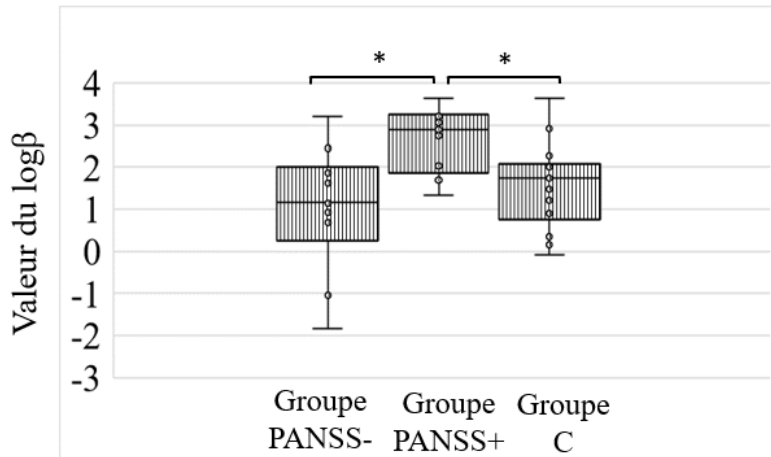


Figure 56 : valeur du $\log\beta_{\text{total}}$ pour les groupes PANSS-, PANSS+ et C
Graphique en boîte à moustaches où figurent la médiane, les quartiles, les valeurs minimales et maximales et les données brutes.

* indique une différence significative ($p < .05$)

PANSS + : Positive and Negative Syndrome Scale + ; PANSS - : Positive and Negative Syndrome Scale - ; C : Contrôle

Tableau 20 : mesures de d' , $\log\beta$ et nombre de FA obtenus par les groupes C, PANSS+ et PANSS - à la tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel

	C (N = 26)	PANSS+ (N = 10)	PANSS- (N = 10)	<i>p</i>
FA négatif	0.0 [0.2:1.8]	0.0 [0.0:0.6]	0.5 [-0.5:3.7]	n.s
d' négatif	3.5 [3.3:4.0]	3.4 [3.0:3.8]	3.3 [2.7:3.9]	n.s
$\log\beta$ négatif	1.4 [0.7:1.9]	1.8 [0.4:2.6]	2.0 [0.2:2.6]	n.s
FA neutre	1.0 [0.8:2.0]	1.0 [0.1:1.9]	1.0 [0.0:4.2]	n.s
d' neutre	3.5 [3.3:4.0]	3.3 [2.6:3.8]	3.0 [2.7:3.9]	n.s
$\log\beta$ neutre	0.7 [0.2:1.2]	1.8 [0.9:2.4]	0.9 [-0.1:1.8]	n.s
FA positif	0.0 [0.0:0.7]	0.0 [-0.2:0.8]	0.0 [-0.2:2.6]	n.s
d' positif	3.5 [3.3:4.1]	3.1 [2.6:3.6]	3.8 [3.1:4.6]	$p = .04$ (PANSS+/C) ¹
$\log\beta$ positif	1.7 [0.7:1.8]	2.8 [2.2:3.0]	0.5 [-0.3:2.0]	$p = .01$ (PANSS-/PANSS+) ¹ $p < .005$ (PANSS-/C)
FA total	2.0 [1.7:4.1]	1.0 [0.3:2.9]	3.0 [0.2:9.6]	n.s
d' total	3.3 [3.3:4.0]	3.2 [2.6:3.7]	3.2 [2.8:4.0]	n.s
$\log\beta$ total	1.7 [0.7:1.8]	2.9 [2.0:3.3]	1.2 [0.0:2.1]	$p < .05$ (PANSS+/PANSS- et PANSS+/C) ²

Les données sont indiquées en médiane [intervalle de confiance à 95%].

¹ indique une tendance compte tenu de la correction de Bonferroni abaissant le seuil de significativité à .005 pour ces comparaisons

² ANOVA de Kruskal-Wallis

FA : Fausses Alarmes ; C : Contrôle ; PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

6.6.5. Discussion de l'étude Hallucination

Dans la seconde partie de notre étude nous avons conduit la même tâche de détection de signal avec amorçage émotionnel chez des sujets souffrant de schizophrénie et des sujets sains. Nos résultats montrent que les sujets souffrant de schizophrénie présentent une sensibilité perceptive moindre et un biais plus conservateur que les sujets sains et que la condition d'amorçage neutre semble celle qui influe le plus les performances des sujets. Aucun effet d'interaction n'a en revanche été retrouvé. Compte tenu de ces résultats, nous avons ensuite divisé le groupe Sz selon la présence ou non d'HV dans la symptomatologie des patients (groupe HV et groupe HANH) pour effectuer des comparaisons avec le groupe contrôle. Cette division en sous-groupes permet de mettre en évidence que le groupe HV tend à avoir une sensibilité perceptive inférieure tout en ayant un biais de réponse significativement plus conservateur par rapport aux sujets contrôles. Là aussi aucun effet d'interaction n'est mis en évidence dans nos résultats.

L'absence de résultat probant pour les comparaisons ci-dessus et notamment en fonction de la présence d'HV est en contradiction avec les éléments retrouvés dans la littérature montrant que la présence d'HA ou HV chez des patients présentant une démence à corps de Lewy, une maladie de Parkinson ou une schizophrénie est associée à un biais moins conservateur, voire libéral pour l'étude de Watanabe et al. (2018), allant dans le sens d'une plus grande propension à répondre « oui » quitte à produire des FA (Bentall & Slade, 1985a; Bowman, Bruce, Colbourn, & Collerton, 2017; Ishigaki & Tanno, 1999; Watanabe et al., 2018).

Comme la présence d'HV ne semblait pas être un facteur explicatif pour expliquer les performances des sujets souffrant de schizophrénie, nous avons divisé le groupe Sz selon la sévérité de la symptomatologie psychotique (groupe PANSS+ et PANSS-). Dans ce contexte, nous avons retrouvé une tendance pour une sensibilité perceptive inférieure dans le groupe PANSS+ par rapport aux sujets sains, une tendance pour un biais de réponse plus libéral dans

le groupe PANSS + comparativement aux groupes PANSS- et contrôles. L'effet d'amorçage émotionnel neutre, semble là aussi se dégager comme celui influençant le plus les performances d'une manière générale. De manière plus intéressante, nos résultats montrent également une tendance pour un effet d'interaction entre le groupe et l'amorçage émotionnel. Nous avons pris le parti d'explorer cette interaction qui permet de conclure qu'en condition d'amorçage positif, les sujets du groupe PANSS+ tendent à avoir une sensibilité perceptive plus faible que le groupe contrôle. Concernant le biais de réponse, nous observons un effet significatif d'interaction allant dans le sens d'un biais de réponse supérieur en condition d'amorçage positif pour le groupe PANSS+ comparativement au groupe contrôle et une tendance comparativement au groupe PANSS-.

Ainsi, nos résultats ne vont pas le sens des hypothèses posées qui proposaient que le biais de réponse soit plus libéral dans les groupes Sz, HV et PANSS+ et que l'amorçage émotionnel à valence négative influe préférentiellement les performances. Nous observons que le même pattern de réponse émerge quelle que soit la population d'étude : une sensibilité perceptive qui tend à être moins bonne dans le groupe de patients que dans le groupe contrôle et contrairement aux hypothèses, un biais plus conservateur chez les patients. Ce profil de réponse émerge préférentiellement dans le groupe avec la symptomatologie la plus forte et en condition d'amorçage positif.

La question du traitement des émotions positives dans la schizophrénie a permis de mettre en évidence que d'une part les patients rapportaient des intensités de plaisir moindre au quotidien (Horan, Blanchard, Clark, & Green, 2008; Horan, Green, Kring, & Nuechterlein, 2006) et d'autre part une capacité diminuée à anticiper le plaisir (Gard, Gard, Kring, & John, 2006). En outre, des études ont montré que les mécanismes perceptifs de balayage visuel pour la reconnaissance des émotions faciales à valence positive était amoindrie dans la schizophrénie (Loughland, Williams, & Gordon, 2002) et que des processus attentionnels de plus haut

niveau comme l'attention soutenue étaient perturbés pour traiter des stimuli à valence positive (Horan, Wynn, Kring, Simons, & Green, 2010). Pris ensemble, ces éléments suggèrent que les processus top-down seraient moins engagés pour traiter des stimuli à valence positive que pour ceux à valence négative dans la schizophrénie (Pinheiro & Niznikiewicz, 2018). Ainsi dans notre tâche, en l'absence de troubles visuo-perceptifs bottom-up (performances à la VOSP préservées), l'amorce positive chez les sujets ayant la symptomatologie la plus forte pourrait contribuer à une moindre implication des mécanismes attentionnels top-down expliquant la réduction de la sensibilité perceptive durant cette condition.

Nous avons également retrouvé un biais de réponse total significativement plus élevé, allant donc dans le sens d'un biais plus conservateur, dans le groupe PANSS+ comparativement au groupe contrôle et au groupe PANSS-. Ce résultat est inattendu au regard des résultats dans les autres études concernant le biais de réponse dans les populations de patients avec des symptômes psychotiques (Bentall & Slade, 1985a; Bowman, Bruce, Colbourn, & Collerton, 2017; Ishigaki & Tanno, 1999; Watanabe et al., 2018). Plusieurs études ont exploré en détail les types d'erreurs dans des tâches de source monitoring en lien avec la symptomatologie. Un biais de réponse plus conservateur a déjà été constaté et associé à une forte symptomatologie négative dans la schizophrénie (Brébion et al., 1999; Brébion et al., 2005; Brébion, Gorman, Amador, Malaspina, & Sharif, 2002; Moritz, Woodward, & Ruff, 2003). Nos résultats pourraient s'inscrire dans ce sens car les patients du groupe PANSS+ présentent un score significativement supérieur aux patients du groupe PANSS- à l'échelle négative de la PANSS. Toutefois, cela reste spéculatif dans la mesure où nous n'avons pas objectivé de corrélation significative entre l'échelle négative de la PANSS et le biais de réponse dans le groupe PANSS+. Nous pouvons aussi interpréter ce résultat au regard des capacités de prise de décision des patients inclus dans l'étude. La Beads Task permet d'évaluer si les capacités de prise de décision sont influencées par la présence d'un biais de saut aux conclusions dans le

raisonnement poussant à prendre une décision hâtive en se basant sur un nombre insuffisant d'éléments contextuels (Evans, Averbek, & Furl, 2015; Garety et al., 1991). En outre, dans des situations à choix non binaires, comme par exemple envisager une perception erronée comme un stimulus plausible parmi d'autres, les patients souffrant de schizophrénie présenteraient un biais d'acceptation plus libéral à envisager des options peu plausibles (Moritz & Woodward, 2004). Or, la majeure partie des patients inclus dans l'étude sont tous bien stabilisés, à distance de leurs symptômes positifs dont ils ont une bonne conscience par ailleurs. Certains ont par exemple suivi un groupe d'éducation thérapeutique. Ainsi, intuitivement on peut penser qu'ils ont su apprendre à se méfier de leur perception dans des situations ambiguës. Dans ce sens, douze des vingt patients inclus dans notre étude ont suivi une prise en charge en remédiation cognitive et participé au groupe d'entraînement métacognitif (Moritz & Woodward, 2007) qui a montré son efficacité dans la diminution de l'expression du biais de saut aux conclusions et pour améliorer les capacités de prise de décision (Turner et al., 2018). De plus, nos résultats ne montrent pas de différence entre les groupes de patients et les sujets contrôles à la Beads task ce qui va dans le sens de capacités de prise de décision préservées. Ainsi, on peut supposer que les patients inclus ne présentent plus de biais de saut aux conclusions et d'acceptation libéral, voire aurait appris lors de leur prise en charge à prendre du recul sur leurs perceptions et adopter un mode de raisonnement plus conservateur favorisant alors la présence d'un biais conservateur dans la tâche de détection de signal du protocole.

Pour conclure, ces résultats intermédiaires restent complexes d'interprétation et des limites inhérentes à l'échantillon apparaissent : d'une part en lien avec le nombre de patients inclus jusque-là et de la division de l'échantillon en sous-groupes et d'autre part en lien avec notre population en elle-même composée de patients stabilisés depuis plusieurs semaines et inscrits dans une dynamique de rétablissement avancée, en faisant potentiellement une sous-

population où les dégradations cognitives sont moindres. D'autres hypothèses concernant la méthodologie employée sont discutées dans la partie suivante de discussion générale des études Propension et Hallucination.

6.7. Discussion générale et limites des études Propension et Hallucination

Bien que les résultats exposés soient des résultats intermédiaires, nous pouvons déjà dresser un certain nombre de constats sur les deux études. Premièrement, au regard des résultats aux deux études nous constatons une contradiction entre, d'une part les arguments cohérents avec la littérature pour un effet de l'amorce négative sur le biais de réponse chez les sujets prônes aux hallucinations et d'autre part l'absence de résultat dans le même sens en lien avec l'amorçage émotionnel et le biais de réponse dans les groupes Sz, HV ou PANSS+. Le manque de consistance entre les deux études sur l'effet de l'amorçage émotionnel alors même qu'il a pu être manipulé avec succès dans d'autres travaux (Smailes et al., 2014; Watanabe et al., 2018) nous indique que les conditions d'induction de l'émotion dans notre tâche sont peut-être insuffisantes. En effet, on peut penser que l'amorçage supraliminal par les images de l'IAPS présentent des limites pour induire avec certitude un état émotionnel et ce d'autant plus que nous avons utilisé des images générant un niveau de réactivité émotionnelle modéré. De manière similaire, Moseley et al. (2016) n'ont pas montré non plus d'effet de la valence émotionnelle sur une tâche de détection de signal en utilisant des phrases positives ou négatives à lire et répéter dans sa tête avant de traiter les items (par exemple : « je suis heureux/triste »). Les procédures efficaces pour induire des affects négatifs ayant un impact sur une tâche de détection de signal semblent plus immersives, pour comparaison Smailes et al. (2014) induisaient une émotion négative en faisant rappeler et écrire un épisode de solitude intense et un épisode d'échec scolaire et Watanabe et al. (2018) par l'écoute d'histoires traditionnelles horribles accompagnées d'une musique sombre.

Deuxièmement, on peut noter que pour les deux études les valeurs du d' et du $\log\beta$ sont normales dans les groupes d'étude dans le sens où elles ne mettent en évidence ni un problème de sensibilité perceptive, ni un biais de réponse favorisant le nombre de fausses alarmes. Si la normalité du d' est attendue dans la littérature et cohérente avec l'absence de troubles visuo-perceptif dans notre population, les résultats pour le $\log\beta$ sont plus inattendus. Contrairement aux nombreuses études ayant montré un effet sur le biais de réponse (Brookwell et al., 2013), on constate que d'une manière générale, dans nos deux études les sujets prônes aux hallucinations ou les patients souffrant de schizophrénie n'adoptent jamais un mode de réponse risqué. En d'autres termes, ils ne sont jamais dans la situation de devoir traiter une ambiguïté perceptive. Nous pouvons expliquer cet élément par un choix méthodologique effectué dans notre protocole. Ainsi, nous avons initialement décidé d'introduire des items contrôles bien discriminables avec les items cibles afin de limiter un potentiel effet de saturation visuelle à la répétition d'items sans signification. Intuitivement, cette introduction d'items contrôles devait permettre aux sujets de remobiliser leurs ressources attentionnelles durant l'épreuve. Pour autant nous avons constaté au fur et à mesure des passations que cette introduction générait un biais dans la manière même de réaliser la tâche : pour de nombreux sujets la tâche ne consistait plus à traiter des images bruitées pour y discerner un percept mais se résumait à bien détecter les items contrôles. Or dans les tâches de détection de signal, la similarité entre items cibles et distracteurs conditionne le degré d'incertitude et le risque que prendront les sujets dans leur réponse : diminuer la sensibilité perceptive liée aux items favorise un biais plus libéral afin de limiter le nombre de non-détections au risque d'augmenter le nombre de fausses alarmes (Lynn & Barrett, 2014). Dans notre tâche, du fait que les items contrôles étaient nettement discriminables, l'ambiguïté inhérente aux tâches de détection de signal et donc la propension à dire « oui » aux items quitte à produire des FA, a été très nettement amoindrie.

Nous envisageons donc de modifier le protocole actuel avant de poursuivre les inclusions restantes. D'une part nous enlèverions les items contrôles qui induisent un biais dans la réalisation de la tâche. La question d'un effet de désengagement des sujets face au défilement d'images bruitées à laquelle les items contrôles devaient répondre initialement serait résolue par une modification de la consigne manipulant de manière plus explicite la suggestibilité des individus. Une consigne insistant sur la recherche d'un percept présent avec une forte probabilité permettrait d'une part d'engager davantage les processus attentionnels top-down des participants et d'autre part de justifier l'aspect bruité des items. Par exemple, nous pourrions nous inspirer des protocoles de Smith et al. (2012) ou de Liu et al. (2014) qui indiquent dans leur consigne qu'un percept bien identifiable est présent dans la moitié des items de l'épreuve. Dans le protocole de Liu, cette procédure permettait même d'avoir des effets alors que les temps de présentation des images étaient plus courts (600ms) que dans notre protocole (2s) ou que dans la plupart des autres protocoles qui vont jusqu'à une durée de 60s pour la présentation des images (Mamiya, Nishio, Watanabe, & Yokoi, 2016; Uchiyama et al., 2012; Uchiyama et al., 2015; Watanabe et al., 2018; Yokoi et al., 2014).

7. Discussion générale et perspectives futures

7.1. Synthèse des résultats

Notre travail de recherche a permis de mettre en évidence des facteurs pouvant participer à l'émergence d'HV chez des personnes souffrant de schizophrénie. Comme les modèles cognitifs le proposent, deux voies de traitement peuvent être considérées dans l'étude des HV : une voie impliquant la présence d'anomalies précoces du traitement des inputs sensoriels et une voie impliquant la présence d'anomalies des processus top-down et en particulier le traitement émotionnel.

Concernant les anomalies de traitement des inputs sensoriels, nous nous sommes intéressés au fonctionnement de la rétine. Nos résultats ont permis de répliquer les résultats antérieurs concernant un dysfonctionnement du système des bâtonnets dans la schizophrénie avec une amplitude diminuée de l'onde b (dark-adapted 0.01 ERG), de l'onde a et b (dark-adapted 3.0 ERG) et du système des cônes avec une réduction de l'amplitude de l'onde a (light-adapted 3.0 ERG) et une augmentation du temps implicite de l'onde a (light-adapted 3.0 ERG). Nous avons également apporté un premier résultat dans la littérature mesuré selon les standards internationaux fixés par l'ISCEV d'un dysfonctionnement des CGR dans la schizophrénie avec une augmentation du temps implicite des ondes P50 et N95.

Nous avons montré pour la première fois que le fonctionnement du système des bâtonnets était perturbé chez les patients présentant des HV avec une augmentation du temps implicite de l'onde b (dark-adapted 0.01 ERG). Ainsi nos résultats indiquent qu'en condition de très faible luminance, dans un environnement sensoriellement déprivé et donc propice à la formation d'HV (Collerton et al., 2005; Diederich et al., 2005), les patients souffrant de schizophrénie présenteraient une perturbation fonctionnelle du système des bâtonnets, sur lequel repose préférentiellement la vision dans ces conditions. Ce dysfonctionnement des bâtonnets pourrait participer à la dégradation des inputs visuels bottom-up et constituer un

facteur favorisant l'activation de représentations top-down étrangères à la scène visuelle et donc à l'émergence d'HV.

Enfin, dans l'étude de cas d'un patient présentant un état mental à risque de psychose avec des symptômes de base caractérisés par des perturbations visuelles multiples et sévères, nous avons pu observer un pattern de dysfonctionnement rétinien concernant le temps implicite de l'onde b du système des bâtonnets (dark-adapted 0.01 ERG) qui semblait intermédiaire entre celui des sujets sains et celui des patients souffrant de schizophrénie avec des HV.

La participation des facteurs top-down et plus particulièrement du rôle des émotions constituait la seconde partie de notre travail. Dans une étude en deux volets sur des sujets sains prônes aux hallucinations (étude Propension) et sur des sujets souffrant de schizophrénie avec ou non des HV (étude Hallucination), nous nous sommes intéressés au rôle des processus émotionnels dans l'interprétation de stimuli ambigus dans une tâche de détection de signal. Dans l'étude Propension, les résultats intermédiaires que nous avons présentés montrent que les sujets ayant une propension à avoir des hallucinations ont tendance à adopter un biais de réponse plus libéral que les sujets non-prônes aux hallucinations et ce préférentiellement lorsqu'une émotion à valence négative est amorcée. Ce résultat n'est toutefois pas vérifié dans l'étude Hallucination où quel que soit les groupes et sous-groupes considérés dans les comparaisons on retrouve une sensibilité perceptive plus faible dans les populations cliniques et un biais de réponse plus conservateur et ce préférentiellement lorsqu'une émotion positive est amorcée chez les sujets avec la symptomatologie la plus forte. Ces résultats peu cohérents avec la littérature peuvent être interprétés au regard du profil clinique de nos patients qui ont suivi une prise en charge dont un des objectifs consistait à les entraîner à douter et prendre du recul sur leur perception et mode de raisonnement mais aussi au regard de la méthodologie employée dans notre protocole. Toutefois, on observe qu'il est probable que le traitement de

l'information visuelle puisse être influencé selon l'émotion induite comme cela a été montré dans de précédentes études (Watanabe et al., 2018).

7.2. Vers un modèle cognitif des HV dans la schizophrénie

7.2.1. Base du modèle

Nos résultats pourraient contribuer à compléter les modèles cognitifs proposés jusque-là dans les HV mais qui comme nous l'avons décrit au point 2.2.2.4 sont peu adaptés pour la schizophrénie.

Les principaux modèles cognitifs des hallucinations tels que l'AIM de Diederich et al. (2005), le PAD de Collerton et al. (2005) et l'AND de Shine et al. (2011) postulent la présence d'une altération précoce du traitement de l'information visuelle, soit au niveau du traitement des inputs sensoriels soit au niveau du traitement visuel bottom-up à un stade post-géniculé. Ces modèles sont particulièrement pertinents dans le cadre des pathologies neurologiques mais perdent de leur pouvoir explicatif dans le cadre de la schizophrénie. Pourtant, des éléments communs peuvent être dressés entre la schizophrénie, la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. En effet, on retrouve dans ces pathologies des anomalies bottom-up avec des altérations structurales et des perturbations fonctionnelles de la rétine (Devos et al., 2005; Lee, Ahn, et al., 2014; Nowacka et al., 2015; Silverstein & Rosen, 2015) ainsi que des troubles de la cognition visuelle (Butler et al., 2008; Metzler-Baddeley, 2007; Weil et al., 2016) et des anomalies top-down en lien avec des troubles attentionnels et mnésiques (Kurtz & Marcopulos, 2012; Metzler-Baddeley, 2007), du traitement des émotions (Hooker & Park, 2002; Péron, Dondaine, Le Jeune, Grandjean, & Vérin, 2012; Wieser et al., 2006) et du monitoring de la source (Barnes et al., 2003; Brébion, Ohlsen, Pilowsky, & David, 2008). Les trois modèles des HV ainsi que les perturbations communes énumérées ci-dessus peuvent être résumés par le modèle de synthèse des hallucinations proposé par Fénelon (2013, 2014)

(figure 57). Dans ce modèle, Fénelon propose plusieurs mécanismes possibles conduisant à l'émergence d'hallucinations : la voie 1 en lien avec une activation anormale des cortex sensoriels (épilepsie, migraine), la voie 2 en lien avec une déafférentation des systèmes perceptifs bottom-up conduisant à une activation des cortex sensoriels, une voie 3 en lien avec des inputs internes à type d'activation des mécanismes du rêve pendant les périodes d'éveil et conduisant à l'intrusion d'images perçues comme des stimuli externes, une voie 4 de dérégulation des processus top-down de la perception décrit comme un cofacteur à d'autres voies et enfin une voie 5 en lien avec une altération du fonctionnement de la neurotransmission (dopaminergique, glutamatergique, sérotoninergique).

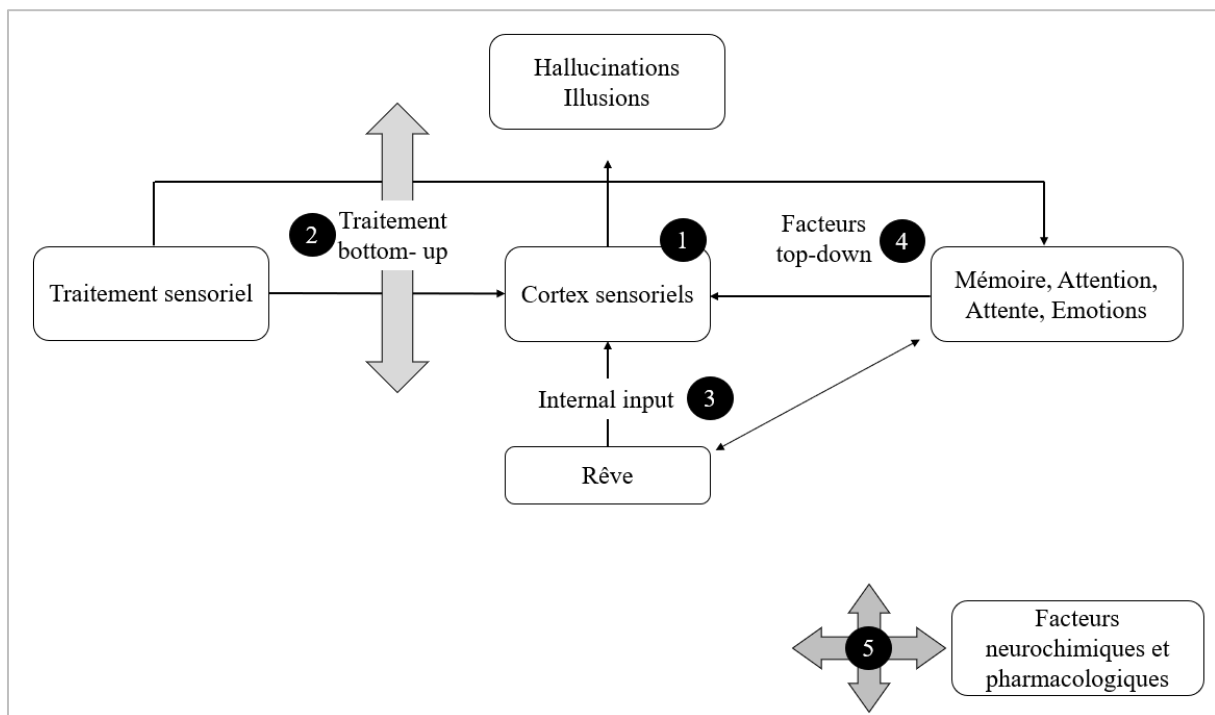


Figure 57 : modèle synthétique des hallucinations dans les troubles neurologiques selon Fénelon (2013, 2014)

Les 5 voies d'explication de l'émergence des hallucinations sont représentées : 1) Excitation corticale spontanée, 2) Déafférentation, 3) Inputs internes (rêves), 4) Facteurs top-down, 5) Facteurs neurochimiques et pharmacologiques.

Fénelon (2014) montre que les perturbations observées plus spécifiquement dans la maladie de Parkinson sont cohérentes avec ce modèle en y incluant les anomalies structurales et

fonctionnelles de la rétine, et les troubles visuo-perceptifs dans la voie 2, les dérégulations des cycles de veille/sommeil dans la voie 3 et les troubles cognitifs caractéristiques de la maladie dans la voie 4 (figure 58).

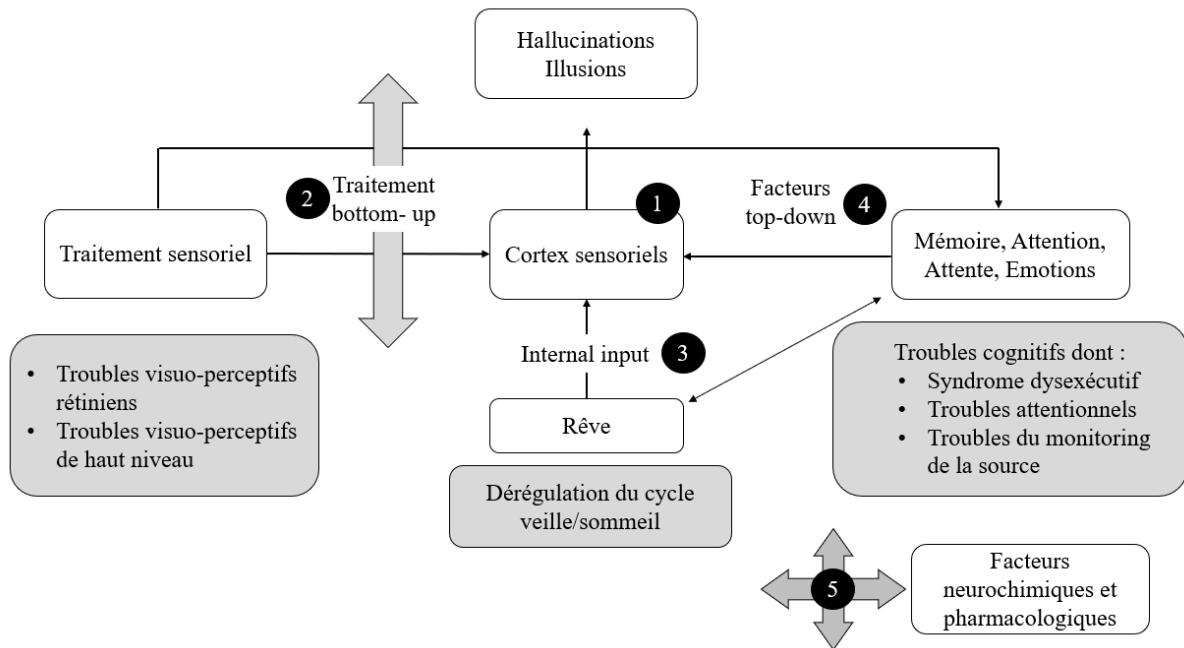


Figure 58 : modèle explicatif des HV dans la maladie de Parkinson selon Fénelon (2014)

Sur la base du modèle de Fénelon qui offre un excellent support de départ nous nous proposons de réfléchir à un modèle des hallucinations visuelles dans la schizophrénie. En effet, il est troublant de voir son applicabilité presque en l'état à la schizophrénie. On constate que les anomalies de traitement bottom-up des informations visuelles (voies 1 et 2) et les anomalies cognitives (voie 4) sont superposables à ce qu'on observe dans la schizophrénie. La voie 3 s'applique moins directement à la schizophrénie mais on notera tout de même que les troubles du sommeil sont un facteur aggravant des hallucinations (Mulligan, Haddock, Emsley, Neil, & Kyle, 2016) et des troubles cognitifs (Myles et al., 2019). La voie 5 dans la schizophrénie serait également sensiblement différente compte tenu des défauts de neurotransmission différents de ceux de la maladie de Parkinson.

Sur la base de ce modèle, nous allons donc tenter de proposer un modèle des HV qui soit plus spécifique à la schizophrénie que ceux déjà existant se voulant généralistes ou spécifiques aux pathologies neurologiques.

7.2.2. Composition du modèle

Nos travaux permettent de préciser un peu plus l'implication de la rétine et de faire apparaître de nouvelles voies à explorer dans le rôle des inputs sensoriels dans l'émergence des HV. Les études Propension et Hallucination, malgré leurs résultats limités, permettent également d'apporter des arguments comportementaux sur le rôle des émotions dans les facteurs top-down. Pris ensemble, nous pouvons proposer une adaptation des modèles existant à la schizophrénie qui précise des voies d'étude suivantes pour de futures recherches (figure 59).

- Facteur périphérique : pathologie de l'œil

Tout d'abord, notre modèle propose de prêter attention aux atteintes périphériques pouvant participer à la dégradation du signal visuel. Nous les avons appelés « pathologie de l'œil » pour bien les différencier des facteurs inhérents aux anomalies de la rétine spécifiques de la schizophrénie. Le syndrome de Charles Bonnet est l'illustration clinique parfaite du rôle des atteintes périphériques sur le risque de développer des HV (Lerario et al., 2013). Dans ce contexte, ces atteintes doivent être considérées également dans la schizophrénie en tant que cofacteur. Dans ces pathologies de l'œil, nous avons recensé que les patients souffrant de schizophrénie pouvaient présenter des troubles de l'acuité, des cataractes, une opacité du cristallin, une pigmentation de la cornée, un strabisme entraînant des troubles se rapprochant d'une amblyopie ou encore des troubles de la perception de la profondeur, le tout souvent sous diagnostiqués (Silverstein & Rosen, 2015; Smith et al., 1997; Yoshitsugu et al., 2006).

- Module 1 : la rétine

La rétine prend une nouvelle place plus importante et détaillée dans le modèle. D'une part, il paraît essentiel de faire figurer les anomalies structurales touchant le RNFL, la tête du nerf optique et la macula (Ascaso et al., 2010; Ascaso et al., 2015; Cabezon et al., 2012; Chu et al., 2012; Lee et al., 2013) et les anomalies vasculaires de la rétine (Meier et al., 2013) même si à l'heure actuelle aucune étude n'a exploré le lien entre ces anomalies et la présence d'HV. Ensuite, doivent être considérées les anomalies fonctionnelles de la rétine touchant les photorécepteurs et les CGR, et le résultat de notre étude vient apporter une première validation à la présence d'anomalies fonctionnelles dans les HV. Schwitzer et al. (2018) ont montré chez des patients consommateurs de cannabis qu'un retard du traitement au niveau des photorécepteurs et des cellules bipolaires se répercutait sur le temps implicite des CGR. Ainsi de futures études devront préciser le rôle des CGR dans des conditions de mesure permettant de voir si le retard de traitement du système des bâtonnets constaté en condition scotopique chez les patients avec HV se répercute aussi au niveau des CGR.

La question de la correspondance de l'intégrité du signal entre les CGR et les aires visuelles primaires est une question essentielle pour comprendre totalement le traitement bottom-up de l'information visuelle. Peu d'études ont effectué un enregistrement simultané du PERG et des PEV pour apprécier le fonctionnement des CGR et de V1 mais les premiers résultats montrent que si une anomalie est présente au niveau des CGR, celle-ci se répercute au niveau de V1 (Calzetti, Franchi, Taratufolo, & Groppi, 1990b; El-Shazly et al., 2017; Heravian et al., 2011; Krasodomska et al., 2010).

- Module 2 : la cognition visuelle

Notre revue de la littérature a montré que dans la maladie de Parkinson les troubles visuo-perceptifs pouvaient constituer des conditions proches d'une déprivation sensorielle partielle

favorisant l'émergence des HV (Diederich et al., 2005). Dans la schizophrénie, nous pouvons observer des troubles visuo-perceptifs similaires au niveau de la sensibilité au contraste (Cadenhead et al., 2013; Kéri & Benedek, 2007; Kiss, Fábíán, Benedek, & Kéri, 2010a; Skottun & Skoyles, 2007) ou du traitement visuel de la couleur (Shuwairi, Cronin-Golomb, McCarley, & O'Donnell, 2002) en lien avec des anomalies des voies magno et parvocellulaires (Kéri et al., 2002; Skottun & Skoyles, 2007). On peut ajouter également des troubles du traitement des formes pouvant être similaires à des formes d'agnosie décrites dans les troubles neurologiques (Gabrovska et al., 2003; Shallice et al., 1991; Silverstein & Keane, 2011a) ou encore des troubles du traitement du mouvement (Kandil et al., 2013). L'ensemble de ces distorsions visuelles peut constituer la même impression de « vision brouillée » telle que décrite par Diederich et al. (2005), ou de « perception fragmentée » telle que relatée par les patients souffrant de schizophrénie (Silverstein, Demmin, & Skodlar, 2017), pour poser également l'hypothèse de conditions proches d'une déprivation sensorielle comme le suppose Ashtari et al. (2007). Dans ce sens, une démarche récente visant à réduire l'écart entre les avancées en neurosciences dans le domaine de la perception et la phénoménologie des troubles dans leur expression clinique propose que les troubles de la perception des objets et de l'espace soient en lien avec une modulation de tout le champ perceptif et une altération dans la relation d'être au monde (Silverstein, Demmin, et al., 2017). Ces manifestations seules restent insuffisantes pour le développement des HV mais de futures études doivent être menées pour observer si elles constituent un facteur de risque supplémentaire. Dans ce sens, nos résultats montrent une association significative entre les performances à des tâches visuo-perceptives classiquement utilisées dans les évaluations neuropsychologiques et les mesures fonctionnelles de la rétine, spécifiquement dans le groupe HV ce qui ouvre le champ des recherches entre la neuropsychologie clinique et les neurosciences fondamentales sur les HV.

Nous proposons que les modules 1 et 2 soient des voies de traitement bottom-up, la première constituant un traitement bottom-up précoce sensoriel, et la seconde un traitement bottom-up tardif au niveau de la cognition visuelle.

- Module 3 : processus cognitifs de haut niveau

L'information émanant du traitement sensoriel rétinien et arrivant potentiellement de manière dégradée au niveau du cortex sensoriel, subit ensuite un ensemble de modulations par des facteurs top-down tels que les effets d'orientation attentionnelle, d'activation des représentations mnésiques et de mécanismes de monitoring décrits extensivement dans les modèles AND, PAD et AIM (Collerton et al., 2005; Diederich et al., 2005; Shine et al., 2011). La question de l'influence des émotions sur les perceptions a pu être mise en lumière par l'association préférentielle des structures du système limbique avec les aires corticales visuelles chez les patients présentant des HV (Amad et al., 2014; Ford et al., 2015). D'un point de vue comportemental, les résultats de notre étude Propension permettent d'apporter des éléments en faveur d'une modulation des perceptions selon l'état émotionnel des sujets. D'une part les émotions négatives participent à l'activation de représentations mnésiques sur lesquelles les processus attentionnels peuvent se porter, et d'autre part elles contribueraient au biais d'externalisation observé chez les sujets présentant des hallucinations (Brookwell et al., 2013; Slade, 1994; Smailes et al., 2014). Toutefois, ce lien reste à explorer plus spécifiquement dans les HV. Ceci est également en cohérence avec la phénoménologie des troubles dans ce qu'en rapportent les patients où les épisodes hallucinatoires peuvent avoir lieu successivement à des facteurs de stress et donc des émotions négatives (Delespaul et al., 2002).

- Module 4 : le « central Hub » et les hallucinations multisensorielles

La modalité visuelle n'est que très rarement la seule modalité hallucinatoire dans la psychose (Clark et al., 2017). La prévalence des hallucinations multisensorielles est deux fois plus importante que celle des hallucinations dans une seule modalité dans la schizophrénie (Lim et al., 2016) et la présence conjointe d'HA et d'HV peut concerner près de 80% des patients souffrant d'une pathologie du spectre de la psychose (Chouinard et al., 2019). Dans ce contexte, notre modèle doit pouvoir rendre compte de cette co-occurrence. Comme le suggère Clark et al. (2017), les résultats en neuroimagerie des hallucinations dans la schizophrénie permettent de poser l'hypothèse d'anomalies cérébrales centrales communes. Selon ces auteurs, des mécanismes communs expliquent la survenue des hallucinations mais la modalité de leur expression dépendrait de voies spécifiques. Les hallucinations multisensorielles englobant les HV seraient donc la conséquence d'anomalies cérébrales amodales centralisées, un « central hub » cérébral, impliquant préférentiellement le complexe hippocampique et le cortex hétéromodal (Jardri, Bartels-Velthuis, Debbané, Jenner, Kelleher, Dauvilliers, Plazzi, Demeulemeester, David, & Rapoport, 2014; Rolland et al., 2014; Szeszko et al., 2008) et en lien avec le lobe temporal inférieur, le fasciculus longitudinal inférieur, le cortex préfrontal médian et les cortex sensoriels modalité dépendants (Amad et al., 2014; Ford et al., 2015; Hoffman, Girshick, Akeley, & Banks, 2008; Jardri, Bartels-Velthuis, Debbané, Jenner, Kelleher, Dauvilliers, Plazzi, Demeulemeester, David, Rapoport, et al., 2014; Jardri et al., 2013; Rolland et al., 2014). Le complexe hippocampique et le cortex hétéromodal seraient les premiers à s'activer dans le décours temporel des hallucinations (Amad et al., 2014; Hoffman, Anderson, Varanko, Gore, & Hampson, 2008; Jardri, Bartels-Velthuis, Debbané, Jenner, Kelleher, Dauvilliers, Plazzi, Demeulemeester, David, Rapoport, et al., 2014) et la modalité d'expression de l'hallucination dépendrait des rétropropagations vers les cortex sensoriels. Au regard des connections entre le cortex occipital et le fasciculus longitudinal inférieur et les

régions temporales antérieures (Catani, Jones, Donato, & Ffytche, 2003), les rétropropagations vers le cortex visuel associatif peuvent activer à la fois les voies sensorielles visuelles et auditives et donc expliquer l'association des HV aux HA (Clark et al., 2017).

- Module 5 : facteurs neurochimiques et pharmacologiques

Comme dans la maladie de Parkinson, dans la schizophrénie les anomalies de la neurotransmission jouent un rôle majeur dans l'apparition des hallucinations. Il a été montré qu'un excédent de dopamine au niveau du système limbique jouait un rôle dans l'émergence des symptômes psychotiques comme les hallucinations et les idées délirantes (Laruelle, Kegeles, & Abi-Dargham, 2003) et l'installation d'un traitement antipsychotique bloquant les récepteurs D2 dopaminergique permet de réduire les symptômes hallucinatoires d'environ 70% chez les patients souffrant de schizophrénie (Johnstone, Leary, Frith, & Owens, 1991). L'implication du glutamate et d'un hypofonctionnement des récepteurs NMDA peut également être un facteur explicatif de l'émergence des hallucinations comme le modèle glutamatergique de la schizophrénie le propose (Kantrowitz & Javitt, 2012).

- Pondération des modules

D'un point de vue cognitif, on constate que les facteurs top-down sont soit non dépendants du langage (contrôle cognitif, self-monitoring, source-monitoring, émotions, orientation de l'attention) soit dépendants du langage (mémoire verbale) (Waters & Jardri, 2015). Ces facteurs pourraient avoir une pondération plus importante que les perturbations bottom-up visuelles dans notre modèle et leur perturbation entraînerait préférentiellement la formation des HA dans la schizophrénie fournissant une explication supplémentaire pour la plus grande prévalence des HA dans la schizophrénie. Ainsi, les troubles du traitement de l'information visuelle seraient moins prépondérants que le poids des troubles cognitifs impliqués dans les

facteurs top-down, et le poids des facteurs neurochimiques et pharmacologiques. Les facteurs bottom-up visuels seraient secondaires et viendraient simplement s'intriquer aux anomalies top-down et « colorer » l'expression du symptôme en modalité visuelle. Ainsi les HV seraient davantage l'exception que la règle du fait de la pondération moindre par rapport aux facteurs top-down amodaux. Ceci expliquerait également le caractère fréquemment multisensoriel visuo-auditif des hallucinations dans la schizophrénie (Chouinard et al., 2019).

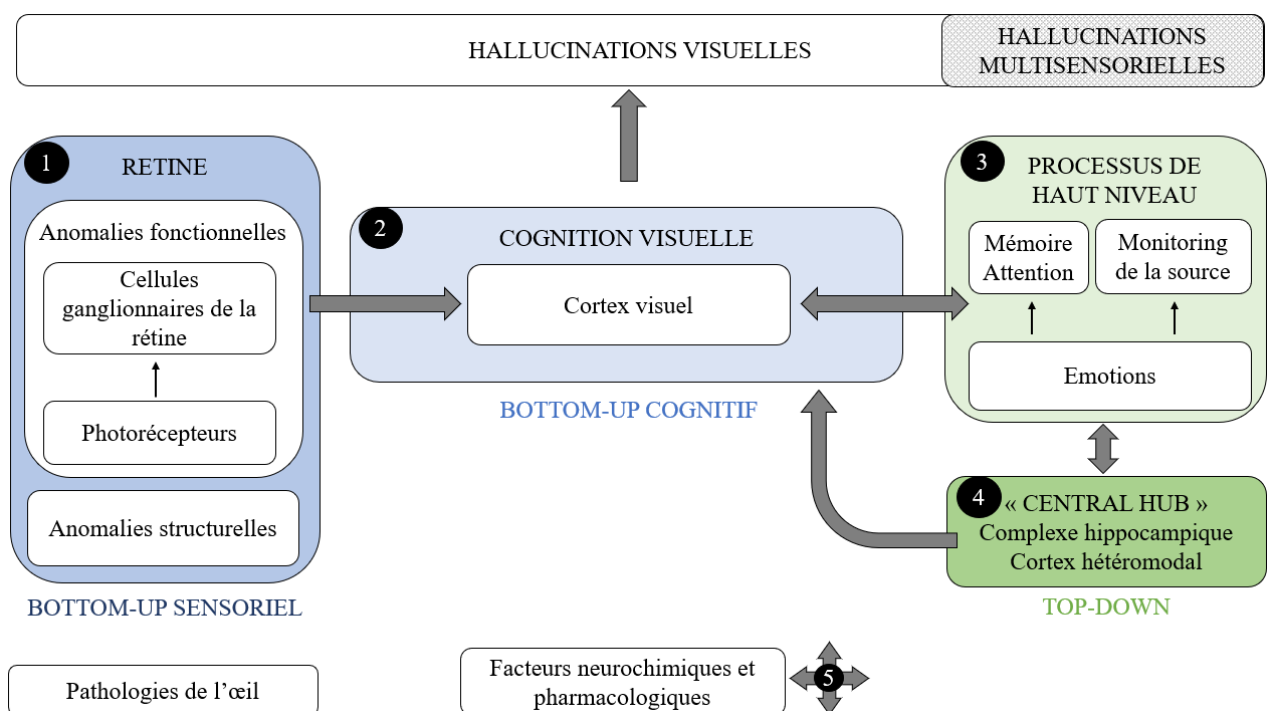


Figure 59 : modèle cognitif des HV adapté à la schizophrénie

Ce modèle est une adaptation du modèle synthétique de Fénelon (2013, 2014) et propose 5 voies d'étude : 1) Module bottom-up sensoriel se focalisant sur les anomalies structurales et fonctionnelles de la rétine, 2) Module bottom-up cognitif en lien avec les troubles du traitement de l'information visuelle, 3) Module top-down en lien avec les processus cognitifs de haut niveau attentionnels, mnésiques et leurs relations avec le traitement émotionnel, 4) Module top-down cérébral ou « central hub » rendant compte des structures cérébrales impliquées dans la survenue des hallucinations (complexe hippocampique et cortex hétéromodal) et 5) Module transversal impliquant les facteurs neurochimiques et pharmacologiques. Ce modèle propose également d'apporter une attention aux pathologies de l'œil comme cofacteur potentiel.

7.3. Perspectives futures sur le plan recherche et clinique

7.3.1. Sur le plan recherche

Le modèle proposé permet de visualiser les voies qu'il serait possible d'explorer dans de futurs travaux de recherche. Concernant le module 1, à ce jour aucune étude n'a comparé les anomalies structurales de la rétine chez des patients souffrant de schizophrénie avec ou non des HV alors que cette question est débattue dans la maladie de Parkinson (Kopal et al., 2015; Lee, Kim, et al., 2014b). Sur le plan fonctionnel, il convient de répliquer notre résultat allant dans le sens d'un dysfonctionnement du système des bâtonnets chez les patients qui présentent des HV. Le système des bâtonnets étant également atteint dans la schizophrénie sans distinction des symptômes hallucinatoires, l'exploration du fonctionnement de la rétine en condition mésopique, où les systèmes des cônes et des bâtonnets participent tous deux à la vision, paraît une voie importante d'étude chez les patients souffrant de schizophrénie présentant ou non des HV. Cette exploration permettrait également d'investiguer le fonctionnement des cellules amacrines impliquées dans la vision scotopique et mésopique, et ce d'autant que certains types de cellules amacrines sont dopaminergiques. Ainsi, l'étude de la vision mésopique serait riche d'intérêt pour approfondir nos connaissances sur le fonctionnement de la rétine dans la schizophrénie et dans les HV et pourrait contribuer à l'exploration d'éventuelles anomalies dopaminergiques au niveau de la rétine. L'étude du fonctionnement des CGR de la rétine en condition mésopique prendrait également toute son importance si on considère l'hypothèse que les anomalies du système des bâtonnets chez les patients HV en condition scotopique s'exprimeraient aussi en condition mésopique.

Enfin, il paraît essentiel de mener des études couplées en PERG et PEV. Les études dans le domaine nous poussent à l'hypothèse que les anomalies fonctionnelles des CGR doivent s'exprimer aussi au niveau de V1. Des enregistrements simultanés PERG/PEV ouvrent la voie à de multiples protocoles expérimentaux. Enfin, et c'est un vaste champ de recherche, nous

pourrions également envisager de réexplorer les différents troubles visuo-perceptifs décrits dans la schizophrénie en constituant des sous-groupes de patients selon la présence d'HV.

Concernant le module 2, des protocoles investiguant plus spécifiquement les liens entre anomalies de la rétine et tâches visuo-perceptives comportementales peuvent être envisagés en employant des tâches spécifiques, proches de celles utilisées en neuropsychologie clinique mais ne présentant pas le risque d'un effet plancher comme cela a été constaté dans nos travaux. Par ce moyen, nous pouvons également envisager d'étudier les liens entre traitement magno et parvo-cellulaire, rétine et HV.

L'exploration future du module 3 devra débiter par un remaniement du protocole expérimental employé dans les études Propension et Hallucination afin d'avoir des arguments plus solides sur les liens entre émotions et perceptions chez les patients présentant des HV. Cette étude pourrait également être adaptée dans le futur pour un protocole en PEV.

Enfin, de futures recherches peuvent être menées par l'exploration des dysfonctionnements de la rétine dans d'autres populations de patients. L'hypothèse d'une dégradation fonctionnelle de la rétine comme facteur d'émergence des HV peut être explorée de manière transdiagnostique et de fait nous pourrions explorer cette question auprès de patients présentant une maladie de Parkinson avec des HV.

Dans le champ de la psychose, l'étude de cas présentée dans notre travail soulève de multiples question futures quant à de possibles liens entre la présence d'anomalies fonctionnelles de la rétine et la présence de symptômes visuels chez les patients présentant un EMRP surtout au regard du caractère prédictif des troubles visuels pour le risque de conversion vers la psychose. Tout reste à explorer sur le plan de la rétine dans cette population qui présente l'avantage d'être naïve de tout traitement antipsychotique alors que nous ignorons leurs effets à long terme sur la neurotransmission rétinienne. Les perspectives sont nombreuses et

permettront d'étudier les liens entre rétine et troubles visuels observés dans les symptômes de base ou les symptômes psychotiques atténués, gagner en connaissance sur les mécanismes pathophysiologiques et le décours développemental des psychoses et rechercher un potentiel biomarqueur rétinien du risque de psychose.

7.3.2. Sur le plan clinique

Notre recherche dans la littérature a permis de soulever des éléments d'intérêt dans la clinique des patients souffrant de schizophrénie avec HV. D'une part, nous avons pu constater que les différents auteurs pointent régulièrement la problématique de la sous-évaluation clinique des HV dans la schizophrénie. Pourtant l'identification de ce symptôme présente des enjeux importants dans le suivi au long cours du patient. Si on suit l'évolution des troubles de la phase prodromale vers la psychose chronique, on remarque tout d'abord qu'une symptomatologie visuelle est un facteur de risque de développer une psychose (Klosterkötter et al., 2001). Ensuite, lors d'un premier épisode psychotique la présence d'HV est associée à un risque plus élevé d'idéation suicidaire, de rechute et de détérioration fonctionnelle (Clark et al., 2017). Enfin, dans la schizophrénie la présence d'HV est associée à une psychopathologie plus sévère impliquant même selon certains auteurs des symptômes délirants spécifiques ayant une résonance personnelle menant à une plus grande détresse, un traitement plus lourd en termes de dosage ou d'associations d'antipsychotiques, davantage de comorbidité et un risque plus élevé de mortalité (Chouinard et al., 2019; Clark et al., 2017; Mueser et al., 1990). Pour reprendre les propos de Clark et al. chaque praticien devrait évaluer régulièrement la présence de ce symptôme compte tenu de son association significative à la sévérité de la maladie et au risque suicidaire.

De nouvelles prises en charge pourraient être envisagées également. Nous avons constaté dans notre travail que nous devons nous attarder sur les liens entre troubles visuels de bas niveau

et émergence d’HV. Des protocoles de remédiation cognitive sur les processus visuels de bas niveau se sont montrés efficaces pour améliorer l’organisation perceptive au niveau des processus basiques de discrimination de luminosité, de couleur, de mouvement et d’orientation dans la schizophrénie et chez le sujet sain avec une généralisation sur les fonctions visuelles de plus haut niveau (Kurylo, Waxman, Kidron, & Silverstein, 2017; Kurylo et al., 2018). Ces protocoles pourraient être conduits chez des patients souffrant d’HV afin d’en étudier l’efficacité sur la réduction des HV ou des patients à risque de développer une psychose présentant des modifications perceptives visuelles à titre de prévention. Lorsque les HV sont présentes de manière récurrente et source de souffrance, il est envisageable de transposer les thérapies cognitivo-comportementales appliquées aux hallucinations auditives. Une étude de cas multiple a permis de montrer des résultats encourageants dans ce sens avec une réduction significative de la détresse associée aux HV chez les patients (Wilson, Collerton, Freeston, Christodoulides, & Dudley, 2015).

Pour conclure, ce travail orienté vers les sciences fondamentales m’aura apporté de nombreuses connaissances pour parfaire ma pratique clinique quotidienne de neuropsychologue. Il m’aura permis notamment de prendre conscience de l’importance d’explorer ce symptôme dans une approche de la clinique en psychiatrie basée sur la prévention que ce soit la prévention du risque de rechute après un premier épisode psychotique ou la prévention du risque de conversion vers la psychose lorsqu’un état mental à risque est constaté.

8. Bibliographie

- Aarsland, D., Ballard, C., Larsen, J. P., & McKeith, I. (2001). A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 16*, 528-536.
- Adams, S. A., & Nasrallah, H. A. (2017). Multiple retinal anomalies in schizophrenia. *Schizophrenia research*.
- Agniel, A., Joannette, Y., Doyon, B., & Duchéin, C. (1992). Protocole Montréal-Toulouse d'Examen Des Gnosies Visuelles (PEGV) et Des Gnosies Auditives (PEGA). *Ortho-Edition, Isbergues*.
- 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*, 1358-1366. doi:10.1176/ajp.156.9.1358
- Aleman, A., & Larøi, F. (2008). *Hallucinations: The science of idiosyncratic perception*: American Psychological Association.
- Aleman, A., & Vercammen, A. (2013). The “bottom-up” and “top-down” components of the hallucinatory phenomenon. In R. Jardri, A. Cachia, P. Thomas, & D. Pins (Eds.), *The neuroscience of hallucinations* (pp. 107-123). New York, NY: Springer New York.
- Alganami, F., Varese, F., Wagstaff, G. F., & Bentall, R. P. (2017). Suggestibility and signal detection performance in hallucination-prone students. *Cognitive neuropsychiatry, 22*, 159-174. doi:10.1080/13546805.2017.1294056
- Allix, L. L. (2004). *Perception et réalité : essai sur la nature du visible*: CNRS Éditions.
- Altamura, A. C., Bassetti, R., Sassella, F., Salvadori, D., & Mundo, E. (2001). Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophrenia research, 52*, 29-36. doi:10.1016/S0920-9964(00)00187-0

- Amad, a., Cachia, a., Gorwood, P., Pins, D., Delmaire, C., Rolland, B., . . . Jardri, R. (2014). The multimodal connectivity of the hippocampal complex in auditory and visual hallucinations. *Molecular psychiatry*, *19*, 184-191. doi:10.1038/mp.2012.181
- Amminger, G. P., Edwards, J., Brewer, W. J., Harrigan, S., & McGorry, P. D. (2002). Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, *54*, 223-230. doi:10.1016/S0920-9964(01)00278-X
- Anderson, E., Siegel, E. H., & Barrett, L. F. (2011). What you feel influences what you see: The role of affective feelings in resolving binocular rivalry. *Journal of Experimental Social Psychology*, *47*(4), 856-860.
- Andreasen, N. C., & Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Archives of general psychiatry*, *39*, 789-794.
- Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P., & Burn, D. J. (2009). The retina in Parkinsons disease. *Brain*, *132*, 1128-1145. doi:10.1093/brain/awp068
- Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P., & Burn, D. J. (2011). Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *17*, 431-436. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.03.004
- Ascaso, F. J., Cruz, N., Modrego, P. J., Lopez-Anton, R., Santabárbara, J., Pascual, L. F., . . . Cristóbal, J. A. (2014). Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *Journal of Neurology*, *261*, 1522-1530. doi:10.1007/s00415-014-7374-z
- Ascaso, F. J., Laura, C., Quintanilla, M. Á., Gutiérrez Galve, L., López-Antón, R., Cristóbal, J. A., & Lobo, A. (2010). Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: a short report. *The European Journal of Psychiatry*, *24*(4), 227-235.

- Ascaso, F. J., & Lobo, A. (2010). Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report. *24*, 227-235.
- Ascaso, F. J., Rodriguez-Jimenez, R., Cabezón, L., López-Antón, R., Santabárbara, J., De la Cámara, C., . . . Lobo, A. (2015). Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. *Psychiatry Research*, *229*, 230-236. doi:10.1016/j.psychres.2015.07.028
- Ashtari, M., Cottone, J., Ardekani, B. a., Cervellione, K., Szeszko, P. R., Wu, J., . . . Kumra, S. (2007). Disruption of white matter integrity in the inferior longitudinal fasciculus in adolescents with schizophrenia as revealed by fiber tractography. *Archives of general psychiatry*, *64*, 1270-1280. doi:10.1001/archpsyc.64.11.1270
- Atkinson, A. P., & Adolphs, R. (2011). The neuropsychology of face perception: beyond simple dissociations and functional selectivity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *366*(1571), 1726.
- Auquier, P., Lançon, C., Rouillon, F., & Lader, M. (2007). Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *16*(12), 1308-1312.
- Bach, M., Brigell, M. G., Hawlina, M., Holder, G. E., Johnson, M. A., McCulloch, D. L., . . . Viswanathan, S. (2013). ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Documenta Ophthalmologica*, *126*(1), 1-7.
- Balogh, Z., Benedek, G., & Kéri, S. (2008). Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *32*, 297-300. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.08.024
- Bambo, M. P., Garcia-Martin, E., Pinilla, J., Herrero, R., Satue, M., Otin, S., . . . Pablo, L. E. (2014). Detection of retinal nerve fiber layer degeneration in patients with Alzheimer's disease using optical coherence tomography: Searching new biomarkers. *Acta Ophthalmologica*, 581-582. doi:10.1111/aos.12374

- Barber, T. X., & Calverley, D. S. (1964). An experimental study of "hypnotic" (auditory and visual) hallucinations. *Journal of abnormal psychology*, *68*, 13-20.
- Barch, D. M., Carter, C. S., Dakin, S. C., Gold, J., Luck, S. J., Macdonald, A., . . . Strauss, M. E. (2012). The clinical translation of a measure of gain control: the contrast-contrast effect task. *Schizophrenia Bulletin*, *38*, 135-143. doi:10.1093/schbul/sbr154
- Barkus, E., Smallman, R., Royle, N., Barkus, C., Lewis, S., & Rushe, T. (2011). Auditory false perceptions are mediated by psychosis risk factors. *Cognitive neuropsychiatry*, *16*, 289-302. doi:10.1080/13546805.2010.530472
- Barnes, J., Boubert, L., Harris, J., Lee, A., & David, A. S. (2003). Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson ' s disease. *Neuropsychology*, *41*, 565-574. doi:10.1016/S0028-3932(02)00182-3
- Baron-Cohen, S., O'riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *29*(5), 407-418.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of child psychology and psychiatry*, *42*(2), 241-251.
- Barrett, L. F., & Bar, M. (2009). See it with feeling: affective predictions during object perception. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *364*(1521), 1325-1334.
- Barrett, L. F., & Bliss-Moreau, E. (2009). Affect as a psychological primitive. *Advances in experimental social psychology*, *41*, 167-218.

- Bauer, S. M., Schanda, H., Karakula, H., Olajosy-Hilkesberger, L., Rudaleviciene, P., Okribelashvili, N., . . . Stompe, T. (2011). Culture and the prevalence of hallucinations in schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*, *52*, 319-325. doi:10.1016/j.comppsy.2010.06.008
- Behrendt, R.-P., & Young, C. (2004). Hallucinations in schizophrenia, sensory impairment, and brain disease: a unifying model. *The Behavioral and Brain Sciences*, *27*, 771-787. doi:10.1017/S0140525X04000184
- Bell, M. D., Johannesen, J. K., Greig, T. C., & Wexler, B. E. (2010). Memory profiles in schizophrenia: Categorization validity and stability. *Schizophrenia research*, *118*, 26-33. doi:10.1016/j.schres.2009.12.037
- Bellack, A. S., Sayers, M., Mueser, K. T., & Bennett, M. (1994). Evaluation of social problem solving in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *103*, 371-378.
- Bentall, R., & Slade, P. D. (1985a). Reliability of a scale measuring disposition towards hallucination: a brief report. *Personality and Individual Differences*, *6*(4), 527-529.
- Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clinical psychology review*, *21*(8), 1143-1192.
- Bentall, R. P., & Slade, P. D. (1985b). Reality testing and auditory hallucinations: A signal detection analysis. *British Journal of Clinical Psychology*, *24*, 159-169. doi:10.1111/j.2044-8260.1985.tb01331.x
- Benton, A. L., Sivan, A. B., deS Hamsher, K., & Spreen, O. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*: Oxford University Press, USA.
- Berisha, F., Feke, G. T., Trempe, C. L., McMeel, J. W., & Schepens, C. L. (2007). Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *48*, 2285-2289. doi:10.1167/iovs.06-1029

- Berkeley, G., & Berlioz, D. (1991). *Principes de la connaissance humaine*.
- Berkeley, G., & Renouvier, C. (1920). *Les principes de la connaissance humaine* (Vol. 8): A. Colin.
- Berna, F., Potheegadoo, J., Aouadi, I., Ricarte, J. J., Allé, M. C., Coutelle, R., . . . Danion, J.-M. (2016). A Meta-Analysis of Autobiographical Memory Studies in Schizophrenia Spectrum Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, *42*, 56-66. doi:10.1093/schbul/sbv099
- Bernardin, F., Schwan, R., Lalanne, L., Ligier, F., Angioi-Duprez, K., Schwitzer, T., & Laprevote, V. (2017). The role of the retina in visual hallucinations: a review of the literature and implications for psychosis. *Neuropsychologia*, *99*, 128-138.
- Bishop, S. J., & Gagne, C. (2018). Anxiety, Depression, and Decision Making: A Computational Perspective. *Annual review of neuroscience*(0).
- Bittersohl, D., Stemplewitz, B., Keserü, M., Buhmann, C., Richard, G., & Hassenstein, A. (2015). Detection of retinal changes in idiopathic Parkinson's disease using high-resolution optical coherence tomography and heidelberg retina tomography. *Acta Ophthalmologica*, *93*, e578-584. doi:10.1111/aos.12757
- Blackmore, S., & Moore, R. (1994). Seeing things: Visual recognition and belief in the paranormal. *European Journal of Parapsychology*.
- Blom, J. D. (2013). Hallucinations and other sensory deceptions in psychiatric disorders. In R. Jardri, A. Cachia, P. Thomas, & D. Pins (Eds.), *The neuroscience of hallucinations* (pp. 43-59). New York, NY: Springer New York.
- Bodis-Wollner, I. (2013). Foveal vision is impaired in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *19*, 1-14. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.07.012
- Bonfils, K. A., Lysaker, P. H., Minor, K. S., & Salyers, M. P. (2016). Affective empathy in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, *175*, 109-117. doi:10.1016/j.schres.2016.03.037

- Boonstra, N., Klaassen, R., Sytema, S., Marshall, M., De Haan, L., Wunderink, L., & Wiersma, D. (2012). Duration of untreated psychosis and negative symptoms — A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophrenia research, 142*, 12-19. doi:10.1016/j.schres.2012.08.017
- Bora, E., & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of Cognitive Deficits in Ultra-high Risk to Psychosis and First-Episode Psychosis: Do the Cognitive Deficits Progress Over, or After, the Onset of Psychosis? *Schizophrenia Bulletin, 40*, 744-755. doi:10.1093/schbul/sbt085
- Bossong, M. G., Antoniades, M., Azis, M., Samson, C., Quinn, B., Bonoldi, I., . . . Stone, J. M. (2018). Association of Hippocampal Glutamate Levels With Adverse Outcomes in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *JAMA psychiatry*.
- Bowman, A. R., Bruce, V., Colbourn, C. J., & Collerton, D. (2017). Compensatory shifts in visual perception are associated with hallucinations in Lewy body disorders. *Cognitive research: principles and implications, 2*(1), 26.
- Boydell, J., & Murray, R. M. (2003). Urbanization, migration, and risk of schizophrenia. In R. M. Murray, P. Jones, E. Susser, J. van Os, & M. Cannon (Eds.), *The epidemiology of schizophrenia* (pp. 49-67). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Brandies, R., & Yehuda, S. (2008). The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 32*, 611-656. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.09.004
- Brazo, P., Ilongo, M., & Dollfus, S. (2013). Distinct episodic verbal memory profiles in schizophrenia. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland), 3*, 192-205. doi:10.3390/bs3020192

- Brébion, G., Amador, X., Smith, M. J., Malaspina, D., Sharif, Z., & Gorman, J. M. (1999). Opposite links of positive and negative symptomatology with memory errors in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *88*(1), 15-24.
- Brébion, G., David, A. S., Jones, H., & Pilowsky, L. S. (2005). Hallucinations, negative symptoms, and response bias in a verbal recognition task in schizophrenia. *Neuropsychology*, *19*, 612-617. doi:10.1037/0894-4105.19.5.612
- Brébion, G., Gorman, J. M., Amador, X., Malaspina, D., & Sharif, Z. (2002). Source monitoring impairments in schizophrenia: characterisation and associations with positive and negative symptomatology. *Psychiatry Research*, *112*(1), 27-39.
- Brébion, G., Ohlsen, R. I., Pilowsky, L. S., & David, A. S. (2008). Visual hallucinations in schizophrenia: Confusion between imagination and perception. *Neuropsychology*, *22*, 383-389. doi:10.1037/0894-4105.22.3.383
- Brébion, G., Smith, M. J., Amador, X., Malaspina, D., & Gorman, J. M. (1998). Word recognition, discrimination accuracy, and decision bias in schizophrenia: association with positive symptomatology and depressive symptomatology. *The Journal of nervous and mental disease*, *186*, 604-609.
- Brookwell, M. L., Bentall, R. P., & Varese, F. (2013). Externalizing biases and hallucinations in source-monitoring, self-monitoring and signal detection studies: a meta-analytic review. *Psychological medicine*, *43*, 2465-2475. doi:10.1017/S0033291712002760
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *The American journal of psychiatry*, *167*, 261-280. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09030361
- Bubl, E., Dörr, M., Riedel, A., Ebert, D., Philipsen, A., Bach, M., & van Elst, L. T. (2015). Elevated background noise in adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with inattention. *PloS one*, *10*(2), e0118271.

- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Bach, M., & Van Elst, L. T. (2010). Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biological Psychiatry*, *68*(2), 205-208.
- Bulens, C., Meerwaldt, J. D., Van der Wildt, G. J., & Van Deursen, J. B. P. (1987). Effect of levodopa treatment on contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *22*, 365-369. doi:10.1002/ana.410220313
- Burguera, J. A., Vilela, C., Traba, A., Ameave, Y., & Vallet, M. (1990). [The electroretinogram and visual evoked potentials in patients with Parkinson's disease]. *Archivos De Neurobiología*, *53*, 1-7.
- Burke, W. (2002). The neural basis of Charles Bonnet hallucinations: a hypothesis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *73*, 535-541. doi:10.1136/jnnp.73.5.535
- Burton, C. Z., Harvey, P. D., Patterson, T. L., & Twamley, E. W. (2016). Neurocognitive insight and objective cognitive functioning in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *171*, 131-136. doi:10.1016/j.schres.2016.01.021
- Bush, R. A., & Sieving, P. A. (1996). Inner retinal contributions to the primate photopic fast flicker electroretinogram. *JOSA A*, *13*(3), 557-565.
- Butler, P. D., & Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, *18*, 151.
- 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*, *130*, 417-430.
- Butler, P. D., Schechter, I., Zemon, V., Schwartz, S. G., Greenstein, V. C., Gordon, J., . . . Javitt, D. C. (2001). Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *158*(7), 1126-1133.

- Butler, P. D., Silverstein, S. M., & Dakin, S. C. (2008). Visual Perception and Its Impairment in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*, 40-47. doi:10.1016/j.biopsych.2008.03.023
- Butler, P. D., Zemon, V., Schechter, I., Saperstein, A. M., Hoptman, M. J., Lim, K. O., . . . Javitt, D. C. (2005). Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *62*(5), 495-504.
- Cabezón, L., Ascaso, F., Ramiro, P., Quintanilla, M., Gutierrez, L., Lobo, A., & Cristobal, J. (2012). Optical coherence tomography: a window into the brain of schizophrenic patients. *Acta Ophthalmologica*, *90*. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.T123.x
- Cachia, A., Amad, A., Brunelin, J., Krebs, M.-O., Plaze, M., Thomas, P., & Jardri, R. (2015). Deviations in cortex sulcation associated with visual hallucinations in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *20*, 1101-1107. doi:10.1038/mp.2014.140
- Cadenhead, K. S., Dobkins, K., McGovern, J., & Shafer, K. (2013). Schizophrenia spectrum participants have reduced visual contrast sensitivity to chromatic (red/green) and luminance (light/dark) stimuli: New insights into information processing, visual channel function, and antipsychotic effects. *Frontiers in Psychology*, *4*, 1-8. doi:10.3389/fpsyg.2013.00535
- Cagnin, A., Gnoato, F., Jelcic, N., Favaretto, S., Zarantonello, G., Ermani, M., & Dam, M. (2013). Clinical and cognitive correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *84*, 505-510. doi:10.1136/jnnp-2012-304095
- Calderon, J., Perry, R., Erzinclioglu, S., Berrios, G., Dening, T., & Hodges, J. (2001). Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *70*(2), 157-164.

- Calzetti, S., Franchi, A., Taratufolo, G., & Groppi, E. (1990a). Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *53*, 114-117.
- Calzetti, S., Franchi, A., Taratufolo, G., & Groppi, E. (1990b). Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *53*(2), 114-117.
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American journal of psychiatry*, *159*, 1080-1092. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1080
- Cantor-Graae, E., & Selten, J.-P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *The American journal of psychiatry*, *162*, 12-24. doi:10.1176/appi.ajp.162.1.12
- Cardno, A. G., & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American journal of medical genetics*, *97*, 12-17.
- Carpenter, W. T., Heinrichs, D. W., & Wagman, A. M. (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *The American journal of psychiatry*, *145*, 578-583. doi:10.1176/ajp.145.5.578
- Carroll, B. T., & Carroll, T. D. (2005). Catatonia is the Rosetta Stone of psychosis. *Behavioral and Brain Sciences*, *28*, 759-760. doi:10.1017/S0140525X0524013X
- Catalan, A., Simons, C. J. P., Bustamante, S., Drukker, M., Madrazo, A., de Artaza, M. G., . . . Gonzalez-Torres, M. a. (2014). Novel evidence that attributing affectively salient signal to random noise is associated with psychosis. *PloS one*, *9*, e102520. doi:10.1371/journal.pone.0102520

- Catani, M., Jones, D. K., Donato, R., & Ffytche, D. H. (2003). Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, *126*(9), 2093-2107.
- Chan, R. C. K., Li, H., Cheung, E. F. C., & Gong, Q.-y. (2010). Impaired facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, *178*, 381-390. doi:10.1016/j.psychres.2009.03.035
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H. V., & Excellence, N. I. f. C. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet. Neurology*, *5*, 235-245. doi:10.1016/S1474-4422(06)70373-8
- Chen, Y., Levy, D. L., Sheremata, S., Nakayama, K., Matthysse, S., & Holzman, P. S. (2003). Effects of Typical, Atypical, and No Antipsychotic Drugs on Visual Contrast Detection in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 1795-1801. doi:10.1176/appi.ajp.160.10.1795
- Chou, T.-H., Park, K. K., Luo, X., & Porciatti, V. (2013). Retrograde signaling in the optic nerve is necessary for electrical responsiveness of retinal ganglion cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *54*(2), 1236-1243.
- Chouinard, V.-A., Shinn, A. K., Valeri, L., Chouinard, P. A., Gardner, M. E., Asan, A. E., . . . Öngür, D. (2019). Visual hallucinations associated with multimodal hallucinations, suicide attempts and morbidity of illness in psychotic disorders. *Schizophrenia research*.
- Chu, E. M.-Y., Kolappan, M., Barnes, T. R. E., Joyce, E. M., & Ron, M. A. (2012). A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Research*, *203*, 89-94. doi:10.1016/j.psychresns.2011.08.011

- Cirillo, M. A., & Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology review, 13*, 43-77.
- Clark, M., Waters, F., Vatskalis, T., & Jablensky, A. (2017). On the interconnectedness and prognostic value of visual and auditory hallucinations in first-episode psychosis. *European Psychiatry, 41*, 122-128.
- Collerton, D., Perry, E., & McKeith, I. (2005). Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *The Behavioral and brain sciences, 28*, 737-757; discussion 757-794. doi:10.1017/S0140525X05000130
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Calkins, M. E., & Iacono, W. G. (2005). Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia, 43*, 930-942. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.09.013
- Dakin, S., Carlin, P., & Hemsley, D. (2005). Weak suppression of visual context in chronic schizophrenia. *Current biology: CB, 15*, R822-824. doi:10.1016/j.cub.2005.10.015
- daSilva Morgan, K., Elder, G. J., Collerton, D., & Taylor, J.-P. (2018). The utility and application of electrophysiological methods in the study of visual hallucinations. *Clinical Neurophysiology*.
- David, C. N., Greenstein, D., Clasen, L., Gochman, P., Miller, R., Tossell, J. W., . . . Rapoport, J. L. (2011). Childhood onset schizophrenia: high rate of visual hallucinations. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 50*, 681-686.e683. doi:10.1016/j.jaac.2011.03.020

- de Chazeron, I., Pereira, B., Chereau-Boudet, I., Brousse, G., Misdrahi, D., Fénelon, G., . . . Llorca, P. M. (2015). Validation of a Psycho-Sensory hAllucinations Scale (PSAS) in schizophrenia and Parkinson's disease. *Schizophrenia research*, *161*, 269-276. doi:10.1016/j.schres.2014.11.010
- Delespaul, P., deVries, M., & van Os, J. (2002). Determinants of occurrence and recovery from hallucinations in daily life. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *37*, 97-104.
- Delis, D. C., Freeland, J., Kramer, J. H., & Kaplan, E. (1988). Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *Journal of consulting and clinical psychology*, *56*(1), 123.
- Demmin, D. L., Davis, Q., Roché, M., & Silverstein, S. M. (2018). Electroretinographic anomalies in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *127*(4), 417.
- Devos, D., Tir, M., Maurage, C. a., Waucquier, N., Defebvre, L., Defoort-Dhellemmes, S., & Destée, a. (2005). ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *65*, 1107-1110. doi:10.1212/01.wnl.0000178896.44905.33
- Dickinson, D., Iannone, V. N., Wilk, C. M., & Gold, J. M. (2004). General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *55*, 826-833. doi:10.1016/j.biopsych.2003.12.010
- 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*, 532-542. doi:10.1001/archpsyc.64.5.532

- Diederich, N. J., Goetz, C. G., Raman, R., Pappert, E. J., Leurgans, S., & Piery, V. (1998). Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*, *21*, 289-295.
- Diederich, N. J., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2005). Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: Focused review and a new integrative model. *Movement Disorders*, *20*, 130-140. doi:10.1002/mds.20308
- Diederich, N. J., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2014). The pathology of hallucinations: one or several points of processing breakdown? *The Neuroscience of Visual Hallucinations* (pp. 281-306). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Dokic, J. (2004). Qu'est-ce que c'est la perception. *Paris: Vrin*.
- Dolan, R. J. (2002). Emotion, cognition, and behavior. *Science (New York, N.Y.)*, *298*, 1191-1194. doi:10.1126/science.1076358
- Dominguez, M. d. G., Viechtbauer, W., Simons, C. J. P., van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological bulletin*, *135*, 157-171. doi:10.1037/a0014415
- Done, D. J., Crow, T. J., Johnstone, E. C., & Sacker, A. (1994). Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ (Clinical research ed.)*, *309*, 699-703.
- Dudley, R., Wood, M., Spencer, H., Brabban, A., Mosimann, U. P., & Collerton, D. (2012). Identifying specific interpretations and use of safety behaviours in people with distressing visual hallucinations: An exploratory study. *Behavioural and cognitive psychotherapy*, *40*, 367-375. doi:10.1017/S1352465811000750

- Duhig, M., Patterson, S., Connell, M., Foley, S., Capra, C., Dark, F., . . . Scott, J. (2015). The prevalence and correlates of childhood trauma in patients with early psychosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, *49*, 651-659. doi:10.1177/0004867415575379
- Eack, S. M., Mesholam-Gately, R. I., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2013). Negative symptom improvement during cognitive rehabilitation: Results from a 2-year trial of Cognitive Enhancement Therapy. *Psychiatry Research*, *209*, 21-26. doi:10.1016/j.psychres.2013.03.020
- Eastvold, A. D., Heaton, R. K., & Cadenhead, K. S. (2007). Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophrenia research*, *93*, 266-277. doi:10.1016/j.schres.2007.03.013
- El-Shazly, A. A. E.-F., Farweez, Y. A., Hamdi, M. M., & EL-Sherbiny, N. E. (2017). Pattern visual evoked potential, pattern electroretinogram, and retinal nerve fiber layer thickness in patients with migraine during and after aura. *Current eye research*, *42*(9), 1327-1332.
- Ellis, C. J. K., Allen, T. G. J., Marsden, C. D., & Ikeda, H. (1987). Electroretinographic abnormalities in idiopathic Parkinsons-disease and the effect of Levodopa administration. *Clinical vision sciences*, *1*, 347-355.
- Elvevåg, B., Kerbs, K. M., Malley, J. D., Seeley, E., & Goldberg, T. E. (2003). Autobiographical memory in schizophrenia: an examination of the distribution of memories. *Neuropsychology*, *17*, 402-409.
- Escher, S., Romme, M., Buiks, A., Delespaul, P., & van Os, J. (2002). Formation of delusional ideation in adolescents hearing voices: a prospective study. *American journal of medical genetics*, *114*, 913-920. doi:10.1002/ajmg.10203

- Etchepare, A., Roux, S., Destailats, J.-M., Cady, F., Fontanier, D., Couhet, G., & Prouteau, A. (2018). *Éléments de validation du Protocole d'Évaluation de la Cognition Sociale de Bordeaux (PECS-B) en population générale et dans la schizophrénie*. Paper presented at the Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.
- Evans, S. L., Averbeck, B. B., & Furl, N. (2015). Jumping to conclusions in schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment, 11*, 1615.
- Ey, H. (1973). *Traite des hallucinations: I-II*.
- Factor, S. A., Molho, E. S., Podskalny, G. D., & Brown, D. (1995). Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Advances in Neurology, 65*, 115-138.
- Faerden, A., Vaskinn, A., Finset, A., Agartz, I., Ann Barrett, E., Friis, S., . . . Melle, I. (2009). Apathy is associated with executive functioning in first episode psychosis. *BMC psychiatry, 9*, 1. doi:10.1186/1471-244X-9-1
- Famiglietti, E., & Kolb, H. (1976). Structural basis for ON-and OFF-center responses in retinal ganglion cells. *Science, 194*(4261), 193-195.
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizophrenia Bulletin, 35*, 528-548. doi:10.1093/schbul/sbn187
- 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*, 156-162. doi:10.1016/j.schres.2014.06.034
- Feinstein, A., Goldberg, T. E., Nowlin, B., Weinberger, D. R., Aloia, M., Gourovitch, M., . . . McCarthy, R. A. (1998). Types and characteristics of remote memory impairment in schizophrenia. *Schizophrenia research, 30*, 155-163. doi:10.1016/S0920-9964(97)00129-1

- Fénelon, G. (2013). Hallucinations associated with neurological disorders and sensory loss *The Neuroscience of Hallucinations* (pp. 59-83): Springer.
- Fénelon, G. (2014). Les hallucinations en neurologie. *Pratique Neurologique-FMC*, 5(4), 277-286.
- Fénelon, G., & Mahieux, F. (2004). Hallucinations et démences : Prévalence, sémiologie et pathophysiologie. *Revue Neurologique*, 160, 31-43. doi:10.1016/S0035-3787(04)70942-X
- Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziégler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain : a journal of neurology*, 123 (Pt 4, 733-745. doi:10.1093/brain/123.4.733
- Ffytche, D. H. (2007). Visual hallucinatory syndromes: past, present, and future. *Dialogues in clinical neuroscience*, 9, 173-189.
- Ffytche, D. H. (2009). Visual hallucinations in eye disease. *Current opinion in neurology*, 22, 28-35. doi:10.1097/WCO.0b013e32831f1b3f
- Firbank, M. J., Blamire, A. M., Krishnan, M. S., Teodorczuk, A., English, P., Gholkar, A., . . . O'Brien, J. T. (2007). Atrophy is associated with posterior cingulate white matter disruption in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 36, 1-7. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.027
- Fish, B., Marcus, J., Hans, S. L., Auerbach, J. G., & Perdue, S. (1992). Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Archives of general psychiatry*, 49, 221-235.
- Foerster, A., Lewis, S., Owen, M., & Murray, R. (1991). Pre-morbid adjustment and personality in psychosis. Effects of sex and diagnosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 158, 171-176.

- Ford, J. M., Palzes, V. A., Roach, B. J., Potkin, S. G., van Erp, T. G. M., Turner, J. A., . . . Mathalon, D. H. (2015). Visual Hallucinations Are Associated With Hyperconnectivity Between the Amygdala and Visual Cortex in People With a Diagnosis of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *41*, 223-232. doi:10.1093/schbul/sbu031
- Förstl, H., Burns, A., Levy, R., & Cairns, N. (1994). Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *165*, 53-59.
- Freeman, D., Garety, P., & Kuipers, E. (2001). Persecutory delusions: developing the understanding of belief maintenance and emotional distress. *Psychological medicine*, *31*(7), 1293-1306.
- Frieske, D. A., & Wilson, W. P. (1966). Formal qualities of hallucinations: a comparative study of the visual hallucinations in patients with schizophrenic, organic, and affective psychoses. *Proceedings of the annual meeting of the American Psychopathological Association*, *54*, 49-62.
- Froehlich, J., & Kaufman, D. I. (1993). The pattern electroretinogram: N95 amplitudes in normal subjects and optic neuritis patients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *88*(2), 83-91.
- Fryers, T., & Brugha, T. (2013). Childhood determinants of adult psychiatric disorder. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH*, *9*, 1-50. doi:10.2174/1745017901309010001
- Fujimoto, J., Pitris, C., Boppart, S., & Brezinski, M. (2000). Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy. *Neoplasia (New York)*, *2*, 9-25. doi:10.1038/sj.neo.7900071

- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., . . . A, Y. (2013). The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA psychiatry*, *70*, 107-120. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.269
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Borgwardt, S., Woods, S. W., Addington, J., Nelson, B., . . . McGuire, P. K. (2016). Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. *JAMA psychiatry*, *73*, 113-120. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2324
- Gabrovska, V. S., Laws, K. R., Sinclair, J., & McKenna, P. J. (2003). Visual object processing in schizophrenia: evidence for an associative agnosic deficit. *Schizophrenia research*, *59*(2-3), 277-286.
- Gaetano, J. M., Lancaster, S., & Tindle, R. (2015). Signal detection theory calculator 1.0 [Excel workbook downloaded from https://www.researchgate.net/profile/Justin_Gaetano2/]. (Version 1.1.1).
- Galdos, M., Simons, C., Fernandez-Rivas, A., Wichers, M., Peralta, C., Lataster, T., . . . van Os, J. (2011). Affectively Salient Meaning in Random Noise: A Task Sensitive to Psychosis Liability. *Schizophrenia Bulletin*, *37*, 1179-1186. doi:10.1093/schbul/sbq029
- Gallagher, D. A., Parkkinen, L., O'Sullivan, S. S., Spratt, A., Shah, A., Davey, C. C., . . . Schrag, A. (2011). Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain*, *134*, 3299-3309. doi:10.1093/brain/awr225
- Garcia-Martin, E., Rodriguez-Mena, D., Satue, M., Almarcegui, C., Dolz, I., Alarcia, R., . . . Pablo, L. E. (2014). Electrophysiology and Optical Coherence Tomography to Evaluate Parkinson Disease Severity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *55*, 696-705. doi:10.1167/iovs.13-13062

- Gard, D. E., Gard, M. G., Kring, A. M., & John, O. P. (2006). Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: a scale development study. *Journal of research in personality, 40*(6), 1086-1102.
- Garety, P., Hemsley, D., & Wessely, S. (1991). Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients: biases in performance on a probabilistic inference task. *Journal of Nervous and Mental Disease.*
- Gerbaldo, H., Thaker, G., Tittel, P. G., Layne-Gedge, J., Moran, M., & Demisch, L. (1992). Abnormal electroretinography in schizophrenic patients with a history of sun gazing. *Neuropsychobiology, 25*, 99-101. doi:118816
- Ghilardi, M. F., Bodis-Wollner, I., Onofrj, M. C., Marx, M. S., & Glover, A. A. (1988). Spatial frequency-dependent abnormalities of the pattern electroretinogram and visual evoked potentials in a parkinsonian monkey model. *Brain: A Journal of Neurology, 111* (Pt 1, 131-149.
- Goghari, V. M., & Harrow, M. (2016). Twenty year multi-follow-up of different types of hallucinations in schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and depression. *Schizophrenia research, 176*(2-3), 371-377. doi:10.1016/j.schres.2016.06.027
- Goldstein, G., Allen, D. N., & Seaton, B. E. (1998). A comparison of clustering solutions for cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS, 4*, 353-362.
- 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*, 226-233. doi:10.1016/j.schres.2014.07.052

- González-Hernández, J. A., Pita-Alcorta, C., Wolters, C. H., Padrón, A., Finalé, A., Galán-García, L., . . . Lencer, R. (2015). Specificity and sensitivity of visual evoked potentials in the diagnosis of schizophrenia: Rethinking VEPs. *Schizophrenia research*, 5-8. doi:10.1016/j.schres.2015.05.007
- Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia genesis: The origins of madness.*: W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.
- Gottlob, I., Schneider, E., Heider, W., & Skrandies, W. (1987). Alteration of visual evoked potentials and electroretinograms in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66, 349-357.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry*, 153, 321-330. doi:10.1176/ajp.153.3.321
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000a). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000b). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.
- Green, M. F., Lee, J., Wynn, J. K., & Mathis, K. I. (2011). Visual masking in schizophrenia: overview and theoretical implications. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 700-708. doi:10.1093/schbul/sbr051
- Green, M. F., Llerena, K., & Kern, R. S. (2015). The "Right Stuff" Revisited: What Have We Learned About the Determinants of Daily Functioning in Schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 41, 781-785. doi:10.1093/schbul/sbv018

- Grossberg, S. (2000). How hallucinations may arise from brain mechanisms of learning, attention, and volition. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *6*, 583-592. doi:10.1017/S135561770065508X
- Haddock, G., Slade, P. D., & Bentall, R. P. (1995). Auditory hallucinations and the verbal transformation effect: The role of suggestions. *Personality and Individual Differences*, *19*, 301-306. doi:10.1016/0191-8869(95)00063-C
- Hall, W., & Degenhardt, L. (2008). Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry*, *7*(2), 68-71.
- Hambrecht, M., & Häfner, H. (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *40*, 1155-1163. doi:10.1016/S0006-3223(95)00609-5
- Harnois, C., & Di Paolo, T. (1990). Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *31*, 2473-2475.
- Harrison, P. J., Owen, M. J., Owen, M., O'Donovan, M., Gottesman, I., Badner, J., . . . Selkoe, D. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *The Lancet*, *361*, 417-419. doi:10.1016/S0140-6736(03)12379-3
- Hébert, M., Gagné, A. M., Paradis, M. E., Jomphe, V., Roy, M. A., Mérette, C., & Maziade, M. (2010). Retinal Response to Light in Young Nonaffected Offspring at High Genetic Risk of Neuropsychiatric Brain Disorders. *Biological Psychiatry*, *67*, 270-274. doi:10.1016/j.biopsych.2009.08.016
- Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Émond, C., Gagné, A.-M., Sasseville, A., & Maziade, M. (2015). Light evoked potentials measured by electroretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia. *Schizophrenia research*, *162*, 294-295. doi:10.1016/j.schres.2014.12.030
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*, 426-445.

- Henquet, C., Di Forti, M., Morrison, P., Kuepper, R., & Murray, R. M. (2008). Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *34*, 1111-1121. doi:10.1093/schbul/sbn108
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive neuropsychiatry*, *10*, 1-33. doi:10.1080/13546800344000309
- Heravian, J., Daneshvar, R., Dashti, F., Azimi, A., Moghaddam, H. O., Yekta, A., & Esmaily, H. (2011). Simultaneous pattern visual evoked potential and pattern electroretinogram in strabismic and anisometropic amblyopia. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, *13*(1), 21.
- Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J clin psychiatry*, *59*(Suppl 20), 2233.
- Hobson, J. A., Lydic, R., & Baghdoyan, H. A. (1986). Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neuronal populations. *Behavioral and Brain Sciences*, *9*, 371. doi:10.1017/S0140525X00046215
- Hoffman, D. M., Girshick, A. R., Akeley, K., & Banks, M. S. (2008). Vergence-accommodation conflicts hinder visual performance and cause visual fatigue. *Journal of vision*, *8*(3), 33-33.
- Hoffman, R. E., Anderson, A. W., Varanko, M., Gore, J. C., & Hampson, M. (2008). Time course of regional brain activation associated with onset of auditory/verbal hallucinations. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *193*, 424-425. doi:10.1192/bjp.bp.107.040501

- Hoffman, R. E., Woods, S. W., Hawkins, K. a., Pittman, B., Tohen, M., Preda, A., . . .
McGlashan, T. H. (2007). Extracting spurious messages from noise and risk of schizophrenia-spectrum disorders in a prodromal population. *British Journal of Psychiatry, 191*, 355-356. doi:10.1192/bjp.bp.106.031195
- Holder, G. (1987). Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *British Journal of Ophthalmology, 71*(3), 166-171.
- Holder, G. E. (1997). The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye, 11*(6), 924.
- Holder, G. E. (2001). Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Progress in retinal and eye research, 20*(4), 531-561.
- Holder, G. E., Celesia, G. G., Miyake, Y., Tobimatsu, S., & Weleber, R. G. (2010). International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clinical Neurophysiology, 121*(9), 1393-1409.
- Holroyd, S., Shepherd, M. L., & Downs, J. H. (2000). Occipital atrophy is associated with visual hallucinations in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 12*, 25-28. doi:10.1176/jnp.12.1.25
- Hooker, C., & Park, S. (2002). Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Research, 112*(1), 41-50.
- Horan, W. P., Blanchard, J. J., Clark, L. A., & Green, M. F. (2008). Affective traits in schizophrenia and schizotypy. *Schizophrenia Bulletin, 34*(5), 856-874.

- Horan, W. P., Braff, D. L., Nuechterlein, K. H., Sugar, C. A., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., . . . Green, M. F. (2008). Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophrenia research, 103*, 218-228. doi:10.1016/j.schres.2008.02.014
- Horan, W. P., Green, M. F., Kring, A. M., & Nuechterlein, K. H. (2006). Does anhedonia in schizophrenia reflect faulty memory for subjectively experienced emotions? *Journal of abnormal psychology, 115*(3), 496.
- Horan, W. P., Wynn, J. K., Kring, A. M., Simons, R. F., & Green, M. F. (2010). Electrophysiological correlates of emotional responding in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology, 119*(1), 18.
- Howard, R., Rabins, P. V., Seeman, M. V., & Jeste, D. V. (2000). Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *The American journal of psychiatry, 157*, 172-178. doi:10.1176/appi.ajp.157.2.172
- Hull, B., & Thompson, D. (1989). A review of the clinical applications of the pattern electroretinogram. *Ophthalmic and Physiological Optics, 9*(2), 143-152.
- Ibarretxe-Bilbao, N., Ramirez-Ruiz, B., Junque, C., Marti, M. J., Valdeoriola, F., Bargallo, N., . . . Tolosa, E. (2010). Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 81*, 650-657. doi:10.1136/jnnp.2009.179655
- Ikeda, H., Head, G. M., & Ellis, C. J. (1994). Electrophysiological signs of retinal dopamine deficiency in recently diagnosed Parkinson's disease and a follow up study. *Vision Research, 34*, 2629-2638.

- Iseri, P. K., Altınaş, O., Tokay, T., & Yüksel, N. (2006). Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 26, 18-24. doi:10.1097/01.wno.0000204645.56873.26
- Ishigaki, T., & Tanno, Y. (1999). The signal detection ability of patients with auditory hallucination: analysis using the continuous performance test. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53, 471-476. doi:10.1046/j.1440-1819.1999.00586.x
- Isohanni, M., Lauronen, E., Moilanen, K., Isohanni, I., Kemppainen, L., Koponen, H., . . . Murray, G. K. (2005). Predictors of schizophrenia: evidence from the Northern Finland 1966 Birth Cohort and other sources. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 48, s4-7. doi:10.1192/bjp.187.48.s4
- Jablensky, A., & Sartorius, N. (1988). Is schizophrenia universal? *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 344, 65-70.
- Jaffe, M. J., Bruno, G., Campbell, G., Lavine, R. A., Karson, C. N., & Weinberger, D. R. (1987). Ganzfeld electroretinographic findings in parkinsonism: untreated patients and the effect of levodopa intravenous infusion. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 50, 847-852.
- Jahshan, C., Heaton, R. K., Golshan, S., & Cadenhead, K. S. (2010). Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology*, 24, 109-120. doi:10.1037/a0016791
- James, M., & Warrington, E. (1991). Visual Object and Space Perception Battery (VOSP): Oxford: Pearson.
- Janis, I. L., & Mann, L. (1977). *Decision making: A psychological analysis of conflict, choice, and commitment*: free press.

- Jardri, R., Bartels-Velthuis, A. A., Debbané, M., Jenner, J. A., Kelleher, I., Dauvilliers, Y., . . . Rapoport, J. (2014). From phenomenology to neurophysiological understanding of hallucinations in children and adolescents. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(Suppl_4), S221-S232.
- Jardri, R., Bartels-Velthuis, A. a., Debbané, M., Jenner, J. a., Kelleher, I., Dauvilliers, Y., . . . Fernyhough, C. (2014). From phenomenology to neurophysiological understanding of hallucinations in children and adolescents. *Schizophrenia Bulletin*, *40*, 221-232. doi:10.1093/schbul/sbu029
- Jardri, R., Thomas, P., Delmaire, C., Delion, P., & Pins, D. (2013). The Neurodynamic Organization of Modality-Dependent Hallucinations. *Cerebral Cortex*, *23*, 1108-1117. doi:10.1093/cercor/bhs082
- Javitt, D. C. (2009). When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annual review of clinical psychology*, *5*, 249-275. doi:10.1146/annurev.clinpsy.032408.153502
- Johns, L. C., Rossell, S., Frith, C., Ahmad, F., Hemsley, D., Kuipers, E., & McGuire, P. (2001a). Verbal self-monitoring and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Psychological medicine*, *31*(4), 705-715.
- Johns, L. C., Rossell, S., Frith, C., Ahmad, F., Hemsley, D., Kuipers, E., & McGuire, P. K. (2001b). Verbal self-monitoring and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Psychological medicine*, *31*, 705-715.
- Johnson, M. K., Hashtroudi, S., & Lindsay, D. S. (1993). Source monitoring. *Psychological bulletin*, *114*, 3-28.
- Johnstone, E., Leary, J., Frith, C., & Owens, D. (1991). Disabilities and circumstances of schizophrenic patients--a follow-up study. Police contact. *The British journal of psychiatry. Supplement*(13), 37-39, 44-36.

- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet (London, England)*, *344*, 1398-1402.
- Jones, R. D., Donaldson, I. M., & Timmings, P. L. (1992). Impairment of high-contrast visual acuity in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *7*, 232-238. doi:10.1002/mds.870070308
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Tang-Wai, D. F., Drubach, D. A., . . . Petersen, R. C. (2006). Visual hallucinations in posterior cortical atrophy. *Archives of Neurology*, *63*, 1427-1432. doi:10.1001/archneur.63.10.1427
- Kandil, F. I., Pedersen, A., Wehnes, J., & Ohrmann, P. (2013). High-level, but not low-level, motion perception is impaired in patients with schizophrenia. *Neuropsychology*, *27*, 60-68. doi:10.1037/a0031300
- Kant, E. (1781). *Critique de la raison pure*, trad. A. Tremesaygues et B. Pacaud, Paris, puf, 4.
- Kantrowitz, J., & Javitt, D. C. (2012). Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice. *Current opinion in psychiatry*, *25*(2), 96.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261-276.
- Kent, B. W., Weinstein, Z. A., Passarelli, V., Chen, Y., & Siever, L. J. (2011). Deficient visual sensitivity in schizotypal personality disorder. *Schizophrenia research*, *127*, 144-150. doi:10.1016/j.schres.2010.05.013
- Kéri, S., Antal, A., Szekeres, G., Benedek, G., & Janka, Z. (2002). Spatiotemporal visual processing in schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *14*, 190-196. doi:10.1176/jnp.14.2.190

- Kéri, S., & Benedek, G. (2007). Visual contrast sensitivity alterations in inferred magnocellular pathways and anomalous perceptual experiences in people at high-risk for psychosis. *Visual neuroscience*, *24*(2), 183-189.
- Kéri, S., Kiss, I., Kelemen, O., Benedek, G., & Janka, Z. (2005). Anomalous visual experiences, negative symptoms, perceptual organization and the magnocellular pathway in schizophrenia: a shared construct? *Psychological medicine*, *35*, 1445-1455. doi:10.1017/S0033291705005398
- Kerns, J. G., & Berenbaum, H. (2002). Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *111*, 211-224.
- Keshavan, M. S., Anderson, S., & Pettegrew, J. W. (1994). Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *Journal of psychiatric research*, *28*, 239-265.
- Keshavan, M. S., & Diwadkar, V. A. (2012). Schizophrenia as a Developmental Brain Disorder. *Clinical Neuropsychological Foundations of Schizophrenia*, 27-53.
- Keshavan, M. S., Diwadkar, V. A., Montrose, D. M., Rajarethinam, R., & Sweeney, J. A. (2005). Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. *Schizophrenia research*, *79*, 45-57. doi:10.1016/j.schres.2005.07.004
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., Jones, P. B., Altman, D. G., Bland, J. M., . . . Lewis, G. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia research*, *132*, 220-227. doi: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*, 1-8. doi:10.1016/j.schres.2005.10.008

- Kirbas, S., Turkyilmaz, K., Anlar, O., Tufekci, A., & Durmus, M. (2013). Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, *33*, 58-61. doi:10.1097/WNO.0b013e318267fd5f
- Kiss, I., Fábíán, A., Benedek, G., & Kéri, S. (2010a). When doors of perception open: visual contrast sensitivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *119*, 586-593. doi:10.1037/a0019610
- Kiss, I., Fábíán, Á., Benedek, G., & Kéri, S. (2010b). When doors of perception open: Visual contrast sensitivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *119*, 586-593. doi:10.1037/a0019610
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of general psychiatry*, *58*(2), 158-164.
- Knowles, E. E. M., David, A. S., & Reichenberg, A. (2010). Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *The American journal of psychiatry*, *167*, 828-835. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09070937
- Kopal, A., Mejzlíková, E., Preiningerová, J. L., Brebera, D., Ulmanová, O., Ehler, E., & Roth, J. (2015). Changes of Retina Are Not Involved in the Genesis of Visual Hallucinations in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, *2015*, 1-6. doi:10.1155/2015/709191
- Krasodomska, K., Lubiński, W., Potemkowski, A., & Honczarenko, K. (2010). Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Documenta Ophthalmologica*, *121*(2), 111-121.
- Krebs, M.-O. (2015a). « Modes d'entée » : des prodromes au premier épisode psychotique. In M.-O. Krebs (Ed.), *Signes précoces de schizophrénie*. Paris: Dunod.

- Krebs, M.-O. (2015b). Schizophrénie(s) : cliniques. In M.-O. Krebs (Ed.), *Signes précoces de schizophrénie*. Paris: Dunod.
- Krebs, M. O., Morvan, Y., Jay, T., Gaillard, R., & Kebir, O. (2014). Psychotomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 (CNR1) variants in healthy students. *Molecular psychiatry*, *19*, 402-403. doi:10.1038/mp.2013.188
- Kromer, R., Serbecic, N., Hausner, L., Froelich, L., Aboul-Enein, F., & Beutelspacher, S. C. (2014). Detection of Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Alzheimer's Disease Using SD-OCT. *Frontiers in Psychiatry*, *5*, 22. doi:10.3389/fpsyt.2014.00022
- Krummenacher, P., Mohr, C., Haker, H., & Brugger, P. (2010). Dopamine, paranormal belief, and the detection of meaningful stimuli. *Journal of cognitive neuroscience*, *22*, 1670-1681. doi:10.1162/jocn.2009.21313
- Kugelmass, S., Faber, N., Ingraham, L. J., Frenkel, E., Nathan, M., Mirsky, A. F., & Ben Shakhar, G. (1995). Reanalysis of SCOR and anxiety measures in the Israeli High-Risk Study. *Schizophrenia Bulletin*, *21*, 205-217.
- Kurita, A., Murakami, M., Takagi, S., Matsushima, M., & Suzuki, M. (2010). Visual hallucinations and altered visual information processing in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders*, *25*, 167-171. doi:10.1002/mds.22919
- Kurtz, M. M. (2006). Symptoms versus neurocognitive skills as correlates of everyday functioning in severe mental illness. *Expert review of neurotherapeutics*, *6*, 47-56. doi:10.1586/14737175.6.1.47
- Kurtz, M. M. (2012). Neurocognition and Functional Outcome. In B. A. Marcopolus & M. M. Kurtz (Eds.), *Clinical Neuropsychological Foundations of Schizophrenia*. New York, NY: Taylor & Francis, LLC.

- Kurtz, M. M., & Marcopulos, B. A. (2012). Cognition in Schizophrenia. In B. A. Marcopulos & M. M. Kurtz (Eds.), *Clinical Neuropsychological Foundations of Schizophrenia* (pp. 27-53). New York, NY: Taylor & Francis, LLC.
- Kurylo, D. D., Waxman, R., Kidron, R., & Silverstein, S. M. (2017). Visual training improves perceptual grouping based on basic stimulus features. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *79*(7), 2098-2107.
- Kurylo, D. D., Waxman, R., Silverstein, S. M., Weinstein, B., Kader, J., & Michalopoulos, I. (2018). Remediation of perceptual organisation in schizophrenia. *Cognitive neuropsychiatry*, *23*(5), 267-283.
- Landy, K. M., Salmon, D. P., Galasko, D., Filoteo, J. V., Festa, E. K., Heindel, W. C., . . . Hamilton, J. M. (2015). Motion discrimination in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Neurology*, *85*, 1376-1382. doi:10.1212/WNL.0000000000002028
- Lang Bradley, M. M., & Cuthbert, B.N., P J. (2008). International affective picture system\r(IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8.
- Langheinrich, T., Tebartz van Elst, L., Lagrèze, W. A., Bach, M., Lücking, C. H., & Greenlee, M. W. (2000). Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *111*, 66-74.
- Larøi, F., Marczewski, P., & Van Der Linden, M. (2004). Further evidence of the multi-dimensionality of hallucinatory predisposition: Factor structure of a modified version of the Launay-Slade Hallucinations Scale in a normal sample. *European Psychiatry*, *19*, 15-20. doi:10.1016/S0924-9338(03)00028-2

- Larøi, F., Van der Linden, M., & Marczewski, P. (2004). The effects of emotional salience, cognitive effort and meta-cognitive beliefs on a reality monitoring task in hallucination-prone subjects. *The British journal of clinical psychology*, *43*, 221-233. doi:10.1348/0144665031752970
- Larsen, T. K., McGlashan, T. H., & Moe, L. C. (1996). First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophrenia Bulletin*, *22*, 241-256.
- Laruelle, M., Kegeles, L. S., & Abi-Dargham, A. (2003). Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1003*(1), 138-158.
- Laurens, K. R., Luo, L., Matheson, S. L., Carr, V. J., Raudino, A., Harris, F., & Green, M. J. (2015). Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC psychiatry*, *15*, 205. doi:10.1186/s12888-015-0562-2
- Lavoie, J., Illiano, P., Sotnikova, T. D., Gainetdinov, R. R., Beaulieu, J.-M., & Hébert, M. (2014). The Electroretinogram as a Biomarker of Central Dopamine and Serotonin: Potential Relevance to Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry*, *75*, 479-486. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.024
- Laws, K. R. (1999). A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? *Cognitive neuropsychiatry*, *4*, 1-30; discussion 31-35. doi:10.1080/135468099396025
- Lay, B., Nordt, C., & Rössler, W. (2007). Trends in psychiatric hospitalisation of people with schizophrenia: a register-based investigation over the last three decades. *Schizophrenia research*, *97*, 68-78. doi:10.1016/j.schres.2007.07.006

- Lee, J.-Y., Kim, J. M., Ahn, J., Kim, H.-J., Jeon, B. S., & Kim, T. W. (2014a). Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 29, 61-67. doi:10.1002/mds.25543
- Lee, J.-Y., Kim, J. M., Ahn, J., Kim, H.-J., Jeon, B. S., & Kim, T. W. (2014b). Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease: Retina and Visual Hallucination in PD. *Movement Disorders*, 29, 61-67. doi:10.1002/mds.25543
- Lee, J.-Y., Yoon, E. J., Lee, W. W., Kim, Y. K., Lee, J.-Y., & Jeon, B. (2016). Lateral geniculate atrophy in Parkinson's with visual hallucination: A trans-synaptic degeneration? *Movement Disorders*, 31, 547-554. doi:10.1002/mds.26533
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of abnormal psychology*, 114, 599-611. doi:10.1037/0021-843X.114.4.599
- Lee, J. Y., Ahn, J., Kim, T. W., & Jeon, B. S. (2014). Optical coherence tomography in Parkinson's disease: Is the retina a biomarker? *Journal of Parkinson's Disease*, 4, 197-204. doi:10.3233/JPD-130306
- Lee, W. W., Tajunisah, I., Sharmilla, K., Peyman, M., & Subrayan, V. (2013). Retinal Nerve Fiber Layer Structure Abnormalities in Schizophrenia and Its Relationship to Disease State: Evidence From Optical Coherence TomographyRNFL Structure in Schizophrenia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54, 7785-7792.
- Lerario, A., Ciammola, A., Poletti, B., Girotti, F., & Silani, V. (2013). Charles Bonnet syndrome: two case reports and review of the literature. *Journal of Neurology*, 260, 1180-1186. doi:10.1007/s00415-013-6857-7
- Leroi, I., Voulgari, A., Breitner, J. C. S., & Lyketsos, C. G. (2003). The epidemiology of psychosis in dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 11, 83-91.

- Lewis, D. A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual review of neuroscience*, 25, 409-432. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142754
- Lewis, S. J. G., Shine, J. M., Brooks, D., & Halliday, G. M. (2014). Hallucinogenic mechanisms: pathological and pharmacological insights *The Neuroscience of Visual Hallucinations* (pp. 119-149). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Liddle, P. F., & Morris, D. L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 158, 340-345.
- Lim, A., Hoek, H. W., Deen, M. L., Dirk, J., Investigators, G., Bruggeman, R., . . . Wiersma, D. (2016). Prevalence and classification of hallucinations in multiple sensory modalities in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia research*, 0-6. doi:10.1016/j.schres.2016.06.010
- 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*, 53, 60-77. doi:10.1016/j.cortex.2014.01.013
- Llorca, P. M., Pereira, B., Jardri, R., Chereau-Boudet, I., Brousse, G., Misdrahi, D., . . . de Chazeron, I. (2016). Hallucinations in schizophrenia and Parkinson's disease: an analysis of sensory modalities involved and the repercussion on patients. *Scientific reports*, 6, 38152. doi:10.1038/srep38152
- London, A., Benhar, I., & Schwartz, M. (2013). The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nature reviews. Neurology*, 9, 44-53. doi:10.1038/nrneurol.2012.227
- Loughland, C. M., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophrenia research*, 55(1-2), 159-170.

- Lynn, S. K., & Barrett, L. F. (2014). "Utilizing" signal detection theory. *Psychological science*, 25(9), 1663-1673.
- Macmillan, N., & Creelman, C. (1991). *Detection theory: A user's guide* Cambridge University Press. *New York*.
- Maier, W., Falkai, P., & Wagner, M. (1999). Schizophrenia Spectrum Disorders: A Review. *Schizophrenia*, 311-405. doi:10.1002/0470842334.ch5
- Mamiya, Y., Nishio, Y., Watanabe, H., & Yokoi, K. (2016). The Pareidolia Test : A Simple Neuropsychological Test Measuring Visual Hallucination-Like Illusions. 1-13. doi:10.1371/journal.pone.0154713
- Marmor, M. F., Fulton, A., Holder, G., Miyake, Y., Brigell, M., Bach, M., & Vision, I. S. f. C. E. o. (2009). ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Documenta Ophthalmologica*, 118(1), 69-77.
- Marmor, M. F., Fulton, a. B., Holder, G. E., Miyake, Y., Brigell, M., & Bach, M. (2009). ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Documenta Ophthalmologica*, 118, 69-77. doi:10.1007/s10633-008-9155-4
- Marmor, M. F., Hock, P., Schechter, G., Pfefferbaum, A., Berger, P. A., & Maurice, R. (1988). Oscillatory potentials as a marker for dopaminergic disease. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, 69, 255-261.
- Marsh, A. (1979). Visual hallucinations during hallucinogenic experience and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 5, 627-630.
- Matsui, H., Udaka, F., Tamura, A., Oda, M., Kubori, T., Nishinaka, K., & Kameyama, M. (2005). The relation between visual hallucinations and visual evoked potential in Parkinson disease. *Clinical neuropharmacology*, 28, 79-82.

- Maunsell, J., Nealey, T. A., & DePriest, D. D. (1990). Magnocellular and parvocellular contributions to responses in the middle temporal visual area (MT) of the macaque monkey. *Journal of Neuroscience*, *10*(10), 3323-3334.
- Maurage, C.-A., Ruchoux, M.-M., de Vos, R., Surguchov, A., & Destee, A. (2003). Retinal involvement in dementia with Lewy bodies: a clue to hallucinations? *Annals of neurology*, *54*, 542-547. doi:10.1002/ana.10730
- McCabe, M. S., Fowler, R. C., Cadoret, R. J., & Winokur, G. (1972). Symptom differences in schizophrenia with good and poor prognosis. *The American journal of psychiatry*, *128*, 1239-1243. doi:10.1176/ajp.128.10.1239
- McCulloch, D. L., Marmor, M. F., Brigell, M. G., Hamilton, R., Holder, G. E., Tzekov, R., & Bach, M. (2015). ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Documenta Ophthalmologica*, *130*(1), 1-12.
- McDowd, J., Tang, T.-C., Tsai, P.-C., Wang, S.-Y., & Su, C.-Y. (2011). The association between verbal memory, processing speed, negative symptoms and functional capacity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *187*, 329-334. doi:10.1016/j.psychres.2011.01.017
- McGorry, P. D., Yung, A. R., & Phillips, L. J. (2003). The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophrenia Bulletin*, *29*, 771-790.
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC medicine*, *2*, 13. doi:10.1186/1741-7015-2-13

- McGurk, S. R., & Mueser, K. T. (2004). Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: a review and heuristic model. *Schizophrenia research, 70*, 147-173. doi:10.1016/j.schres.2004.01.009
- McGurk, S. R., & Mueser, K. T. (2006). Cognitive and clinical predictors of work outcomes in clients with schizophrenia receiving supported employment services: 4-year follow-up. *Administration and policy in mental health, 33*, 598-606. doi:10.1007/s10488-006-0070-2
- McGurk, S. R., Mueser, K. T., Harvey, P. D., LaPuglia, R., & Marder, J. (2003). Cognitive and symptom predictors of work outcomes for clients with schizophrenia in supported employment. *Psychiatric services (Washington, D.C.), 54*, 1129-1135. doi:10.1176/appi.ps.54.8.1129
- McGurk, S. R., Mueser, K. T., Walling, D., Harvey, P. D., & Meltzer, H. Y. (2004). Cognitive functioning predicts outpatient service utilization in schizophrenia. *Mental health services research, 6*, 185-188.
- McShane, R., Gedling, K., Reading, M., McDonald, B., Esiri, M. M., & Hope, T. (1995). Prospective study of relations between cortical Lewy bodies, poor eyesight, and hallucinations in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 59*, 185-188.
- Medalia, A., & Saperstein, A. M. (2013). Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Current opinion in psychiatry, 26*, 151-157. doi:10.1097/YCO.0b013e32835dcbd4

- Mehl, S., Rief, W., Mink, K., Lüllmann, E., & Lincoln, T. M. (2010). Social performance is more closely associated with theory of mind and autobiographical memory than with psychopathological symptoms in clinically stable patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Research*, *178*, 276-283. doi:10.1016/j.psychres.2009.10.004
- Meier, M. H., Gillespie, N. A., Hansell, N. K., Hewitt, A. W., Hickie, I. B., Lu, Y., . . . Mackey, D. A. (2015). Retinal microvessels reflect familial vulnerability to psychotic symptoms: A comparison of twins discordant for psychotic symptoms and controls. *Schizophrenia research*, *164*, 47-52. doi:10.1016/j.schres.2015.01.045
- Meier, M. H., Shalev, I., Moffitt, T. E., Kapur, S., Keefe, R. S. E., Wong, T. Y., . . . Poulton, R. (2013). Microvascular Abnormality in Schizophrenia as Shown by Retinal Imaging. *American Journal of Psychiatry*, *170*, 1451-1459. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13020234
- Menon, G. J. (2005). Complex visual hallucinations in the visually impaired: a structured history-taking approach. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, *123*, 349-355. doi:10.1001/archophth.123.3.349
- Meppelink, A. M., Koerts, J., Borg, M., Leenders, K. L., & van Laar, T. (2008). Visual object recognition and attention in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Movement Disorders*, *23*(13), 1906-1912.
- Mertin, P., & O'Brien, N. (2013). High emotional arousal and failures in reality monitoring: Pathways to auditory hallucinations in non-psychotic children? *Scandinavian journal of psychology*, *54*(2), 102-106.
- 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*, 315-336. doi:10.1037/a0014708

- Metzler-Baddeley, C. (2007). A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex*, 43(5), 583-600.
- Mignot, T., Bazille, M.-T., Bernardin, F., Schwan, R., & Laprevote, V. (2018). The Liaison and Early Intervention Center (CLIP): the Nancy example of a partnership with the Center for Adolescents in the early management of emerging psychoses. *L'information psychiatrique*, 94(6), 520-526.
- Mohanty, A., Herrington, J. D., Koven, N. S., Fisher, J. E., Wenzel, E. A., Webb, A. G., . . . Miller, G. A. (2005). Neural mechanisms of affective interference in schizotypy. *Journal of abnormal psychology*, 114, 16-27. doi:10.1037/0021-843X.114.1.16
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, 134(4), 382-389.
- Mordvintsev, A., C. O., & Tyka, M. (2015). Research Blog: Inceptionism: Going Deeper into Neural Networks.
- Moritz, S., Woodward, T., & Ruff, C. (2003). Source monitoring and memory confidence in schizophrenia. *Psychological medicine*, 33(1), 131-139.
- Moritz, S., & Woodward, T. S. (2004). Plausibility judgment in schizophrenic patients: evidence for a liberal acceptance bias. *German Journal of Psychiatry*, 7(4), 66-74.
- Moritz, S., & Woodward, T. S. (2007). Metacognitive training for schizophrenia patients (MCT): a pilot study on feasibility, treatment adherence, and subjective efficacy. *German Journal of Psychiatry*, 10(3), 69-78.
- Morris, J. S., Friston, K. J., Büchel, C., Frith, C. D., Young, A. W., Calder, A. J., & Dolan, R. J. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain : a journal of neurology*, 47-57.

- Moschos, M. M., Tagaris, G., Markopoulos, I., Margetis, I., Tsapakis, S., Kanakis, M., & Koutsandrea, C. (2011). Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *Eur J Ophthalmol*, *21*, 24-29.
- Moseley, P., Smailes, D., Ellison, A., & Fernyhough, C. (2016). The effect of auditory verbal imagery on signal detection in hallucination-prone individuals. *Cognition*, *146*, 206-216. doi:10.1016/j.cognition.2015.09.015
- Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *63*, 2091-2096.
- Mueser, K., & Mcgurk, S. (2004). Schizophrenia. *Lancet*, *363*, 2063-2072. doi:10.1016/S0140-6736(04)16458-1
- Mueser, K. T., Bellack, A. S., & Brady, E. U. (1990). Hallucinations in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *82*, 26-29.
- Muller, A. J., Shine, J. M., Halliday, G. M., & Lewis, S. J. (2014). Visual hallucinations in Parkinson's disease: theoretical models. *Mov Disord*, *29*(13), 1591-1598. doi:10.1002/mds.26004
- Mulligan, L. D., Haddock, G., Emsley, R., Neil, S. T., & Kyle, S. D. (2016). High resolution examination of the role of sleep disturbance in predicting functioning and psychotic symptoms in schizophrenia: A novel experience sampling study. *Journal of abnormal psychology*, *125*(6), 788.
- EEG and transcranial magnetic stimulation. Changing and recording the dynamic flow of visual perception 167-192 (John Wiley & Sons, Ltd 2014).
- Myles, H., Myles, N., Coetzer, C. L. C., Adams, R., Chandratilleke, M., Liu, D., . . . Wittert, G. (2019). Cognition in schizophrenia improves with treatment of severe obstructive sleep apnoea: A pilot study. *Schizophrenia Research: Cognition*, *15*, 14-20.

- Nayani, T. H., & David, A. S. (1996). The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychological medicine, 26*(1), 177-189.
- Nelson, H. E., & Willison, J. (1991). *National adult reading test (NART)*: Nfer-Nelson Windsor.
- Nguyen-Legros, J. (1988). Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surgical and radiologic anatomy: SRA, 10*, 137-144.
- Niemi, L., Suvisaari, J., Tuulio-Henriksson, A., & Lönqvist, J. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia research, 60*, 239-258.
- Niepel, G., Yamamoto, F., & Dodt, E. (1988). Effect of pre-adaptation on pattern electroretinogram (P-ERG). *Documenta Ophthalmologica, 68*(3-4), 305-312.
- Nieuwenstein, M. R., Aleman, A., & de Haan, E. H. F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of psychiatric research, 35*, 119-125. doi:10.1016/S0022-3956(01)00014-0
- Notredame, C.-E., Pins, D., Deneve, S., & Jardri, R. (2014). What visual illusions teach us about schizophrenia. *Frontiers in Integrative Neuroscience, 8*, 1-16. doi:10.3389/fnint.2014.00063
- Nowacka, B., Lubiński, W., Honczarenko, K., Potemkowski, A., & Safranow, K. (2015). Bioelectrical function and structural assessment of the retina in patients with early stages of Parkinson's disease (PD). *Documenta Ophthalmologica, 131*(2), 95-104.

- Núñez, D., Oelkers-Ax, R., de Haan, S., Ludwig, M., Sattel, H., Resch, F., . . . Fuchs, T. (2014). Do deficits in the magnocellular priming underlie visual derealization phenomena? Preliminary neurophysiological and self-report results in first-episode schizophrenia patients. *Schizophrenia research*, *159*, 441-449. doi:10.1016/j.schres.2014.08.019
- O'Brien, J. T., Firbank, M. J., Mosimann, U. P., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2005). Change in perfusion, hallucinations and fluctuations in consciousness in dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Research*, *139*, 79-88. doi:10.1016/j.psychresns.2005.04.002
- O'Callaghan, C., Kveraga, K., Shine, J. M., Adams, R. B., & Bar, M. (2016). Predictions penetrate perception : Converging insights from brain , behaviour and disorder. *Consciousness and Cognition*. doi:10.1016/j.concog.2016.05.003
- Oertel, V., Rotarska-Jagiela, A., van de Ven, V. G., Haenschel, C., Maurer, K., & Linden, D. E. J. (2007). Visual hallucinations in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *156*, 269-273. doi:10.1016/j.psychresns.2007.09.004
- Olsen, K., & Rosenbaum, B. (2006). Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *113*(4), 273-282.
- Onofrj, M., Bonanni, L., Albani, G., Mauro, A., Bulla, D., & Thomas, A. (2006). Visual hallucinations in Parkinson's disease: Clues to separate origins. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*, 143-150. doi:10.1016/j.jns.2006.05.025
- Onofrj, M., Taylor, J. P., Monaco, D., Franciotti, R., Anzellotti, F., Bonanni, L., . . . Thomas, A. (2013). Visual hallucinations in PD and Lewy body dementias: old and new hypotheses. *Behavioural neurology*, *27*, 479-493.

- Onofrj, M., Thomas, A., & Bonanni, L. (2007). New approaches to understanding hallucinations in Parkinson's disease: phenomenology and possible origins. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7, 1731-1750. doi:10.1586/14737175.7.12.1731
- Onofrj, M., Thomas, A., D'Andreamatteo, G., Iacono, D., Luciano, A. L., Di Rollo, A., . . . Di Iorio, A. (2002). Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 23 Suppl 2, S91-94. doi:10.1007/s100720200085
- Onofrj, M., Thomas, A., Martinotti, G., Anzellotti, F., Di Giannantonio, M., Ciccocioppo, F., & Bonanni, L. (2015). The clinical associations of visual hallucinations *The Neuroscience of Visual Hallucinations* (Vol. 5, pp. 91-117).
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Kuck, J., Braff, D., et al, D., Harris, M. J., . . . Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11, 437-446. doi:10.1037/0894-4105.11.3.437
- Panichello, M. F., Kveraga, K., Chaumon, M., Bar, M., & Barrett, L. F. (2017). Internal valence modulates the speed of object recognition. *Scientific reports*, 7(1), 361.
- Paquet, C., Boissonnot, M., Roger, F., Dighiero, P., Gil, R., & Hugon, J. (2007). Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 420, 97-99. doi:10.1016/j.neulet.2007.02.090
- Parisi, V., Restuccia, R., Fattapposta, F., Mina, C., Bucci, M. G., & Pierelli, F. (2001). Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112, 1860-1867.

- Partos, T. R., Cropper, S. J., & Rawlings, D. (2016). You Don't See What I See: Individual Differences in the Perception of Meaning from Visual Stimuli. *PloS one*, *11*, e0150615. doi:10.1371/journal.pone.0150615
- Paulsen, J. S., Heaton, R. K., Sadek, J. R., Perry, W., Delis, D. C., Braff, D., . . . Jeste, D. V. (1995). The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *1*, 88. doi:10.1017/S135561770000014X
- Pelak, V. S., & Hall, D. A. (2004). Neuro-ophthalmic manifestations of neurodegenerative disease. *Ophthalmology Clinics of North America*, *17*, 311-320, v. doi:10.1016/j.ohc.2004.05.001
- Penttilä, M., Jääskeläinen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *205*, 88-94. doi:10.1192/bjp.bp.113.127753
- Peppe, A., Stanzione, P., Pierelli, F., De Angelis, D., Pierantozzi, M., & Bernardi, G. (1995). Visual alterations in de novo Parkinson's disease: pattern electroretinogram latencies are more delayed and more reversible by levodopa than are visual evoked potentials. *Neurology*, *45*, 1144-1148.
- Peppe, A., Stanzione, P., Pierelli, F., Stefano, E., Rizzo, P. A., Tagliati, M., & Morocutti, C. (1992). Low contrast stimuli enhance PERG sensitivity to the visual dysfunction in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *82*, 453-457.
- Péron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D., & Vérin, M. (2012). Emotional processing in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*, *27*(2), 186-199.

- Pieri, V., Diederich, N. J., Raman, R., & Goetz, C. G. (2000). Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *172*, 7-11.
- Pinheiro, A. P., & Niznikiewicz, M. (2018). Altered attentional processing of happy prosody in schizophrenia. *Schizophrenia research*.
- Porciatti, V. (2015). Electrophysiological assessment of retinal ganglion cell function. *Experimental eye research*, *141*, 164-170.
- Portilla, J., & Simoncelli, E. P. (2000). A Parametric Texture Model Based on Joint Statistics of Complex Wavelet Coefficients. *International Journal of Computer Vision*, *40*, 49-71.
- Postmes, L., Sno, H. N., Goedhart, S., van der Stel, J., Heering, H. D., & de Haan, L. (2014). Schizophrenia as a self-disorder due to perceptual incoherence. *Schizophrenia research*, *152*, 41-50. doi:10.1016/j.schres.2013.07.027
- Potheegadoo, J., Berna, F., Cuervo-Lombard, C., & Danion, J.-M. (2013). Field visual perspective during autobiographical memory recall is less frequent among patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, *150*, 88-92. doi:10.1016/j.schres.2013.07.035
- Potheegadoo, J., Cuervo-Lombard, C., Berna, F., & Danion, J.-M. (2012). Distorted perception of the subjective temporal distance of autobiographical events in patients with schizophrenia. *Consciousness and Cognition*, *21*, 90-99. doi:10.1016/j.concog.2011.09.012

- Pukrop, R., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Bechdolf, A., Brockhaus-Dumke, A., & Klosterkötter, J. (2007). Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: Comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophrenia research*, 92, 116-125. doi:10.1016/j.schres.2007.01.020
- Pull, C. B. (1999). Diagnosis of schizophrenia: A review. *Schizophrenia*, 311-371.
- Qiao-Tasserit, E., Garcia Quesada, M., Antico, L., Bavelier, D., Vuilleumier, P., & Pichon, S. (2017). Transient emotional events and individual affective traits affect emotion recognition in a perceptual decision-making task. *PloS one*, 12, e0171375. doi:10.1371/journal.pone.0171375
- Raffard, S., & Bayard, S. (2012). Understanding the executive functioning heterogeneity in schizophrenia. *Brain and Cognition*, 79, 60-69. doi:10.1016/j.bandc.2012.01.008
- Raffard, S., Gutierrez, L.-A., Yazbek, H., Larue, A., Boulenger, J.-P., Lançon, C., . . . Capdevielle, D. (2016). Working Memory Deficit as a Risk Factor for Severe Apathy in Schizophrenia: A 1-Year Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 42, 642-651. doi:10.1093/schbul/sbw002
- Ramirez-Ruiz, B., Junque, C., Marti, M.-J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2007). Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 23(5), 281-288.
- Rapoport, J. L., Addington, A., & Frangou, S. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: What can very early onset cases tell us? *Current Psychiatry Reports*, 7, 81-82. doi:10.1007/s11920-005-0001-z
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry*, 17, 1228-1238. doi:10.1038/mp.2012.23

- Rapport, L. J., Millis, S. R., & Bonello, P. J. (1998). Validation of the Warrington theory of visual processing and the Visual Object and Space Perception Battery. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 211-220.
- Reed, P., Wakefield, D., Harris, J., Parry, J., Cella, M., & Tsakanikos, E. (2008). Seeing non-existent events: Effects of environmental conditions, schizotypal symptoms, and sub-clinical characteristics. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39(3), 276-291.
- Reeves, S. J., Gould, R. L., Powell, J. F., & Howard, R. J. (2012). Origins of delusions in Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 2274-2287. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.08.001
- Regan, D., & Neima, D. (1984). Visual fatigue and visual evoked potentials in multiple sclerosis, glaucoma, ocular hypertension and Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 47, 673-678.
- Remington, L. A. (2011). *Clinical anatomy of the visual system E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Riecher-Rossler, A., Gschwandtner, U., Borgwardt, S., Aston, J., Pfluger, M., & Rossler, W. (2006). Early detection and treatment of schizophrenia: how early? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 73-80. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00722.x
- Rieki, T., Lindeman, M., & Aleneff, M. (2013). Paranormal and Religious Believers Are More Prone to Illusory Face Perception than Skeptics and Non-believers. *Applied Cognitive*.
- Rigaudière, F., & Gargasson, J. L. (2007). Explorations électrophysiologiques sensorielles : électrorétinogramme , électro-oculogramme , potentiels évoqués visuels. *Ophthalmologie*, 1-23.

- Rizzi, C., Piras, F., & Marangolo, P. (2010). Top-down projections to the primary visual areas necessary for object recognition: A case study. *Vision Research*, 50(11), 1074-1085.
- Rolland, B., Amad, A., Poulet, E., Bordet, R., Vignaud, A., Bation, R., . . . Jardri, R. (2014). Resting-state functional connectivity of the nucleus accumbens in auditory and visual hallucinations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 41(1), 291-299.
- Rotshtein, P., Malach, R., Hadar, U., Graif, M., & Hendler, T. (2001). Feeling or features: different sensitivity to emotion in high-order visual cortex and amygdala. *Neuron*, 32, 747-757.
- Roussel, M., & Godefroy, O. (2008). La batterie GREFEX: données normatives. O. Godefroy, & les membres du GREFEX (Eds.), *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques*, 231-266.
- Russell, B. (1989). *Problèmes de philosophie (1912)*. Paris, Payot.
- Rutter, M. (1995). Relationships between mental disorders in childhood and adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 91, 73-85.
- Sánchez, P., Peña, J., Bengoetxea, E., Ojeda, N., Elizagárate, E., Ezcurra, J., & Gutiérrez, M. (2014). Improvements in negative symptoms and functional outcome after a new generation cognitive remediation program: a randomized controlled trial. *Schizophrenia Bulletin*, 40, 707-715. doi:10.1093/schbul/sbt057
- Sartorius, N., Shapiro, R., & Jablensky, A. (1974). The international pilot study of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1, 21.
- Sartucci, F., Orlandi, G., Bonuccelli, U., Borghetti, D., Murri, L., Orsini, C., . . . Porciatti, V. (2006). Chromatic pattern-reversal electroretinograms (ChPERGs) are spared in multiple system atrophy compared with Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 26, 395-401. doi:10.1007/s10072-006-0522-1

- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia Bulletin*, *39*, 979-992. doi:10.1093/schbul/sbs080
- Schechter, I., Butler, P. D., Zemon, V. M., Revheim, N., Saperstein, A. M., Jalbrzikowski, M., . . . Javitt, D. C. (2005). Impairments in generation of early-stage transient visual evoked potentials to magno- and parvocellular-selective stimuli in schizophrenia. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *116*, 2204-2215. doi:10.1016/j.clinph.2005.06.013
- Scheirer, C. J., Ray, W. S., & Hare, N. (1976). The analysis of ranked data derived from completely randomized factorial designs. *Biometrics*, 429-434.
- Schmack, K., Gomez-Carrillo de Castro, A., Rothkirch, M., Sekutowicz, M., Rössler, H., Haynes, J.-D., . . . Sterzer, P. (2013). Delusions and the Role of Beliefs in Perceptual Inference. *Journal of Neuroscience*, *33*, 13701-13712. doi:10.1523/JNEUROSCI.1778-13.2013
- Schmack, K., Schnack, A., Priller, J., & Sterzer, P. (2015). Perceptual instability in schizophrenia: Probing predictive coding accounts of delusions with ambiguous stimuli. *Schizophrenia Research: Cognition*, *2*, 72-77. doi:10.1016/j.scog.2015.03.005
- Schmidt, S. J., Mueller, D. R., & Roder, V. (2011). Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophrenia Bulletin*, *37 Suppl 2*, S41-54. doi:10.1093/schbul/sbr079
- Schmitz, C. (2012). LimeSurvey: An open source survey tool. *LimeSurvey Project Hamburg, Germany*. URL <http://www.limesurvey.org>.

- Schönfeldt-Lecuona, C., Kregel, T., Schmidt, A., Pinkhardt, E. H., Lauda, F., Kassubek, J., . . . Gahr, M. (2015). From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomography (OCT) in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, sbv073. doi:10.1093/schbul/sbv073
- Schubert, E. W., Henriksson, K. M., & McNeil, T. F. (2005). A prospective study of offspring of women with psychosis: visual dysfunction in early childhood predicts schizophrenia-spectrum disorders in adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112, 385-393. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00584.x
- Schultz, G., Needham, W., Taylor, R., Shindell, S., & Melzack, R. (1996). Properties of complex hallucinations associated with deficits in vision. *Perception*, 25, 715-726.
- Schultze-Lutter, F. (2009). Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 5-8.
- Schultze-Lutter, F., Addington, J., Ruhrmann, S., & Klosterkötter, J. (2007). *Schizophrenia proneness instrument, adult version (SPI-A)*.
- Schultze-Lutter, F., Wieneke, A., Picker, H., Rolff, Y., Steinmeyer, E., Ruhrmann, S., & Klosterkötter, J. (2004). *The schizophrenia prediction instrument, adult version (SPI-A)*. Paper presented at the Schizophrenia research.
- Schwitzer, T., Lavoie, J., Giersch, A., Schwan, R., & Laprevote, V. (2015). The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 70, 113-120. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.09.003
- Schwitzer, T., Schwan, R., Albuissou, E., Giersch, A., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., & Laprevote, V. (2017). Association between regular cannabis use and ganglion cell dysfunction. *Jama ophthalmology*, 135(1), 54-60.

- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Lalanne, L., Albuissou, E., & Laprevote, V. (2018). Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: The retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. *Journal of psychiatric research, 103*, 75-82.
- Schwitzer, T., Schwan, R., Bernardin, F., Jeantet, C., Angioi-Duprez, K., & Laprevote, V. (2016). Commentary: Anatomical constitution of sense organs as a marker of mental disorders. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 10*. doi:10.3389/fnbeh.2016.00056
- Schwitzer, T., Schwan, R., Bubl, E., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., & Laprevote, V. (2017). Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 76*, 155-162.
- Sehatpour, P., Dias, E. C., Butler, P. D., Revheim, N., Guilfoyle, D. N., Foxe, J. J., & Javitt, D. C. (2010). Impaired visual object processing across an occipital-frontal-hippocampal brain network in schizophrenia: an integrated neuroimaging study. *Archives of general psychiatry, 67*, 772-782. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.85
- Sen, A., Tugcu, B., Coskun, C., Ekinci, C., & Nacaroglu, S. A. (2014). Effects of levodopa on retina in Parkinson disease. *European journal of ophthalmology, 24*, 114-119. doi:10.5301/ejo.5000338
- Sernyak, M., & Rosenheck, R. (2007). Experience of VA psychiatrists with pharmaceutical detailing of antipsychotic medications. *Psychiatric services (Washington, D.C.), 58*, 1292-1296. doi:10.1176/appi.ps.58.10.1292
- Shallice, T., Burgess, P., & Frith, C. D. (1991). Can the neuropsychological case-study approach be applied to schizophrenia? *Psychological medicine, 21*(3), 661-673.

- Shen, Y., Shi, Z., Jia, R., Zhu, Y., Cheng, Y., Feng, W., & Li, C. (2013). The attenuation of retinal nerve fiber layer thickness and cognitive deterioration. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, 142. doi:10.3389/fncel.2013.00142
- Shine, J. M., Halliday, G. M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2011). Visual misperceptions and hallucinations in Parkinson's disease: Dysfunction of attentional control networks? *Movement Disorders*, 26, 2154-2159. doi:10.1002/mds.23896
- Shuwairi, S. M., Cronin-Golomb, A., McCarley, R. W., & O'Donnell, B. F. (2002). Color discrimination in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 55(1-2), 197-204.
- Silbersweig, D. A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootenok, S., . . . Schnorr, L. (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378, 176-179. doi:10.1038/378176a0
- Silverstein, S. M. (2016). Visual perception disturbances in schizophrenia: a unified model *The Neuropsychopathology of Schizophrenia* (pp. 77-132): Springer.
- Silverstein, S. M., Demmin, D., & Skodlar, B. (2017). Space and objects: on the phenomenology and cognitive neuroscience of anomalous perception in schizophrenia (ancillary article to EAWF domain 1). *Psychopathology*, 50(1), 60-67.
- Silverstein, S. M., & Keane, B. P. (2011a). Perceptual Organization Impairment in Schizophrenia and Associated Brain Mechanisms: Review of Research from 2005 to 2010. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 690-699. doi:10.1093/schbul/sbr052
- Silverstein, S. M., & Keane, B. P. (2011b). Vision science and schizophrenia research: toward a re-view of the disorder. Editors' introduction to special section. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 681-689. doi:10.1093/schbul/sbr053
- Silverstein, S. M., Paterno, D., Cherneski, L., & Green, S. (2017). Optical coherence tomography indices of structural retinal pathology in schizophrenia. *Psychological medicine*, 1-11.

- Silverstein, S. M., & Rosen, R. (2015). Schizophrenia and the eye. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2, 46-55. doi:10.1016/j.scog.2015.03.004
- Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J., & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990–2013: a systematic literature review. *BMC psychiatry*, 15, 193. doi:10.1186/s12888-015-0578-7
- Simon, A. E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., Arbach, D., Gruber, K., Dvorsky, D. N., . . . Umbricht, D. (2007). Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 761-771. doi:10.1093/schbul/sbm018
- Singh, A., & Sørensen, T. L. (2012). The prevalence and clinical characteristics of Charles Bonnet Syndrome in Danish patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*, 90, 476-480. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.02051.x
- Skottun, B. C., & Skoyles, J. R. (2007). Contrast sensitivity and magnocellular functioning in schizophrenia. *Vision Research*, 47, 2923-2933. doi:10.1016/j.visres.2007.07.016
- Slade, P. D. (1994). Models of hallucination: from theory to practice *The neuropsychology of schizophrenia*. Hove: LEA.
- Slaghuis, W. L. (1998). Contrast sensitivity for stationary and drifting spatial frequency gratings in positive- and negative-symptom schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 107, 49-62.
- Smailes, D., Meins, E., & Fernyhough, C. (2014). The impact of negative affect on reality discrimination. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 45, 389-395. doi:10.1016/j.jbtep.2014.04.001
- Small, I. F., Small, J. G., & Andersen, J. M. (1966). Clinical characteristics of hallucinations of schizophrenia. *Diseases of the nervous system*, 27, 349-353.

- Smith, B. N., Newhouse, S., Shatunov, A., Vance, C., Topp, S., Johnson, L., . . . Shaw, C. E. (2013). The C9ORF72 expansion mutation is a common cause of ALS+/-FTD in Europe and has a single founder. *European journal of human genetics : EJHG*, *21*, 102-108. doi:10.1038/ejhg.2012.98
- Smith, D., Pantelis, C., McGrath, J., Tangas, C., & Copolov, D. (1997). Ocular abnormalities in chronic schizophrenia: clinical implications. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *31*, 252-256.
- Smith, M. L., Gosselin, F., & Schyns, P. G. (2012). Measuring internal representations from behavioral and brain data. *Current biology : CB*, *22*, 191-196. doi:10.1016/j.cub.2011.11.061
- Spielberger, C. D. (1970). STAI manual for the state-trait anxiety inventory. *Self-Evaluation Questionnaire*, 1-24.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., & van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *191*, 5-13. doi:10.1192/bjp.bp.107.035899
- Stockman, A., & Sharpe, L. T. (2006). Into the twilight zone: the complexities of mesopic vision and luminous efficiency. *Ophthalmic and Physiological Optics*, *26*(3), 225-239.
- Strakowski, S. M., Keck, P. E., McElroy, S. L., Lonczak, H. S., & West, S. A. (1995). Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Comprehensive psychiatry*, *36*, 106-112. doi:10.1016/S0010-440X(95)90104-3
- Suárez-González, A., Crutch, S. J., Franco-Macías, E., & Gil-Néciga, E. (2015). Neuropsychiatric Symptoms in Posterior Cortical Atrophy and Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. doi:10.1177/0891988715606229

- Szeszko, P. R., Robinson, D. G., Ashtari, M., Vogel, J., Betensky, J., Sevy, S., . . . McCormack, J. (2008). Clinical and neuropsychological correlates of white matter abnormalities in recent onset schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *33*(5), 976.
- Tagliati, M., Bodis-Wollner, I., & Yahr, M. D. (1996). The pattern electroretinogram in Parkinson's disease reveals lack of retinal spatial tuning. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *100*, 1-11.
- Tan, C. S. H., Lim, V. S. Y., Ho, D. Y. M., Yeo, E., Ng, B. Y., & Au Eong, K. G. (2004). Charles Bonnet syndrome in Asian patients in a tertiary ophthalmic centre. *The British Journal of Ophthalmology*, *88*, 1325-1329. doi:10.1136/bjo.2004.041947
- Tandon, R., Keshavan, M. S., Nasrallah, H. A., Aleman, A., Kahn, R. S., Selten, J.-P., . . . al., e. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research*, *102*, 1-18. doi:10.1016/j.schres.2008.04.011
- Team, R. (2015). RStudio: integrated development for R. *RStudio, Inc., Boston, MA URL* <http://www.rstudio.com>, 42.
- Tebartz van Elst, L., Bach, M., Blessing, J., Riedel, A., & Bubl, E. (2015). Normal visual acuity and electrophysiological contrast gain in adults with high-functioning autism spectrum disorder. *Frontiers in human neuroscience*, *9*, 460.
- Tebartz van Elst, L., Greenlee, M. W., Foley, J. M., & Lücking, C. H. (1997). Contrast detection, discrimination and adaptation in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Brain : a journal of neurology*, *120* (Pt 1, 2219-2228.
- Teunisse, R. J., Cruysberg, J. R., Hoefnagels, W. H., Verbeek, A. L., & Zitman, F. G. (1996). Visual hallucinations in psychologically normal people: Charles Bonnet's syndrome. *Lancet (London, England)*, *347*, 794-797.

- Topcu-Yilmaz, P., Aydin, M., & Cetin Ilhan, B. (2018). Evaluation of retinal nerve fiber layer, macular, and choroidal thickness in schizophrenia: spectral optic coherence tomography findings. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 1-6.
- Tracy, J. I., Mattson, R., King, C., Bundick, T., Celenza, M. A., & Glosser, G. (2001). A comparison of memory for verbal and non-verbal material in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 50, 199-211. doi:10.1016/S0920-9964(01)00241-9
- Tsakanikos, E., & Reed, P. (2005). Seeing words that are not there: detection biases in schizotypy. *British Journal of Clinical Psychology*, 44(2), 295-299.
- Turetsky, B. I., Moberg, P. J., Mozley, L. H., Moelter, S. T., Agrin, R. N., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2002). Memory-delineated subtypes of schizophrenia: relationship to clinical, neuroanatomical, and neurophysiological measures. *Neuropsychology*, 16, 481-490.
- Turnbull, O. H., Carey, D. P., & Mc Carthy, R. A. (1997). The neuropsychology of object constancy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3(3), 288-298.
- Turner, D. T., MacBeth, A., Larkin, A., Moritz, S., Livingstone, K., Campbell, A., & Hutton, P. (2018). The Effect of Reducing the “Jumping to Conclusions” Bias on Treatment Decision-Making Capacity in Psychosis: A Randomized Controlled Trial With Mediation Analysis. *Schizophrenia Bulletin*.
- Uchiyama, M., Nishio, Y., Yokoi, K., Hirayama, K., Imamura, T., Shimomura, T., & Mori, E. (2012). Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain*, 135, 2458-2469. doi:10.1093/brain/aws126
- Uchiyama, M., Nishio, Y., Yokoi, K., Hosokai, Y., Takeda, A., & Mori, E. (2015). Parkinsonism and Related Disorders Pareidolia in Parkinson ' s disease without dementia : A positron emission tomography study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21, 603-609. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.03.020

- Valenti, D. A. (2007). Neuroimaging of retinal nerve fiber layer in AD using optical coherence tomography. *Neurology*, *69*, 1060. doi:10.1212/01.wnl.0000280584.64363.83
- van Donkersgoed, R. J. M., Wunderink, L., Nieboer, R., Aleman, A., Pijnenborg, G. H. M., MacBeth, A., . . . Davis, M. (2015). Social Cognition in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis: A Meta-Analysis. *PloS one*, *10*, e0141075. doi:10.1371/journal.pone.0141075
- van Haren, N. E. M., Pol, H. E. H., Schnack, H. G., Cahn, W., Brans, R., Carati, I., . . . Kahn, R. S. (2008). Progressive Brain Volume Loss in Schizophrenia Over the Course of the Illness: Evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biological Psychiatry*, *63*, 106-113. doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.004
- Van Ommen, M., Van Beilen, M., Cornelissen, F., Smid, H., Kneegting, H., Aleman, A., & Van Laar, T. (2016). The prevalence of visual hallucinations in non-affective psychosis, and the role of perception and attention. *Psychological medicine*, *46*(8), 1735-1747.
- van Os, J., Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2004). Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *The American journal of psychiatry*, *161*, 2312-2314. doi:10.1176/appi.ajp.161.12.2312
- Varghese, S. B., Reid, J. C., Hartmann, E. E., & Keyser, K. T. (2011). The effects of nicotine on the human electroretinogram. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *52*(13), 9445-9451.
- Vercammen, A., Haan, E. H. F. D., & Aleman, A. (2008). Hearing a voice in the noise : auditory hallucinations and speech perception. 1177-1184. doi:10.1017/S0033291707002437

- Viertiö, S., Laitinen, A., Perälä, J., Saarni, S. I., Koskinen, S., Lönnqvist, J., & Suvisaari, J. (2007). Visual impairment in persons with psychotic disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *42*, 902-908. doi:10.1007/s00127-007-0252-6
- Wachtmeister, L. (1998). Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Progress in retinal and eye research*, *17*, 485-521. doi:10.1016/S1350-9462(98)00006-8
- Warner, R., Laugharne, J., Peet, M., Brown, L., & Rogers, N. (1999). Retinal function as a marker for cell membrane omega-3 fatty acid depletion in schizophrenia: a pilot study. *Biological Psychiatry*, *45*, 1138-1142. doi:10.1016/S0006-3223(98)00379-5
- Watanabe, H., Nishio, Y., Mamiya, Y., Narita, W., Iizuka, O., Baba, T., . . . Mori, E. (2018). Negative mood invites psychotic false perception in dementia. *PloS one*, *13*(6), e0197968.
- Waters, F., Collerton, D., Ffytche, D. H., Jardri, R., Pins, D., Dudley, R., . . . Ford, S. (2014). Visual hallucinations in the psychosis spectrum and comparative information from neurodegenerative disorders and eye disease. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(Suppl_4), S233-S245.
- Waters, F., Collerton, D., Ffytche, D. H., Jardri, R., Pins, D., Dudley, R., . . . Larøi, F. (2014). Visual hallucinations in the psychosis spectrum and comparative information from neurodegenerative disorders and eye disease. *Schizophrenia Bulletin*, *40* Suppl 4, S233-245. doi:10.1093/schbul/sbu036
- Waters, F., & Fernyhough, C. (2016). Hallucinations: A Systematic Review of Points of Similarity and Difference Across Diagnostic Classes. *Schizophrenia Bulletin*. doi:10.1093/schbul/sbw132
- Waters, F., & Jardri, R. (2015). Auditory Hallucinations: Debunking the Myth of Language Supremacy. *Schizophrenia Bulletin*, *41*, 533-534. doi:10.1093/schbul/sbu166

- Watson, G. M., Keltner, J. L., Chin, E. K., Harvey, D., Nguyen, A., & Park, S. S. (2011). Comparison of retinal nerve fiber layer and central macular thickness measurements among five different optical coherence tomography instruments in patients with multiple sclerosis and optic neuritis. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 31, 110-116. doi:10.1097/WNO.0b013e3181facbbd
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-iii*: Psychological Corporation San Antonio, TX.
- Weil, R. S., Schrag, A. E., Warren, J. D., Crutch, S. J., Lees, A. J., & Morris, H. R. (2016). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, 139(11), 2827-2843.
- Weinberger, D. R., Meltzer HY, S. S., Weinberger DR, K. J., DR, W., Adams RD, L. G., Bogerts B, M. E., Schonfeldt-Bausch R, . . . Linn MQW, C. E., Klett J, Hogarty GE, Lamb HR. (1987). Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 44, 660. doi:10.1001/archpsyc.1987.01800190080012
- Whitson, J. A., & Galinsky, A. D. (2008). Lacking Control Increases Illusory Pattern Perception. *Science*, 322, 115-117. doi:10.1126/science.1159845
- Wieser, M. J., Mühlberger, A., Alpers, G. W., Macht, M., Ellgring, H., & Pauli, P. (2006). Emotion processing in Parkinson's disease: dissociation between early neuronal processing and explicit ratings. *Clinical Neurophysiology*, 117(1), 94-102.
- 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, 778-786. doi:10.1037/0894-4105.19.6.778

- Wilson, R., Collerton, D., Freeston, M., Christodoulides, T., & Dudley, R. (2015). Is Seeing Believing? The Process of Change During Cognitive-behavioural Therapy for Distressing Visual Hallucinations: CBT for Visual Hallucinations. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, n/a-n/a. doi:10.1002/cpp.1962
- Wood, S. J., Brewer, W. J., Koutsouradis, P., Phillips, L. J., Francey, S. M., Proffitt, T. M., . . . Pantelis, C. (2007). Cognitive decline following psychosis onset: data from the PACE clinic. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 51, s52-57. doi:10.1192/bjp.191.51.s52
- Wood, S. J., Pantelis, C., Velakoulis, D., Yücel, M., Fornito, A., & McGorry, P. D. (2008). Progressive Changes in the Development Toward Schizophrenia: Studies in Subjects at Increased Symptomatic Risk. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 322-329. doi:10.1093/schbul/sbm149
- World Health Organisation. (2001). The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope.
- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310(20), 2191.
- Wu, S. M., & Maple, B. R. (1998). Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vision Research*, 38, 1371-1384.
- Wyatt, R. J., Damiani, L. M., & Henter, I. D. (1998). First-episode schizophrenia. Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 172, 77-83.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *The American journal of psychiatry*, 168, 472-485. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060855

- Wykes, T., & van der Gaag, M. (2001). Is it time to develop a new cognitive therapy for psychosis—cognitive remediation therapy (CRT)? *Clinical psychology review, 21*, 1227-1256. doi:10.1016/S0272-7358(01)00104-0
- Yang, X., Chou, T.-H., Ruggeri, M., & Porciatti, V. (2013). A new mouse model of inducible, chronic retinal ganglion cell dysfunction not associated with cell death. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, 54*(3), 1898-1904.
- Yazbek, H., Raffard, S., Del-Monte, J., Pupier, F., Larue, A., Boulenger, J.-P., . . . Capdevielle, D. (2013). [The clinic of apathy in schizophrenia: A critical review of the issue.]. *L'Encéphale*. doi:10.1016/j.encep.2013.05.002
- Yeap, S., Kelly, S. P., Sehatpour, P., Magno, E., Javitt, D. C., Garavan, H., . . . Foxe, J. J. (2006). Early visual sensory deficits as endophenotypes for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives. *Archives of general psychiatry, 63*, 1180-1188. doi:10.1001/archpsyc.63.11.1180
- Yılmaz, U., Küçük, E., Ülgen, A., Özköse, A., Demircan, S., Ulusoy, D. M., & Zararsız, G. (2016). Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. *European journal of ophthalmology, 26*(4), 375-378.
- Yokoi, K., Nishio, Y., Uchiyama, M., Shimomura, T., Iizuka, O., & Mori, E. (2014). Hallucinators find meaning in noises: Pareidolic illusions in dementia with Lewy bodies. *Neuropsychologia, 56*, 245-254. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.01.017
- Yoshitsugu, K., Yamada, K., Toyota, T., Aoki-Suzuki, M., Minabe, Y., Nakamura, K., . . . Yoshikawa, T. (2006). A novel scale including strabismus and 'cuspidal ear' for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies. *Psychiatry Research, 145*, 249-258. doi:10.1016/j.psychres.2005.10.013

- Young, H. F., Bentall, R. P., Slade, P. D., & Dewey, M. E. (1987). The role of brief instructions and suggestibility in the elicitation of auditory and visual hallucinations in normal and psychiatric subjects. *The Journal of nervous and mental disease*, 175, 41-48.
- Yung, A. R., Yung, A. R., Pan Yuen, H., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., . . . Killackey, E. (2005). Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(11-12), 964-971.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1995). Test for attentional performance (TAP). *PsyTest, Herzogenrath*, 76-77.

9. Annexes

9.1. Annexe 1 : article publié dans *Neuropsychologia*

Bernardin, F., Schwan, R., Lalanne, L., Ligier, F., Angioi-Duprez, K., Schwitzer, T., & Laprevote, V. (2017). The role of the retina in visual hallucinations: a review of the literature and implications for psychosis. *Neuropsychologia*, 99, 128-138

9.2. Annexe 2 : article actuellement en processus de reviewing soumis à la revue

Schizophrenia Research

Bernardin, F., Schwitzer, T., Angioi-Duprez, K.⁴, Giersch A., Jansen, C., Schwan, R., Laprevote, V. (2019). Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophrenia research*. (Under review)

RETINAL GANGLION CELLS DYSFUNCTIONS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS WITH OR WITHOUT VISUAL HALLUCINATIONS

Florent BERNARDIN ^{1,2,3}*, Thomas SCHWITZER ^{1,2,3}, Karine ANGIOI-DUPREZ ⁴, Anne GIERSCHE ², Claire JANSEN ¹, Raymund SCHWAN ^{1,2,3,5}, Vincent LAPREVOTE ^{1,2,3}.

1- Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes du Grand Nancy, Centre Psychothérapeutique de Nancy, Laxou, France

2- INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Pôle de Psychiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France. Electronic address: florent.bernardin@cpn-laxou.com

3- Université de Lorraine, Vandoeuvre-lés-Nancy, France

4- Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France

5- Maison des Addictions, CHRU Nancy, Nancy, France

***Address for Correspondence:**

Florent Bernardin
CLIP Centre de Liaison et d'Intervention Précoce
Centre Psychothérapeutique de Nancy
1, rue du Dr Archambault
F-54 520 Laxou
France
florent.bernardin@cpn-laxou.com
phone: +33 3 83 26 08 63

Journal: Schizophrenia Research

Article type: full-length paper

Running title: Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations

Number of words in the abstract: 250

Number of words in the article: 3943

Number of figures: 3

Number of tables: 4

Number of supplementary material: 0

Abstract:

The electroretinogram has revealed photoreceptor and retinal ganglion cell (RGC) dysfunction in schizophrenia. The structural abnormalities of the RGC are documented in schizophrenia and have been associated with visual hallucinations (VH) in neurological disorders. We aim to study retinal the functional responses of photoreceptors and RGC in schizophrenia patients in comparison with healthy controls. A secondary goal is to explore the presence of retinal dysfunctions in schizophrenia patients with or without VH

We recorded flash electroretinogram in scotopic and photopic conditions and pattern electroretinogram in schizophrenia patients (n=29) and healthy controls (n=29). Schizophrenia patients were divided in two groups: schizophrenia patients with VH (VH group, n=12) and schizophrenia patients with auditory hallucinations or no hallucinations (HANH group, n=17).

Our results replicate previous findings regarding photoreceptors dysfunction in schizophrenia. PERG results showed a significant increase of the P50 implicit time in schizophrenia patients compared with the controls ($t(55)=2.1$, $p<.05$, $d=0.55$) and a significant increase of the N95 implicit time in schizophrenia patients compared with controls ($t(55)=4.2$; $p<.001$, $d=0.66$). We found an increased rod b-wave implicit time (dark-adapted 0.01 ERG) in the VH group compared to the HANH group and to the control group, which was associated with lifetime VH repercussion score.

Our results demonstrate a delay in transmission of action potentials by the RGC along the visual pathway via the optic nerve and the lateral geniculate nucleus to the visual cortex in schizophrenia patients, which could support alterations in cerebral visual processing in schizophrenia. The implications of VH are discussed.

Keywords: Schizophrenia, Retinal Ganglion Cells, Retina, flash Electroretinogram, Pattern Electroretinogram, Visual Hallucinations

1. Introduction

Impaired visual processing is well documented in schizophrenia (Butler and Javitt, 2005; Butler et al., 2008; Silverstein and Keane, 2011). It concerns basic visual functions such as visual acuity (Viertö et al., 2007), contrast sensitivity (Skottun and Skoyles, 2007) and motion processing (Kandil et al., 2013). As the very first step in visual processing, the retina has become a natural subject of interest in schizophrenia research in the last decade and studies have shown that schizophrenia patients present multiple structural and functional abnormalities of the retina (Adams and Nasrallah, 2018; Silverstein and Rosen, 2015), which may reflect abnormalities in the brain and also affect visual perception. It has been proposed that noisy sensory signals may affect the way the patients interpret and adapt to their environment (Silverstein, 2016). The flash electroretinogram (flash ERG) has become a reliable electrophysiological measurement to study retinal dysfunctions in psychiatric research (Lavoie et al., 2014; Schwitzer et al., 2015). In schizophrenia, early results have mainly shown photoreceptors dysfunctions with reduced cone b-wave amplitude (Gerbaldo et al., 1992), reduced rod a- and b-wave amplitude in scotopic conditions and cone a-wave amplitude in photopic conditions (Balogh et al., 2008; Warner et al., 1999) independently of the antipsychotic dose. Moreover, reduced photoreceptor responses have been linked to psychotic symptoms and/or stage of the illness (Balogh et al., 2008). More recently, in a study of 105 patients, Hébert et al. (2015) provided strong support for photoreceptor dysfunction with reduced photopic a- and b-wave amplitudes and b-wave implicit time, scotopic b-wave amplitude and mixed rod cone b-wave amplitude in schizophrenia.

Retinal ganglion cells (RGC) are of particular interest since they represent the last stage of retinal processing and the first stage in providing responses in the form of action potentials, along higher visual centers in the brain (Famiglietti and Kolb, 1976). Besides, RGC share

similar properties with cerebral neurons, such as anatomical structure, functions and neurotransmitters (dopamine, serotonin, glutamate and γ -aminobutyric (Schwitzer et al., 2017b). Hence, RGC functions have been widely studied in various psychiatric disorders such as major depressive disorder (Bubl et al., 2010), autism spectrum disorders (Tebartz van Elst et al., 2015), attention deficit hyperactivity disorder (Bubl et al., 2015) and cannabis use disorder (Schwitzer et al., 2017a; Schwitzer et al., 2018). Surprisingly, RGC functions have been minimally explored in schizophrenia and to our knowledge only one recent study has shown that RGC responses are disrupted in schizophrenia (Demmin et al., 2018). This important study measured photopic negative response (PhNR). PhNR occurs after the b-wave generated by the photoreceptors in photopic conditions and can be considered as a measure of RGC function (Demmin et al., 2018). We assume that this first finding must be completed by PERG measures, which are the reference measures of RGC function according to the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) (Bach et al., 2013). PERG provides the measurements of 2 waves. The P50 wave arises in RGC with a contribution of bipolar cells and relates to the spatial distribution and density of the RGC bodies (Holder, 2001) and the N95 wave represents ganglion cell activity (Froehlich and Kaufman, 1993; Hull and Thompson, 1989). PERG is a suitable exam for clinical settings and research and provides the best marker of RGC function with the negative N95 wave (Bach et al., 2013; Holder et al., 2010). It necessitates averaging a high number of responses, thereby ensuring the reproducibility of the results (Holder et al., 2010). We therefore consider that results involving dysfunctions of the RGC require confirmation, as it is important to study the links between this latest stage of the retinal processing and further stages of processing of the visual pathway.

Multiple functional and structural abnormalities of the retina have also been reported in Parkinson's and Lewy body diseases which are neurological disorders also characterized by

psychotic symptoms such as visual hallucinations (VH) (Bernardin et al., 2017). Visual hallucinations are a common symptom of schizophrenia and recent studies have shown that lifetime prevalence can reach 37% (Van Ommen et al., 2016). Despite similarities between structural and functional retinal abnormalities in schizophrenia and neurological disorders with VH, the potential association of VH and retinal abnormalities in schizophrenia has not been studied yet.

The main goal of this study is to explore the retinal functional responses of photoreceptors and RGC in schizophrenia patients in comparison with healthy controls. A secondary goal is to explore the presence of retinal dysfunctions in schizophrenia patients with or without VH.

2. Materials and Methods

2.1. Study population

This study is part of a larger project, Causa Map, which is researching the effect of regular cannabis use on the visual system (Schwitzer et al., 2017a). Twenty-nine schizophrenia patients and 29 healthy matched controls were recruited (table 1). Before taking part in the study, volunteers provided their detailed psychoactive drug and medical history, underwent a full psychiatric evaluation, and signed consent forms detailing all aspects of the research. All participants received payment in the form of €100 (approximately US \$110) in gift vouchers. The study protocol met the requirements of the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013) and was approved by the Nancy University Hospital Ethics Committee (2013-A00097-38 CPP 13.02.02). The study was registered with clinicaltrials.gov (identifier: NCT02864680).

The modalities of recruitment and inclusion criteria of healthy controls are described in Schwitzer et al. (2017a). The schizophrenia patients were recruited at the Centre Psychothérapique de Nancy. Patients fulfilled the DSM IV-TR Axis I Disorders criteria of schizophrenia. They were clinically stable on antipsychotic medication, had no history of neurologic disease, no negative results for illicit drugs in a urine toxicology test and no substitution opiate treatment. It should be noted cannabis abuse disorder was tolerated to facilitate recruitment and was considered in the statistical analysis.

All participants had normal results on ophthalmic evaluation, which included visual acuity and a fundoscopic examination. None of the participants reported visual symptoms, and none was found to have any media opacities. If participants reported alcohol dependence according to their score in the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), they were excluded from the study.

[Insert table 1 here]

2.2. Clinical and biological assessments

The control subjects underwent global psychiatric evaluation using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (Hergueta et al., 1998) to exclude the presence of a current psychiatric episode.

The Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) was administered to schizophrenia patients to assess current psychotic symptoms. Current (past month) and lifetime visual and auditory hallucinations was specifically evaluated using the Psycho-Sensory hAllucination Scale (PSAS) which provides a repercussion score based on the frequency, duration, negative aspects, conviction, impact, control and sound intensity (for auditory hallucinations) (de Chazeron et al., 2015). The characteristics of the hallucinations and PSAS scores among schizophrenia patients are detailed in table 2. Depression was evaluated using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Åsberg, 1979).

In addition, the Cannabis Abuse Screening Test, Fagerstrom Test, and AUDIT were performed to assess use, abuse, or dependence with respect to cannabis, tobacco, and alcohol, respectively in both group of subjects.

[insert table 2 here]

2.3. ERG measurements

The MonPackOne system (Metrovision) was used for stimulation, recording, and analysis of the flash ERG and PERG. Electrical signals were recorded simultaneously for both eyes (averaged for analysis) on nondilated pupils for PERG measures and dilated pupils for flash

ERG measures, with Dawson-Trick-Litzkow electrodes (Metrovision) placed at the bottom of the conjunctival sac. Ground and reference electrodes were attached to the participant's forehead and external canthi.

RGC functions were explored using PERG measurements compiled according to the ISCEV standards for PERG (Bach et al., 2013). Photoreceptor responses were explored using flash ERG measurements compiled according to the ISCEV standards for electroretinography (McCulloch et al., 2015). The conditions of recording, characteristics of measurements and analysis of PERG and flash ERG are described in Schwitzer et al. (2018).

2.4. Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using STATISTICA 10 software (StatSoft Inc.). After complete data collection, the data were examined for outliers. Outliers were discarded according to the presence of both statistical (below or above 2 standard deviation of mean) and electrophysiological (quality of the signal) criteria.

For scores with a normal distribution controlled by the Shapiro-Wilk test, differences between the groups were analyzed using an independent sample t-Test and an analysis of variance (ANOVA) followed by a Tukey test for post-hoc comparisons to determine pairwise differences. For scores with a non-normal distribution, the Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis ANOVA were used. Qualitative analysis was conducted with the Spearman rank order correlation test. All results and statistical analysis are displayed in table 3 and 4.

3. Results

3.1.1. Comparisons between schizophrenia patients and Controls

3.1.1.1. Demographic and clinical characteristics

The demographic and substance use characteristics of the participants are described in Table 1. A Mann-Whitney U test was conducted for age, years of education, CAST score and AUDIT score. There was no significant difference between the controls (median=24.0 [IC 95%, 23:27]) and the schizophrenia patients (24.0 [25:31]) ($U=384.5$, $p=n.s$) for age. Differences were noted between the groups in terms of years of education (controls: 15.0 [14:16] and schizophrenia patients: 12.0 [12:13]) ($U=95.5$; $p<.001$). Among the 29 schizophrenia patients, 3 were cannabis users and 16 were alcohol consumers. No difference was found between controls and schizophrenia patients for CAST scores (controls: 0 and schizophrenia patients: 0 [0:1]) ($U=364.0$, $p=n.s$) and AUDIT scores were significantly superior in the control group compared to schizophrenia patients (controls: 3 [2:4] and schizophrenia patients: 1 [1-3]) ($U = 284.5$; $p< .05$).

3.1.1.2. PERG parameters (P50 and N95 amplitudes and implicit times)

We found an increase in the mean P50 implicit time in the schizophrenia patients compared with the controls ($t(55)=2.1$, $p<.05$, $d = 0.55$). We found an increase in the mean N95 implicit time in schizophrenia patients compared with the controls ($t(55)=4.2$, $p<.001$, $d=0.66$) (fig. 1). No significant differences between groups were found for the mean P50 ($t(55)=0.6$, $p=n.s$) and the mean N95 amplitudes ($t(55)=0.4$, $p=n.s$) between groups.

[insert figure 1 here]

3.1.1.3. Dark-adapted 0.01 ERG parameters (b-wave amplitude and implicit time)

We found a decrease in the mean b-wave amplitude in the schizophrenia patients compared to the controls ($t(51)=-3.4$, $p<.05$, $d=0.63$). No significant difference between groups was found for the mean b-wave implicit time ($t(51)=0.9$, $p=n.s$).

Spearman rank-order correlations performed in the schizophrenia patients group for b-wave amplitudes showed a significant correlation with the PANSS general score ($r=-0.40$, $p<.05$) indicating that the higher the PANSS general score, the lower the amplitudes.

3.1.1.4. Dark-adapted 3.0 ERG parameters (a and b-wave amplitudes and implicit times)

The a-wave amplitude was significantly decreased in the schizophrenia patients compared to the controls ($t(48)=4.7$, $p<.001$, $d =1.33$). The b-wave amplitude was also significantly decreased in the schizophrenia patients compared to the controls ($t(48)=-2.8$, $p<.005$, $d=0.78$). No significant differences between groups were found for a-wave implicit time ($t(48)=-1.8$, $p=n.s$) and b-wave implicit time ($t(48)=1.4$, $p=n.s$).

Spearman rank order correlation performed in schizophrenia patients group showed a significant correlation between PANSS negative score and a-wave implicit time ($r=0.45$, $p<.05$) indicating that the higher the PANSS score, the longer the implicit time.

3.1.1.5. Light-adapted 3.0 ERG parameters (a and b-wave amplitudes and implicit times)

The a-wave implicit time was significantly decreased in the schizophrenia patients compared to the controls ($t(52)=-2.5$, $p<.05$, $d =1.19$). The a-wave amplitude was significantly decreased in the schizophrenia patients compared to the controls ($t(52)=2.8$, $p<.001$, $d=0.29$). The

independent samples t-test showed no significant difference between groups for the b-wave amplitude ($t(52)=-1.1, p=n.s$) as well as the Mann-Whitney U test for b-wave implicit time ($U=329.0, p=n.s$).

[insert table 3 here]

3.1.2. Comparisons between schizophrenia patients with VH (VH), schizophrenia patients with auditory hallucinations or no hallucinations (HANH) and controls (C)

The cohort of schizophrenia patients was divided into two groups according to the presence of lifetime VH in their symptomatology: VH group (N=12) and HANH group (N=17).

3.1.2.1. Demographic and clinical characteristics

The independent sample t-test showed no differences between VH and HANH groups for CAST score, AUDIT score, PANSS scores and antipsychotic medication. Mann-Whitney U tests were conducted to explore differences between the remaining demographic and clinical characteristics between the VH and the HANH group. The median and 95 confidence interval (95%) of the lifetime AH repercussion score of the PSAS was 0.0 [2.9:11.4] in the HANH group versus 19.5 [9.2:20.7] in the VH group. The lifetime AH repercussion score of the PSAS was significantly higher in the VH group compared to the HANH group ($U=50.0, p<.05, \eta^2 = 0.18$). The Kruskal-Wallis ANOVA on age and years of education between the VH group, the HANH group and the controls showed a significant difference between the controls and the VH group ($p<.001$) and the controls and the HANH group ($H(2, n=58)=26.5, p<.001, \eta^2 = 0.4$) based on years of education.

3.1.2.2. PERG parameters (P50 and N95 amplitudes and implicit times)

An ANOVA was conducted on the P50 and N95 amplitudes and implicit times and revealed a significant effect of group ($F_{2,54} = 3.8$, $p < .001$, partial $\eta^2 = 0.34$). A post-hoc Tukey test revealed a tendency for increased P50 implicit time in the VH group compared to controls ($p = .08$), a tendency for increased N95 implicit time in the VH group compared to the controls ($p = .06$) and a significant increase of the N95 implicit time in the AHNH group compared to the controls ($p < .001$) (fig. 2).

[insert figure 2 here]

3.1.2.3. Dark-adapted 0.01 ERG parameters (b-wave amplitude and implicit time)

An ANOVA was conducted between the 3 groups on the b-wave amplitude and implicit time and revealed a significant effect of group ($F_{2,49} = 4.1$, $p < .005$, partial $\eta^2 = 0.20$). A post-hoc Tukey test revealed a significant increase of the b-wave implicit time in VH group compared to the controls ($p < .05$) and compared to the AHNH group ($p < .05$) (figure 3) and a significant decrease in b-wave amplitude between the AHNH group and the controls ($p < .05$).

Spearman rank-order correlations performed in the VH group showed a significant correlation between lifetime VH repercussion score and b-wave implicit time ($r = 0.70$, $p < .05$) indicating that the higher the VH repercussion score the longer the implicit time of the b-wave.

[insert figure 3 here]

3.1.2.4. Dark-adapted 3.0 ERG parameters (a and b-wave amplitudes and implicit times)

An ANOVA was conducted between the 3 groups on a and b-wave amplitudes and revealed a significant effect of group ($F_{2,47} = 4.8, p < .005, \text{partial } \eta^2 = 0.17$). A post-hoc Tukey test showed a significant reduced a-wave amplitude in the VH group compared to the controls ($p < .05$) and in the AHNH group compared to the controls ($p < .005$). Kruskal-Wallis ANOVAs conducted for a- and b-wave implicit time did not reveal any significant differences.

3.1.2.5. Light-adapted 3.0 ERG parameters (a and b-wave amplitudes and implicit times)

An ANOVA was conducted between the 3 groups on a-wave amplitude, a-wave implicit time and b-wave amplitude and revealed no significant effect. Kruskal-Wallis ANOVAs conducted for a-wave implicit time and b-wave implicit time revealed a tendency for a-wave implicit time ($H(2, N=54)=4.8, p=.09$).

[insert table 4 here]

4. Discussion

4.1. Retinal dysfunctions in schizophrenia patients

The main result of our study indicates that schizophrenia patients experience a delay in the emission of action potentials by the RGC as shown by an increased in PERG N95 implicit time. Photoreceptor dysfunctions characterized by reduced rod a-wave amplitude (dark-adapted 3.0 ERG), cone a-wave amplitude (light-adapted 3.0 ERG) and bipolar cells dysfunctions characterized by reduced rod b-wave amplitude (dark-adapted 0.01 ERG and dark-adapted 3.0) are consistent with previous findings (Balogh et al., 2008; Hébert et al., 2015; Warner et al., 1999).

RGC dysfunctions have been previously found in schizophrenia patients in flash ERG recordings exploring the PhNR (Demmin et al., 2018). As a complement to these findings, our study is the first to bring RGC dysfunctions to light in schizophrenia, in a PERG protocol following the ISCEV standards for RGC measurements. The PERG protocol directly targets RGC functions because the photoreceptors are in opposing phases and are cancelled out upon recording (Porciatti, 2015). Moreover, animal models show that this measure is the most sensitive and acute as it produces an immediate effect of RGC dysfunction on PERG recordings (Chou et al., 2013; Yang et al., 2013). In this context, our findings provide strong evidence for a delay of approximately 7ms in the transmission of action potentials evoked by the RGC to the lateral geniculate nucleus and visual cortex. These findings thus raise the question of the attributable role of RGC dysfunctions in altered cerebral visual processing in schizophrenia involving visual area V1 activity. Indeed, visual evoked potentials (VEP) studies have shown reduced P1 amplitude at V1 in schizophrenia patients (Butler et al., 2007; González-Hernández et al., 2014; González-Hernández et al., 2015; Yeap et al., 2006). Arguments that reduced retinal impulses can affect visual cerebral processing using simultaneously recordings of PERG and pattern visual evoked potentials (PVEP) have been

explored in ophthalmologic disorders (Heravian et al., 2011; Holder, 1997) and neurological disorders (Calzetti et al., 1990; El-Shazly et al., 2017; Krasodomska et al., 2010) providing evidence of a direct link between RGC dysfunctions and V1 dysfunctions in the visual pathway. However, to our knowledge these links remain to be explored in schizophrenia.

Glutamate is the main neurotransmitter involved in the vertical transmission of retinal information (Wu and Maple, 1998). Glutamatergic dysfunction is also a proposition in pharmacological models of schizophrenia (Bossong et al., 2018; Kantrowitz and Javitt, 2012). The hypothesis of a link between reduced RGC responses and glutamatergic dysfunction has been proposed in cannabis consumers due to the tetrahydrocannabinol effect on retinal endocannabinoids and glutamate transmission (Schwitzer et al., 2017a). Thus, our results could also bring support to the hypothesis of a link between RGC responses and glutamatergic dysfunctions in the specific context of the glutamatergic model of schizophrenia. However, other neurotransmitters and notably dopamine are expressed in the retina and further research is needed to establish a more precise links between neurotransmission, schizophrenia and the retina.

One way to explore this question is to examine correlations between psychotic symptoms and retinal dysfunctions. We found a significant correlation between the PANSS general score and a reduced rod b-wave amplitude (dark-adapted 0.01 ERG), and between the PANSS negative score and increased rod a-wave implicit time (dark adapted 3.0 ERG) in schizophrenia patients. Balogh et al. (2008) observed a negative correlation between PANSS positive symptoms and reduced cone response in an acute psychotic episode and Demmin et al. (2018) between reduced cone responses and negative symptoms. Such differences are heavily dependent on the schizophrenia patient sample employed in studies. In our sample, all patients but one were outpatients for at least several weeks and were following cognitive and psychosocial rehabilitation programs. Follow-up studies comparing retinal responses between

the acute phase of psychotic symptoms, antipsychotic medication introduction and the outpatient phase of treatment could enable us to better understand the supposed links between psychotic symptoms and retinal responses, and hence the possible neurotransmitters involved.

4.2. Retinal dysfunctions in schizophrenia patients with VH

If retinal functions are disrupted in schizophrenia, it is of the utmost interest to ascertain whether this disruption is increased in a group of patients with VH. The second aim of our study was thus to explore retinal functions in schizophrenia patients regarding the lifetime presence of VH in their symptomatology. Forty-one percent of our schizophrenia sample experienced VH selectively during the acute phase of psychotic symptoms or as chronic experiences, and two of them had experienced recent VH episodes in the previous month. Ten of the 12 VH patients experienced AH as well and strikingly, the lifetime repercussion score of AH in the VH group was significantly higher compared to lifetime repercussion score of AH in the AH group, which can be related to more severe psychopathology and poorer prognosis in schizophrenia patients with VH (McCabe et al., 1972; Mueser et al., 1990).

To our knowledge no study has explored a possible link between retinal dysfunctions and VH in ophthalmologic, neurological or psychiatric disorders, despite indirect arguments regarding structural retinal abnormalities related to VH (Lee et al., 2014; Lee et al., 2016). We have found a significant increase of the b-wave implicit time (dark adapted 0.01 ERG) in the VH group compared to the HANH group and to the control group. Moreover, the b-wave implicit time was significantly correlated with the lifetime VH repercussion score in the VH group, indicating that rod dysfunctions was associated with the severity of the VH. This result could indicate an impairment in the functional properties of the rods selectively in patients presenting VH. To our knowledge, rod b-wave implicit time anomalies have never been found in previous studies in psychiatric or neurological disorders characterized by VH. Sensory-

impoverished environments, like dark places for example, favor the emergence of VH as sensorial inputs are degraded and interpretation of the visual scene relies more on top-down factors (Collerton et al., 2005; Diederich et al., 2005). Hence, rod dysfunctions could contribute to the degradation of bottom-up visual processing as an aggravating factor for developing VH in schizophrenia patients prone to this specific symptom.

Studying retinal dysfunctions as well as structural abnormalities of the retina in VH patients appears to be a methodological challenge and discrepancies in the results could emerge (Kopal et al., 2015). Our VH sample and more generally the characteristics of VH in schizophrenia are somewhat different from VH in neurological disorders. Indeed, in schizophrenia and particularly in our sample, VH is rarely the only modality of hallucination which complicates the possibility of constituting a pure VH group compared with Parkinson's or Lewy body diseases, where they are the main most reported modality. In addition, VH in schizophrenia are not as recurrent as in these neurological disorders and in our sample for 10 of our 12 VH patients, VH were experienced mostly during acute phases of symptoms and never subsequently reached clinical stability. This temporal discourse of VH symptoms in schizophrenia confirms the above observation of the necessity to study retinal dysfunctions in the acute phase of psychosis or when VH symptoms are experienced less severely but with the highest predictability for risk psychosis as in patients with an at-risk mental state (Klosterkötter et al., 2001).

In addition to the limitations inherent in our sample regarding hallucination symptomatology, the potential impact of tobacco use was not considered, despite its effect on synaptic transmission within the central nervous system. The effect of chronic nicotine administration on ERG has not yet been evaluated. Dark-adapted and light-adapted flash ERG responses have been modified after acute nicotine administration in the form of gum 30 minutes before testing (Varghese et al., 2011), but the effect of regular tobacco use on flash ERG

measurements still needs to be evaluated. Future studies should include a control group including tobacco smokers. In the schizophrenia patients group, 3 patients were regular cannabis consumers (2 in the AHNH group and 1 in the VH group). CAST scores were not significantly different between groups but cannabis consumption induces retinal dysfunctions (Schwitzer et al., 2017a; Schwitzer et al., 2018). Future studies should be conducted with a schizophrenia patients group with no consumers.

5. Conclusions

In summary, our study replicates previous results for photoreceptor and bipolar cell dysfunctions and lends strong support to RGC dysfunctions in schizophrenia. Our results also show new findings regarding specific rod dysfunctions in the VH group associated VH severity that needs replication. ERG studies are easy and inexpensive to conduct and could provide valid, reliable, and reproducible measurements of relevance for clinical settings and research that could reflect associated brain dysfunctions. Studies of the retina and particularly RGC functions in schizophrenia will contribute to better understanding basic visual functions in a context where visual information processing represents a susceptibility factor in the development of schizophrenia.

6. Bibliography

Adams, S.A., Nasrallah, H.A., 2018. Multiple retinal anomalies in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 195, 3-12.

Association, W.M., 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama* 310(20), 2191.

Bach, M., Brigell, M.G., Hawlina, M., Holder, G.E., Johnson, M.A., McCulloch, D.L., Meigen, T., Viswanathan, S., 2013. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Documenta Ophthalmologica* 126(1), 1-7.

Balogh, Z., Benedek, G., Kéri, S., 2008. Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32, 297-300.

Bernardin, F., Schwan, R., Lalanne, L., Ligier, F., Angioi-Duprez, K., Schwitzer, T., Laprevote, V., 2017. The role of the retina in visual hallucinations: a review of the literature and implications for psychosis. *Neuropsychologia* 99, 128-138.

Bossong, M.G., Antoniades, M., Azis, M., Samson, C., Quinn, B., Bonoldi, I., Modinos, G., Perez, J., Howes, O.D., Stone, J.M., 2018. Association of Hippocampal Glutamate Levels With Adverse Outcomes in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *JAMA psychiatry*.

Bubl, E., Dörr, M., Riedel, A., Ebert, D., Philipsen, A., Bach, M., van Elst, L.T., 2015. Elevated background noise in adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with inattention. *PloS one* 10(2), e0118271.

Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Bach, M., Van Elst, L.T., 2010. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biological Psychiatry* 68(2), 205-208.

Butler, P.D., Javitt, D.C., 2005. Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry* 18, 151.

Butler, P.D., Martinez, A., Foxe, J.J., Kim, D., Zemon, V., Silipo, G., Mahoney, J., Shpaner, M., Jalbrzikowski, M., Javitt, D.C., 2007. Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain* 130, 417-430.

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

Calzetti, S., Franchi, A., Taratufolo, G., Groppi, E., 1990. Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 53, 114-117.

Chou, T.-H., Park, K.K., Luo, X., Porciatti, V., 2013. Retrograde signaling in the optic nerve is necessary for electrical responsiveness of retinal ganglion cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 54(2), 1236-1243.

Collerton, D., Perry, E., McKeith, I., 2005. Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *The Behavioral and brain sciences* 28, 737-757; discussion 757-794.

de Chazeron, I., Pereira, B., Chereau-Boudet, I., Brousse, G., Misdrahi, D., Fénelon, G., Tronche, A.-M., Schwan, R., Lançon, C., Marques, A., Debilly, B., Durif, F., Llorca, P.M., 2015. Validation of a Psycho-Sensory hAllucinations Scale (PSAS) in schizophrenia and Parkinson's disease. *Schizophrenia research* 161, 269-276.

Demmin, D.L., Davis, Q., Roché, M., Silverstein, S.M., 2018. Electroretinographic anomalies in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology* 127(4), 417.

Diederich, N.J., Goetz, C.G., Stebbins, G.T., 2005. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: Focused review and a new integrative model. *Movement Disorders* 20, 130-140.

El-Shazly, A.A.E.-F., Farweez, Y.A., Hamdi, M.M., EL-Sherbiny, N.E., 2017. Pattern visual evoked potential, pattern electroretinogram, and retinal nerve fiber layer thickness in patients with migraine during and after aura. *Current eye research* 42(9), 1327-1332.

Famiglietti, E., Kolb, H., 1976. Structural basis for ON-and OFF-center responses in retinal ganglion cells. *Science* 194(4261), 193-195.

Gerbaldo, H., Thaker, G., Tittel, P.G., Layne-Gedge, J., Moran, M., Demisch, L., 1992. Abnormal electroretinography in schizophrenic patients with a history of sun gazing. *Neuropsychobiology* 25, 99-101.

González-Hernández, J.a., Pita-Alcorta, C., Padrón, a., Finalé, a., Galán, L., Martínez, E., Díaz-Comas, L., Samper-González, J.a., Lencer, R., Marot, M., 2014. Basic visual dysfunction allows classification of patients with schizophrenia with exceptional accuracy. *Schizophrenia research* 159, 226-233.

González-Hernández, J.A., Pita-Alcorta, C., Wolters, C.H., Padrón, A., Finalé, A., Galán-García, L., Marot, M., Lencer, R., 2015. Specificity and sensitivity of visual evoked potentials in the diagnosis of schizophrenia: Rethinking VEPs. *Schizophrenia Research*, 5-8.

Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Émond, C., Gagné, A.-M., Sasseville, A., Maziade, M., 2015. Light evoked potentials measured by electroretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia. *Schizophrenia research* 162, 294-295.

Heravian, J., Daneshvar, R., Dashti, F., Azimi, A., Moghaddam, H.O., Yekta, A., Esmaily, H., 2011. Simultaneous pattern visual evoked potential and pattern electroretinogram in strabismic and anisometric amblyopia. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 13(1), 21.

Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J clin psychiatry* 59(Suppl 20), 2233.

Holder, G.E., 1997. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye* 11(6), 924.

Holder, G.E., Celesia, G.G., Miyake, Y., Tobimatsu, S., Weleber, R.G., 2010. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clinical Neurophysiology* 121(9), 1393-1409.

Kandil, F.I., Pedersen, A., Wehnes, J., Ohrmann, P., 2013. High-level, but not low-level, motion perception is impaired in patients with schizophrenia. *Neuropsychology* 27, 60-68.

Kantrowitz, J., Javitt, D.C., 2012. Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice. *Current opinion in psychiatry* 25(2), 96.

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 13(2), 261-276.

Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E.M., Schultze-Lutter, F., 2001. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of general psychiatry* 58(2), 158-164.

Kopal, A., Mejzlíková, E., Preiningerová, J.L., Brebera, D., Ulmanová, O., Ehler, E., Roth, J., 2015. Changes of Retina Are Not Involved in the Genesis of Visual Hallucinations in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease* 2015, 1-6.

Krasodomska, K., Lubiński, W., Potemkowski, A., Honczarenko, K., 2010. Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Documenta Ophthalmologica* 121, 111-121.

Lavoie, J., Illiano, P., Sotnikova, T.D., Gainetdinov, R.R., Beaulieu, J.-M., Hébert, M., 2014. The Electroretinogram as a Biomarker of Central Dopamine and Serotonin: Potential Relevance to Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry* 75, 479-486.

Lee, J.-Y., Kim, J.M., Ahn, J., Kim, H.-J., Jeon, B.S., Kim, T.W., 2014. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease: Retina and Visual Hallucination in PD. *Movement Disorders* 29, 61-67.

Lee, J.-Y., Yoon, E.J., Lee, W.W., Kim, Y.K., Lee, J.-Y., Jeon, B., 2016. Lateral geniculate atrophy in Parkinson's with visual hallucination: A trans-synaptic degeneration? *Movement Disorders* 31, 547-554.

McCabe, M.S., Fowler, R.C., Cadoret, R.J., Winokur, G., 1972. Symptom differences in schizophrenia with good and poor prognosis. *The American journal of psychiatry* 128, 1239-1243.

McCulloch, D.L., Marmor, M.F., Brigell, M.G., Hamilton, R., Holder, G.E., Tzekov, R., Bach, M., 2015. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Documenta ophthalmologica* 130(1), 1-12.

Montgomery, S.A., Åsberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry* 134(4), 382-389.

Mueser, K.T., Bellack, A.S., Brady, E.U., 1990. Hallucinations in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica* 82, 26-29.

Schwitzer, T., Lavoie, J., Giersch, A., Schwan, R., Laprevote, V., 2015. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: A review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research* 70, 113-120.

Schwitzer, T., Schwan, R., Albuissou, E., Giersch, A., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., 2017a. Association between regular cannabis use and ganglion cell dysfunction. *Jama ophthalmology* 135(1), 54-60.

Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Lalanne, L., Albuissou, E., Laprevote, V., 2018. Delayed bipolar and ganglion cells neuroretinal processing in regular cannabis users: The retina as a relevant site to investigate brain synaptic transmission dysfunctions. *Journal of psychiatric research* 103, 75-82.

Schwitzer, T., Schwan, R., Bubl, E., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., 2017b. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 76, 155-162.

Silverstein, S.M., 2016. Visual perception disturbances in schizophrenia: a unified model, *The Neuropsychopathology of Schizophrenia*. Springer, pp. 77-132.

Silverstein, S.M., Keane, B.P., 2011. Vision science and schizophrenia research: Toward a review of the disorder editors' introduction to special section. *Schizophrenia Bulletin* 37, 681-689.

Silverstein, S.M., Rosen, R., 2015. Schizophrenia and the eye. *Schizophrenia Research: Cognition* 2, 46-55.

Skottun, B.C., Skoyles, J.R., 2007. Contrast sensitivity and magnocellular functioning in schizophrenia. *Vision research* 47, 2923-2933.

Tebartz van Elst, L., Bach, M., Blessing, J., Riedel, A., Bubl, E., 2015. Normal visual acuity and electrophysiological contrast gain in adults with high-functioning autism spectrum disorder. *Frontiers in human neuroscience* 9, 460.

Van Ommen, M., Van Beilen, M., Cornelissen, F., Smid, H., Knegtering, H., Aleman, A., Van Laar, T., 2016. The prevalence of visual hallucinations in non-affective psychosis, and the role of perception and attention. *Psychological medicine* 46(8), 1735-1747.

Varghese, S.B., Reid, J.C., Hartmann, E.E., Keyser, K.T., 2011. The effects of nicotine on the human electroretinogram. *Investigative ophthalmology & visual science* 52(13), 9445-9451.

Viertiö, S., Laitinen, A., Perälä, J., Saarni, S.I., Koskinen, S., Lönnqvist, J., Suvisaari, J., 2007. Visual impairment in persons with psychotic disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 42, 902-908.

Warner, R., Laugharne, J., Peet, M., Brown, L., Rogers, N., 1999. Retinal function as a marker for cell membrane omega-3 fatty acid depletion in schizophrenia: a pilot study. *Biological Psychiatry* 45, 1138-1142.

Wu, S.M., Maple, B.R., 1998. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vision research* 38, 1371-1384.

Yang, X., Chou, T.-H., Ruggeri, M., Porciatti, V., 2013. A new mouse model of inducible, chronic retinal ganglion cell dysfunction not associated with cell death. *Investigative ophthalmology & visual science* 54(3), 1898-1904.

Yeap, S., Kelly, S.P., Sehatpour, P., Magno, E., Javitt, D.C., Garavan, H., Thakore, J.H., Foxe, J.J., 2006. Early visual sensory deficits as endophenotypes for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives. *Archives of general psychiatry* 63, 1180-1188.

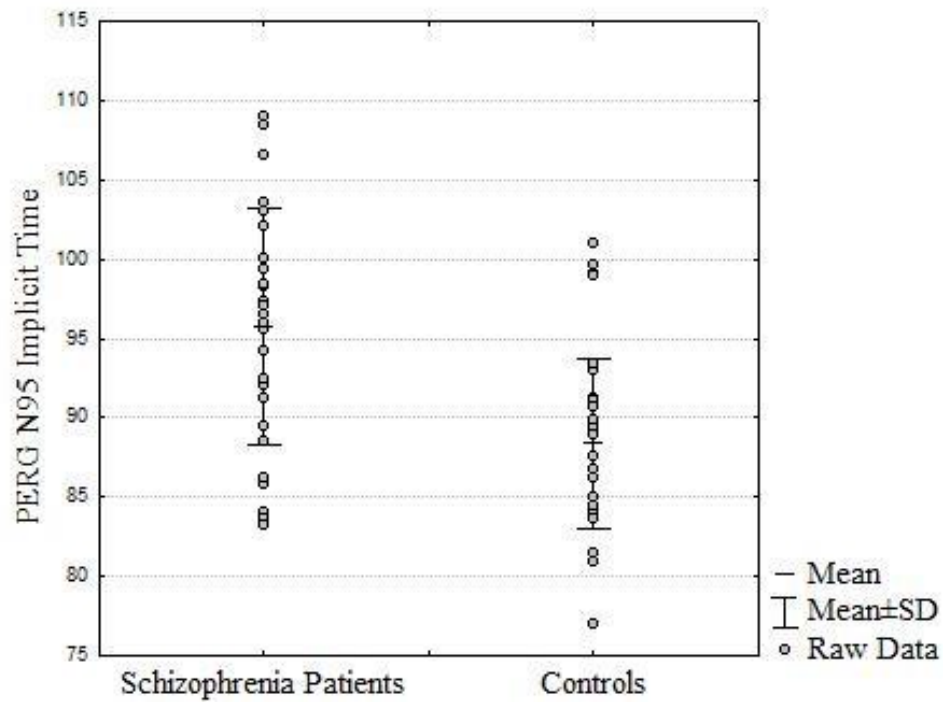


Figure 1: Dot Plot of Pattern ERG N95 Implicit Time for schizophrenia patients and controls. N95 implicit time is significantly higher in schizophrenia patients ($t(55)=4.2$; $p<.001$, $d = 0.66$)

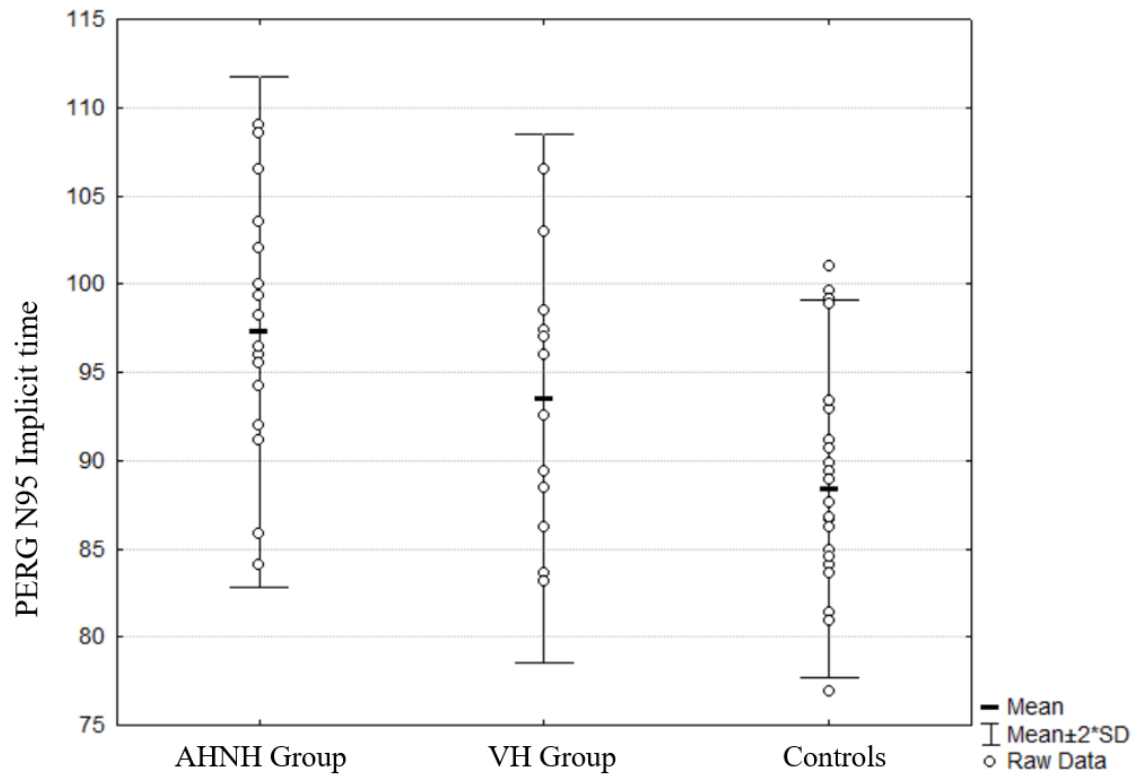


Figure 2: Dot Plot of Pattern ERG N95 Implicit Time in the VH group, the AHNH group and the control group. A tendency for increased N95 implicit time is found in the VH group compared to the control group ($p=.06$) and a significant increase of the N95 implicit time is found in the AHNH group compared to the control group ($p<.001$)

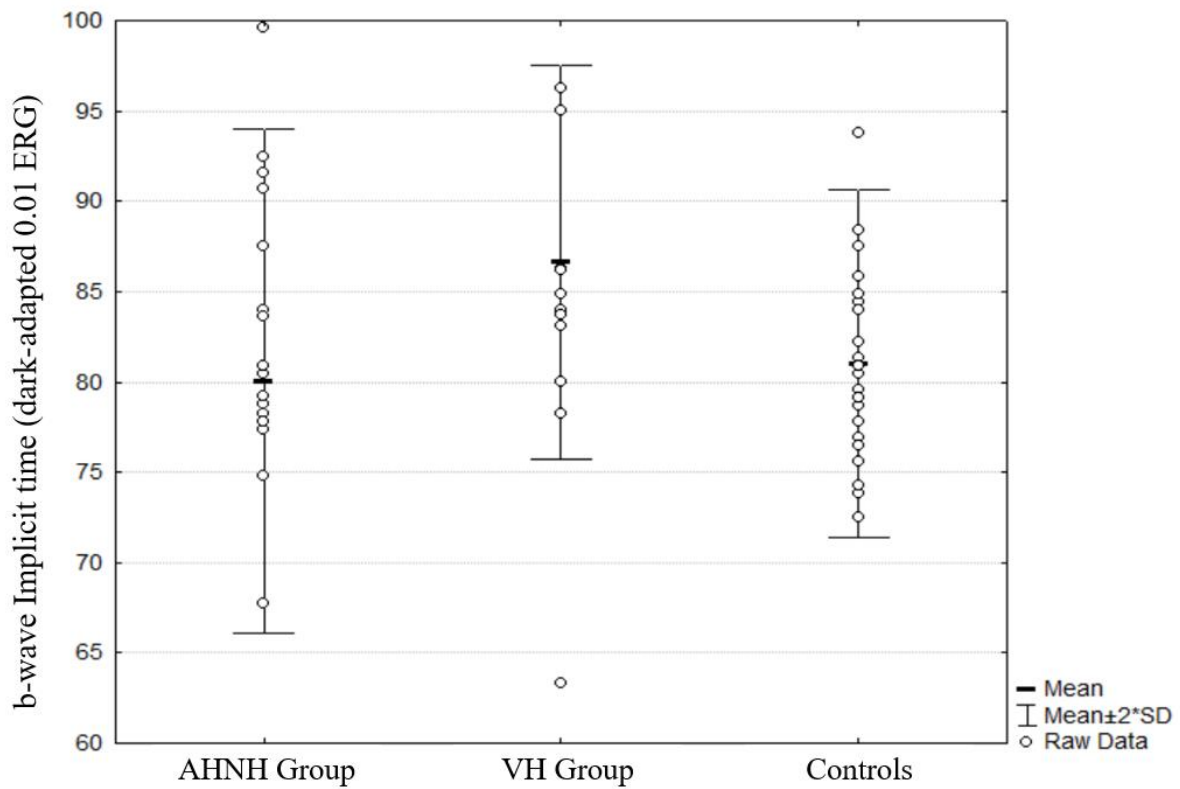


Figure 3: Dot Plot of flash ERG b-wave implicit time (dark-adapted 0.01 ERG) for the VH group, the HANH group and the control group. A significant increase of the b-wave implicit time is found in the VH group compared to the control group ($p < .05$) and compared to the HANH group ($p < .05$)

	Schizophrenia patients N=29	Controls N=29
Sex: men/women	79/21	83/17
Age (years)	24 [25:31]	24 [23:27]
Education (years)	12 [12:13]	15 [14:16]
Alcohol Use Disorder Identification Test score (AUDIT)	1 [1:3]	3 [2:4]
Fagerström test score	0 [1:3]	NA
Cannabis Use Screening Test score (CAST) (N=3)	0 [0:1]	0
Positive and Negative Symptoms Scale score (PANSS):		
PANSS - Global	64 [57:68]	NA
PANSS - Positive	13 [12:16]	NA
PANSS - Negative	16 [15:19]	NA
PANSS - General	31 [28:34]	NA
Chlorpromazine equivalent	Schizophrenia patients: 416 [369:566]	NA
	VH group: AHNH group: 433 [291:584] 400 [344:632]	
Diazepam equivalent (N=3)	Schizophrenia patients: 0 [-2:7]	NA
	VH group: AHNH group: 0 [-1:4] 0 [-3:11]	

Table 1: Demographic, clinical and substance use characteristics of the participants. Data are presented as median [95% CI]. NA: non-applicable

	VH group N=12	AH/NH group N=17
Sex: men/women	11/1	12/5
Age (years)	30 [24:37]	23 [23:30]
Education (years)	12.0 [11:13]	12 [12:13]
Alcohol Use Disorder Identification Test score (AUDIT), mean (sd)	0.8 (1.3)	2.6 (3.1)
Cannabis Use Screening Test score (CAST), mean (sd)	0.4 (1.4)	0.5 (1.4)
Chlorpromazine equivalent, mean (sd)	437.8 (230.8)	489 (280)
Diazepam equivalent	0.0 [-0.7:3.8]	0.0 [-3.8:11.7]
Disease duration (months)	87.0 [48.7:188.8]	27.0 [21.2:102.9]
PsychoSensory hAllucination Scale (PSAS):		
LIFETIME		
Nb. of subjects with VH	12	0
Nb. of subjects with AH	10	17
Lifetime repercussion score of VH	13.0 [10.2:17.5]	0
Lifetime repercussion score of AH	19.5 [9.2:20.7]	0.0 [2.9:11.4]
CURRENT		
Nb. of subjects with VH	2	0
Nb. of subjects with AH	3	1
Current repercussion score of VH	0.0 [-0.8:4.3]	0
Current repercussion score of AH	0.0 [-0.6:6.8]	0.0 [-0.9:2.6]

Table 2. Demographic, clinical, substance use characteristics and characteristics of the hallucinations and PSAS scores among the VH group and the HANH group. Data are presented as median [95% CI] and mean (standard deviation) when indicated.

VH group: Schizophrenia patients with Visual Hallucinations

AH/NH group: Schizophrenia patients with Auditory Hallucinations or No Hallucinations

	Controls	Schizophrenia patients	p, cohen's d
PERG:	N=28	N=29	
- P50 implicit time	49.3 (3.4)	51.5 (4.0)	$p<.05, d = 0.55$
- N95 implicit time	88.4 (5.4)	95.7 (7.5)	$p<.001, d = 0.66$
Dark-adapted 0.01	N=29	N=24	
ERG:			
- b-wave amplitude	138.0 (24.0)	117.5 (38.7)	$p<.05, d = 0.63$
Dark-adapted 3.0	N=25	N=25	
ERG:			
- a-wave amplitude	-103.3 (13.6)	-82.0 (18.1)	$p<.001, d = 1.33$
- b-wave amplitude	170.5 (28.4)	144.2 (38.9)	$p<.005, d = 0.78$
Light-adapted 3.0	N=28	N=27	
ERG:			
- a-wave implicit time	18.5 (0.7)	17.7 (1.7)	$p<.05, d = 1.19$
- a-wave amplitude	-10.6 (2.1)	-8.6 (3.0)	$p<.001, d = 0.29$

Table 3. Summary of the comparisons between schizophrenia patients and controls. Data are presented as mean (standard deviation).

	Controls	VH group	AHNH group	p, partial η^2
PERG:	N=28	N=12	N=17	$p < .001$, partial $\eta^2 = 0.34$
- P50 implicit time	49.4 (3.4)	52.2 (4.2)	51.0 (4.0)	$p = .08$ (VH/C)
- N95 implicit time	88.4 (5.4)	93.5 (7.5)	97.3 (7.2)	$p = .06$ (VH/C); $p < .001$ (AHNH/C)
Dark-adapted 0.01 ERG:	N=29	N=9	N=15	$p < .005$, partial $\eta^2 = 0.20$
- b-wave implicit time	81.0 (4.9)	85.4 (10.2)	81.9 (8.5)	$p < .05$ (VH/C and HANH/C)
- b-wave amplitude	137.3 (24.1)	135.5 (40.0)	124.6 (60.0)	$p < .05$ (HANH/C)
Dark-adapted 3.0 ERG:	N=25	N=10	N=15	$p < .005$, partial $\eta^2 = 0.20$
- a-wave amplitude	-104.4 (14.1)	-85.6 (23.1)	-82.5 (17.2)	$p < .05$ (HV/C); $p < .005$ (AHNH/C)
Light-adapted 3.0 ERG:	N=28	N=11	N=15	
- a-wave implicit time (median [95% CI])	18.6 [18.3-18.9]	18.6 [16.9:19.3]	17.7 [16.4:18.3]	$p = .09^*$

Table 4. Summary of the comparisons between controls, VH group and AHNH group. Data are presented as mean (standard deviation) and median [95% CI] when indicated.

* Kruskal-Wallis ANOVA

Résumé :

Les hallucinations visuelles (HV) sont un symptôme psychotique commun retrouvé de manière transdiagnostique dans les troubles de la vision, les troubles neurologiques et les troubles psychiatriques. Les différents modèles cognitifs des HV s'accordent sur la présence d'une perturbation du traitement de l'information visuelle bottom-up et des processus tardifs top-down pour expliquer la survenue des HV. Dans une première partie de notre travail, nous avons étudié les caractéristiques communes entre les pathologies caractérisées par la présence d'HV et avons constaté que toutes présentent des anomalies structurales ou fonctionnelles de la rétine mais que peu d'études ont exploré le lien entre anomalies fonctionnelles de la rétine et HV. Nous avons ensuite étudié le fonctionnement de la rétine chez des patients souffrant de schizophrénie présentant ou non des HV. Nos résultats ont montré la présence d'anomalies fonctionnelles touchant le système des photorécepteurs et les cellules ganglionnaires de la rétine chez les patients souffrant de schizophrénie et des anomalies fonctionnelles du système des bâtonnets spécifiquement chez les patients présentant des HV.

Les anomalies du traitement sensoriel sont une condition nécessaire mais insuffisante pour expliquer la survenue des HV. Ainsi nous avons exploré l'influence du traitement des émotions dans les HV, par une tâche d'amorçage émotionnel sur le traitement de stimuli ambigus chez des sujets sains prédisposés aux hallucinations et des patients souffrant de schizophrénie. Les premiers résultats intermédiaires présentés montrent en partie que la manipulation d'une amorce émotionnelle pourrait influencer la perception de stimuli ambigus chez les sujets sains prédisposés aux hallucinations. Ces arguments sont à confirmer par un nouveau protocole de recherche à adapter. Nos résultats nous permettent de discuter l'adaptation d'un modèle des HV dans la schizophrénie.

Mots-clés : schizophrénie, hallucinations visuelles, rétine, pattern électrorétinogramme, électrorétinogramme, émotions, amorçage

Abstract:

Visual hallucinations (VH) are a common psychotic symptom present in eye disease, neurological disorders and psychiatric disorders. Cognitive models of VH postulate the disruption of both bottom-up visual information processing and late top-down processes to explain the emergence of VH.

In the first part of our work, we have reviewed the common characteristics between pathologies characterized by VH. We have found that structural or functional abnormalities of the retina were systematically present, but few studies have explored the link between these abnormalities and VH. Hence, we have explored the retinal functions in schizophrenia patients with or without VH. We have found photoreceptors and retinal ganglion cells abnormalities in patients with schizophrenia and abnormalities of the rod system specifically in patients with VH.

Abnormalities of sensory processing are a necessary but insufficient condition to explain the occurrence of VH. Thus, we have explored the influence of emotion processing in healthy hallucinations prone subjects and schizophrenia patients in an emotional priming task requiring the treatment of ambiguous stimuli. We expose intermediate results which show that the manipulation of an emotional primer can influence the perception of ambiguous stimuli in healthy hallucinations prone subjects. These results need replications in a new research protocol. Our results allow us to discuss the adaptation of a model of VH in schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, visual hallucinations, retina, pattern electroretinogram, electroretinogram, emotions, priming
