



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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**

**Ecole Doctorale BioSE
(Biologie, Santé, Environnement)
Laboratoire INSERM U1254 IADI
(Imagerie Adaptative Diagnostique et
Interventionnelle)**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEURE DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : Sciences de la Vie et de la Santé

par **Katelyne TURSINI**

Étude des liens entre anomalies électrophysiologiques et neurocognition chez les sujets souffrant de troubles bipolaires

Soutenue le 05 avril 2024

Membres du jury :

Directeurs de thèse :

M. Thomas SCHWITZER

**Professeur, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes
et d'Addictologie du Grand Nancy, CPN, Laxou**

Mme Valérie LOUIS-DORR

**Professeure, CRAN UMR CNRS 7039, Université de Lorraine,
Nancy**

Rapporteurs :

M. Raoul BELZEAUX

**Professeur, Service Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte, Hôpital
La Colombière, Montpellier**

M. Pierre-Alexis GEOFFROY

**Professeur, Centre ChronoS, Secteur de psychiatrie adulte
75G22, GHU Paris Psychiatrie Neurosciences, Paris**

Présidente du jury, examinateur :

Mme Stéphanie CAHAREL

**Professeure, Laboratoire Lorrain de Psychologie et Neurosciences
EA 7489, Université de Lorraine, Nancy**

Examinateur :

Mme Stéphanie THEBAULT

**Docteure, Instituto de Neurobiología y Universidad Nacional
Autónoma de México, Mexico**

Membre invité :

Mme Karine ANGIOI-DUPREZ

Professeure, Département d'Ophtalmologie, CHRU de Nancy



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

cole Doctorale BioSE
(Biologie, Santé, Environnement)
Laboratoire INSERM U1254 IADI
(Imagerie Adaptative Diagnostique
et Interventionnelle)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE
Mention : Neurosciences / Sciences de la Vie et de la Santé
par Katelyne TURSINI

Étude des liens entre anomalies électrophysiologiques et neurocognition chez les sujets souffrant de troubles bipolaires

Soutenue le 05 avril 2024

Membres du jury :

Directeurs de thèse :

M. Thomas SCHWITZER

Professeur, Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes
et d'Addictologie du Grand Nancy, CPN, Laxou

Mme Valérie LOUIS-DORR

Professeure, CRAN UMR CNRS 7039, Université de Lorraine,
Nancy

Rapporteurs :

M. Raoul BELZEAUX

Professeur, Service Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte, Hôpital
La Colombière, Montpellier

M. Pierre-Alexis GEOFFROY

Professeur, Professeur, Centre ChronoS, Secteur de psychiatrie
adulte 75G22, GHU Paris Psychiatrie Neurosciences, Paris

Examineurs :

Mme Stéphanie THEBAULT

Docteure, Instituto de Neurobiología y Universidad Nacional
Autónoma de México, Mexico

Mme Stéphanie CAHAREL

Professeure, Laboratoire Lorrain de Psychologie et Neurosciences
EA 7489, Université de Lorraine, Nancy

Membre invité :

Mme Karine ANGIOI-DUPREZ

Professeure, Département d'Ophtalmologie, CHRU de Nancy

Remerciements

A mon jury,

Je vous témoigne ma reconnaissance et mon respect les plus sincères pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

A mes encadrants,

Monsieur le Professeur Thomas Schwitzer, pour m'avoir permis de nourrir ma curiosité en étendant mes connaissances au domaine des Neurosciences. Malgré plusieurs épisodes de doutes et de perte d'assurance, tu as su me guider dans les étapes de ce travail universitaire avec simplicité et bienveillance. Je te remercie pour ton accompagnement durant ces années.

Madame la Professeure Valérie Louis-Dorr, je vous remercie sincèrement pour le soutien que vous m'avez apporté durant toute l'élaboration de ce travail, ainsi que pour votre regard, suscitant d'autres perspectives à ces recherches.

Je remercie également Monsieur le Professeur Jacques Felblinger, directeur du laboratoire IADI pour votre accompagnement lors de ce doctorat.

Au Professeur Ludovic Samalin, pour son rôle de rapporteur à mes CST, qui a veillé au bon déroulement de mon encadrement de thèse.

A Monsieur le Professeur Vincent Laprévotte, second rapporteur à mon CST. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre accompagnement depuis mon passage au CLIP.

Enfin, je remercie Madame la Professeure Karine Angioi, pour avoir permis cette collaboration avec le service d'ophtalmologie du CHRU de Nancy.

Aux autres acteurs ayant été une ressource dans l'élaboration de cette thèse,

A Madame la Professeure Eliane Albuisson, pour sa contribution à la méthodologie de BIMAR. Bien que la passion pour les statistiques ne représente pas un point commun, nous en avons tout de même un de taille : Eliane est également mon (deuxième) prénom.

Au Docteur Grégory Gross, mon acolyte de BIMAR. Merci pour ta rigueur et ton sérieux dans les inclusions, ta sympathie et ton aide lorsque j'en avais besoin. Merci aussi pour ces souvenirs vécus hors des murs du CPN et lors de congrès auxquels nous avons pu aller ensemble.

A Madame Frédérique Chabourel, pour ta réactivité, ta bienveillance et ta sympathie, même lors de grèves et aléas de congrès, à une heure tardive.

Merci également à Tatiana, Naoual et Maha, les trois ARC de l'UNIC pour votre gentillesse et votre disponibilité pour tout ce que j'ai pu vous demander pour l'étude.

A Xiaoxi, qui nous a beaucoup aidés sur BIMAR. Ce travail de collaboration était très enrichissant et je te remercie pour tout ton travail !

A Ilona, qui s'est portée volontaire pour m'aider avec les données PEVC.

A Florent, que j'épouse depuis 2018. Merci de m'avoir donné cette chance au CLIP qui a ensuite tout entraîné, dont cette thèse. D'ailleurs, si je l'ai acceptée c'est aussi grâce à toi, car quatre ans plus tard, je suis toujours CAARMSément admirative du neuropsychiatre et de la personne que tu es. Merci pour ton aide lors de ces après-midi stats & gossip. Tu ne te débarrasseras pas de moi comme ça et j'espère qu'on va se le boire bientôt, ce Châteauneuf Sainte Bernardine.

Et surtout, un énorme merci aux participants de BIMAR, sans qui tout ceci aurait été impossible. Aux sujets témoins, du CPN, de mon entourage et de la GEG. A chaque patient rencontré, ayant posé du sens et fait grandir ma motivation quant à ce projet.

A mon Retinauteur préféré, mon bro, Irving. Si j'ai démarré cette thèse avec un co-thésard, je l'achève avec un ami. Tu as su m'écouter (râler) et me remonter le moral même quand c'était cognitivement difficile. Sans toi, j'aurais probablement tout envoyé balader (ou été sous fluoxetine). Tu as rendu cette épopée doctorale plus légère, et surtout, SURTOUT, qu'est-ce que tu m'as fait rire. Je ne peux évidemment pas écrire ici tout ce qu'on a pu se raconter parce qu'on serait virés (ah, mince, on l'est déjà). J'envie déjà tes futurs collègues, car je n'aurais pas pu imaginer de meilleur binôme. Sortons les mouchoirs : tu vas trop me manquer.

A mes collègues du CETB, vous avez chacune apporté à BIMAR et m'avez tant soutenue. Ces années à vos côtés sont synonymes de rires, un peu de pleurs aussi, mais surtout de cohésion. Merci pour toute cette nourriture rapportée et cette addiction au sucre que vous avez initiée. J'ai beaucoup aimé squatter chacun de vos bureaux durant votre absence quand j'étais SBF (NDLR : Sans Bureau Fixe) et ce, en toute impunité. Ce n'est qu'un au revoir, puisqu'en chacune de vous j'ai découvert une amie.

A Eléa, j'ai gardé ton mug cigogne d'Alsace pendant tout ce temps, et j'espère que tu considères ceci comme un signe de distinction à ton égard (car c'est le cas).

A Tiphaine, avec qui je rentre souvent en résonance dans le choix de cirés jaunes bretons, mais aussi en matière de sensibilité émotionnelle.

A Aline, à qui j'ai confié des tas de choses inavouables. Merci pour ton oreille bienveillante et attentive.

A Emilie, merci infiniment pour ta gentillesse et ton aide dans BIMAR. Tu connais toi aussi beaucoup de ma vie, et ça va vraiment me faire bizarre de ne plus voir ta tête dépasser de la vitre du secrétariat...

A Delphine, ce fut un plaisir de te rencontrer toi et ton peps légendaire, j'ai hâte qu'on mange du gras ensemble.

A mes collègues thésards de Bios, j'ai été heureuse de vous côtoyer durant ces dernières années. Je vous souhaite du maxi courage pour finir vos thèses. Bientôt, ce sera votre tour !

A Julie Oziat, un grand merci pour ton accompagnement sur la fin de cette thèse chez Bios, d'autant plus après les procédures judiciaires. Ton implication et ta disponibilité m'ont permis de me sentir guidée dans ces démarches.

A celles et ceux de (l'ex) Inno de Bios, avec qui j'ai pu partager des moments agréables et anecdotiques. Merci à Gwendo, à Nicolas J, ou Paul R qui a tant bien que mal tenté de m'inculquer les bases de Python, en vain. A Charles, avec qui j'ai des discussions passionnantes sur le comportement des corvidés des Buttes-Chaumont.

A Umar, mon premier encadrant chez Bios. Ce fut un plaisir de travailler avec toi et je ne garde que des souvenirs agréables, sauf peut-être cette fois à la soirée plage à IPEPS, où tu portais des tongs. Je crois que techniquement, on ne peut pas se préparer à une telle réalité quand on s'imagine son encadrant.

A Hélène, qui lui a succédé en assumant parfaitement ce rôle. Ces moments au CFP avec toi m'ont permis d'apprendre qu'on partage plusieurs points communs, dont le fait d'aimer randonner avec un âne, comme environ 0.001% de la population. Et puis c'est cool car maintenant, je peux me la péter en disant que je connais quelqu'un qui a publié dans Nature.

A mes parents, qui se sont demandé ce que je faisais de ma vie durant ces 12 années d'études tout en ayant la décence de ne pas manifester leur désespoir. Vous m'avez permis une poursuite universitaire dépourvue d'inquiétude financière, en vous privant. Promis, maintenant je vais trouver un vrai travail. Au reste de ma famille, pour leur bienveillance et leur volontariat lorsqu'il s'agissait de recevoir des électrodes. Bien que vous ayez signé le formulaire de consentement, je le sais, vous avez pris sur vous pour participer à l'étude. Merci pour tout.

A P, qui a su me porter depuis mes débuts à la fac. Je ne pourrai jamais suffisamment te remercier pour toute cette énergie déployée afin de gommer ces angoisses et ce manque de confiance qui m'empêchaient de me lancer. J'ai à la fois grandi et appris avec toi, et je n'aurais pas pu prétendre à meilleur guide durant toutes ces années.

A mes BFF, les Gueux : Kiki, Toto, Mathieu B et Mathieu H, Paupiette, Marjo, Laura, Dom, Elyse, Val. Vous avez suivi toutes mes tribulations universitaires (depuis 2012 quand même). J'estime cette chance d'avoir des amis comme vous. Qu'importe la situation, je n'ai même pas besoin de parler, car vous savez déjà. Merci pour ces moments qui m'ont permis de m'extirper de ce tourbillon que représente le travail de thèse. Vous êtes ma seconde famille (celle que l'on choisit) et à partir de là je crois qu'on a tout dit : je vous aime d'amour.

A mes autres copains, qui m'ont aidé au cours de ce doctorat et de ce qui peut graviter autour. Je pense à Rox, Charlotte, Pauline S, Simon, Chloé, Caro, Luc. Que ce soit dans l'écoute, le soutien émotionnel, l'assistanat Photoshop ou l'expertise ophtalmo : ça a servi, alors merci pour ça.

Et enfin à Jo, ma « moitié », sans doute la plus sportive, qui s'exprime hors de mon corps propre. Merci pour ton soutien et le réconfort de tes bras qui m'ont permis de garder le cap jusqu'à la soutenance. Toi aussi, tu as vécu thèse durant ces trois ans, sans perdre ton émerveillement à l'égard de mes travaux scientifiques. *Tremendously*.

Table des matières

Liste des sigles et abréviations	1
Liste des actes de congrès et des publications.....	5
Préambule.....	9
PREMIERE PARTIE CONTEXTE CLINIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES.....	11
1. Histoire des troubles bipolaires	13
2. Historique des classifications internationales.....	15
3. Critères diagnostiques du DSM-V	16
3.1 Critères de l'épisode maniaque	17
3.2 Critères de l'épisode hypomaniaque	19
3.3 Critères de l'épisode dépressif caractérisé	20
3.4 Critères diagnostiques du trouble bipolaire de type I et de type II.....	21
3.4.1 Trouble bipolaire de type I.....	22
3.4.2 Trouble bipolaire de type II.....	23
4. Troubles bipolaires et risque suicidaire.....	24
5. Epidémiologie	25
6. Age de début et critères socio-démographiques impliqués	26
7. Hypothèses pathophysiologiques des troubles bipolaires	27
7.1 Facteurs biologiques.....	27
7.1.1 Facteurs génétiques et gènes candidats	27
7.1.2 Facteurs anatomiques	28
7.1.3 Facteurs neurodégénératifs.....	29
7.1.4 Facteurs immuno-inflammatoires.....	31
7.1.5 Facteurs chronobiologiques.....	32
7.1.6 Neurotransmetteurs	33
7.1.6.1 Hypothèse monoaminergique.....	34
7.1.6.2 Hypothèse glutamatergique.....	35
7.1.6.3 Autres théories.....	35
7.2 Facteurs environnementaux.....	36
7.2.1 Facteurs pré- et périnataux	36
7.2.2 Facteurs postnataux - enfance	37
7.2.3 Événements de vie.....	38

8.	Comorbidités associées	38
8.1	Non-psychiatriques.....	38
8.1.1	Syndrome métabolique, obésité, pathologies cardio-vasculaires et dysthyroïdie	38
8.1.2	Affections neurologiques	39
8.2	Psychiatriques	42
8.2.1	Troubles anxieux	42
8.2.2	Trouble de stress post-traumatique.....	43
8.2.3	Addictions	44
8.2.4	Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité	45
8.2.5	Troubles des conduites alimentaires.....	46
8.2.6	Trouble de la personnalité borderline.....	47
9.	Evolution	48
9.1	Phase prodromale	48
9.2	Modélisation de l'émergence des troubles bipolaires	52
9.3	Modèle du staging	54
9.4	Concept de « rétablissement personnel »	56
9.5	Risque de rechute	57
10.	Prise en charge des troubles bipolaires.....	59
10.1	Traitements pharmacologiques	59
10.1.1	Traitement de l'épisode maniaque	59
10.1.2	Traitement de l'épisode dépressif caractérisé.....	61
10.1.3	Traitement de consolidation et au long cours.....	61
10.2	Techniques de neuromodulation	62
10.2.1	Electroconvulsivothérapie	62
10.2.2	Stimulation magnétique transcrânienne	63
10.2.3	Autres techniques de stimulation	63
10.3	Interventions psychoéducatives et psychologiques	64
10.3.1	Psychoéducation.....	65
10.3.2	Psychothérapies.....	67
10.3.2.1	Thérapies comportementales et cognitives.....	67
10.3.2.2	Thérapies familiales	68
10.3.2.3	Thérapie interpersonnelle et aménagements des rythmes sociaux	69
11.	Les Centres Experts pour les troubles bipolaires	70

DEUXIEME PARTIE : CONTEXTE NEUROPSYCHOLOGIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES..... 75

1.	Troubles cognitifs dans les troubles bipolaires	77
2.	Fonctionnement neuropsychologique selon les fonctions cognitives.....	78
2.1	Vitesse de traitement	78
2.2	Efficience intellectuelle.....	78
2.3	Mémoire épisodique verbale et visuelle.....	79
2.4	Mémoire à court terme et mémoire de travail	80
2.5	Fonctions attentionnelles.....	81
2.6	Fonctions exécutives	81
2.7	Cognition sociale.....	82
2.7.1	Théorie de l'esprit	83
2.7.2	Reconnaissance des émotions	84
2.7.3	Métacognition.....	84
2.8	Capacités visuo-spatiales.....	85
2.9	Synthèse	86
3.	Répercussions fonctionnelles des troubles cognitifs	87
4.	Facteurs influençant la cognition	88
4.1	Facteurs cliniques.....	88
4.2	Facteurs pharmacologiques	89
4.3	Réserve cognitive	90
5.	Hypothèses sur la genèse des troubles cognitifs	91
5.1	Hypothèse neurodéveloppementale.....	91
5.2	Hypothèse neurodégénérative	93
6.	Hétérogénéité des profils cognitifs.....	94

TROISIEME PARTIE : RETINE, CORTEX VISUEL ET ELECTROPHYSIOLOGIE 97

1.	Caractéristiques de la lumière	99
2.	Anatomie de l'œil humain.....	99
3.	Organisation anatomique et fonctionnelle de la rétine	100
3.1	Physiologie rétinienne	100
3.2	Rétine	102
3.2.1	Architecture rétinienne.....	102
3.2.2	Les photorécepteurs.....	103
3.2.3	Phototransduction.....	108

3.2.4	Cellules bipolaires	110
3.2.5	Interneurones	111
3.2.5.1	Cellules horizontales	111
3.2.5.2	Cellules amacrines.....	112
3.2.6	Cellules ganglionnaires rétiniennes.....	113
3.2.7	Cellules gliales rétiniennes.....	114
3.3	Neurotransmetteurs rétiniens.....	116
4.	Voies rétino-corticales.....	119
5.	Voies visuelles	122
6.	Organisation anatomique et fonctionnelle du cortex visuel	123
6.1	Anatomie du cortex visuel.....	123
6.2	Organisation fonctionnelle du cortex visuel.....	124
6.3	Traitement visuel.....	127
7.	Examens de la voie visuelle	129
7.1	La tomographie par cohérence optique	129
7.2	L'électrorétinogramme.....	130
7.2.1	Pattern électrorétinogramme	131
7.2.2	Electrorétinogramme flash	133
7.3	Les potentiels évoqués visuels corticaux.....	136
7.3.1	PEVC Flash.....	137
7.3.2	PEVC damier.....	138
7.4	Origine des ondes des PEVC	139
8.	Dispositifs de mesure pour les ERG/PEVC	140
8.1	MonPackONE ® – Métrovision.....	140
8.2	Retinaute ® – Bioserenity	141
9.	Anomalies perceptives visuelles dans les troubles bipolaires	143
10.	Perturbations à l'ERG dans les troubles bipolaires	143
10.1	Perturbations à l'ERG chez les sujets à risque de développer un trouble bipolaire ..	145
10.2	Perturbations des PEVC dans les troubles bipolaires.....	146
11.	Facteurs de variations sur les paramètres électrophysiologiques	147
11.1	Age et sexe	148
11.2	Mécanismes physiopathologiques.....	148
11.3	Traitements médicamenteux	149
11.4	Substances psychoactives.....	150
11.5	Rythmes nyctéméraux	152

11.6	Autres facteurs de variation.....	153
12.	Influence des neurotransmetteurs dans les réponses à l'ERG.....	154
13.	Intérêt de l'électrophysiologie visuelle dans les TB.....	156
14.	Pertinence d'une analyse couplée : électrophysiologie visuelle et évaluation neuropsychologique.....	157

QUATRIEME PARTIE : METHODOLOGIE..... 161

1.	Problématique.....	163
2.	Objectifs de l'étude.....	164
3.	Recrutement.....	165
4.	Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	165
5.	Déroulement de l'étude.....	169
5.1	Première visite.....	170
5.2	Entre la première et la seconde visite.....	171
5.3	Seconde visite.....	172
5.4	Etude ancillaire.....	172
6.	Matériel.....	172
6.1	Matériel pour les mesures neuropsychologiques.....	172
6.2	Protocole de l'évaluation neuropsychologique.....	174
6.3	Matériel pour les mesures électrophysiologiques.....	176
6.4	Protocole des mesures électrophysiologiques.....	180
6.4.1	Pose des électrodes.....	180
6.4.2	Paramètres de stimulations visuelles.....	182
6.4.3	Protocole de stimulations visuelles.....	183
7.	Traitement des données.....	185
7.1	Extraction de données.....	185
7.2	Filtrage.....	186
8.	Analyse des données.....	188
9.	Analyses statistiques.....	189

CINQUIEME PARTIE : RESULTATS..... 191

1.	Comparaisons entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins ...	193
1.1	Caractéristiques cliniques et démographiques.....	193
1.2	Résultats électrophysiologiques.....	194
1.2.1	fERG.....	194

1.2.2	PEVC flash.....	201
1.2.3	PEVC pattern.....	204
1.3	Résultats neuropsychologiques	208
2.	Analyses de corrélations.....	220
2.1	Variables socio-démographiques, cliniques et pharmacologiques	220
2.2	Corrélations entre les variables électrophysiologiques visuelles et neuropsychologiques	221
3.	Analyses selon les sous-groupes cliniques trouble bipolaire de type I et de type II	221
3.1	Variable socio-démographiques, cliniques et pharmacologiques	221
3.2	Variables électrophysiologiques visuelles.....	224
3.3	Variables neuropsychologiques.....	227
SIXIEME PARTIE : DISCUSSION.....		235
1.	Synthèse des résultats électrophysiologiques visuels.....	237
1.1	Comparaison des résultats ERG avec la littérature	238
1.2	Comparaison des résultats issus des PEVC avec la littérature	241
2.	Synthèse des résultats neuropsychologiques	243
2.1	Comparaison des résultats neuropsychologiques avec la littérature	244
3.	Relation entre variables électrophysiologiques visuelles et neuropsychologiques	246
4.	Analyses en sous-groupes	247
5.	Limites.....	249
6.	Perspectives.....	253
6.1	En recherche.....	253
6.2	En clinique	255
7.	Conclusion.....	257
Bibliographie.....		258
Annexes.....		303
1.	Annexe 1 : Article publié dans <i>Biobehavioral and Neuroscience Reviews</i>	305
2.	Annexe 2 : Article publié dans <i>Frontiers in Psychiatry</i>	323
3.	Annexe 3 : Article publié dans <i>Frontiers in Psychiatry</i>	335
4.	Annexe 4 : Article actuellement en processus de reviewing soumis au journal <i>Psychiatry and Clinical Neuroscience</i>	349

Table des tableaux

Tableau 1 : Pourcentages des comorbidités psychiatriques présentées par des sujets ayant un TB	47
Tableau 2 : Critères « Bipolar At-Risk » de Bechdorf.....	50
Tableau 3 : Critères « Bipolar At-Risk State » de la SIBARS.....	51
Tableau 4 : Modèle de staging adapté aux TB.....	55
Tableau 5 : Recommandations de la CANMAT sur les traitements psychologiques de maintien	65
Tableau 6 : Programme de psychoéducation sur les TB.....	66
Tableau 7 : Tailles d'effets des différentes atteintes cognitives des sujets ayant un TB en phase d'euthymie.....	87
Tableau 8 : Complémentarité des mesures neuropsychologiques et électrophysiologiques visuelles	157
Tableau 9 : Déroulé de l'évaluation neuropsychologique	173
Tableau 10 : Paramètres de luminance pour les stimulations flash DA 0.01, DA 3.0, LA 3.0 et l'adaptation photopique du Retinaute ® et des normes de l'ISCEV.....	183
Tableau 11 : Synthèse des filtres appliqués aux données PEVC pattern et PEVC flash	186
Tableau 12 : Synthèse des filtres appliqués aux données ERG et PEVC pattern et ondes étudiées selon les examens électrophysiologiques visuels.....	187
Tableau 13 : Caractéristiques socio-démographiques, cliniques et consommations des participants	193
Tableau 14 : Résumé des résultats pour les examens fERG entre le groupe de sujets ayant un TB et les sujets témoins.....	201
Tableau 15 : Résumé des résultats pour les examens PEVC flash entre le groupe de sujets ayant un TB et les sujets témoins.....	204
Tableau 16 : Résumé des résultats pour les examens PEVC pattern entre le groupe de sujets ayant un TB et les sujets témoins.....	208
Tableau 17 : Résumé des résultats pour les épreuves neuropsychologiques entre le groupe de sujets ayant un TB et les sujets témoins.....	219
Tableau 18 : Caractéristiques socio-démographiques, cliniques, pharmacologiques et consommations des participants ayant un TB1 et avec un TB2.....	223
Tableau 19 : Résumé des analyses entre groupes de sujets ayant un TB1, un TB2 et les sujets témoins pour les variables ERG.....	225

Tableau 20 : Résumé des analyses entre groupes de sujets ayant un TB1, un TB2 et les sujets témoins pour les variables PEVC.....	227
Tableau 21 : Résumé des analyses entre groupes de sujets ayant un TB1, un TB2 et les sujets témoins pour les variables neuropsychologiques	232

Table des figures

Figure 1 : Historique de l'évolution du concept de maladie maniaco-dépressive selon les différentes éditions du Traité de Psychiatrie de Kraepelin	14
Figure 2 : Polarité de symptômes des sous-types de TB	22
Figure 3 : Symptômes pouvant survenir lors d'une crise épileptique, dont la plupart peuvent être retrouvés dans la symptomatologie des TB	41
Figure 4 : Modèle étiopathogénique des TB	54
Figure 5 : Domaines liés à la psychiatrie de précision	72
Figure 6 : Représentation schématique de l'œil humain en coupe sagittale.....	100
Figure 7 : Organisation structurale de la rétine	102
Figure 8 : Structure de la rétine et organisation des différentes couches cellulaires.....	103
Figure 9 : Spectre d'absorption des cônes S, M et L et des bâtonnets.....	105
Figure 10 : Densité des photorécepteurs sur la rétine	106
Figure 11 : Domaines de vision	107
Figure 12 : Structure des bâtonnets et des cônes humains	108
Figure 13 : Etapes de la cascade de phototransduction.....	110
Figure 14 : Homéostasie rétinienne.....	115
Figure 15 : Organisation des voies visuelles.....	121
Figure 16 : Représentation schématique de la voie visuelle, de la rétine jusqu'au cortex visuel	123
Figure 17 : Organisation du cortex visuel primaire.....	125
Figure 18 : Cortex visuel face externe et face interne.....	126
Figure 19 : OCT en coupe transversale du tissu rétinien et par OCT-A.....	130
Figure 20 : Exemple de stimulation visuelle par damier avec point de fixation central	131
Figure 21 : Tracé de référence d'un ERG pattern	132
Figure 22 : Représentation de la correspondance de la surface rétinienne maculaire stimulée par damiers alternants couvrant les 15 degrés centraux lors d'un examen PERG	133
Figure 23 : Schéma des six tracés fERG de référence selon les normes définies par l'ISCEV..	134
Figure 24 : Secteurs maculaires stimulés selon les cases 60', 30' et 15' des damiers	137
Figure 25 : Tracé de référence PEVC flash.....	138
Figure 26 : Tracé PEVC pattern de référence	139
Figure 27 : Dispositif MonPackONE® de Métrovision.....	141

Figure 28 : Différentes présentations du casque Retinaute ®, pose des électrodes ERG et branchement des électrodes au casque	142
Figure 29 : Schématisation du trajet de l'information, de la rétine aux fonctions cognitives ..	158
Figure 30 : Etapes expérimentales de l'étude BIMAR et de l'étude ancillaire	170
Figure 31 : Exemples d'épreuves neuropsychologiques (TAP et VOSP)	174
Figure 32 : Casque et ordinateur du Retinaute®, smartphone et dispositif d'insertion	177
Figure 33 : Capture d'écran de l'application Retinaute® Desktop	178
Figure 34 : Lingettes nettoyantes et patins abrasifs	178
Figure 35 : Electrodes cutanées NATUS pour les mesures par ERG	179
Figure 36 : Gel de préparation NuPrep avec coton-tige applicateur	179
Figure 37 : Electrodes cupules pour PEVC et pâte conductrice Ten20	180
Figure 38 : Schéma de pose des électrodes ERG	181
Figure 39 : Schéma de pose des électrodes pour les PEVC	182
Figure 40 : Schématisation du protocole de stimulations visuelles par flashes pour les examens DA 0.01, DA 3.0, LA 3.0 et les adaptations du protocole BIMAR	184
Figure 41 : Capture d'écran de l'application de visualisation des tracés ERG/PEVC Retinaute® Dashboard.	187
Figure 42 : Capture d'écran de l'application de visualisation des tracés Retinaute® Dashboard issus d'une stimulation fERG DA 3.0.	188
Figure 43 : Représentation graphique de l'amplitude de l'onde-b à l'examen fERG DA 0.01.	195
Figure 44 : Représentation graphique du temps de culmination de l'onde-b à l'examen fERG DA 0.01	196
Figure 45 : Représentation graphique de l'amplitude de l'onde-a à l'examen fERG DA 3.0..	197
Figure 46 : Représentation graphique du temps de culmination de l'onde-a à l'examen fERG DA 3.0.....	198
Figure 47 : Représentation graphique de l'amplitude de l'onde-b à l'examen fERG LA 3.0..	199
Figure 48 : Représentation graphique du temps de culmination de l'onde-b à l'examen fERG LA 3.0.....	200
Figure 49 : Représentation graphique de l'amplitude de l'onde P2 à l'examen PEVC flash DA 3.0.....	202
Figure 50 : Représentation graphique du temps de culmination de l'onde P2 à l'examen PEVC flash DA 3.0	203
Figure 51 : Représentation graphique de l'amplitude de l'onde P100 à l'examen PEVC pattern	206

Figure 52 : Représentation graphique du temps de culmination de l'onde P100 à l'examen PEVC pattern.....	207
Figure 53 : Représentation graphique des scores au subtest « discrimination de silhouette » du test VOSP	210
Figure 54 : Représentation graphique des scores des fluences catégorielles « animaux » au test des fluences verbales	211
Figure 55 : Représentation graphique du temps de réaction médian au test d'attention soutenue de la batterie informatisée TAP.....	212
Figure 56 : Représentation graphique du nombre d'omissions au test d'attention soutenue de la batterie informatisée TAP	213
Figure 57 : Représentation graphique du nombre d'erreurs au test d'attention soutenue de la batterie informatisée TAP	214
Figure 58 : Représentation graphique du temps de réaction médian au test de mémoire de travail de la batterie informatisée TAP.....	215
Figure 59 : Représentation graphique du temps de réaction médian au test de flexibilité de la batterie informatisée TAP	216
Figure 60 : Représentation graphique du temps de réaction médian au test d'incompatibilité en condition « compatible » de la batterie informatisée TAP	217
Figure 61 : Représentation graphique du temps de réaction médian au test d'incompatibilité en condition « incompatible » de la batterie informatisée TAP.....	218

Liste des sigles et abréviations

5-HT :	5-hydroxytryptamine
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA :	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ANOVA :	Analyse de la variance
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATP :	Adénosine triphosphate
BAR :	Bipolar At Risk
BDNF :	Brain Derived Neurotrophic Factor
BIMAR :	Etude des troubles Bipolaires et MARqueurs électrophysiologiques Rétiens
BioSE :	Biologie, Santé, Environnement
CANMAT :	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CB :	Correction de la Baseline
CGR :	Cellules Ganglionnaires Rétiennes
CGRip :	Cellules Ganglionnaires Rétiennes intrinsèquement photosensibles
CIFRE :	Convention Industrielle de Formation par la REcherche
CIM :	Classification Internationale des Maladies
COMT :	Catéchol-O-Méthyl-Transférase
CPN :	Centre Psychothérapeutique de Nancy
CVLT :	California Verbal Learning Test
DA :	Dark-Adapted
DSM :	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux
DTL :	Dawson, Trick, and Litzkow
ECT :	Electroconvulsivothérapie
EDC :	Episode Dépressif Caractérisé

EEG :	Electroencéphalogramme
EGF :	Echelle Globale de Fonctionnement
EOG :	Electrooculogramme
ERG :	Electrorétinogramme
ESPT :	Etat de Stress Post-Traumatique
CGL :	Corps Géniculé Latéral
fERG :	Electrorétinogramme flash
fNART :	French National Adult Reading Test
GABA :	Acide γ -aminobutyrique
GDP :	Guanosine Diphosphate
GMPc :	Guanosine Monophosphate cyclique
GREFEX :	Groupe de Réflexion pour l'Evaluation des Fonctions Exécutives
GSK-3 :	Glycogène Synthase Kinase 3
GWAS :	Genome-Wide Association Studies
HDL :	Lipoprotéines de Haute Densité
HPA :	Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien
IADI :	Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle
IL :	InterLeukine
INSERM :	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
ISBD :	International Society for Bipolar Disorders
ISCEV :	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
ISRS :	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
LA :	Light-Adapted
L-DOPA :	3,4-dihydroxyphénylalanine
MADRS :	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAO :	Monoamine Oxydase
MINI :	Mini-International Neuropsychiatric Interview

MoCA :	Montréal Cognitive Assessment
NESARC :	The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions
NMDA :	Acide N-méthyl-D-aspartique
OCT :	Tomographie à Cohérence Optique
OCT-A :	Tomographie à Cohérence Optique - Angiographie
PCA :	Analyse en Composantes Principales
PDE :	Phosphodiesterase
PERG :	Electrorétinogramme Pattern
PEVC :	Potentiel Evoqué Visuel Cortical
PO :	Potentiel Oscillatoire
QI :	Quotient Intellectuel
RAA :	Rejet Automatique des Artefacts
RdCVF :	Rod-derived Cone Viability Factor
RICT :	Rappel Indiqué à Court Terme
RILT :	Rappel Indiqué à Long Terme
RL/RI :	Rappel Libre/Rappel Indiqué
RLCT :	Rappel Libre à Court Terme
RLLT :	Rappel Libre à Long Terme
rTMS :	Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive
SIBARS :	Semistructured Interview for Bipolar At Risk States
SNC :	Système Nerveux Central
TAG :	Trouble Anxieux Généralisé
TAP :	Test of Attentional Performance
TB :	Trouble Bipolaire
TB1 :	Trouble Bipolaire de type I
TB2 :	Trouble Bipolaire de type II
TCA :	Trouble des Conduites Alimentaires

TCC :	Thérapie Comportementale et Cognitive
TDA/H :	Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TDC :	Temps De Culmination
tDCS :	Stimulation Transcrânienne à Courant Continu
TIPARS :	Thérapie Interpersonnelle et d'Aménagement des Rythmes Sociaux
TMT :	Trail Making Test
TOC :	Trouble Obsessionnel Compulsif
TR :	Temps de Réaction
UNIC :	UNité d'Investigation Clinique
US :	Unité Standard
VOSP :	Visual Object and Space Perception
WAIS :	Weschler Adult Intelligence Scale
YMRS :	Young Mania Rating Scale

Liste des actes de congrès et des publications

Communication orale :

- **Tursini, K.**, Gross, G., Louis-Dorr, V., Saleem, U., Schwan, R., & Schwitzer, T. Etude des liens entre anomalies électrophysiologiques et neurocognition dans les troubles bipolaires : protocole de l'étude BIMAR. *Journées Neurosciences, Psychiatrie, Neurologie*, Paris (France), 1 et 2 juillet 2021.

Communications affichées :

- **Tursini, K.**, Gross, G., Louis-Dorr, V., Schwan, R., & Schwitzer, T. Visual electrophysiological markers in bipolar disorders in a euthymic state. *International Society for Bipolar Disorders Conference*, Chicago (USA), 22 au 25 juin 2023.
- **Tursini, K.**, Gross, G., Louis-Dorr, V., Malka-Mahieu, H., Schwan, R., & Schwitzer, T.. Étude des marqueurs électrophysiologiques visuels et troubles bipolaires en état d'euthymie. *Congrès Français de Psychiatrie*, Lille (France), 30 novembre au 3 décembre 2022.
- **Tursini, K.**, Schwan, R., Gross, G., Louis-Dorr, V., & Schwitzer, T. Perturbations électrophysiologiques visuelles chez les sujets souffrant de bipolarité. *Congrès de l'Encéphale*, Paris (France), 19 au 21 janvier 2022.
- **Tursini, K.**, Schwan, R., Louis-Dorr, V., Gross, G., Remy, I., Laprévote, V., Saleem, U., & Schwitzer, T. Étude des liens entre anomalies électrophysiologiques et neurocognition chez des sujets souffrant de troubles bipolaires. *Congrès Français de Psychiatrie*, Montpellier (France), 1 au 4 décembre 2021.

- Gross, G., **Tursini, K.**, Koessler, L., Schwan, R., & Schwitzer, T. Retinal structure and function: New biomarkers for bipolar disorders? *International Society for Bipolar Disorders Virtual Conference*, Online, 13 au 15 mai 2021

Articles publiés dans des revues à comité de lecture :

- **Tursini, K.**, Remy, I., Le Cam, S., Louis-Dorr, V., Malka-Mahieu, H., Schwan, R., Gross, G., Laprèvote, V., & Schwitzer, T. (2023). Subsequent and simultaneous electrophysiological investigation of the retina and the visual cortex in neurodegenerative and psychiatric diseases: what are the forecasts for the medicine of tomorrow?. *Frontiers in Psychiatry, 14*, 1167654.
- Gross, G., **Tursini, K.**, Albuisson, E., Angioi-Duprez, K., Conart, J. B., Louis Dorr, V., ... & Schwitzer, T. (2022). Bipolar disorders and retinal electrophysiological markers (BIMAR): Study protocol for a comparison of electroretinogram measurements between subjects with bipolar disorder and a healthy control group. *Frontiers in Psychiatry, 13*, 960512.
- **Tursini, K.**, Le Cam, S., Schwan, R., Gross, G., Angioi-Duprez, K., Conart, J.-B., Remy, I., Bernardin, F., Laprèvote, V., Knobloch, E., Ricaud, T., Rahnema, A., Louis-Dorr, V., & Schwitzer, T. (2022). Visual electrophysiology and neuropsychology in bipolar disorders: a review on current state and perspectives. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 104764*.

Article soumis pour publication:

- **Tursini, K.,** Gross, G., Louis-Dorr, V., Schwan, R., & Schwitzer, T. (2024)
Electrophysiological investigation of the retina and the primary visual cortex in subjects with bipolar disorders. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*. (under review)

Préambule

Ce travail de recherche a été mené au Centre Psychothérapique de Nancy (CPN), au sein du Centre Expert pour les troubles bipolaires et de l'UNité d'Investigation Clinique (UNIC) du Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, en collaboration avec la société Bioserenity, mon entreprise dans le cadre de mon contrat de thèse CIFRE. Je suis également affiliée à l'école doctorale BioSE (ED 266) ainsi qu'au laboratoire d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle (IADI) de l'INSERM (U1254). Cela fait maintenant plus de dix ans que différents protocoles de recherche en psychiatrie et en addictologie ciblant l'étude fonctionnelle de la rétine et du cortex visuel sont initiés au sein du CPN. En 2020, j'ai postulé à une offre d'emploi de neuropsychologue au sein du Centre Expert alors que je n'étais pas encore diplômée. A l'issue de l'entretien, le Professeur Schwitzer me fit la proposition de réaliser une thèse de Neurosciences sur l'étude du fonctionnement rétinien dans les troubles bipolaires (TB). Un doctorat ne figurait pas dans mes projets d'avenir, mais j'ai peu hésité à l'accepter. J'ai longtemps été témoin de la souffrance que ce trouble peut engager, d'autant plus lorsqu'il n'est pas diagnostiqué, pour la personne elle-même mais également pour son entourage. Cette volonté de contribuer à l'amélioration de la prise en charge des TB a apporté beaucoup de sens à ces années de travail de thèse.

Ces recherches s'inscrivent dans le cadre de l'étude BIMAR (Étude des troubles Bipolaires et des MAqueurs électrophysiologiques Réiniens) qui inclut également les travaux du Docteur Grégory Gross. Ce travail explore le fonctionnement de la rétine par l'électrorétinogramme (ERG), en investiguant également le fonctionnement du cortex visuel primaire à l'aide de Potentiels Evoqués Visuels Corticaux (PEVC). De plus, une évaluation neuropsychologique est proposée afin d'appréhender le profil cognitif des personnes souffrant de TB. L'ambition de cette recherche est de mettre en évidence des indicateurs diagnostiques de cette pathologie et fournir ainsi une aide à la décision clinique.

Dans un premier temps, les aspects cliniques et neuropsychologiques relatifs aux TB seront exposés. Puis, la voie visuelle ainsi que les mesures électrophysiologiques visuelles du protocole BIMAR seront présentées. Dans un second temps, les aspects méthodologiques seront énoncés avant d'exposer les résultats issus de cette recherche. Pour finir, les résultats seront discutés avant d'exposer les limites et les perspectives de ce travail, et enfin conclure sur les enseignements de cette thèse.

PREMIERE PARTIE

CONTEXTE CLINIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES

1. Histoire des troubles bipolaires

Les premiers termes utilisés pour caractériser le TB remontent à l'Antiquité. Au Ve siècle avant J.-C., Hippocrate définit d'abord la mélancolie, terme issu du grec *μέλας* (mélas) qui signifie « noir » et de *χολή* (khōlé) qui signifie « bile », où la bile noire est une des quatre humeurs du corps humain, avec la bile jaune, la lymphe et le sang (Martiny, 1964). Chacune des humeurs renverrait à un type de « tempérament » et la santé du corps et de l'esprit (indissociés à l'époque) tiendrait en leur équilibre. La bile noire serait issue de la rate, considérée comme le siège de la mélancolie ou spleen, dérivé du grec *splên*, signifiant « rate ». Elle serait associée à un état de mélancolie pour définir un état dépressif et la bile jaune, quant à elle, renverrait à un état de manie. Au Ier siècle après J.-C., Arétée de Cappadoce, contemporain d'Hippocrate, est le premier à établir un lien entre ces deux états en décrivant la mélancolie comme un état précurseur de la manie. Néanmoins, les descriptions faites par ces médecins antiques peuvent avoir un sens différent de celui que nous leur attribuons aujourd'hui. Pendant longtemps, la mélancolie était attribuée à des états dépressifs, mais aussi des états hébéphréniques, et la manie se référerait à des états d'agitations mais aussi à des états délirants psychotiques (Bourgeois, 2014).

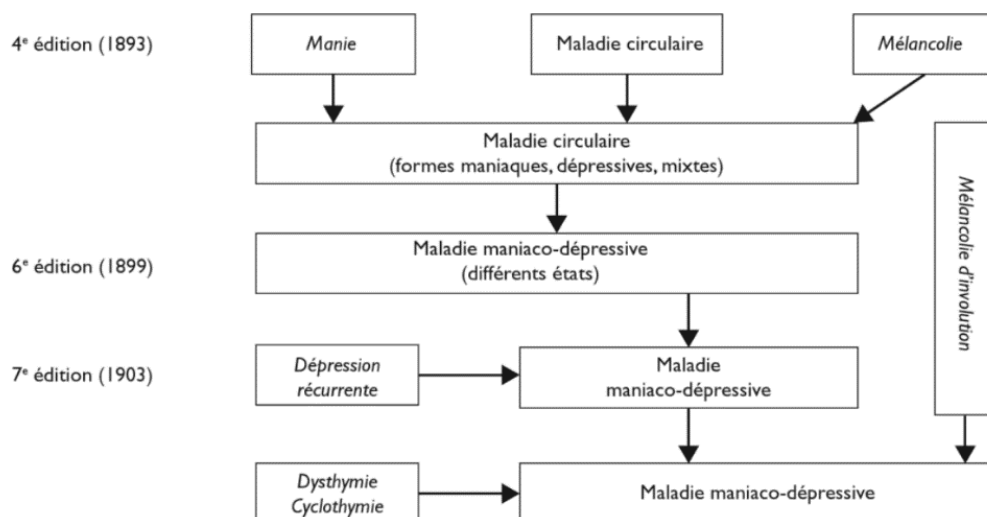
La théorie des quatre humeurs d'Hippocrate règne encore en maître jusqu'au 17^{ième} siècle. La mélancolie quitte son statut d'état au sens de tempérament pour devenir peu à peu une maladie (Princet, 2009). L'ouvrage « anatomie de la mélancolie » de Robert Burton (1621) est une œuvre qui fait pont entre médecine antique et psychiatrie « moderne », où pour la première fois la mélancolie est abordée en son sens communément accepté aujourd'hui, l'état dépressif.

Le père fondateur de la psychiatrie moderne en France est Jean-Etienne Esquirol, élève de Philippe Pinel. C'est avec lui que les premières classifications nosographiques ont vu le jour, à partir de faits statistiques sur les troubles mentaux. C'est également avec Esquirol que la notion de caractère saisonnier, d'hérédité et d'influence étiologique ont émergé. Un peu plus tard, Jean-Pierre Falret inventa le terme de « folie circulaire » pour mettre en exergue l'alternance des phases maniaques et mélancoliques et d'intervalles de stabilité clinique (Falret, 1854). Kraepelin

reprendra les travaux de ses prédécesseurs en 1889 et fonda le terme de « maladie maniaco-dépressive » dans son *Traité de Psychiatrie*, auquel il initia plusieurs modifications successives. En 1915, il érigea un système de classification de différentes formes de troubles de l'humeur basé sur l'expression des symptômes, regroupant les TB et les troubles unipolaires. Il y décrira plusieurs formes de « folie maniaco-dépressive » dont les états mixtes, et les opposera à la catégorie des « démences précoces » (Bourgeois, 2014).

Figure 1

*Historique de l'évolution du concept de maladie maniaco-dépressive selon les différentes éditions du *Traité de Psychiatrie* de Kraepelin, issue de Bourgeois (2014)*



Dans la 8^e édition, il décrit que des épisodes surviennent rarement avant l'âge de la puberté, et situe l'apparition des premières phases thymiques entre 15 et 20 ans. Il observa aussi que les épisodes sont de plus en plus longs et rapprochés et les périodes de stabilité clinique plus courtes à mesure que la durée de la maladie s'allonge (Bourgeois, 2014). L'opposition entre « démence précoce » et « maladie maniaco-dépressive » est remise en cause par la classification des psychoses endogènes de Leonhard, Kleist et Wernicke avec la distinction des « psychoses

phasiques unipolaires » des « psychoses cycloïdes » (Leonhard et al., 2020). Jules Angst compléta leurs travaux en ajoutant que les formes unipolaires différaient des formes bipolaires par leur évolution, la personnalité et le sexe des individus ou encore par leurs caractéristiques génétiques. Ces éléments sont apparus dans les classifications du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM) dans sa troisième édition, en 1980, sous le nom de « troubles bipolaires » (American Psychiatric Association, 2015).

2. Historique des classifications internationales

Le DSM est un ouvrage de référence publié par l'American Psychiatric Association qui présente une classification et une liste de critères diagnostiques pour différents troubles mentaux. Depuis sa première publication en 1952, le DSM subit des mises à jour périodiques pour refléter les avancées dans la compréhension des troubles mentaux, ainsi que pour tenir compte des nouvelles recherches et des nouvelles données cliniques. Nous exposerons dans cette partie uniquement les versions du DSM faisant état du TB dans son sens contemporain.

Avec l'arrivée du DSM-III (1980) et du DSM-III-TR (1987) est décrite la distinction entre les troubles unipolaires et les TB. Puis, d'énormes recherches dans la littérature ont été faites pour apporter au DSM-IV (1994) des fondements empiriques robustes. Le DSM-IV représente un grand changement pour les classifications nosographiques et 5 grands axes d'analyse clinique sont établis. Pour la première fois, les équipes de la Classification Internationale des Maladies (CIM) qui représente l'équivalent européen du DSM américain, ont travaillé ensemble pour qu'une congruence entre ces deux éditions soit effectuée. De fait, est parue en 1992 la CIM-10, et en 1994 le DSM-IV. Le DSM-IV-TR a eu pour but de faire des modifications mineures, notamment par soucis de cohérence avec la CIM. Dans la CIM-10 apparaît pour la première fois le terme de « troubles bipolaires ». Quant au DSM-IV, il érige 4 types de TB : trouble bipolaire de type I (TB1) et trouble bipolaire de type II (TB2), troubles cyclothymiques et TB non-spécifiés (Bourgeois, 2014).

3. Critères diagnostiques du DSM-V

Les principaux changements pour cette Ve édition concernent la suppression des axes et des regroupements diagnostiques modifiés. Certains diagnostics incluent désormais une échelle de sévérité dans une logique dimensionnelle des troubles. La notion de « spectre » renvoie à celle de continuum et sous-entend que les troubles de l'humeur bipolaire constituent un large éventail de pathologies différentes, allant de la manie avec présence de caractéristiques psychotiques au trouble cyclothymique. Les TB font partie d'une catégorie nommée « troubles bipolaires et apparentés » et comportent les diagnostics suivants (tous les critères diagnostiques de la partie 3 sont issus du DSM-V) (American Psychiatric Association, 2015) :

- TB1
- TB2
- Trouble cyclothymique
- TB ou apparenté induit par une substance/un médicament
- TB ou apparenté dû à une autre affection médicale
- Autre TB ou apparenté spécifié
- Autre TB ou apparenté non-spécifié

Des précisions peuvent être apportées au diagnostic avec les « spécifications pour les troubles bipolaires et apparentés » :

- Avec détresse anxieuse
- Avec caractéristiques mixtes
- Avec cycles rapides
- Avec caractéristiques mélancoliques
- Avec caractéristiques atypiques
- Avec caractéristiques psychotiques
- Avec catatonie

- Avec début lors du péri-partum
- Avec caractère saisonnier

Spécifier si : en rémission partielle ou en rémission complète

Spécifier la sévérité actuelle :

- Légère
- Moyen
- Grave

3.1 Critères de l'épisode maniaque

« Un tel épisode peut, ou non, avoir été précédé ou être suivi par un ou des épisode(s) de dépression majeure ou d'hypomanie.

- (a) Une période nettement délimitée d'au moins 1 semaine (ou n'importe quelle durée si une hospitalisation est nécessaire) d'humeur anormalement élevée, expansive ou irritable et d'augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie dirigée vers un but, de façon persistante, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours.
- (b) Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'énergie ou d'activité accrue, 3 (ou plus) des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents à un niveau significatif et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
 1. Estime de soi exagérée ou idées de grandeur
 2. Besoin réduit de sommeil (par exemple, se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil)
 3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir de parler constamment
 4. Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées s'emballent

5. Distractibilité rapportée ou observée (par exemple, l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants)
6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but)
7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple, s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables)

(c) La perturbation de l'humeur est suffisamment grave pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou des activités sociales, ou pour nécessiter une hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.

(d) L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou à une autre affection médicale.

N.B : Un épisode maniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (par exemple médicament, psychothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être considéré comme un épisode maniaque et conduire, par conséquent, à un diagnostic de trouble bipolaire de type I.

N.B : Les critères A et D définissent un épisode maniaque. Au moins un épisode maniaque au cours de la vie est nécessaire pour un diagnostic de trouble bipolaire de type II » (American Psychiatric Association, 2015).

3.2 Critères de l'épisode hypomaniaque

- (a) « Période nettement délimitée où l'humeur est élevée, expansive ou irritable, avec une augmentation de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, et ce, de façon anormale et persistante la plupart du temps, pendant au moins 4 jours consécutifs.
- (b) Durant cette période, ≥ 3 symptômes (4 si l'humeur est seulement irritable) :
 - 1. Augmentation de l'estime de soi / idées de grandeur
 - 2. Réduction du besoin de sommeil
 - 3. Plus grande communicabilité qu'à l'habitude ou désir constant de parler
 - 4. Fuite des idées
 - 5. Distractibilité
 - 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but ou agitation psychomotrice
 - 7. Engagement excessif dans des activités à potentiel dommageable élevé
- (c) Épisode accompagné d'une modification du comportement, où celui-ci diffère de la normale.
- (d) La perturbation de l'humeur est évidente pour les autres.
- (e) La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une dysfonction évidente du fonctionnement social ou professionnel ou pour nécessiter une hospitalisation. Si des caractéristiques psychotiques sont présentes, l'épisode est par définition maniaque.
- (f) Pas imputable aux effets d'une substance ou une condition médicale.

N.B. : Un épisode hypomaniaque complet qui survient au cours d'un traitement antidépresseur mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà de l'effet du traitement doit être considéré comme un épisode hypomaniaque et à un diagnostic de trouble bipolaire de type II. La prudence s'impose cependant, car l'augmentation de l'irritabilité, de la nervosité ou de l'agitation sont des effets secondaires fréquents des anti-dépresseurs.

N.B. : Des épisodes hypomaniaques sont fréquents dans le trouble bipolaire de type I » (American Psychiatric Association, 2015).

3.3 Critères de l'épisode dépressif caractérisé

- (a) « Au moins 5 des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une autre affection médicale.

1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (par exemple se sent triste, vide ou sans espoir) ou observée par des autres (par exemple pleure).
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple modification du poids corporel excédant 5% en un mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

(b) Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

(c) L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

N.B : Les critères (a) et (c) définissent un épisode dépressif caractérisé. Les épisodes dépressifs caractérisés sont fréquents au cours du trouble bipolaire de type I mais leur présence n'est pas requise pour le diagnostic.

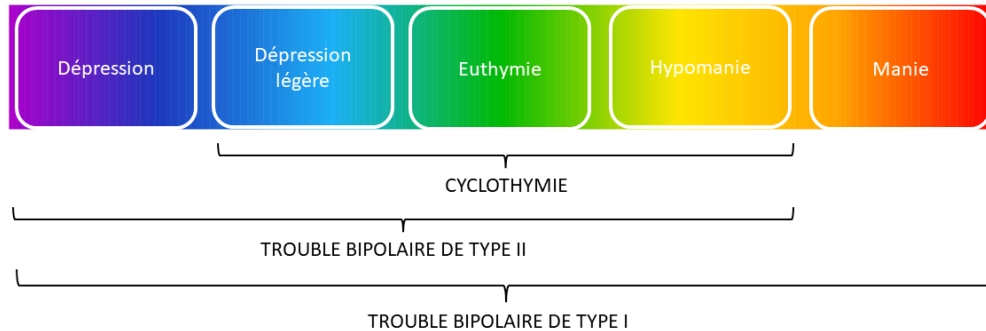
N.B : Les réponses à une perte significative (par exemple deuil, ruine, pertes au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, un manque d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère (a) et évoquent un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés compte tenu de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte » (American Psychiatric Association, 2015).

3.4 Critères diagnostiques du trouble bipolaire de type I et du trouble bipolaire de type II

« Le trouble bipolaire de type I et le trouble bipolaire de type II se distinguent par une intensité et une fréquence d'apparition des symptômes thymiques. Le trouble bipolaire de type I est défini par un épisode maniaque pleinement constitué, ainsi que la présence ou non d'épisode(s) dépressif(s) caractérisé(s). Le trouble bipolaire de type II se caractérise par au moins la présence d'un épisode hypomaniaque et au moins un épisode dépressif caractérisé ».

Figure 2

Polarité de symptômes des sous-types de TB



Note. La cyclothymie est caractérisée par des périodes avec des symptômes d'hypomanie et des périodes avec des symptômes dépressifs, sans pour autant aller jusqu'à remplir tous les critères d'hypomanie ou de l'Episode Dépressif Caractérisé (EDC) en termes de sévérité, de durée et du nombre de critères diagnostiques. Le TB2 est caractérisé par l'apparition d'au moins un EDC et un épisode hypomaniaque. Le TB1 se caractérise quant à lui par l'apparition d'au moins un épisode maniaque pleinement constitué, issue et modifiée de O'Connell & Coombes (2021).

3.4.1 Trouble bipolaire de type I

- (a) « Répond aux critères d'au moins un épisode maniaque.
- (b) La survenue de l'épisode ou des épisodes maniaques ou dépressifs n'est pas mieux expliquée par un trouble schizotypique, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique spécifié ou non spécifié. La sévérité et les caractéristiques psychotiques sont signalées seulement si les critères sont remplis dans leur intégralité pour un épisode maniaque ou dépressif caractérisé.

Spécifier :

- Avec caractéristiques anxieuses
- Avec caractéristiques mixtes
- Avec cycles rapides
- Avec caractéristiques mélancoliques
- Avec caractéristiques atypiques
- Avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur
- Avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur
- Avec catatonie
- Avec début lors du péri-partum
- Avec caractère saisonnier » (American Psychiatric Association, 2015).

3.4.2 Trouble bipolaire de type II

« Pour ce diagnostic de trouble bipolaire de type II, il est nécessaire de remplir les critères d'un épisode hypomaniaque actuel ou passé et les critères d'un épisode caractérisé actuel ou passé (voir la partie 3.3 ci-dessus pour les critères de l'épisode dépressif caractérisé).

Spécifier l'épisode actuel ou le plus récent :

- Hypomaniaque
- Dépressif

Spécifier si :

- Avec caractéristiques anxieuses
- Avec caractéristiques mixtes
- Avec cycles rapides
- Avec caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur
- Avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur

- Avec catatonie
- Avec début lors du péri-partum
- Avec caractère saisonnier

Spécifier l'évolution si les critères complets pour un épisode thymique ne sont pas remplis actuellement :

- En rémission partielle
- En rémission complète

Spécifier la sévérité si les critères complets pour un épisode thymique ne sont pas remplis actuellement :

- Léger
- Moyen
- Grave » (American Psychiatric Association, 2015).

4. Troubles bipolaires et risque suicidaire

Le risque suicidaire chez les patients souffrant de TB est le plus élevé des affections psychiatriques. On estime que 30 à 50% de ces sujets réaliseront au moins une tentative de suicide au cours de leur vie et que le taux de décès par suicide serait 20 à 30 fois supérieur à celui de la population générale, pour atteindre une prévalence vie entière de 15 à 20% (Gonda et al., 2012; Miller & Black, 2020; Tondo et al., 2003). Les tentatives de suicide sont généralement réalisées lors des phases thymiques, plus spécifiquement associées aux phases dépressives et aux accès mixtes, puis aux phases maniaques qui constituent la phase thymique où le risque de suicide est statistiquement moins fréquent (Miller & Black, 2020). Selon une importante méta-analyse de l'International Society for Bipolar Disorders Task Force, être une femme, avoir un âge plus jeune d'apparition de la maladie, avoir un premier épisode thymique ou un épisode actuel de polarité

dépressive, un trouble anxieux, un trouble de la personnalité borderline ou une addiction comorbide et des antécédents familiaux de suicide constituent des facteurs de risques de tentative de suicide (Schaffer et al., 2015). Les cycles rapides (plus de 4 épisodes thymiques par an) sont un facteur de risque supplémentaire pour le risque suicidaire, tout comme le fait d'avoir des antécédents personnels de tentatives de suicide (Miller & Black, 2020). En revanche, la mort par suicide dans le cadre des TB est plutôt associée à un genre masculin avec des antécédents de suicide au premier degré (Schaffer et al., 2015). Le risque suicidaire est positivement corrélé à la durée de la maladie ainsi qu'à la durée de la maladie non-traitée, correspondant aussi à un temps passé en dépression plus important (Altamura et al., 2010). Actuellement, il n'existe aucun biomarqueur d'origine génétique ou issu d'études d'imageries qui soit validé et pouvant être utilisé pour évaluer le risque suicidaire.

5. Epidémiologie

Les TB sont un ensemble de pathologies mentales chroniques qui touchent de 1% jusqu'à 2.4 % de la population mondiale si l'ensemble du spectre bipolaire est prise en compte (McIntyre et al., 2020; Merikangas et al., 2011). En effet, les chiffres peuvent varier selon le type de TB qui est pris en considération dans les statistiques : on estime que la prévalence vie entière de sujets souffrant d'un TB1 est de 0.6% tandis que la prévalence du TB2 est estimée à 0,4% (American Psychiatric Association, 2015; Merikangas & Lamers, 2012; Pini et al., 2005). Les autres troubles associés au spectre bipolaire tels que les états subsyndromiques et les TB non spécifiés peuvent atteindre une prévalence de 1.4% (Merikangas et al., 2011).

La variation de ces chiffres selon les différents pays nous amène à penser que ceux-ci sont sous-estimés, avec une prévalence vie entière allant jusqu'à 1.57% en Amérique et dans certains pays européens (Royaume-Uni, Allemagne, Italie) contre 1.83% pour le continent Africain. Les raisons de ces légères variations ne sont pas clairement définies. Les facteurs en cause sont probablement liés à des variations méthodologiques et de référentiels diagnostiques,

mais aussi à certains facteurs culturels (Clemente et al., 2015; Johnson & Johnson, 2014). Toutefois, il est à noter que l'émergence des TB est indépendante des origines ethniques ou du niveau socioéconomique (Nivoli et al., 2011).

6. Age de début et critères socio-démographiques impliqués

L'apparition d'un TB survient habituellement chez le jeune adulte, en moyenne entre 15 et 24 ans selon les études (Bellivier et al., 2014). Certaines études mentionnent un âge moyen de 18 ans pour l'apparition d'un premier épisode thymique pour le TB1, tandis qu'il serait d'environ 20 ans pour le TB2. Pour les autres formes du spectre bipolaire, ce chiffre avoisine les 22 ans (American Psychiatric Association, 2015; Weissman et al., 1996). Une étude a rapporté un âge d'apparition du trouble en moyenne plus précoce de 5 ans chez les hommes, en comparaison aux femmes (Kennedy et al., 2005). D'autres formes de TB, d'apparition plus tardive se manifestent généralement aux alentours de 45-55 ans (Kroon et al., 2013). Toutefois, il est difficile d'estimer clairement l'âge de début de la maladie, compte tenu de la durée de maladie non traitée moyenne qui est estimée à 10 ans (Drancourt et al., 2013). De plus, la présentation clinique des sujets peut varier selon l'âge d'apparition des premiers symptômes (Joyce et al., 2016).

La majorité des études relate que le TB touche uniformément les hommes et les femmes, tandis que d'autres attribuent une plus haute prévalence du TB1 chez les hommes, et que le TB2 serait plutôt féminin (American Psychiatric Association, 2015; Merikangas et al., 2007). Néanmoins, ces éléments ne sont pas suffisamment robustes pour révolutionner la pensée selon laquelle le TB a une distribution égale selon le sexe et l'origine ethnique des personnes (Rowland & Marwaha, 2018). D'autres facteurs peuvent faire varier le risque d'apparition d'un TB, tels que certains facteurs génétiques et environnementaux (Weissman et al., 1996).

7. Hypothèses pathophysiologiques des troubles bipolaires

La pathophysiologie des TB, soumise à l'interaction gène-environnement, est très complexe, multifactorielle et mal comprise. Les études sont en forte augmentation depuis quelques dizaines d'années, notamment rendues possible par le développement de technologies qui nous permettent de mieux comprendre cette pathologie. Le but des paragraphes suivants n'est pas de présenter une revue exhaustive de ces éléments, mais de résumer l'état actuel des connaissances sur les hypothèses biologiques actuelles ainsi que les facteurs de risques et de vulnérabilité d'apparition des TB (Rowland et al., 2018 ; Rowland & Marwaha, 2018).

7.1 Facteurs biologiques

7.1.1 Facteurs génétiques et gènes candidats

Un ensemble d'études familiales et gémellaires mettent en évidence des déterminants génétiques pouvant favoriser la survenue de TB, et en constitueraient ainsi une prédisposition (Craddock & Sklar, 2013). Avec l'avancée de ces recherches, il a été possible d'établir une gradation du risque de développer un TB selon le type d'implication familiale. Par exemple, le risque est plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les parents du premier degré (Craddock & Sklar, 2013). La contribution de facteurs génétiques dans l'apparition d'un TB a un taux de concordance (c'est-à-dire le pourcentage de couples de jumeaux atteints du trouble) allant de 40 à 70% pour des jumeaux monozygotes contre 5% chez les jumeaux dizygotes, et 10% chez les apparentés du premier degré (Craddock & Jones, 1999). Le risque génétique dans l'apparition de cette pathologie est donc susceptible d'être provoqué en partie par un polymorphisme de nucléotides (Craddock & Sklar, 2013). Les études génétiques montrent qu'il n'existe pas particulièrement de « gènes de la bipolarité », c'est-à-dire qu'il n'y a jusqu'à présent aucune preuve de formes monogéniques des TB. Il s'agirait plutôt d'un ensemble d'allèles et de gènes à

haut risque qui, combinés ensemble entraînent une vulnérabilité qui s'ajouterait à des facteurs environnementaux prédisposants (Gordovez & McMahon, 2020).

Une large étude GWAS (Genome-Wide Association) impliquant plus de 7400 sujets ayant un TB ainsi que près de 10000 sujets témoins ont convergé vers le gène CACNA1. Ce dernier joue un rôle essentiel dans la régulation du flux de calcium ionique à travers la membrane cellulaire, ce qui est crucial pour de nombreuses fonctions cellulaires dont la transmission des signaux nerveux. Une perturbation de ce gène a également été associée à des troubles cognitifs, notamment attentionnels (Soeiro-de-Souza et al., 2013). Craddock (2010) a également mis en évidence une association entre les gènes codant pour les sous-unités des récepteurs GABA et l'apparition d'un TB (Craddock et al., 2010). Le gène SLC6A4, qui est très étudié dans les troubles psychiatriques est aussi associé à un facteur de risque de TB augmentant de 1.12 fois si l'individu en est porteur (Cho et al., 2005). D'autres gènes identifiés sont également des candidats en tant que biomarqueurs génétiques, comme ANK3, localisé sur le chromosome 10q21.2, qui code pour une protéine impliquée dans la myélinisation des axones et TRANK1, localisé sur le chromosome 3p22, qui code pour une protéine qui permet le maintien de la barrière hémato-encéphalique (Rueckert et al., 2013; Schiavone et al., 2017). DCLK3, sur le chromosome 3p22 et ODZ4 sur le chromosome 11q14 sont également considérés comme étant des gènes prédisposants aux TB (Chen et al., 2016; Gandal et al., 2018; Mühleisen et al., 2014; Ruberto et al., 2011; Sklar et al., 2012).

7.1.2 Facteurs anatomiques

Des études de neuroimagerie chez des sujets atteints de TB ont permis d'identifier des anomalies anatomiques et neuropathologiques cérébrales. En comparaison avec des sujets témoins, les sujets ayant un TB présenteraient un plus haut risque de présenter des hyperintensités de la substance blanche (46.5% contre 28%), des lésions vasculaires conférant un risque d'atteinte cognitive (Silva et al., 2023). Un amincissement de la substance grise dans les lobes frontaux,

temporaux et pariétaux dans les deux hémisphères cérébraux ont été rapportés (Hibar et al., 2018). Plus spécifiquement, un déclin progressif du volume des hippocampes, du thalamus, du gyrus fusiforme ainsi que de la densité de la substance grise a pu être observé, particulièrement au niveau du cortex cingulaire antérieur du cortex préfrontal, des régions pariétales médiales et du cortex occipital, à mesure que les épisodes thymiques surviennent (Drevets et al., 1998; Hibar et al., 2018; Moorhead et al., 2007). Ainsi, les états maniaques seraient associés à une désinhibition et un comportement social inadapté et seraient attribués à une dysfonction du cortex préfrontal, tandis que les phases dépressives seraient liées à une altération de la volition et auraient une implication limbique (Altshuler et al., 2005). Une hypoactivité du cortex préfrontal dorsolatéral serait corrélée à une altération des fonctions exécutives et de la concentration. Celle-ci engendrerait une disruption des circuits cortico-striato-limbiques, favorisant la manifestation d'une humeur dépressive et l'élaboration de stratégies de coping inadéquates (Savitz & Drevets, 2009; Sigitova et al., 2017). D'autres résultats mettent en évidence un élargissement des ventricules cérébraux, en particulier le 3^e ventricule et le ventricule latéral, quel que soit la phase thymique des sujets (Kempton et al., 2008; Strakowski et al., 2002). Une étude par IRM fonctionnelle (IRMf) a aussi montré une suractivation de l'amygdale, du striatum et du thalamus, des régions impliquées dans la régulation émotionnelle, qui participent aux symptômes thymiques et irait dans le sens de l'hypothèse cortico-limbique (Cerullo et al., 2009). Pour résumer, ces études mettent en exergue des changements structurels et fonctionnels en tant que base organique des manifestations émotionnelles, cognitives et neuroendocrines des TB, allant jusqu'à considérer cette pathologie comme un trouble neurodégénératif en raison de la détérioration progressive des volumes explorés en imagerie (Strakowski et al., 2012; Zovetti et al., 2023).

7.1.3 Facteurs neurodégénératifs

Les TB semblent être associés à des réductions progressives des volumes structurels de la substance grise ainsi qu'à des altérations cognitives, suggérant de fait la présence de processus

neurodégénératifs (Wu et al., 2022). Des corrélations ont pu être mises en évidence entre le nombre d'épisodes thymiques traversés par ces sujets et la fréquence de survenue des démences (Wu et al., 2022). Bien que les études sur le sujet soient controversées, des études longitudinales identifient le lithium comme ayant des propriétés neuroprotectrices, même à microdoses, et diminuerait le risque de développer une démence (Albano & Gallicchio, 2023; Manji et al., 2003). La cible moléculaire du lithium est une enzyme nommée Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) alpha et beta, dont le mécanisme réduirait l'hyperphosphorylation de la protéine tau dans les enchevêtrements neurofibrillaires qui participe à la physiopathologie des démences comme la maladie d'Alzheimer (Albano & Gallicchio, 2023; Salem et al., 2018). En d'autres termes, le lithium favoriserait le phénomène de neurogénèse ainsi que la prolifération de cellules souches, et par conséquent à l'augmentation du volume de la matière grise (Albano & Gallicchio, 2023).

Outre cela, d'importantes recherches histologiques se sont centrées sur l'importance de la glie dans la pathogenèse associée aux TB. Ces altérations gliales se manifesteraient dans les structures qui subissent des modifications dans le cadre de cette pathologie relevées dans les études d'imagerie (cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal dorsolatéral, amygdales) (Öngür et al., 1998; Uranova et al., 2004). Les TB sont liés à des dérégulations des interactions neurones-glie et plus spécifiquement des éléments gliaux. Par conséquent, les études sur le sujet ne qualifient pas le TB en tant que pathologie neurodégénérative typique, la perte de cellules gliales étant dominante, et serait plutôt une atteinte microgliale que neuronale (Harrison et al., 2018, 2020). Ces interactions avec la microglie, les astrocytes et les oligodendrocytes influencent le fonctionnement synaptique et par conséquent influencent le fonctionnement cérébral et celui des systèmes immunitaires, endocrines et neurotrophiques (Maletic & Raison, 2014). Tous ces changements entraînent des modifications au niveau des cascades de réactions intracellulaires qui à leur tour initient des perturbations dans l'expression génétique et engagent des altérations fonctionnelles et structurelles du cerveau.

7.1.4 Facteurs immuno-inflammatoires

Un peu plus récemment, Fernandes et ses collaborateurs (2015) ont publié une étude sur l'implication du facteur neurotrophique de croissance neuronale *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dans la genèse des TB. Il s'agit d'une protéine qui a un rôle dans la croissance, le développement et la survie des neurones et dont l'implication dans la plasticité synaptique est cruciale. Un faible niveau de BDNF serait corrélé à l'émergence du trouble (Fernandes et al., 2011, 2015). Plus spécifiquement, le taux de sérum BDNF périphérique varierait selon les phases thymiques des sujets, étant réduit lors des phases maniaques et dépressives et ne différant pas des sujets témoins lors des phases d'euthymie (Fernandes et al., 2015). Ainsi, le BDNF a été identifié comme faisant partie de la pathophysiologie des TB, et pourrait représenter un potentiel biomarqueur de l'émergence de cette maladie (Fernandes et al., 2015).

Aussi, des éléments en faveur d'une biosignature d'origine immuno-inflammatoire ont été mis en évidence, avec des taux d'InterLeukines (IL) élevés dans les TB. Les IL sont des protéines de la famille des cytokines sécrétées majoritairement par des cellules du système immunitaire en réponse à une infection, une inflammation ou à d'autres signaux de danger. Elles sont impliquées dans la communication et la régulation des réponses immunitaires et inflammatoires et dans la coordination des interactions entre les différentes cellules du système immunitaire. Les recherches montrent surtout une augmentation de l'IL-6 en phase aiguë de la maladie. L'IL-6 a des effets inflammatoires et engendre une stimulation de certains globules (lymphocytes B et T, hépatocytes, macrophages) qui seraient activés de manière chronique avec la microglie. La production de cytokines inflammatoires serait liée à la modification de fonctions cérébrales, qui en combinaison avec des facteurs génétiques et environnementaux prédisposant, précipiterait les symptômes de TB (Beumer et al., 2012). De plus, une augmentation de ces IL peut engager un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), système impliqué dans la régulation des réponses neuroendocriniennes liées au stress. Par conséquent, cela peut induire des perturbations hormonales, qui ont été relevées depuis dans le cadre des TB

(Kronfol et al., 2000). Lors de phases maniaques et euthymiques, une hyperactivation de l'axe HPA a été mise en évidence, induisant une hypercortisolémie (Belvederi Murri et al., 2016). L'hypercortisolémie et les effets neurotoxiques associés au cortisol seraient d'une importance notable dans la pathogénèse des symptômes dépressifs et également dans l'émergence de troubles cognitifs, tandis que les symptômes maniaques seraient précédés par une augmentation des hormones adrénocorticotropes et du taux de cortisol (Daban et al., 2005).

7.1.5 Facteurs chronobiologiques

Les rythmes circadiens sont des processus biologiques ayant une rythmicité de 24 heures. Ils régulent de nombreux processus physiologiques et comportementaux, les cycles de sommeil et d'activité ainsi que les rythmes saisonniers (Saper 2005). C'est le noyau suprachiasmatique localisé au niveau de l'hypothalamus qui est impliqué dans la fonction de régulation circadienne chez l'homme. Certaines zones impliquées dans la régulation de l'humeur et les troubles de l'humeur, comme par exemple le cortex frontal, l'hippocampe, l'amygdale et le striatum jouent également un rôle dans la régulation des rythmes circadiens (Chun et al., 2015). Des modifications de l'appétit, des sécrétion hormonales, de l'activité, du sommeil et des rythmes circadiens ont été mises en évidence dans les TB et pourraient jouer un rôle important dans la physiopathologie du trouble et dans la précipitation des épisodes (Sigitova et al., 2017). Le taux de mélatonine (l'hormone majoritairement impliquée dans la régulation du cycle veille-sommeil, sécrétée par la glande pinéale) serait plus bas chez les sujets avec un TB lors des phases maniaques, dépressives et euthymiques que dans la population générale (Nurnberger et al., 2000). Ainsi, des marqueurs trait ont été identifiés, tels que la sécrétion de mélatonine et de cortisol, mais aussi un chronotype du « soir », une amplitude du rythme circadien plus faible avec une sensibilité plus faible à la réduction du sommeil, une sensibilité à la lumière plus importante, une mauvaise stabilité du rythme circadien, ou encore des difficultés d'adaptation aux changements de rythmes seraient associés aux TB (Carr et al., 2018; Geoffroy, 2018; Melo et al., 2017; Mansour et al., 2005). Ces

facteurs possèdent une vulnérabilité génétique importante, ce qui suggère que la régulation circadienne et les susceptibilités génétiques peuvent être étroitement en lien. Notamment, les gènes impliqués dans les rythmes circadiens ayant été identifiés comme facteurs de vulnérabilité aux TB concernent les gènes CLOCK, ARNTL1, NPAS2, RORA, NR1D1, PER3, RORB, GSK3 β et CSNK ϵ (Bellivier et al., 2015; Gonzalez et al., 2020). Ces variants sont considérés comme des facteurs de risques associés au développement de ce trouble, mais pourraient également avoir une incidence sur l'âge d'apparition de la maladie, les phénotypes circadiens, le chronotype et contribueraient ainsi aux récurrences et aux symptômes des TB (Bellivier et al., 2015; Mansour et al., 2005). Pour résumer, il existe un rapport très complexe des altérations du rythme circadien dans les causes et les conséquences des épisodes thymiques. La perturbation des gènes de l'horloge pourrait contribuer à l'émergence d'un TB, et ensuite engager des perturbations chronobiologiques, entraînant à leur tour des répercussions sur les fonctions physiologiques (comme une augmentation du stress, une diminution du temps de sommeil...). Ces perturbations chronobiologiques pourraient rentrer en interaction avec des facteurs environnementaux (comme la lumière ou des facteurs sociaux) qui favoriseraient l'émergence des symptômes de la maladie (Gonzalez et al., 2020).

7.1.6 Neurotransmetteurs

Les mécanismes exacts impliqués dans les TB ne sont pas encore complètement compris et leur physiopathologie est complexe et multifactorielle. Le rôle des neurotransmetteurs est encore mal connu, et plusieurs hypothèses ont été dressées au cours des dernières décennies, que nous proposons de résumer dans cette section.

7.1.6.1 Hypothèse monoaminergique

Historiquement, il s'agit de la première théorie pathophysiologique des troubles de l'humeur. Cette hypothèse a prédominé durant plusieurs dizaines d'années avant d'être révisée pour intégrer le rôle des récepteurs des neurotransmetteurs, les transporteurs ainsi que les enzymes catabolisatrices telles que la monoamine-oxydase (MAO) et Catéchol-O-Méthyl-Transférase (COMT) (Hamon & Blier, 2013; Heninger et al., 1996). L'hypothèse monoaminergique admet que la concentration de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine joue un rôle important dans le développement des TB. Ce postulat suppose qu'une déficience en monoamines provoquerait la genèse des symptômes thymiques, où la sévérité des symptômes de dépression serait liée à la modification de l'activité des transporteurs monoaminergiques dans le cerveau (Sigitova et al., 2017). En conséquence, les symptômes maniaques ou dépressifs seraient liés à un déséquilibre de neurotransmission dans le système nerveux central (SNC). Cette théorie serait intriquée avec les théories génétiques, puisque certains gènes candidats pour l'émergence des TB codent pour les protéines impliquées dans le système de neurotransmission, comme par exemple, SLC64A qui code pour le transporteur de la sérotonine ou SLC646 qui code pour la dopamine (Craddock et al., 2001; Serretti & Mandelli, 2008; Sigitova et al., 2017). Concernant la dopamine, il a été avancé que sa concentration joue un rôle capital dans la labilité de l'humeur dans les TB. Une augmentation de la transmission dopaminergique (nommée hyperdopaminergie) serait associée à un état maniaque, tandis qu'une baisse serait associée à des symptômes dépressifs (Berk et al., 2007). Les traitements antidépresseurs ont par ailleurs supporté l'hypothèse monoaminergique de par leur mécanisme d'action (Fišar, 2013; Hillhouse & Porter, 2015). Bien qu'une implication monoaminergique soit relativement manifeste dans l'étiopathogénie des TB, elle est aujourd'hui considérée comme insuffisante pour rendre compte de la complexité de cette pathologie.

7.1.6.2 Hypothèse glutamatergique

De nombreux résultats de recherches sur les corrélats neurobiologiques participant à la pathogénèse des TB issus de données génétiques, biochimiques, post-mortem et d'imageries mettent en avant le rôle important de la dysrégulation glutamatergique dans l'étiopathogénie de cette maladie. Ce neurotransmetteur est impliqué dans divers aspects de la neurotransmission, mais peut aussi être capital dans le bon fonctionnement des astrocytes, de la neuroplasticité et intervient dans les processus de neurotoxicité (Sigitova et al., 2017). Selon une méta-analyse, le glutamate serait élevé chez les personnes ayant un TB (Gigante et al., 2012). Une étude d'imagerie a par ailleurs identifié qu'il y avait une corrélation inverse entre le nombre d'épisodes thymiques et les concentrations en glutamate dans le cortex cingulaire antérieure, une région cérébrale impliquée dans la régulation émotionnelle (Ehrlich et al., 2015). Une autre étude a relevé des concentrations en glutamine élevées, le précurseur du glutamate, dans tout le cortex et spécifiquement dans le lobe frontal (Gigante et al., 2012). En conclusion, ces données montrent que des anomalies de la régulation glutamatergique semblent être présentes, et que ce neurotransmetteur paraît être impliqué dans la pathophysiologie des TB.

7.1.6.3 Autres théories

Il semblerait que d'autres systèmes de neurotransmission jouent un rôle important dans l'émergence de symptômes des TB puisque l'équilibre entre les neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs y est central (Lan et al., 2009). Il semblerait que le système cholinergique soit perturbé dans le cadre des TB, notamment une réduction des récepteurs M2 muscariniques dans les variations de l'humeur (Cannon et al., 2006). Bien que peu d'études se soient centrées sur l'implication de la transmission GABAergique dans les TB, une concentration élevée en GABA a été relevée en état d'euthymie, majoritairement au niveau du cortex cingulaire antérieur et dans le cortex pariéto-occipital, ce qui induirait des dysfonctions de neurotransmission de GABA (Brady et al., 2013).

Toutefois, il est important de noter que les anomalies de neurotransmission associées au TB ne constituent qu'une partie de l'équation, et sont également fortement influencés par des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux, qui sont explicités dans la section suivante.

7.2 Facteurs environnementaux

De nombreuses études se sont intéressées à l'investigation de facteurs environnementaux en tant que facteurs de risques d'apparition d'un TB. Cette section vise à résumer de manière non-exhaustive les principaux éléments retrouvés dans la littérature à ce propos.

7.2.1 Facteurs pré- et périnataux

Certains agents infectieux sont suspectés d'avoir une incidence sur l'étiopathogénie bipolaire lors de la prénatalité et la périnatalité (Simanek & Meier, 2015). Néanmoins, selon les études, il est relativement difficile de distinguer si les infections ont eu lieu durant la grossesse ou bien à son issue. Par conséquent, et par manque d'études prospectives, les éléments de réponses qui viennent confirmer l'influence de virus dans l'émergence future d'un TB ou les éléments qui l'infirmement restent trop faibles (Canetta et al., 2014; Machón et al., 1997). En revanche, plusieurs méta-analyses soulignent la corrélation relativement robuste entre l'infection *Toxoplasma gondii* et le TB (de Barros et al., 2017). Ce type d'infection engendre des changements au niveau de la voie dopaminergique et peut augmenter sa production, l'hyperdopaminergie étant retrouvée lors des accès maniaques (Prandovszky et al., 2011).

D'autres facteurs périnataux investigués, tels que le tabagisme maternel et l'existence de stressseurs environnementaux n'ont obtenu aucun résultat significatif. De manière générale, les éléments de preuves des facteurs pré et périnataux comme facteurs de risques d'émergence d'un TB sont relativement faibles ou non significatifs.

7.2.2 Facteurs postnataux - enfance

La majorité des résultats relatifs à cette catégorie sont essentiellement dirigés vers les traumatismes précoces durant l'enfance. La panacée d'études à ce sujet montrent une forte association entre abus et négligences dans l'enfance et l'émergence subséquente d'un TB (Watson et al., 2014). Le traumatisme émotionnel est le sous-type de traumatisme qui semble être le plus fréquent, avec une prévalence 4 fois plus élevée qu'en population générale et concernerait 37% des sujets avec un TB (Garno et al., 2005; Palmier-Claus et al., 2016). Nous retrouvons également les abus physiques et la négligence émotionnelle, tous deux pour 24% des patients, et enfin des antécédents d'abus sexuels pour 21% d'entre eux. Une autre étude a aussi souligné que des antécédents d'abus dans l'enfance favorisaient le risque de transition vers un TB après un épisode dépressif caractérisé (Gilman et al., 2012). Aussi, les maltraitances dans l'enfance sont associées à des critères cliniques du TB qui seraient plus intenses, comme par exemple un début plus précoce, des épisodes thymiques plus fréquents, ou encore un risque suicidaire et un taux de comorbidités plus importantes (Daruy-Filho et al., 2011). En revanche, aucune association significative n'a été mise en évidence entre un mauvais traitement durant l'enfance et un sous-type de TB particulier ou des symptômes spécifiques (comme par exemple la présence de caractéristiques psychotiques) (Daruy-Filho et al., 2011; Upthegrove et al., 2015). Notons toutefois qu'il est encore difficile de dire de quelle(s) façon(s) et pour quelle(s) raison(s) ces événements de vie favorisent le développement d'un TB.

Sur le plan somatique, la survenue d'un traumatisme crânien, même léger, est associé à un risque plus important de développer une pathologie neuropsychiatrique, dont les TB. Plus le traumatisme est précoce (notamment avant 10 ans) et plus le risque est important (Perry et al., 2016; Wilcox & Nasrallah, 1987).

7.2.3 Événements de vie

Des événements de vie difficiles tels que la perte d'un emploi, un divorce ou la perte d'un être cher constituent des stressseurs environnementaux qui peuvent précipiter l'entrée vers un TB (Johnson & Roberts, 1995; Tsuchiya et al., 2003). Certains de ces événements de vie sont une cause, mais peuvent aussi être une conséquence de l'apparition du trouble. Par exemple, l'apparition d'un épisode thymique peut engendrer un divorce, dont la symptomatologie empêchera la reprise de l'emploi (Koenders et al., 2014). Si ces études ont été faites dans le cadre des TB, précisons que les événements de vie cités sont bien souvent non-spécifiques à la pathologie psychiatrique développée subséquemment. Ils ne sont donc pas uniquement en lien avec l'émergence de cette affection.

8. Comorbidités associées

8.1 Non-psychiatriques

8.1.1 Syndrome métabolique, obésité, pathologies cardiovasculaires et dysthyroïdie

Certaines affections non-psychiatriques sont associées aux TB et peuvent participer de manière secondaire à un décès prématuré (Roshanaei-Moghaddam & Katon, 2009). Parmi elles, on retrouve une prévalence du syndrome métabolique qui est presque deux fois plus élevée qu'en population générale. Plus spécifiquement, 34,5% des sujets avec un TB présentent de l'hypertension, 32,8% un taux de Lipoprotéine de Haute Densité (HDL) bas, 28,3% de l'hypertriglycéridémie, 35,5 % d'obésité abdominale et 16,1% de diabète (Godin et al., 2014; McIntyre et al., 2010; Vancampfort et al., 2013). Par ailleurs, les personnes qui souffrent de TB présentent un risque de surpoids plus élevé que dans la population générale et l'obésité serait considérée comme un indicateur de gravité ainsi que d'une évolution plus défavorable (Reilly-Harrington et al., 2018). L'obésité peut être aussi induite par des troubles des conduites

alimentaires (tels que la boulimie et l'hyperphagie) qui font partie des comorbidités psychiatriques retrouvées au sein de cette pathologie. De plus, certains psychotropes utilisés dans le traitement des TB peuvent favoriser le risque de syndrome métabolique et de prise de poids du fait de leurs effets, notamment les antipsychotiques de seconde génération et les stabilisateurs de l'humeur (Roshanaei-Moghaddam & Katon, 2009). Le diabète de type 2 est également comorbide des TB, et plus fréquemment retrouvé chez des personnes traitées par antipsychotiques (Vancampfort et al., 2013). Il est désormais clairement établi que les sujets avec un TB sont également plus à risques de développer une pathologie cardiovasculaire que la population générale. Cela est en partie dû aux facteurs de risques non-psychiatriques précédemment cités, comme les effets du syndrome métabolique, de l'obésité et du diabète, mais aussi des habitudes de vie telles que la consommation de tabac, une mauvaise hygiène de vie alimentaire qui peuvent favoriser le risque de survenue de pathologies coronariennes (Rossom et al., 2022). La prévalence de dysthyroïdies est également augmentée, en comparaison avec la population générale. L'augmentation de problèmes d'hyperthyroïdie peut être intimement lié au TB lui-même, comme les dysfonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien et serait en lien avec un état dépressif.

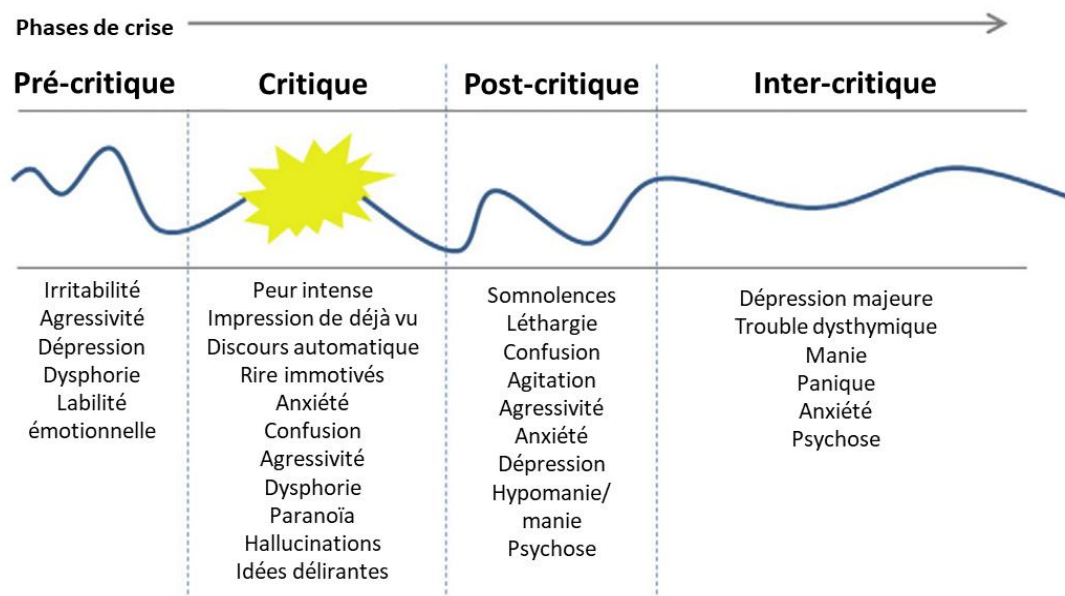
8.1.2 Affections neurologiques

Les troubles neurologiques sont fréquents dans de nombreux troubles psychiatriques, et inversement (Sinha et al., 2018). Parmi eux, la mise en évidence de la comorbidité des TB et des migraines remonte à plus d'un siècle (Bourgeois, 2014). La prévalence estimée de la migraine chez ces sujets peut atteindre jusqu'à 39 %. Elle est surtout à valence féminine, comme c'est le cas pour la valence des personnes migraineuses, et toucherait plus spécifiquement des sujets ayant un TB2 (43%) plutôt qu'un TB1 (11%) (Low et al., 2003). Les migraines sont le plus souvent avec aura, et surviendraient préférentiellement durant les phases dépressives et seraient comorbides avec la survenue de cycles rapides (Gordon-Smith et al., 2015; Leo & Singh, 2016).

L'épilepsie fait également partie des troubles comorbides des TB. Ces deux troubles partagent de nombreux traits cliniques dont leur chronicité et le caractère intermittent des épisodes. Les troubles de l'humeur constituent la plus fréquente comorbidité, estimée selon les études entre 20 à 50% de prévalence dans l'épilepsie, dont 10 à 12% pour les TB (Knott et al., 2015; Lau et al., 2012). Au sein des TB, il est estimé que le risque de manifester des symptômes épileptiques serait 2 à 4 fois plus élevé que dans la population générale (Wotton & Goldacre, 2014). Plus spécifiquement, on retrouve beaucoup plus rarement ce type de symptômes auprès de personne souffrant d'un TB1 (Knott et al., 2015; Mazza et al., 2007). Par ailleurs, l'efficacité de certains antiépileptiques dans le traitement de ces deux troubles est souvent relevé comme preuve d'une éventuelle physiopathologie commune sous-jacente, comme le valproate de sodium, la lamotrigine et la carbamazépine (Knott et al., 2015). De plus, le recours à l'électroconvulsivothérapie (ECT) dans le traitement des TB et induisant une crise épileptique pose encore une fois la question du lien entre ces affections. Réciproquement, des manifestations psychiatriques et également issues d'une symptomatologie bipolaire peuvent survenir avant (pré-ictal), pendant (péri-ictal), après une crise d'épilepsie (post-ictal), ainsi qu'entre les crises (périodes interictales) (Knott et al., 2015).

Figure 3

Symptômes pouvant survenir lors d'une crise épileptique, dont la plupart peuvent être retrouvés dans la symptomatologie des TB, issue et adaptée de Knott et al. (2015)



Il a également été retrouvé que la comorbidité psychiatrique principale de la sclérose en plaques sont les troubles de l'humeur (Carta et al., 2014; Murphy et al., 2017). Il est estimé, selon une méta-analyse, que la prévalence des TB au sein de personnes atteintes de sclérose en plaques est de 3%, pouvant même aller jusqu'à 8.4% de prévalence vie entière, sans rapporter de différence de sex ratio, bien que celui de la sclérose en plaques puisse aller jusqu'à trois femmes touchées pour un homme (Joseph et al., 2021; Wallin et al., 2019).

La fréquence de ces différentes comorbidités non-psychiatriques rencontrées chez les sujets ayant un TB ne font que renforcer l'importance de leur dépistage dans la pratique habituelle des cliniciens, afin de ne pas passer à côté d'une comorbidité dans ce contexte. La présence de comorbidités de ce type avec un TB peuvent mener à un risque de suicide plus élevé, une moins bonne qualité de vie et des conséquences sur le fonctionnement quotidien. Ainsi, elles constituent un réel enjeu de santé publique (Knott et al., 2015).

8.2 Psychiatriques

Certains troubles psychiatriques sont de plus en plus reconnus comme étant fréquemment associés aux TB. Plus de 90% de ces patients présentent au moins un trouble psychiatrique comorbide (Merikangas et al., 2007). Parmi ces comorbidités, les troubles anxieux représentent une prévalence de plus de 40% vie entière (Yapici Eser et al., 2018), suivis des troubles liés à l'usage de substances, des troubles des conduites alimentaires et des troubles de la personnalité (Bourgeois, 2014).

8.2.1 Troubles anxieux

Les troubles anxieux représentent la comorbidité psychiatrique la plus fréquente chez des sujets atteints de TB, dont le principal est le trouble panique. Selon une méta-analyse, il représente plus de 18% des troubles anxieux comorbides et connaîtrait une chronicité plus importante que dans la population générale (Prete et al., 2016). Il a été relevé que la présence d'une symptomatologie panique sur la vie entière était plus fréquemment associée à des épisodes dépressifs, à une plus grande sévérité des symptômes et des idées suicidaires plus importantes chez les personnes atteintes d'un TB1 (Frank et al., 2002). Dans les deux tiers des situations, le trouble panique survient avant l'émergence du TB et est subséquente au dernier tiers, survenant la plupart du temps lors des phases hypomaniaques (Bourgeois, 2014).

La phobie sociale est également fréquente chez des sujets avec un TB, étant estimée à 17,5 % selon une étude à large cohorte (Berkol et al., 2016). Certains traits cliniques des patients présentant cette comorbidité avaient un niveau d'éducation supérieur, avaient une apparition du TB plus précoce, avec moins d'épisodes maniaques et présentaient des épisodes thymiques plus sévères. D'autres associations cliniques comme le nombre d'épisodes thymiques traversés, les idéations suicidaires, le nombre d'hospitalisations ou encore la présence de caractéristiques psychotiques n'ont pas présenté de différence avec les sujets ayant un TB ne souffrant pas de phobie sociale (Berkol et al., 2016).

La prévalence du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) est également plus élevée qu'au sein de la population générale. Une méta-analyse a relevé qu'entre 12.2 et 15.1% des sujets avec un TB souffriraient d'un TAG au cours de leur vie. Une moins bonne évolution du TB et une augmentation des idéations suicidaires serait associés à cette condition (Preti et al., 2016).

Une méta-analyse du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) dans les TB indique une comorbidité de 17%, en particulier chez les patients avec un TB1. Également, plus l'âge de la personne est élevé, plus la prévalence du TOC sera faible chez les patients (Amerio et al., 2015).

De manière générale, la comorbidité anxieuse semble modulée par certaines variables cliniques comme les accès maniaques ou la présence de caractéristiques psychotiques, rencontrées dans le TB1, ce qui leur confère une plus faible prévalence des troubles anxieux que dans le reste du spectre bipolaire. L'émergence précoce des symptômes bipolaires en comparaison à un début plus tardif, ou présenter un trouble de l'usage ou un Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDA/H) sont aussi considérés comme des modulateurs de l'émergence d'un trouble anxieux comorbide (Yapici Eser et al., 2018).

8.2.2 Trouble de stress post-traumatique

Le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) a été rapporté comme étant un trouble jusqu'à deux fois plus fréquent dans une population de sujets avec un TB que dans la population générale (Otto et al., 2004). Une méta-analyse fait état d'une comorbidité de ces troubles qui s'élèverait de 4 % à 40 % parmi les sujets avec un TB et toucherait davantage les femmes, et les personnes atteintes d'un TB1. La présence d'un TSPT aurait pour conséquences de d'accentuer la sévérité des épisodes thymiques et entraînerait des répercussions sur la qualité de vie plus importantes (Cerimele et al., 2017).

8.2.3 Addictions

La comorbidité d'une addiction avec une pathologie psychiatrique est très fréquente et vient compliquer l'évolution du trouble associé. Les TB sont les affections mentales les plus exposées aux problématiques addictologiques, tant bien pour les troubles liés à l'usage de substances que pour les addictions comportementales (Jones et al., 2015). L'abus de substances chez ces patients est associé à un diagnostic plus tardif, des répercussions fonctionnelles importantes ainsi qu'une moins bonne évolution du TB. Ce dernier élément se manifeste par des épisodes thymiques plus graves, davantage de rechutes et d'hospitalisations, une réduction de la réponse au traitement comme le lithium, un taux plus élevé de violences et de suicide, ainsi que moins de compliance dans les soins (Preuss et al., 2021; Salloum & Brown, 2017). Nous présenterons tout d'abord les données issues des études ciblant les addictions aux substances, puis nous aborderons par la suite les addictions comportementales dans les TB.

On estime la prévalence vie entière des troubles liés à l'usage de substances à 56% pour ces personnes, avec une plus forte proportion de personnes souffrant d'un TB1 et d'hommes (Hunt et al., 2016; Preuss et al., 2021). Parmi eux, les troubles liés à l'usage de l'alcool sont 3 fois plus fréquents qu'en population générale, représentent presque 24% des comorbidités addictives selon l'étude National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) (Hasin & Grant, 2015). Il s'agit de la pathologie mentale la plus exposée à un risque de dépendance à l'alcool (Bourgeois, 2014). La consommation de tabac serait 3.5 fois plus élevée chez les sujets atteints d'un TB, en comparaison avec la population générale (Jackson et al., 2015). Selon une étude menée sur près d'une centaine de patients, 66% des sujets avec un TB fument quotidiennement contre 24% dans la population générale, avec un taux de tabagisme vie entière de 76% contre 55% en population générale (Diaz et al., 2009). Parmi les substances illicites, le cannabis est la drogue préférentiellement consommée par les personnes avec un TB. La prévalence du trouble lié à la consommation de cannabis est d'environ 20% (Hunt et al., 2016). Une étude mêlant 471 sujet ayant un TB et 1761 sujets estimait à 71.3% le pourcentage de

consommation de cannabis vie entière, contre 26.8% des témoins (Agrawal et al., 2011). Une méta-analyse a mis en évidence que la consommation de cannabis était surtout associée à des individus jeunes, de genre masculin, avec un niveau d'éducation plus bas, une survenue plus précoce des symptômes thymiques, une augmentation de la probabilité de tentatives de suicide et de l'émergence de symptômes psychotiques, ou encore une consommation d'alcool ou de tabac concomitante (Pinto et al., 2019). Certaines substances psychostimulantes, telles que la cocaïne (6.6% de consommateurs chez les personnes avec un TB) et les amphétamines, sont souvent consommées dans le but de mimer des symptômes maniaques, malgré le fait qu'elles peuvent participer à l'induction de virages thymiques, euphoriques ou dépressifs (Hunt et al., 2016).

Au cours des dernières décennies, le concept d'addiction a évolué et a été étendu au-delà des substances pour y inclure les addictions comportementales. Bien qu'il n'y ait pas de prise de substance dans ce dernier cas, les dépendances comportementales affectent les circuits neuronaux du système de la récompense, comme les autres addictions. Selon une revue systématique récente, l'addiction comportementale principale dans les TB concernerait le jeu pathologique, suivie par la kleptomanie, les achats compulsifs, les comportements sexuels compulsifs et l'addiction à Internet (Varo et al., 2019). Les données sur cette thématique étant hétérogènes et encore trop peu précises, il a été choisi de ne pas mentionner de valeurs épidémiologiques. En revanche, certaines variables associées aux TB sont plus fréquemment associées aux addictions comportementales, comme un pronostic plus défavorable, une évolution plus sévère du trouble, un âge précoce d'apparition, un niveau d'impulsivité plus important et un plus fort risque d'avoir d'autres comorbidités et de réaliser des tentatives de suicide (Varo et al., 2019).

8.2.4 Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Les critères diagnostiques du TDA/H et des TB possèdent certains symptômes communs, tels qu'une agitation psychomotrice, une distractibilité, une grande communicabilité, une irritabilité et une labilité émotionnelle. Par conséquent, la frontière entre ces pathologies peut être

floue. Les résultats de la plupart des études sur le sujet pointent vers une association entre ces deux troubles qui irait au-delà des similitudes symptomatiques (Skirrow et al., 2012). A l'âge adulte, la comorbidité d'un TDA/H chez une personne ayant reçu un diagnostic de TB est très élevée, puisqu'elle touche près d'un patient sur six (Fayyad et al., 2017; Skirrow et al., 2012). Ces données issues d'une méta-analyse peuvent être mises en relation avec la prévalence vie entière du TDA/H dans la population générale, qui s'élève à 6.76% (Song et al., 2021). Par conséquent, cette comorbidité est bien au-delà que si elle était due au hasard. Toutefois, d'importantes variations existent selon les différences culturelles et géographiques, mais aussi selon les différentes méthodologies et échantillons des études prises en compte (Schiweck et al., 2021). De manière intéressante, une étude GWAS récente a pu mettre en évidence au moins 5 loci partagés entre les sujets ayant un TDA/H et un TB. Ces résultats suggèrent la présence d'une susceptibilité génétique commune, et apporte une part d'explication à ce fort taux de comorbidité et aux difficultés à distinguer ces troubles dans la pratique clinique (O'Connell et al., 2019).

8.2.5 Troubles des conduites alimentaires

Les Troubles des Conduites Alimentaires (TCA) sont plus fréquemment retrouvés au sein des sujets avec un TB en comparaison à la population générale, notamment pour l'hyperphagie et la boulimie. Cette comorbidité est significativement associée à un niveau élevé d'impulsivité et de variabilité émotionnelle, de présenter un risque suicidaire très élevé, d'avoir un trouble lié à l'usage de l'alcool comorbide et d'avoir une évolution du TB plus défavorable (Jen et al., 2013; McDonald et al., 2019). Selon une méta-analyse, la prévalence de l'ensemble des TCA au sein de sujets ayant un TB est de 1.9% à 33.3% tandis qu'elle est de 3.8% vie entière dans la population générale (Duncan et al., 2017). Cette comorbidité semble toucher davantage de patients souffrant de TB2 (27.3%) que le TB1 (8.7%), mais tous les résultats ne sont pas aussi précis et la plupart ne démontrent pas de différences significatifs entre les différentes formes cliniques (Baek et al., 2011, 2014; McElroy et al., 2016). Plus précisément, la prévalence vie entière de l'anorexie

mentale est de 3.8% et de jusqu'à 4.8% pour la boulimie chez les sujets avec un TB, avec des comportements de purges associés dans la majorité des cas (39.7% contre 19.6% sans comportements de purges) (Baek et al., 2014; McElroy et al., 2011). Enfin, l'hyperphagie est le TCA le plus fréquemment retrouvé associé au TB, avec une prévalence vie entière de 8.8% (Hudson et al., 2007; Kessler et al., 2013; McElroy et al., 2011).

Une méta-analyse réalisée sur presque 6000 personnes ayant un TB rapporte la proportion des différentes comorbidités psychiatriques présentées par ces sujets, sur la vie entière (Merikangas et al., 2007) :

Tableau 1

Pourcentages des comorbidités psychiatriques présentées par des sujets ayant un TB

Comorbidité psychiatrique	Pourcentage de sujets avec un TB
Trouble anxieux	74.9%
TAG	29.6%
Trouble panique ; attaque de panique	20.1% ; 61.9%
Phobie sociale	37.8%
TOC	13.6%
TSPT	24.2%
TCA	9.5%
Addictions	42.3%
Abus de substances ; dépendance aux substances	28.8% ; 14%
Abus d'alcool ; dépendance à l'alcool	39.1% ; 23.3%

Note. TAG : trouble anxieux généralisé ; TOC : trouble obsessionnel compulsif ; TSPT : trouble de stress post-traumatique ; TCA : trouble des conduites alimentaires

8.2.6 Trouble de la personnalité borderline

La relation entre les TB et les troubles de la personnalité borderline ont été controversés et sont toujours soumis à de nombreux débats dans la littérature quant à leur interdépendance ou

indépendance. Le trouble de la personnalité borderline se caractérise principalement par une impulsivité marquée et une instabilité dans la perception de l'image de soi et dans les relations à autrui. Une étude a relevé que parmi les sujets ayant un TB, environ 20% avaient reçu ce diagnostic (Frías et al., 2016). La comorbidité selon les sous-types cliniques est équivalente et touche 10% de TB1, et 10% de TB2 (Zimmerman & Morgan, 2013). Il est fréquemment rapporté que le diagnostic différentiel entre un TB et un trouble de la personnalité borderline peut être difficile en raison de traits cliniques communs. Par exemple, les deux troubles peuvent présenter des variations d'humeurs, une impulsivité marquée qui peut s'exprimer par un comportement sexuel désinhibé, des dépenses inconsidérées et excessives, ou encore dans leur forte comorbidité avec les addictions. Ces traits communs peuvent alors être perçus comme étant transdiagnostiques mais rendent plus complexe le diagnostic. Il a également été rapporté que l'impact du trouble de la personnalité borderline sur le TB soit plus délétère que l'inverse et que celui-ci majore les tendances suicidaires et la symptomatologie clinique (Bayes & Parker, 2019).

9. Evolution

9.1 Phase prodromale

Depuis environ trente ans, un nouveau paradigme est apparu en psychiatrie, qui consiste à prendre en charge les sujets avant l'apparition franche de la maladie : la détection et l'intervention précoce. Cette détection se fait grâce à certains symptômes non-spécifiques et spécifiques de la maladie qui sont présents avant la déclaration du trouble, appelée phase prodromale. Quant à l'intervention précoce, ses enjeux sont doubles, à savoir limiter le délai entre l'émergence des premiers symptômes et l'instauration d'un traitement adapté, ainsi que développer des prises en soins spécifiques et adaptées pour ces sujets (Conus et al., 2014). Ainsi, ces mesures permettent d'améliorer les répercussions symptomatiques de ces personnes à risque de développer un TB (Vieta et al., 2018). La nature progressive de cette pathologie permet le

développement de stratégies d'intervention précoce, d'autant plus que jusque 70% de ces sujets ont des symptômes thymiques avant l'âge de 21 ans (Baldessarini et al., 2010). Si la majorité des travaux de ce genre ont été réalisés autour de la schizophrénie et des sujets à risque de développer une psychose, il est de plus en plus reconnu qu'une phase prodromale est également retrouvée dans le cadre des TB (Martin & Smith, 2013; Singh, 2015). Bechdolf et collaborateurs (2010) ont dressé une évaluation du risque de TB, nommée échelle Bipolar At-Risk (BAR). Dans une étude prospective de l'équipe de Bechdolf, il a été possible d'identifier 35 sujets à risque de développer un TB grâce à leur échelle BAR. En comparaison à 35 sujets témoins, 4 sujets sur les 35 à risque, (soit 14.3%) ont développé un premier épisode hypomaniaque ou maniaque et ont reçu un diagnostic de TB1 ou de TB2 selon les critères du DSM-IV après un suivi de 12 mois (Bechdolf et al., 2014). Parmi les critères, l'échelle BAR identifie des symptômes d'épisode maniaque infraliminaires (c'est-à-dire en-deçà des critères diagnostiques de l'épisode maniaque selon classifications internationales), des antécédents de cyclothymie accompagnés d'antécédents de dépression ou encore des antécédents de dépression en plus d'avoir des antécédents familiaux de TB (tableau 2). Une étude longitudinale ayant duré plus de 10 ans a été récemment publiée, en utilisant les critères BAR dans l'identification de sujets à risque de développer un TB. Parmi les sujets à risque, 28,6 % ont développé un TB au bout de 10 à 13 ans du suivi. Ces données sont considérables puisqu'elles suggèrent que l'échelle BAR pourrait se révéler utile dans le cadre de la détection précoce chez les adolescents et jeunes adultes, d'autant plus si nous y confrontons le délai moyen de retard diagnostique dans le cadre des TB, estimé à 10 ans (Ratheesh et al., 2023).

Tableau 2

Critères « Bipolar At-Risk » de Bechdolf, d'après Ratheesh et al. (2023)

Critères	Description
<p>Groupe 1 Manie infraliminaire</p>	<p>2 à 4 jours consécutifs au cours desquels l'humeur est anormalement élevée, expansive et irritable de manière persistante avec au moins 2 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur (2) Besoin de sommeil réduit (par ex. se sentir reposé après 3h de sommeil) (3) Plus loquace qu'habituellement ou pression pour continuer à parler (4) Fuite des idées, expérience subjective que les pensées s'emballent (5) Distractibilité (6) Augmentation des activités dirigées vers un but (sociales, professionnelles, sexuelles) ou agitation psychomotrice
<p>Groupe 2 Dépression et traits cyclothymiques</p>	<p>La dépression est définie comme une période d'au moins 1 semaine au cours de laquelle une humeur dépressive ou un manque d'intérêt ou de plaisir avec au minimum 2 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Perte de poids significative (2) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours (3) Ralentissement psychomoteur ou agitation (4) Fatigue ou perte d'énergie (5) Sentiment d'inutilité ou de culpabilité excessive et inappropriée (6) Diminution des capacités de concentration (7) Pensées récurrentes de mort et/ou idées suicidaires récurrentes (8) Caractéristiques cyclothymiques définies comme plusieurs épisodes avec des symptômes maniaques infraliminaires, ne complétant pas les critères du groupe 1, et plusieurs épisodes avec des symptômes dépressifs
<p>Groupe 3 Dépression et risque génétique</p>	<p>Mêmes critères dépressifs que pour les 2 précédents groupes, risque génétique défini par un apparenté du 1^e degré atteint par un TB</p>
<p>Critères d'exclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> (1) Antécédents d'épisode maniaque supérieur à 4 jours (2) Antécédents de symptômes psychotiques supérieurs à 7 jours (3) Antécédents de traitement avec un thymorégulateur sur une durée égale ou supérieure à 6 mois (4) Antécédents de traitement par antipsychotique pendant une durée égale ou supérieure à 4 mois (5) QI inférieur à la normale (6) Pathologie cérébrale organique

Note. TB : trouble bipolaire ; QI : quotient intellectuel.

L'équipe de Fusar-Poli a tenté d'améliorer cette échelle en tenant compte d'un phénotype plus large. De plus, la BARS était jugée comme limitée par le manque de validation externe dans les échantillons de sujets et par l'absence d'un instrument psychométrique permettant le recueil de ces critères cliniques (Fusar-Poli et al., 2018). Ces nouveaux critères comportent trois groupes supplémentaires qui se basent sur les données précisant que les épisodes mixtes subsyndromiques et les variations de l'humeur peuvent également représenter des prodromes des TB (tableau 3). Ces critères ont donné naissance à l'entretien semi-structuré pour le risque de développer un TB (SIBARS), validé lors d'une étude avec cohorte prospective indépendante de 75 personnes accédant aux services d'intervention précoce (Fusar-Poli et al., 2018).

Tableau 3

Critères "Bipolar At-Risk State" de la SIBARS, d'après Fusar-Poli et al. (2018)

Critères	Description
Age	15-35 ans et remplissant les critères d'au moins un des 6 groupes au cours des 12 derniers mois
Groupe 1 Manie infraliminaire	Mêmes critères que dans l'échelle BAR
Groupe 2 Dépression et traits cyclothymiques	Mêmes critères que dans l'échelle BAR
Groupe 3 Dépression et risque génétique	Mêmes critères que dans l'échelle BAR
Groupe 4 Traits cyclothymiques et risque génétique	Traits cyclothymiques Plusieurs épisodes maniaques subsyndromiques ne complétant pas les critères du groupe 1 et plusieurs épisodes avec des symptômes dépressifs Risque génétique déterminé par un parent du 1 ^e degré atteint d'un TB
Groupe 5 Episode mixte infraliminaire	Humeur subsyndromique maniaque ET dépressive presque tous les jours mais durant moins de 5 jours consécutifs
Groupe 6 Labilité de l'humeur	Instabilité de l'humeur d'apparition récente
Critères de transition	Développement d'un TB

CRITERES	DESCRIPTION
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> (1) Antécédents d'épisode maniaque supérieur à 4 jours (2) Antécédents de symptômes psychotiques supérieurs à 7 jours (3) Antécédents de traitement avec un thymorégulateur sur une durée égale ou supérieure à 6 mois (4) Antécédents de traitement par antipsychotique pendant une durée égale ou supérieure à 4 mois (5) QI inférieur à la normale (6) Pathologie cérébrale organique

Note. BAR : bipolar at-risk ; TB : trouble bipolaire ; QI : quotient intellectuel.

9.2 Modélisation de l'émergence des troubles bipolaires

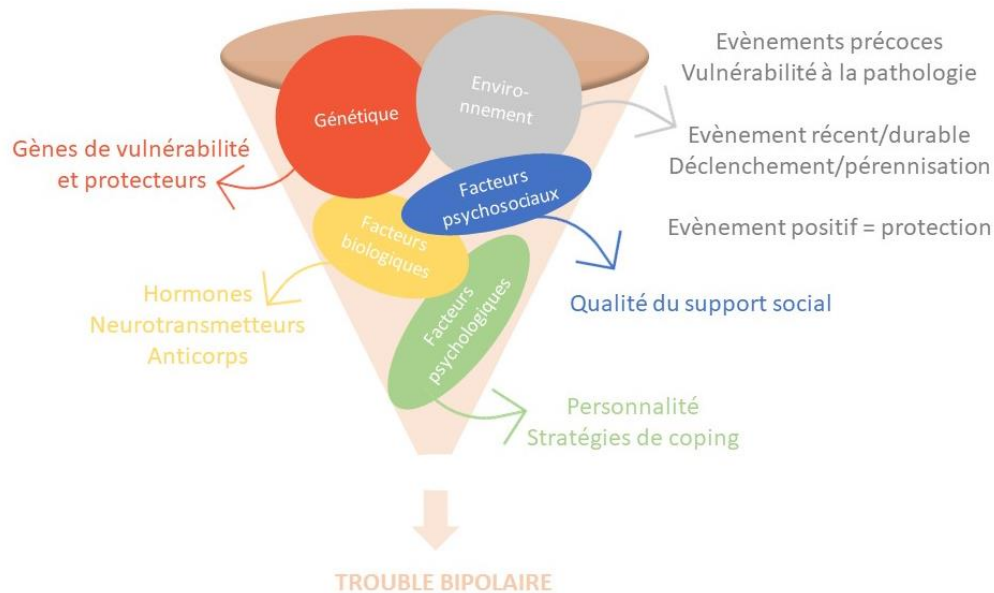
Au fil des siècles, plusieurs théories ont émergé pour tenter d'expliquer l'origine des TB, et toutes se sont heurtées à la complexité de son expression. Aujourd'hui, l'approche intégrative selon le modèle bio-psycho-social est consensuelle, selon lequel des interactions complexes entre mécanismes de vulnérabilités biologiques, sociales et psychologiques provoquent l'émergence du trouble (Leboyer, 2005). La complexité de cette pathologie, son hétérogénéité clinique et son étiologie rendent difficile la définition phénotypique des TB. Néanmoins, un nombre important d'études convergent pour fournir des preuves de susceptibilité génétique de développement d'un TB. Il existe des gènes qui augmentent statistiquement la probabilité de contracter la pathologie, en comparaison à certaines personnes qui n'ont pas ces gènes. L'agrégation familiale de ce trouble est donc importante, comme le montrent les études familiales sur les jumeaux, qui rapportent des taux d'héritabilité de 20% pour les jumeaux dizygotes et jusqu'à près de 70% pour les jumeaux monozygotes (Craddock & Sklar, 2013; O'Connell & Coombes, 2021). Une large étude familiale a mis en évidence que le risque de développer un TB était 1.6 fois plus élevé si un parent du troisième degré était atteint de cette pathologie, contre 3.3 fois plus pour un apparenté du second degré et 7.9 pour un des deux parents atteints de ce trouble (Song et al., 2015). Les recherches

effectuées sur les gènes candidats conduisent également à une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent ce trouble (se référer à la partie 7.1.1 sur les facteurs génétiques et gènes candidats).

Ces gènes ne suffisent pas à eux seuls à expliquer la survenue d'un TB. Il faut également qu'il se produise des événements particuliers, dont l'ensemble va participer à son émergence. Pour différentes raisons, des événements survenus précocement peuvent entraîner une vulnérabilité à la maladie (se référer à la partie 7 sur les hypothèses pathophysiologiques des TB). La majorité des études sur les facteurs environnementaux sont dirigés vers une meilleure compréhension de ces éléments dans les rechutes symptomatiques, et non dans leur implication dans l'émergence inaugurale du trouble. Il n'y a pas de modèle explicatif de la survenue des TB qui soit validé, toutefois nous pouvons soutenir l'idée selon laquelle cette pathologie survient des suites d'une intrication de facteurs bio-psycho-sociaux, sur un mode multifactoriel. Ainsi, les facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués, tout comme les facteurs psychosociaux, les facteurs biologiques ou encore les facteurs psychologiques participent à l'émergence des symptômes (Maletic & Raison, 2014).

Figure 4

Modèle étiopathogénique des TB, issue et adaptée de Maletic & Raison (2014)



9.3 Modèle du staging

Le modèle du *staging* est historiquement adapté aux pathologies non-psychiatriques dont l'étiologie est bien connue. Progressivement, ce modèle fut adapté en santé mentale, y compris pour les TB. Il est cependant difficile de réaliser cette tâche en raison du caractère étiopathogénique complexe des maladies mentales. Un des objectifs des modèles de *staging* est d'identifier différents stades de la pathologie afin de guider les thérapeutes en fonction de son évolution. Cette approche permet de limiter la progression du trouble, qui engagerait des répercussions de plus en plus importantes sur son fonctionnement global et aggraverait davantage le pronostic. La recherche de facteurs de protection et de vulnérabilité impliqués dans la survenue d'une pathologie permet d'étoffer la compréhension et l'identification des différentes phases d'évolution. En revanche, l'application du modèle peut être complexifiée par la pluralité des expressions cliniques de la phase prodromale (Pantelis et al., 2009). Le modèle de *staging* adapté aux TB est un modèle pour les troubles de l'humeur, et convient aussi aux troubles psychotiques.

Tableau 4*Modèle de staging adapté aux TB, d'après Bourgeois (2014)*

STADE	DESCRIPTION
0	Augmentation du risque des troubles de l'humeur ou des troubles psychotiques. Pas de symptômes actuels
1a	Symptômes faibles ou non-spécifiques des troubles de l'humeur ou psychotiques (incluant des déficits neurocognitifs subtils). Léger changement au niveau du fonctionnement ou léger déclin
1b	Sujet à très haut risque : symptômes modérés avec des modifications neurocognitives et/ou déclin fonctionnel (Score à l'EGF supérieur à 70) (par exemple sujet ayant présenté un premier épisode dépressif associé à des éléments maniaques ne remplissant pas les critères d'un épisode complet)
2	Premier épisode psychotique ou sévère de l'humeur. Tableau complet du trouble avec des symptômes sévères à modérés, des déficits cognitifs et fonctionnels (EGF entre 30 et 50)
3a	Rémission incomplète après un premier épisode traité
3b	Récurrences ou rechutes du trouble psychotique ou thymique. Stabilisation avec un traitement avec un niveau de fonctionnement évalué entre 30 et 50 à l'EGF, ou présence de symptômes résiduels ou des troubles cognitifs montrant un non-retour au fonctionnement initial
3c	Multiplés rechutes accompagnées de signes objectifs d'une aggravation de la maladie et de son impact
4	Pathologie sévère, persistante, ayant des symptômes, des déficits cognitifs et une invalidité constante

Note. EGF : échelle globale de fonctionnement. Cette échelle évalue le fonctionnement psychologique, social et professionnel lié au retentissement des pathologies psychiatriques.

Le stade 0 correspond à ce qu'on appelle la « phase asymptomatique » et qui comprend la vulnérabilité génétique au trouble (comme par exemple avoir un apparenté du premier degré atteint d'un TB).

Le stade 1 correspond à la phase prodromale qui serait divisée en deux parties distinctes : Le stade 1a correspond à la phase prodromale précoce, au cours de laquelle des symptômes non-spécifiques seraient repérables. L'étape 1b correspond à la phase prodromale tardive et comprend

quant à elle des symptômes spécifiques de la pathologie, mais de manière infraliminaire aux critères diagnostiques d'un TB. Les symptômes sont alors insuffisants.

Le stade 2 est défini par les critères diagnostiques des classifications internationales. C'est à ce moment-là que nous ne parlons plus de prodrome ou de risque d'apparition, car la maladie est présente. Le risque à ce stade est une pérennisation du trouble, une évolution défavorable ou une apparition de facteurs comorbides.

Les stades 3 et 4 correspondent à la dégradation du pronostic et à une résistance au traitement qui augmente. La maladie progresse et le fonctionnement est de plus en plus altéré. Des comorbidités somatiques s'installent et sont fréquentes.

Le transfert du modèle du *staging* de la médecine somatique vers la psychiatrie est certes moins évidente, mais peut servir dans l'exploration de la physiopathologie des TB. Cette approche permet de « voir plus loin » en évitant de réduire le trouble à l'appréhension de symptômes cliniques observables et comprend d'autres éléments, comme les différents facteurs de risques. Le *staging* favorise aussi le développement de stratégies thérapeutiques précoces, initiées dès la phase prodromale, et d'adapter au maximum les interventions en fonction de l'évolution des symptômes (Bourgeois, 2014; Scott et al., 2013).

9.4 Concept de « rétablissement personnel »

Historiquement, le rétablissement est un mouvement né aux Etats-Unis dans les années 1990 suite à des revendications en faveur des droits sociaux, pour arriver en France un peu plus tard au début des années 2010. Le rétablissement est un processus d'adaptation psychologique personnel à la maladie, complémentaire au rétablissement clinique et fonctionnel (Wingo et al., 2010). La qualification de « processus » suggère qu'il n'est pas linéaire, et se compose de « hauts et de bas ». Il est important de bien distinguer ce concept, très différent de celui de guérison. Le rétablissement est aussi un état d'esprit, où le sujet avec un TB a pris conscience de sa maladie et va apprendre à « vivre avec », afin de retrouver une vie quotidienne satisfaisante. Il s'agit

également de prendre conscience de ses limites, liées à la maladie, et de savoir les contourner en étant focalisé sur le positif et l'espoir. Ainsi, les usagers peuvent s'approprier leur situation, se saisir des propositions thérapeutiques et psychosociales qui s'offrent à eux, de manière à être acteurs de leur prise en charge et ainsi trouver un équilibre. Le but final du processus de rétablissement est de parvenir à l'utilisation optimale des ressources jusqu'à atteindre un état de bien-être. Si ce concept a émergé dans un premier temps en France pour être appliqué à la schizophrénie, il commence à s'étendre maintenant à d'autres pathologies psychiatriques sévères tels que les TB. Une étude menée en Chine par Tsé et son équipe (2014) met en évidence que les facteurs les plus prédictifs pour atteindre les derniers stades de rétablissement personnel concernent le respect, l'espoir et le *self-empowerment* (le processus par lequel le sujet acquiert du « pouvoir d'agir ») dans les TB (Tse et al., 2014). Une revue systématique à large échelle a développé un modèle conceptuel du rétablissement personnel en santé mentale, comprenant plusieurs processus : la connectivité, l'espoir et l'optimisme, l'identité, le sens et le but ainsi que l'autonomisation, qui sont regroupés sous l'acronyme « CHIME » (Leamy et al., 2011). Une application de ce modèle dans les TB a pu mettre en évidence une implication des mêmes processus principaux que dans d'autres troubles psychiatriques, mais avec un plus grand accent sur l'autogestion, les traitements médicamenteux et les rôles du travail et de la parentalité (Jagfeld et al., 2021). Il a été montré que le rétablissement personnel entretenait des liens étroits avec le sentiment de bien-être, à la participation aux rôles sociaux et est intriqué avec la symptomatologie clinique des troubles (Kraiss et al., 2019). Ces données soulignent la nécessité de réaliser d'autres recherches, axées sur les mécanismes sous-jacents du processus de rétablissement, et quels sont ses bénéfices dans l'évolution de la maladie.

9.5 Risque de rechute

Le risque de rechute dans le cadre des TB est important, estimé à 73% à 5 ans (Gitlin et al., 1995). A titre d'exemple, environ un tiers des patients sous lithium rechutent malgré leur

traitement (Jones, 2004). En effet, une mauvaise observance et un manque d'adhésion au traitement est considéré comme un facteur de risque de rechute thymique, parmi d'autres facteurs explicatifs. Certains critères socio-démographiques comme le fait d'être un homme âgé et seul font partie des facteurs de risques de rechute. Sur le plan clinique, la durée de la maladie, la présence de comorbidités psychiatriques et addictives, la réduction de temps d'euthymie entre deux phases thymiques, des antécédents de symptômes psychotiques et la persistance de symptômes résiduels entre les épisodes peuvent également précipiter la rechute (Altman et al., 2006; Bonnín et al., 2019; Burdick et al., 2022). Des événements de vie importants peuvent aussi provoquer des modifications des routines quotidiennes, entraînant un stress considérable sur la tentative du corps à maintenir les rythmes sociaux synchronisés (sommeil-éveil, appétit, énergie et vigilance) (Frank, 2007). Ainsi, la modification des rythmes sociaux constitue un facteur de rechute important (Crowe et al., 2016). Enfin, la présence de troubles cognitifs persistants en état d'euthymie peuvent engager des difficultés importantes dans la vie de l'individu (qualité de vie, autonomie, fonctionnement psychosocial...) qui favorisent l'apparition de rechutes thymiques (Bonnín et al., 2019; Martinez-Aran et al., 2007).

A l'inverse, plusieurs facteurs socio-démographiques de protection des rechutes ont été identifiés, comme le fait d'avoir un niveau socio-économique élevé, être en couple, être entouré, et recevoir un soutien social adéquat (Bonnín et al., 2019; Wingo et al., 2010). Des facteurs de protection cliniques ont également été identifiés, comme le fait d'avoir une bonne observance médicamenteuse et être engagé dans un suivi psychothérapeutique (Altman et al., 2006). Les recommandations sont en adéquation avec ces constatations et préconisent de coupler le traitement pharmacologique à une prise en charge psychosociale. Les différents axes de prise en charge pharmacologiques et non pharmacologiques des TB sont détaillés ci-après.

10. Prise en charge des TB

10.1 Traitements pharmacologiques

Les traitements médicamenteux représentent la pierre angulaire de la prise en charge et doivent être pris tout au long de la vie, le TB étant une pathologie chronique. En période aiguë (phase dépressive, maniaque ou hypomaniaque, mixte), l'objectif du traitement est le retour à l'euthymie le plus rapidement possible. Lors des phases d'euthymie, le but du traitement est la continuité de la stabilité clinique, la réduction des symptômes résiduels, la prévention des rechutes et la restauration du fonctionnement social et occupationnel (Geddes & Miklowitz, 2013). Les recommandations se basent également sur d'autres critères, comme par exemple des résultats d'essais cliniques de médicaments, de la tolérance pharmacologique évaluée par des experts, de la validation par des professionnels de santé, ou encore par le risque potentiel de virage de l'humeur à la suite de la prise du traitement. Une synthèse de ces éléments est ensuite établie pour pouvoir hiérarchiser les recommandations selon différentes intentions. Les professionnels de santé doivent favoriser en premier lieu le traitement de première intention, avant de passer aux recommandations de seconde intention qui sont indiquées en cas d'échec au premier traitement. Le traitement de troisième intention est recommandé lorsqu'il y a eu échec des traitements de première et de seconde intention, et ainsi de suite.

10.1.1 Traitement de l'épisode maniaque

La prise en charge d'un épisode maniaque requiert dans la plupart des cas une hospitalisation puisque ce type d'épisode est considéré comme une urgence médicale. L'examen d'une personne doit nécessairement comporter une évaluation de l'agitation, du risque auto et hétéroagressif, ainsi que du risque suicidaire. La présence de comorbidités, notamment addictives, doivent être recherchées puisqu'il est impératif d'exclure les symptômes secondaires à l'abus de substances dans l'émergence des symptômes. La capacité à adhérer au traitement et le degré

d'insight sont également à investiguer. D'un point de vue pharmacologique, les antidépresseurs et notamment les tricycliques peuvent induire un virage maniaque, il faut donc dans un premier temps arrêter ce traitement. Les préconisations recommandent l'instauration d'un traitement psychotrope régulateur de l'humeur le plus tôt possible et au long cours, dont l'objectif est la rémission des symptômes (Yatham et al., 2018). En première intention, les psychotropes qui ont reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de l'épisode hypomaniaque ou maniaque du TB sont :

- Le lithium, traitement de référence. Il s'agit d'un thymorégulateur qui a une action sur la prévention du suicide, probablement d'origine neurobiologique, par augmentation du taux de sérotonine dans le cortex et par limitation de l'agitation et de l'impulsivité (Bourgeois, 2014). Il s'agit donc d'une molécule à prioriser si des antécédents de tentatives de suicide ou un risque suicidaire est présent.
- Les traitements à base de valproate et dérivés (valproate de sodium, acide valproïque, valpromide). Le valproate comporte un risque tératogène important, pouvant provoquer jusqu'à 40% de troubles graves du développement et de maladies congénitales. Sa prescription doit faire l'objet d'un rapport bénéfice/risque, en particulier chez les femmes en âge de procréer et le médecin doit s'assurer qu'une contraception est en place.
- Les traitements antipsychotiques de seconde génération : Quétiapine, Aripiprazole, Risperidone, Palipéridone (dose supérieure à 6mg).

Une thérapie combinée peut être recommandée en première intention avec un antipsychotique atypique (quétiapine, rispéridone) en association avec du lithium ou du valproate. Cette dernière serait plus efficace qu'une monothérapie seule, notamment dans le cadre de formes sévères (Ogawa et al., 2014). Si une amélioration significative des symptômes maniaques se produit sous 4 semaines pour environ 50% des patients traités par monothérapie, la combinaison

de plusieurs traitements mettent en évidence une meilleure réponse au traitement de près de 20% supplémentaire à la réponse par monothérapie (Geoffroy et al., 2012; Yatham et al., 2018).

Dans le cas d'une réponse au traitement insuffisante, d'autres stratégies de traitement selon les recommandations de seconde intention sont appliquées. Celles-ci sont disponibles dans l'article de recommandations de la CANMAT et de l'International Society for Bipolar Disorder (ISBD) pour la prise en charge des patients atteints de TB (Yatham et al., 2018).

10.1.2 Traitement de l'épisode dépressif caractérisé

La prise en charge d'une dépression bipolaire se fait par un traitement thymorégulateur à action antidépressive, le plus tôt possible. En première intention, la quétiapine est recommandée en monothérapie, ou avec du lithium ou du valproate en association (niveau 1). Le lithium et la lamotrigine constituent des recommandations de niveau 2 de première intention (Yatham et al., 2018). Les traitements antidépresseurs et surtout les tricycliques sont déconseillés dans le traitement d'une dépression bipolaire puisqu'ils provoquent plus de virages de l'humeur. En parallèle, une surveillance du risque suicidaire est très importante. La réponse au traitement peut être estimée après deux semaines de pharmacothérapie.

10.1.3 Traitement de consolidation et au long cours

Si les objectifs thérapeutiques en phases aiguës sont de parvenir au rétablissement symptomatique, ceux du traitement de consolidation sont de prévenir les rechutes, limiter les symptômes résiduels et d'accéder à la meilleure rémission fonctionnelle possible. Les recommandations mentionnent toutefois un arrêt des traitements par benzodiazépines (hypnotiques et anxiolytiques) si possible, en raison du risque de dépendance.

En traitement au long cours (ou de maintien), l'objectif majeur est de prévenir les récurrences des épisodes thymiques et de nombreux traitements utilisés dans la prise en charge

des phases aiguës possèdent des effets prophylactiques. Le maintien d'un antidépresseur à long terme n'est pas recommandé, en raison du risque de virage vers un épisode hypomaniaque ou maniaque (Yatham et al., 2018). Une attention particulière est dirigée vers le dépistage de comorbidités psychiatriques (surtout les addictions) et non-psychiatriques et vers la préservation du niveau de fonctionnement social, professionnel et occupationnel du sujet au quotidien. Les traitements thymorégulateurs de fond sont poursuivis (souvent avec les mêmes molécules que lors des phases précédentes, mais à des posologies inférieures) si le traitement est efficace et adapté.

Des interventions supplémentaires non-pharmacologiques jouent un rôle essentiel en association avec le traitement médicamenteux, par une réduction du risque de rechutes, une diminution du nombre d'hospitalisations et en améliorant la symptomatologie dépressive (Oud et al., 2016). Ces méthodes, qui peuvent être des techniques de neuromodulation ou des interventions psychoéducatives et psychologiques, sont détaillées dans les sections suivantes.

10.2 Techniques de neuromodulation

10.2.1 Electroconvulsivothérapie

Il existe un intérêt croissant pour les techniques de stimulation cérébrale en tant que complément ou alternative aux traitements existants chez les patients atteints de TB. Si la réponse thérapeutique est inexistante ou insuffisante après plusieurs traitements instaurés, les recommandations suggèrent le recours à l'ECT. Il s'agit d'une technique électrothérapeutique pratiquée sur des sujets résistants aux traitements en psychiatrie, dont les sujets ayant un TB. La séance se déroule dans un bloc opératoire en milieu hospitalier, deux à trois fois par semaine, sous anesthésie générale. Cette méthode consiste à délivrer un courant électrique à l'aide d'une machine sur les tempes de l'individu, provoquant une crise d'épilepsie tonico-clonique (Sackeim et al., 2007). Les signes de la crise sont dissimulés par la prise de curare avant l'intervention qui vient diminuer les contractions musculaires. Les effets de l'ECT peuvent se révéler rapidement et être d'une grande efficacité. Une méta-analyse sur le taux de réponse de l'ECT dans la dépression

a montré que cette technique était plus efficace pour le traitement de la dépression bipolaire (77.1%) plutôt que pour la dépression unipolaire (74.2%) (Bahji et al., 2019). Son efficacité dans le traitement des épisode maniaque a également été mise en évidence (Bahji et al., 2019). Des effets secondaires de cette pratique sont toutefois fréquents avec des céphalées, une confusion à court terme et des troubles cognitifs à long terme, notamment mnésiques (Mutz & Kiebs, 2023; Semkowska & McLoughlin, 2010).

10.2.2 Stimulation magnétique transcrânienne

La Stimulation Magnétique Transcrânienne (rTMS) peut être utilisée dans les phases dépressives résistantes et pour le traitement de maintenance des TB. Cette technique stimule le plus couramment le cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral ou unilatéral (en général gauche) avec un courant magnétique délivré en continu (Benadhira et al., 2017). Cette technique permet d'initier la dépolarisation des neurones superficiels et provoque des potentiels d'action dans le cortex. Bien que la rTMS ait été associée à des taux de réponse plus élevés que le traitement « sham » dans la plupart des études contrôlées randomisées, les analyses de sous-groupes ont suggéré que la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral gauche était associée à des taux de réponses accrus (Nguyen et al., 2021). En revanche, peu d'études supportent l'efficacité de la rTMS dans les phases maniaques et mixtes, ne retrouvent pas toujours d'effet d'efficacité supérieur au groupe témoin (Grisaru et al., 1998; Tavares et al., 2021).

10.2.3 Autres techniques de stimulation

La stimulation transcrânienne en courant continu (tDCS) est une technique non-invasive qui vise à délivrer un courant électrique de faible intensité afin de moduler l'excitabilité neuronale dans les différentes régions corticales superficielles. Ce courant est délivré grâce à deux électrodes, une cathode et une anode, dont la stimulation réduit ou augmente l'activité neuronale,

respectivement (Lee et al., 2022). Une revue de 10 études sur l'efficacité de la tDCS selon les différentes phases thymiques dans les TB a montré que cette technique était modérément efficace dans le traitement des symptômes dépressifs. Presque aucun résultat n'est disponible à ce jour pour l'utilisation de la tDCS pour le traitement des épisodes hypomaniaques, maniaques et mixtes. Cette technique aurait néanmoins des effets bénéfiques sur la qualité du sommeil et le fonctionnement cognitif chez des sujets en état d'euthymie (Dondé et al., 2018).

La stimulation cérébrale profonde est également testée pour le traitement des dépression bipolaires résistantes, uniquement dans le cadre d'études à ce jour. Cette pratique consiste à implémenter des électrodes dans le cerveau durant une intervention chirurgicale. Ces électrodes sont alors connectées à un générateur placé en position pectorale qui envoie des impulsions électriques en continu, avec des titrations possibles. Dans le cadre des TB, une amélioration significative de la symptomatologie dépressive a été rapportée, néanmoins avec quelques cas de virages de l'humeur subséquents (Gippert et al., 2017) .

Les techniques de neurostimulation représentent une opportunité dans le traitement des TB. L'intérêt croissant pour ces pratiques favorisera l'essor de diverses études permettant d'accroître nos connaissances sur leur efficacité, en tant que complément ou alternative aux traitements pharmacologiques et psychologiques pour ce trouble.

10.3 Interventions psychoéducatives et psychologiques

Les interventions psychoéducatives et psychologiques sont très importantes dans la prise en charge globale des personnes souffrant de TB. Par souci de synthèse et de pertinence, sont exposées uniquement les interventions ayant reçu des recommandations de la CANMAT en première, seconde, et troisième intention (tableau 5) (Yatham et al., 2018).

Tableau 5

Recommandations de la CANMAT sur les traitements psychologiques de maintien, d'après Yatham et al. (2018)

Traitement psychologique	Niveau de recommandation
Psychoéducation	1
Thérapie comportementale et cognitive	2
Thérapie centrée sur la famille	2
Thérapie interpersonnelle et aménagements des rythmes sociaux	3

10.3.1 Psychoéducation

La psychoéducation est définie comme « une intervention didactique et psychothérapeutique systématique qui vise à informer les patients et leurs proches sur le trouble psychiatrique et à promouvoir les capacités pour y faire face » (Favrod & Bonsack, 2008). Le patient devient « expert de sa maladie » et acquiert des connaissances sur son trouble ainsi que des stratégies et outils pour y faire face. Il est important de préciser que la psychoéducation n'est pas un ensemble de cours théoriques, basé sur une transmission passive d'informations aux participants. Il s'agit d'une pratique de soins, qui a des objectifs thérapeutiques atteignables à l'aide de méthodes pédagogiques et adaptées aux troubles. Le but des séances vise à une meilleure compréhension et gestion du trouble, ainsi qu'à une modification du rapport à la pathologie et ses représentations par des changements de pensées, émotions, et comportements. Une attention est portée à la limitation de la stigmatisation et de l'auto-stigmatisation ainsi que sur les stéréotypes (Bonsack et al., 2015). La psychoéducation est animée par un professionnel de santé, en individuel ou en groupe, et peut se faire également avec les proches des patients. Selon certaines études, les groupes de psychoéducation sont jugés plus efficaces qu'une prise en charge en individuel en raison d'une meilleure observance du traitement médicamenteux et d'une amélioration plus importante de la prévention des rechutes, limitant ainsi les récurrences. D'autres effets bénéfiques

comme la création de liens entre les participants favorise les échanges sur la vécu du trouble (Bond & Anderson, 2015). Les recommandations de la CANMAT placent la psychoéducation comme en première ligne dans le traitement de maintien, lorsque de l'euthymie (Yatham et al., 2018). Dans le cadre des TB, une étude a montré des améliorations sont maintenues à long terme par le « Barcelona bipolar disorder program », avec une réduction du nombre et de la durée des hospitalisations en comparaison aux sujets avec un TB n'ayant pas bénéficié du programme (tableau 6). La psychoéducation doit être accompagnée d'une psychothérapie, d'une suivi psychiatrique et d'un traitement médicamenteux adapté pour être efficace et d'être intégrée dans une réelle démarche de réhabilitation psychosociale (Bonsack et al., 2015).

Tableau 6

Programme de psychoéducation sur les TB, d'après Colom et al. (2003)

Contenu du programme de psychoéducation (Programme sur les TB de Barcelone)
1) Introduction
2) Que sont les TB ?
3) Causes et facteurs déclenchants
4) Symptômes : manie et hypomanie
5) Symptômes : dépression et épisode mixte
6) Cours de la maladie et conséquences
7) Traitements : thymorégulateurs
8) Traitements : agents antimaniaques
9) Traitements : antidépresseurs
10) Taux sériques : lithium, carbamazépine et valproate
11) Grossesse et génétique
12) Psychopharmacologie et thérapies alternatives
13) Risques associés à la non-observance du traitement
14) Alcool et drogues : risques dans les TB
15) Détection précoce des épisodes maniaques et hypomaniaques
16) Détection précoce des épisodes dépressifs et mixtes
17) Que faire lorsqu'une nouvelle phase thymique est détectée ?
18) Régularité
19) Techniques de gestion du stress
20) Techniques de résolution de problèmes
21) Session finale

10.3.2 Psychothérapies

10.3.2.1 Thérapies comportementales et cognitives

La Thérapie Comportementale et Cognitive (TCC) est un type de psychothérapie de nature empirique dominée par le mouvement de psychologie cognitive avec les travaux d'Aaron Beck sur la prise de conscience des pensées automatiques et des schémas de pensées. Les approches comportementalistes font aussi parties intégrantes de la pratique des TCC avec des fondements théoriques relatifs aux théories de conditionnement classique, de conditionnement opérant et par apprentissage vicariant, respectivement théorisés par Pavlov, Skinner, Bandura. La phase cognitive a pour but de faire prendre conscience au sujet de ses pensées dites « dysfonctionnelles » qui contribuent aux troubles, et de l'en décentrer par une prise de recul sur son vécu émotionnel. Par la suite, l'accent est mis sur la modification de ces pensées pour générer à la place des pensées alternatives qui sont plus objectives et factuelles. En parallèle doit s'opérer une thérapie comportementale pour identifier les comportements dysfonctionnels afin de les modifier. Des tâches comportementales sont prescrites au patient de manière graduelle pour réaliser une exposition progressive. La thérapie comportementale a pour objectif introduire des comportements alternatifs de plus en plus importants pour créer une intériorisation, puis un transfert de ces comportements dans la vie quotidienne.

Dans le cadre des TB, certaines études mettent en évidence qu'il est bien plus efficace de faire précéder un programme de psychoéducation à une TCC, en augmentant l'adhérence aux traitements et la qualité de vie (Gonzalez-Pinto et al., 2004). Cette psychothérapie est recommandée en seconde intention chez des sujets avec un TB en complément du traitement pharmacologique, au plus tôt possible après stabilisation (Yatham et al., 2018). En effet, il a été montré que plus la durée de la maladie est longue, moins efficace sera la prise en charge par TCC. La thérapie portera notamment sur les symptômes observables, les comportements et les pensées qui seront identifiés comme problématiques lors de l'analyse fonctionnelle du sujet (Szentagotai

& David, 2010). Les effets se maintiennent à court et également à long terme, avec des effets bénéfiques de la thérapies identifiés jusqu'à 30 mois (Lam et al., 2005).

10.3.2.2 Thérapies familiales

Les thérapies familiales nécessitent que plusieurs personnes soient impliquées dans la psychothérapie, d'où elles tirent leur nom. Ces thérapies sont recommandées en seconde intention dans le traitement de maintien des TB par la CANMAT (Yatham et al., 2018). La famille est vue comme un système, dans lequel l'arrivée d'une pathologie (qui fait elle aussi partie intégrante du système) peut perturber son état d'homéostasie. Le trouble concerne alors toute la famille et non pas seulement le sujet, entraînant un retentissement familial des plus importants parmi les troubles psychiatriques majeurs (Ferrero & Aubry, 2009). Les conséquences de l'annonce du diagnostic peut créer des bouleversements, dommages et conflits dans la famille et la thérapie permet d'instaurer un échange pour faire part de sentiments tels que la honte, la culpabilité, le déni, la colère, la stigmatisation qui peuvent émerger suite à l'irruption de la maladie (Goodwin & Jamison, 2007). Les thérapies familiales sont établies selon le postulat que si la famille du sujet est mieux informée sur sa pathologie, ils pourront alors mieux s'y adapter et entraîner une évolution du trouble plus favorable. Deux types de thérapies familiales peuvent être adaptées aux personnes avec un TB et leur famille : la thérapie centrée sur la famille et la psychothérapie systémique. Dans la thérapie centrée sur la famille de Miklowitz, l'accent est mis sur la communication et la prévention des rechutes et comprend avant tout de chose un module de psychoéducation (Miklowitz, 2010). Dans les psychothérapies systémiques, la famille en tant que système tente de maintenir l'homéostasie. Pour résoudre leurs difficultés, ce système met en place des comportements « solutions » qui peuvent entraîner diverses problématiques ou maintenir le problème. Le but de cette psychothérapie est d'identifier ces comportements par la communication et les interactions dysfonctionnelles, qui est la pierre angulaire de la systémie (Bourgeois, 2014).

10.3.2.3 Thérapie interpersonnelle et aménagements des rythmes sociaux

La Thérapie InterPersonnelle et Aménagements des Rythmes Sociaux (TIPARS) est l'adaptation française de l'*Interpersonal and Social Rhythms Therapy* américaine (Franck et al., 2000). Cette thérapie est née dans les années 1970 par l'intégration de la thérapie interpersonnelle, initialement développée pour le trouble dépressif, et de l'étude des rythmes biologiques. C'est une psychothérapie spécifiquement adaptée pour les personnes souffrant d'un TB. La TIPARS part du postulat selon lequel la symptomatologie engage différentes perturbations sur la vie et les rythmes du sujet. Il a été mis en évidence que les sujets ayant un TB présentent une sensibilité particulière à la dysrégulation de leurs rythmes circadiens (Takaesu, 2018). Par conséquent, cette approche a pour but de favoriser la resynchronisation et apporte une stabilisation des « routines » quotidiennes. L'efficacité de la thérapie réside dans la réduction des symptômes, l'augmentation de la durée des phases d'euthymie et une amélioration du fonctionnement au quotidien. La thérapie dure environ 6 mois et peut être dispensée chez des sujets en phase symptomatique, bien qu'il soit tout de même fortement préférable de réserver cette intervention lorsque le sujet est cliniquement stable, et ce en complément du traitement médicamenteux. La TIPARS est composée de trois grandes approches : une première approche de psychoéducation, une seconde où l'accent est mis sur l'aspect comportemental au cours de laquelle le sujet sera incité à réguler ses routines quotidiennes et à limiter les désynchronisations biologiques, et enfin une troisième partie psychothérapique centrée sur le TB (Bottai et al., 2010; Bourgeois, 2014). Les études sur le suivi de patients ayant reçu la TIPARS montrent une amélioration significative de la symptomatologie maniaque, dépressive et anxieuse, un meilleur fonctionnement global et une meilleure réponse médicamenteuse aux thymorégulateurs, en comparaison au groupe contrôle (traitement habituel) (Steardo et al., 2020). Les résultats des essais cliniques sont hétérogènes et plusieurs études ne mettent pas en évidence d'effets bénéfiques spécifiques de la TIPARS, c'est pourquoi les recommandations de la CANMAT ne placent cette intervention qu'en troisième intention (Inder et al., 2015; Swartz et al., 2012; Yatham et al., 2018).

11. Les Centres Experts pour les troubles bipolaires

Les réalités cliniques des personnes souffrant de TB en France sont plurielles et mettent en évidence plusieurs faiblesses dans notre système de prise en charge. Le retard diagnostic important, le manque de structuration du parcours de soins des patients et un écart important entre les recommandations et la pratique réelle ont amené la Fondation FondaMental à réagir pour répondre à ce grave constat. Cette fondation a été créée par le ministère de la Recherche et œuvre pour améliorer la prise en charge des patients en psychiatrie et pour développer l'innovation et la recherche en France. Ainsi, FondaMental a érigé un réseau national de Centres Experts, dont des Centres Experts pour les TB, qui ont des missions de dépistage, de diagnostic et d'accompagnement des personnes atteintes de cette pathologie (Bourgeois, 2014; Henry et al., 2011). Ces infrastructures de service tertiaire comptent des équipes de soins et des chercheurs spécialisés qui viennent en renfort de la psychiatrie de premier recours pour la prise en charge des troubles psychiatriques les plus sévères. Il s'agit donc d'un centre de recours, qui a pour ambition de faciliter le travail des médecins généralistes et des psychiatres traitants. L'objectif final est de réduire le retard diagnostic, d'améliorer la prise en charge de TB et de limiter l'accentuation de la symptomatologie et le développement de comorbidités. Pour ce faire, les Centres Experts favorisent le dépistage et la prévention de cette pathologie tout en proposant une approche de soins de qualité basée sur leur expérience spécialisée des TB. Un axe important de recherche clinique et fondamental permet également de contribuer à une meilleure prise en soins, et d'accéder à une meilleure compréhension de ces affections. Les Centres Experts sont également de réels acteurs de diffusion de recommandations de bonnes pratiques et de partage de connaissance auprès des acteurs de santé. Des équipes pluridisciplinaires proposent ainsi différents types de consultations au sein des Centres :

- Des consultations spécialisées
- Des hospitalisations de jour au cours desquelles un bilan complet et systématisé peut être réalisé (psychiatrique, non-psychiatrique et neuropsychologique). Les patients sont

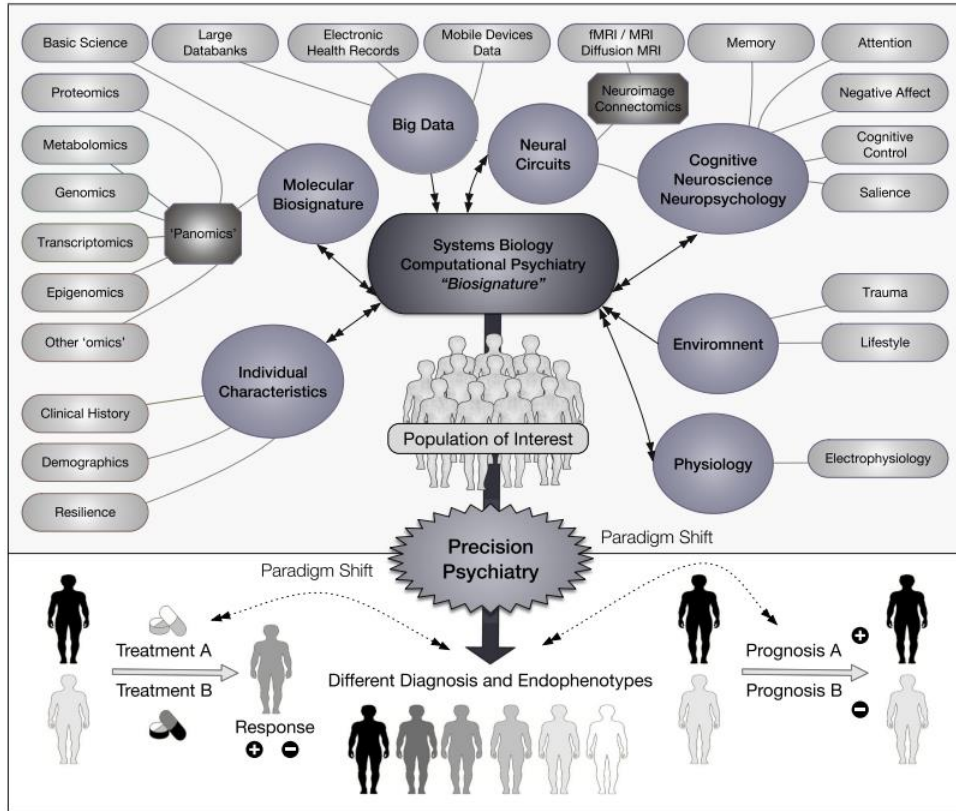
adressés par leur médecin en période de stabilité clinique et sont vus par différents professionnels de santé. Un compte-rendu détaillé est envoyé au médecin prescripteur, des propositions de prise en charge sont effectuées et un suivi annuel sur 3 ans est engagé.

- Des séances de psychoéducation, de remédiation cognitive...

Les patients reçus dans les Centres Experts peuvent également participer à des protocoles de recherche en cours. La fondation FondaMental souhaite promouvoir le développement d'une médecine de précision en santé mentale en collectant un ensemble de données multivariées comme obtenues dans ces centres. Cette démarche tente de répondre à un des problèmes majeurs pour lesquels les cliniciens doivent faire face au manque d'outils objectifs pour préciser le diagnostic des TB. Dans leur pratique courante, les cliniciens doivent se baser sur des descriptions cliniques de comportements, sans marqueurs objectifs pour confirmer le diagnostic. Un accompagnement spécifique adapté de ces troubles est donc d'un intérêt capital en clinique. Pour la recherche, leur prise en compte est également essentielle afin de générer des modèles probabilistes avec un ensemble de données multimodales, d'ordre cliniques, biologiques, physiologiques utilisant les techniques de machine-learning.

Figure 5

Domaines liés à la psychiatrie de précision, issue de Fernandes et al. (2017)



Note. Différentes approches peuvent servir à alimenter la psychiatrie de précision. Cela peut être le cas pour les données issues de caractéristiques individuelles, des biosignatures moléculaires, du big data, des circuits neuronaux, de données neuropsychologiques, environnementales ou d'origines physiologiques comme par exemple l'électrophysiologie. Ces données peuvent être analysées à l'aide d'outils biologiques et informatiques afin de faire émerger un ensemble de biomarqueurs (« biosignature »). Ces biomarqueurs ont pour ambition de produire un meilleur diagnostic et mettre en évidence des endophénotypes ainsi que de mieux adapter les soins. Cela permettrait aussi de mieux classer les sujets, où les personnes considérées comme appartenant au même groupe seront réparties en différents diagnostics et endophénotypes. Ainsi, il sera possible de prédire la réponse au traitement, et toutes ces avancées permettraient d'espérer un meilleur pronostic de la maladie.

Parmi les données cliniques collectées, il est désormais admis que les performances cognitives peuvent être perturbées au sein des TB et leur prise en compte est primordiale, à la fois en clinique et en recherche. Il a été démontré que les troubles cognitifs sont plus prédictifs que les variables cliniques pour expliquer les répercussions fonctionnelles (Duarte et al., 2016; Etkin et al., 2013). De plus, les perturbations cognitives peuvent aussi mener à une aggravation et un moins bon pronostic (Bowie et al., 2010). La partie suivante se concentre sur la cognition des sujets ayant un TB, en détaillant les différentes fonctions cognitives, les outils pour leur évaluation, l'état des connaissances actuelles sur fonctionnement cognitif de ces personnes et les problématiques rencontrées par cliniciens et chercheurs dans ce domaine.

DEUXIEME PARTIE :

**CONTEXTE NEUROPSYCHOLOGIQUE
DES TROUBLES BIPOLAIRES**

1. Troubles cognitifs dans les troubles bipolaires

Des troubles dans différents domaines cognitifs accompagnent fréquemment la symptomatologie des TB, y compris lors des phases de stabilité clinique (Torres et al., 2007). Par exemple, une étude a montré que près d'un tiers des sujets ayant un TB en phase euthymique avaient des résultats inférieurs à 95% de la population générale dans différentes épreuves neuropsychologiques (Thompson et al., 2005). Ces perturbations sont un enjeu majeur pour la prise en charge de ces patients puisque les troubles cognitifs impactent davantage le fonctionnement global du sujet que les symptômes cliniques en eux-mêmes (Duarte et al., 2016; Etkin et al., 2013). De plus, leur persistance a été identifiée comme étant une cause de répercussions fonctionnelles majeures, c'est-à-dire que les perturbations cognitives vont entraîner des difficultés dans la vie quotidienne, et peuvent même conduire à une aggravation du trouble (Bowie et al., 2010). En clinique, l'évaluation neuropsychologique a plusieurs buts, dont le principal est de préciser les ressources et les faiblesses cognitives des personnes. Cet objectif permet d'en atteindre d'autres, comme celui d'apporter du sens sur les difficultés quotidiennes par la mise en lien avec les performances cognitives. L'évaluation neuropsychologique permet également de proposer des techniques de remédiation cognitive afin de diminuer les répercussions fonctionnelles des difficultés présentées (Eustache et al., 2018). Enfin, ce bilan peut également apporter un éclairage au diagnostic.

En psychiatrie, l'évaluation neuropsychologique est une prise en charge courante et peut être proposée dans le bilan mis en place dans les Centres Experts pour les troubles bipolaires. Dans cette section, nous définirons chaque fonction cognitive pour ensuite évoquer l'importance de leur atteinte et les problématiques actuelles pour initier une prise en charge dans le cadre des TB. Puis, nous présenterons l'hétérogénéité des profils cognitifs dans les TB et avancerons les limites de ce domaine de recherche avant de lier ces éléments à notre problématique de recherche.

2. Fonctionnement neuropsychologique selon les fonctions cognitives

2.1 Vitesse de traitement

La vitesse de traitement fait référence à la rapidité avec laquelle les informations sont automatiquement traitées par le cerveau. On parle également de « vitesse cognitive ». Un des tests les plus connus évaluant cette fonction sont la partie A du Trail Making Test (TMT) ou le subtest « codes » de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes (WAIS-IV) (Bowie & Harvey, 2006; Wechsler, 2008).

Les sujets avec un TB présenteraient un ralentissement cognitif, présent lors des phases thymiques et qui persisteraient lors des périodes de stabilité clinique (Martínez-Arán et al., 2004; Torres et al., 2007). D'autres études concluent également à des déficits de vitesse psychomotrice, étant définie comme la vitesse dans les tâches requérant une action motrice (Seron & Van der Linden, 2000; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007; Bora et al., 2009). En outre, il a été noté que ces difficultés entraînent des répercussions sur les fonctionnements mnésiques ou exécutifs, ce qui signifie que des perturbations de la vitesse de traitement peuvent à leur tour détériorer les performances d'autres fonctions cognitives secondairement.

2.2 Efficience intellectuelle

Le fonctionnement intellectuel peut être investigué à l'aide de deux types de mesures que sont le fonctionnement actuel et le fonctionnement prémorbide. Le test de référence pour l'évaluation du QI actuel dans le monde est l'échelle WAIS-IV (Wechsler, 2008). Cette évaluation est à distinguer de l'évaluation du QI prémorbide, qui est une estimation du niveau du QI avant l'apparition de la maladie. Ce type d'évaluation est bien plus rapide que l'évaluation par la WAIS et se fait le plus souvent par l'épreuve de lecture de mots par la French National Adult Reading Test (fNART) (Bright & van der Linde, 2020).

Dans la littérature, les résultats montrent qu'en large majorité, le QI prémorbide ne diffère pas de celui des sujets témoins, mettant en avant une absence de détérioration du QI prémorbide, contrairement aux sujets souffrant de schizophrénie (Ferrier et al., 1999; Goodwin et al., 2008; Mann-Wrobel et al., 2011; Trotta et al., 2014). Quant au QI actuel, la plupart des études relèvent que les personnes avec un TB euthymique ont de moins bonnes performances que les sujets témoins, sauf dans les sous-tests verbaux. Le calcul du QI total ne diffère cependant pas toujours du groupe témoin. Les scores de ces patients à la WAIS sont aussi plus élevés que ceux retrouvés chez des sujets avec une schizophrénie en phase de stabilité clinique (Dalby & Williams, 1986).

2.3 Mémoire épisodique verbale et visuelle

La mémoire à long terme est composée de plusieurs types de mémoire : la mémoire procédurale, la mémoire sémantique et la mémoire épisodique, qui est le système mnésique à long terme le plus classiquement investigué en bilan neuropsychologique. Cette mémoire correspond aux événements personnellement vécus par le sujet, avec un ancrage temporel et spatial, c'est-à-dire qu'un contexte est associé à ces souvenirs. Plusieurs processus sont à l'œuvre concernant la mémoire épisodique : l'encodage, le stockage et la consolidation, et la récupération de l'information en mémoire. Il y a deux modalités évaluables pour cette fonction : le versant verbal et le versant visuel. Les tests en modalité verbale sont composés de listes de mots à retenir, avec (RL/RI 16) ou sans (California Verbal Learning Test) présentation visuelle du mot. En modalité visuelle, ce sont des images (Delayed Matching-to-Sample-48).

Dans le cadre des TB, les déficits en mémoire épisodique verbale sont fréquemment rapportés en phase aiguë (en phase maniaque et dépressive), et il s'agit d'une des atteintes cognitives les plus retrouvées en phase euthymique (Arts et al., 2011; Bora et al., 2009; Quraishi & Frangou, 2002). La mémoire épisodique visuelle peut également être touchée lors de toutes les phases de la maladie, toutefois dans une moindre mesure que pour le versant verbal (Quraishi & Frangou, 2002). Une méta-analyse met en évidence que l'apprentissage et le rappel des

informations (encodage et récupération) semblent être moins bons chez des sujets avec un TB en comparaison aux sujets contrôles, et ce même lorsqu'un indiçage est donné au sujet (Torres et al., 2007). Les personnes ayant un TB1 présenteraient des résultats plus faibles en mémoire épisodique verbale que ceux présentant un TB2 (Simonsen et al., 2008). Ce résultat pourrait être attribué à la durée de maladie plus longue chez les patients avec un TB1, ainsi qu'à des antécédents de symptômes psychotiques. De plus, des différences de traitements chez ces patients, plus fréquemment traités par antipsychotiques avec de fréquents effets délétères sur la cognition peuvent expliquer ces différences. Enfin, les auteurs émettent l'hypothèse que ces résultats pourraient refléter l'expression de différents phénotypes du trouble (Simonsen et al., 2008).

2.4 Mémoire à court terme et mémoire de travail

La mémoire à court terme est définie comme la capacité à retenir des données sur une courte période de temps (1 minute maximum). La mémoire de travail, quant à elle, peut se définir comme la capacité limitée à retenir des informations sur une courte période de temps mais qui permet également la manipulation de ces données en mémoire lors de tâches cognitives (fonctions de stockage et de traitement). De fait, la mémoire à court terme a une dimension plutôt « passive » et la mémoire de travail une dimension « active ». Cette dernière est par ailleurs considérée comme une fonction exécutive. La mémoire à court terme et la mémoire de travail sont souvent investiguées de concert, à l'aide de tests qui évaluent ces deux fonctions à la fois. Il s'agit notamment de calculs d'empans avec des empans endroit (mémoire à court terme) ou envers (mémoire de travail), sur le versant verbal (empans de chiffres) ou visuel (Cubes de Corsi - suite de cubes en 3 dimensions).

Dans le cadre des TB, des études relatent une atteinte de la mémoire de travail lors des phases aiguës et de stabilité de la maladie (Bourne et al., 2013; Martinez-Aran et al., 2002). Une atteinte plus importante de cette fonction dans le TB1 a été mise en évidence, en particulier s'il y a des antécédents de caractéristiques psychotiques associés, suggérant des répercussions plus

importantes de ce sous-type de trouble sur la cognition (Bora, 2018). Les déficits en mémoire de travail sont un des résultats neuropsychologiques les plus robustes et sont corrélés aux performances retrouvées dans les autres fonctions exécutives (Bora et al., 2009).

2.5 Fonctions attentionnelles

Ici, deux types de fonction attentionnelles seront décrites : l'attention sélective et l'attention soutenue. L'attention sélective consiste à focaliser son attention sur une information précise au sein d'un ensemble d'informations plus larges, tandis que l'attention soutenue permet le maintien d'un niveau de contrôle attentionnel (concentration) efficient, adéquat et stable au cours d'une activité durant une certaine durée (Seron & Van der Linden, 2000). Une perturbation attentionnelle peut affecter d'autres fonctions cognitives, telles que la mémoire et les fonctions exécutives (Goodwin & Jamison, 2007; van Gorp et al., 1998). Les subtests « attention soutenue » et « attention sélective » du Test of Attentional Performance (TAP) ou Test d'Evaluation de l'Attention en français, permettent d'évaluer ces fonctions (Zimmermann & Fimm, 2004).

Une atteinte de l'attention soutenue est retrouvée en phase symptomatique (Kurtz & Gerraty, 2009) avec une altération qui semble plus importante en phase maniaque qu'en phase dépressive (Camelo et al., 2013). Une atteinte de l'attention sélective et soutenue serait également présente lors de l'euthymie (Arts et al., 2011; Clark et al., 2002; Goldberg & Chengappa, 2009). Les déficits d'attention soutenue semblent être stables dans le temps en tant qu'« endophénotype cognitif », ou déficit cognitif trait des TB (Latalova et al., 2011).

2.6 Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont un ensemble de sous-fonctions cognitives qui sont mobilisées lors de tâches complexes dites « de haut niveau » et qui sont orientées vers un but (Seron & Van der Linden, 2000). Elles sont sous-tendues par différents processus, comprenant la

capacité à alterner de manière fluide d'une situation à une autre, à être flexible et à donner une réponse appropriée dans les échanges, pouvoir inhiber une réponse automatisée et concerne les processus de mémoire de travail. Ces fonctions concernent aussi la formation de concepts, le contrôle émotionnel et d'autres aspects attenants au contrôle mental et à l'autorégulation (Latalova et al., 2011). La majorité des recherches sur le profil neuropsychologique des sujets avec un TB ne distinguent pas les sous-composantes des fonctions exécutives, présentant parfois un test unique pour évaluer cette « méta-catégorie », le plus souvent le Wisconsin Card Sorting Test.

Dans le cadre des TB, une taille d'effet modérée à large est retrouvée pour l'atteinte des fonctions exécutives (Isaac, 2018; Martínez-Arán et al., 2004). Chez les sujets symptomatiques, les sujets présentant des symptômes maniaques et dépressifs ont présenté une déficience neuropsychologique au test de Stroop et au Wisconsin Card Sorting Test, avec en particulier des persévérations, en comparaison aux sujets sains (Martínez-Arán et al., 2004). Chez les sujets euthymiques, les troubles des fonctions exécutives peuvent toucher près de la moitié des sujets avec un TB (Sánchez-Morla et al., 2009; Torres et al., 2007). Le TB1 semble entraîner une atteinte de ces fonctions qui serait plus importante que pour le TB2. Une durée de maladie plus longue, des antécédents de caractéristiques psychotiques, des traitements plus délétères pour la cognition et une différence phénotypique du TB1 en comparaison au TB2 pourraient expliquer ces différences de performances (Simonsen et al., 2008).

2.7 Cognition sociale

La cognition sociale peut se définir comme un ensemble de fonctions cognitives qui sont mobilisées lors des interactions sociales avec autrui, dans un but adaptatif. Afin de faire consensus, l'Institut National de la Santé Mentale a défini un ensemble de 5 sous-compétences de la cognition sociale : la théorie de l'esprit, la reconnaissance et le traitement des émotions, la perception sociale, les connaissances sociales et le biais attributionnel (Green et al., 2008). Dans

cette partie, nous définirons uniquement la théorie de l'esprit et la reconnaissance des émotions qui sont les deux sous-ensembles majeurs de la cognition sociale, en raison du manque d'études existantes pour les autres sous-fonctions.

Dans le cadre des TB, les études sur la théorie de l'esprit et sur la reconnaissance des émotions sont binaires, et ces fonctions sont retrouvées tantôt préservées, tantôt altérées selon les différents tests et seuils d'altérations choisis. Il est à noter que la quasi-totalité des études sur la cognition sociale sont faites en état d'euthymie, mais que quelques rares études existent lors des phases symptomatiques.

2.7.1 Théorie de l'esprit

La théorie de l'esprit consiste à inférer, comprendre et attribuer des états mentaux à autrui, mais aussi la compréhension de l'ironie, des sous-entendus, des implicites et seconds sens et l'interprétation du regard (Allain et al., 2016). Les études sur la théorie de l'esprit dans le cadre des TB utilisent majoritairement le Test des Faux Pas et The Reading the Mind in the Eyes Test (Baron-Cohen et al., 1999, 2001). Deux versants existent pour la théorie de l'esprit : un versant affectif, lié aux capacités émotionnelles dont la représentation des émotions, sentiments et affects d'autrui, et le versant cognitif, basé sur le raisonnement et la compréhension des situations sociales (Samamé et al., 2012).

De manière générale, la théorie de l'esprit est significativement plus basse chez les sujets ayant un TB euthymique que chez les sujets contrôles (Bora et al., 2005; Lahera et al., 2008; Malhi et al., 2008). Il a été avancé que l'atteinte de cette fonction était secondaire à l'atteinte des fonctions cognitives non-sociales (neurocognition) comme les fonctions exécutives. Ainsi, le fonctionnement de la théorie de l'esprit serait secondairement altéré (Bora et al., 2005; Kerr et al., 2003; Lahera et al., 2008). Les études faites en phases symptomatiques (manie et dépression) indiquent un fonctionnement altéré, d'autant plus en phase maniaque (Bora & Pantelis, 2016; Kerr, 2003).

2.7.2 Reconnaissance des émotions

C'est une fonction cognitive qui réside dans l'identification et la distinction d'émotions, notamment les 6 émotions de base, qui sont universelles : peur, dégoût, surprise, colère, tristesse et la joie (Samamé et al., 2012). Le gold standard est le test de reconnaissance des émotions faciales d'Ekman (Ekman et al., 1971).

Cette sous-fonction cognitive est un peu moins investiguée que la théorie de l'esprit dans les TB. Toutefois, un certain nombre d'études nous apportent des résultats substantiels. Dans la majorité des cas, la reconnaissance des émotions est préservée. Toutefois, des études montrent que les sujets euthymiques ont des performances altérées pour la reconnaissance de certaines émotions faciales, comme la peur ou encore le dégoût (Bora et al., 2005; Martino et al., 2008, 2011).

2.7.3 Métacognition

La métacognition permet le contrôle de ses pensées et actions par le fait que nous sommes conscients de penser, mais aussi de réaliser des interprétations concernant les intentions de tiers. Plusieurs auteurs ont tenté de diviser la métacognition en plusieurs sous-activités, dont certaines ont des implications pour la planification, l'introspection, la connaissance de soi, l'évaluation de son comportement ou encore dans l'acquisition de connaissances, lorsque certaines stratégies vont fonctionner ou non dans une situation donnée (Dinsmore et al., 2008; Tarricone, 2011).

Dans le cadre des TB, les sujets auraient des pensées métacognitives moins adaptées que les sujets témoins en présentant une surestimation de leurs performances cognitives. Néanmoins, une association avec des symptômes dépressifs a été mise en évidence, ce qui nous amène à penser que si les symptômes dépressifs disparaissent, les compétences métacognitives peuvent conséquemment s'améliorer (Van Camp et al., 2019). D'autres résultats suggèrent que ces sujets présentent certaines perturbations métacognitives d'une intensité intermédiaire entre les sujets

souffrant de schizophrénie et les performances des sujets sains (Bora & Pantelis, 2016; Tas et al., 2014). Toutefois, dans son étude, Lysaker (2018) n'a pas relevé de différences de performances métacognitives chez les sujets avec un TB en comparaison à des sujets témoins (Lysaker et al., 2018).

2.8 Capacités visuo-spatiales

Les capacités visuo-spatiales sont un ensemble de fonctions perceptives qui sont relatives à la vision, notamment par la distinction de la position des objets dans l'espace, ou par rapport à soi. Un des tests les plus complets et connus pour cette investigation est la « Visual Object and Space Perception » (VOSP) (Rapport et al., 1998) qui se base sur le modèle de reconnaissance visuelle de McCarthy et Warrington (1990), distinguant 3 troubles de la reconnaissance des objets.

Ce modèle distingue trois étapes :

- (1) **L'analyse visuelle**, depuis l'entrée sensorielle traitée des yeux jusqu'au cortex,
- (2) **La catégorisation perceptive**, lorsque l'objet perçu est catégorisé quel que soit la diversité des présentations possibles,
- (3) **La catégorisation sémantique**, par laquelle la perception de l'objet est combinée avec la connaissance des caractéristiques de l'objet (Heutink & Bouwman, 2012).

Cette batterie de 8 subtests est destinée à évaluer les perturbations de perception visuelle relativement indépendamment des autres processus cognitifs et moteurs. La VOSP est établie selon l'hypothèse que la perception d'objets et la perception spatiale sont deux construits indépendants, sous-tendus par deux voies différentes (la voie ventrale et la voie dorsale, respectivement). Ce test évalue les processus perceptifs et permet de distinguer les déficits d'identification des objets des troubles de la localisation dans l'espace (Rapport et al., 1998; Warrington & James, 1991). Sur le plan de la reconnaissance des objets, trois types de perturbations visuelles peuvent alors être identifiés : les troubles de discrimination visuelle, les

troubles de catégorisation perceptive et les troubles de catégorisation sémantique. Ces perturbations peuvent tirer leurs origines dans un trouble de la voie ventrale. Par exemple, un trouble de la discrimination visuelle peut résulter d'un endommagement des zones occipitales. Cela est pertinent dans un contexte clinique, afin que les déficits de perception visuelle puissent être objectivés avant que des conclusions sur les fonctions cognitives telles que l'attention et les fonctions exécutives soient faites.

Dans le cadre des TB, à notre connaissance, il n'y a aucune étude qui a investigué ces capacités à l'aide de la VOSP. L'étude BIMAR est donc une étude pilote en la matière.

2.9 Synthèse

Si la plupart des études neuropsychologiques réalisées chez les personnes ayant un TB mettent en exergue des atteintes, celles-ci ne sont pas toutes de la même intensité et de la même fréquence (Bora et al., 2010). Les variations des atteintes cognitives selon l'état thymique des sujets se ferait surtout en terme d'intensité. En phases aigües, les perturbations seraient plus sévères en mémoire épisodique verbale, notamment concernant l'apprentissage, ainsi que dans les performances ciblant l'attention soutenue, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement (Martínez-Arán et al., 2004; Quraishi & Frangou, 2002). En phase d'euthymie, ces troubles peuvent persister, bien qu'aucun « profil » d'atteinte cognitive ne puisse être clairement établi. Certains déficits persistant à travers les différentes phases de la maladie permettent d'envisager l'existence de caractéristiques cognitifs traits. Il s'agit du fonctionnement attentionnel et exécutif, ainsi que de l'apprentissage verbal, dont les perturbations perdurent malgré la stabilité clinique. Les tailles d'effets des différentes atteintes des fonction cognitives en période d'euthymie sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7

Tailles d'effets des différentes atteintes cognitives des sujets ayant un TB en phase d'euthymie, d'après Isaac (2018)

Fonction cognitive	Taille d'effet
Vitesse de traitement	Moyenne
Attention soutenue et sélective	Faible à forte
Mémoire verbale	
Rappel à court terme	Faible
Rappel à long terme	Moyenne
Apprentissage	Forte
Fonctions exécutives	
Mémoire de travail	Moyenne à forte
Flexibilité cognitive	Moyenne
Inhibition	Moyenne à forte
Fluences verbales	Moyenne à forte
Cognition sociale	
Théorie de l'esprit	Moyenne
Reconnaissance des émotions	Faible

3. Répercussions fonctionnelles des troubles cognitifs

Selon une étude, il a été estimé qu'entre 30 et 46% des personnes souffrant de TB en phase de stabilité clinique présentent encore des troubles cognitifs, dont les plus fréquents touchent la mémoire épisodique, les fonctions exécutives et l'attention (Jamrozinski, 2010; Martínez-Arán et al., 2004; Thompson et al., 2005). Par ces chiffres nous constatons donc que malgré une rémission des symptômes cliniques, il y a une persistance des perturbations cognitives. L'altération de ces capacités provoque un impact important sur le fonctionnement des sujets avec un TB, dans les diverses sphères de leur vie quotidienne. Certaines études ont par ailleurs mis en exergue des corrélations entre les performances cognitives et les répercussions fonctionnelles quotidiennes chez ces patients (Depp et al., 2012; Martínez-Arán et al., 2004).

Les perturbations peuvent toucher la sphère scolaire et/ou professionnelle, la sphère sociale et relationnelle, handicapent la réalisation des tâches quotidiennes ainsi que les loisirs, et

affectent donc plus largement l'autonomie (Zarate et al., 2000). Ces difficultés semblent s'empirer à mesure que la maladie progresse, comme le montrent des études longitudinales qui étudient le niveau de fonctionnement des sujets avec un TB. Par exemple, des difficultés dans le fonctionnement quotidien peuvent compromettre la reprise d'activité ou la recherche d'un travail à la hauteur de leur niveau de formation, ou d'un travail payé à la hauteur de leurs compétences. Néanmoins, une amélioration conjointe de la symptomatologie accompagnée et des performances cognitives serait prédictive d'une amélioration de la dimension professionnelle (Coryell et al., 1993). Plusieurs facteurs peuvent moduler la sévérité des troubles cognitifs, et sont explicités dans la partie suivante.

4. Facteurs influençant la cognition

4.1 Facteurs cliniques

Différentes variables cliniques et thérapeutiques liées aux TB peuvent perturber l'intégrité des fonctions cognitives, et par extension les résultats aux épreuves neuropsychologiques dispensées dans les études. Certains facteurs tels que l'âge, la durée de la maladie, le niveau éducationnel et l'évolution clinique sont des éléments de variabilité reconnus chez les sujets avec un TB euthymique (Mann-Wrobel et al., 2011). D'autres variables fréquemment retrouvées et inhérentes à ce trouble peuvent aussi influencer les résultats neuropsychologiques, tels que les troubles du sommeil et les perturbations des rythmes circadiens, en phase symptomatique mais également persistantes en phases d'euthymie (Boland & Alloy, 2013).

4.2 Facteurs pharmacologiques

Bien entendu, certains traitements médicamenteux prescrits dans le cadre des TB peuvent avoir une incidence sur la cognition (Meador et al., 1990). Plusieurs classes thérapeutiques principales peuvent être utilisées :

Le carbonate de lithium est le traitement thymorégulateur de référence pour le traitement des TB. Les effets de ce traitement sur la cognition sont controversés au sein de la littérature scientifique. Certaines études mettent en évidence les effets négatifs du lithium par une atteinte de la rapidité psychomotrice et de la mémoire verbale chez des sujets atteints de TB (Pachet & Wisniewski, 2003). D'autres études montrent que la performance cognitive des personnes ayant un TB sous lithium ne diffère pas de ceux qui reçoivent un autre type de traitement (antipsychotique ou antiépileptique) (Altshuler et al., 2004). Néanmoins, le lithium aurait des effets neuroprotecteurs en augmentant le volume de la substance grise, y compris celui du cortex préfrontal (Moore et al., 2009; Yucel et al., 2007). Bien que ces résultats soient encourageants, ils ne seraient pas forcément liés à une amélioration de la cognition. Toutefois, la prise de lithium ferait baisser le risque de développer une démence en comparaison aux sujets témoins, en lien avec la prévention des rechutes via l'inhibition de GSK-3, une des cibles de ce traitement (Kessing et al., 2008; Nunes et al., 2007).

Les antiépileptiques constituent une autre classe pharmacologique très utilisée dans le traitement des TB. Ces molécules peuvent induire des perturbations de la cognition, comme la carbamazépine et le topiramate, considérés comme étant les plus délétères sur cet aspect. La lamotrigine limiterait les effets négatifs sur les fonctions cognitives du fait de son action glutamatergique, et son action antidépressive serait plutôt associée à une amélioration cognitive (Daban et al., 2006). Quant au valproate de sodium, son action GABAergique serait associée à une sédation, un gain de poids et favoriserait des effets négatifs sur la cognition (Gualtieri & Johnson, 2006).

Les antipsychotiques, surtout ceux de première génération, auraient un impact négatif sur la cognition des sujets sur la vitesse psychomotrice, la mémoire verbale et les fonctions exécutives (Balanzá-Martínez et al., 2010).

Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) auraient une action plus positive que les antidépresseurs tricycliques sur certaines fonctions cognitives, notamment sur la mémoire épisodique, la mémoire de travail et le shifting (Martino et al., 2008; Rosenblat et al., 2016).

Pour conclure, si certaines classes de médicaments peuvent avoir des répercussions négatives sur la cognition, il faut cependant garder à l'esprit que la plupart de ces résultats sont dose-dépendants et sont également influencés par l'association de plusieurs traitements conjoints (polythérapie) (Balanzá-Martínez et al., 2010).

4.3 Réserve cognitive

L'hétérogénéité des profils cognitifs présentés par les sujets qui ont un TB peut être expliquée selon le concept de réserve cognitive, hypothèse pour la première fois formulée en 2015 par Forcada et son équipe (Forcada et al., 2015). Cette dernière viendrait moduler le lien entre les atteintes neuronales induites par les épisodes thymiques et la survenue de troubles cognitifs. La réserve cognitive peut se définir comme la capacité du cerveau à pouvoir endurer l'effet neurotoxique d'un trouble, et à limiter au maximum ses manifestations tout en maintenant un niveau cognitif fonctionnel (Stern, 2009). Elle s'estime indirectement par un ensemble de critères que peuvent représenter le niveau d'éducation et d'intelligence, l'activité professionnelle et la diversité des activités occupationnelles (Stern, 2009). Ainsi, selon cette théorie, les disparités d'atteintes cognitives seraient expliquées par la variabilité de la réserve cognitive, où un meilleur fonctionnement cognitif serait associé à une réserve cognitive plus importante en mémoire verbale et visuelle, en mémoire de travail, pour les fonctions exécutives, les fluences verbales, les fonctions attentionnelles et la vitesse de traitement (Anaya et al., 2016; Grande et al., 2017). Une

étude longitudinale a montré qu'un plus faible QI verbal et un niveau éducationnel plus faible étaient corrélés à un déclin cognitif, en comparaison avec le groupe de sujets témoins. En somme, une réserve cognitive plus importante pourrait ralentir la présentation des manifestations cognitives de la maladie, et dans le cas contraire précipiterait leur apparition, et serait alors tantôt perçue comme un facteur de protection ou un facteur de risque (Hinrichs et al., 2017). Le fonctionnement psychosocial semble lui aussi lié à la réserve cognitive, puisqu'une étude a mis évidence une corrélation positive entre ces variables (Grande et al., 2017). Ces données sont importantes pour aider à identifier les patients les plus susceptibles de présenter des troubles cognitifs, et sont à mettre en relation avec l'hypothèse de neurodégénération (se référer à la partie 5.2 ci-dessous).

Ces éléments issus de recherches scientifiques illustrent très bien l'importance du problème et la nécessité de s'en saisir pour trouver des solutions. Prendre en charge les troubles cognitifs précocement permettrait d'adapter les traitements et interventions dans le cadre des TB, ce qui favoriserait l'amélioration du pronostic fonctionnel et la qualité de vie des patients.

5. Hypothèses sur la genèse des troubles cognitifs

5.1 Hypothèse neurodéveloppementale

L'hypothèse neurodéveloppementale est une théorie selon laquelle la présence de troubles cognitifs chez les personnes souffrant de TB serait consécutive à une vulnérabilité biologique, qui aurait des déterminants d'origine génétique. Si l'importante implication génétique dans l'émergence de cette pathologie a précédemment été mise en exergue dans ce manuscrit, celle allouée aux troubles cognitifs est moins claire. L'implication génétique dans les atteintes cognitives peut être investiguée à l'aide d'études évaluant les performances cognitives chez les apparentés sains de sujets ayant un TB. Ainsi, des perturbations partagées au sein de ces deux populations pourraient avoir une origine génétique, suggérant d'éventuels processus

neurodéveloppementaux. Une méta-analyse a présenté que les capacités d'attention soutenue, de mémoire verbale et des fonctions exécutives (particulièrement l'inhibition) étaient les fonctions cognitives dont les scores aux épreuves sont les plus faibles chez mes patients et parents non-affectés (Bora et al., 2009). D'autres études relatent également de moins bonnes performances chez des apparentés sains du premier degré, en comparaison avec des sujets témoins (Arts et al., 2008; Balanzá Martínez et al., 2008; Bora et al., 2009; Cardenas et al., 2016). Cependant, toutes les études familiales ne relèvent pas de différences entre apparentés sains du premier degré et témoins, soulignant des inconsistances dans les conclusions sur ce sujet (Clark et al., 2005; Luperdi et al., 2019; Ferrier et al., 2004). Par ailleurs, il n'a pas été possible de mettre en évidence de différences cognitives chez des adolescents ne présentant aucun signe de maladie lors de leur évaluation, et qui ont ensuite développé un TB. En revanche, les adolescents qui ont par la suite développé une schizophrénie avaient des déficits cognitifs prémorbides significatifs (Reichenberg et al., 2002; Van Rheenen et al., 2020). Dans certaines études, les personnes ayant développé un TB subséquent avaient même de meilleures performances prémorbides verbales et un meilleur QI que des sujets témoins (Cannon et al., 1997; Reichenberg et al., 2002). Comme cela a été mentionné précédemment, les TB ne semblent pas être associés à un déclin du QI prémorbide (Ferrier et al., 1999; Goodwin et al., 2008; Mann-Wrobel et al., 2011; Trotta et al., 2014). Les études prospectives représentent une autre façon d'appréhender l'implication neurodéveloppementale des altérations cognitives. Ces études réalisées dès le premier épisode thymique avec un suivi longitudinal pouvant aller jusqu'à 5 ans relèvent une stabilité des déficits cognitifs au cours du temps (Arts et al., 2011; Balanzá-Martínez et al., 2005; Mur et al., 2008). Il est toutefois difficile de statuer sur ce sujet puisque les résultats issues de nombreuses études transversales sur la cognition des sujets avec un TB suggèrent une détérioration cognitive progressive (Samamé et al., 2014). La persistance des troubles cognitifs lors de l'euthymie renforce l'hypothèse des déficits traits de la maladie, potentiellement en lien avec des facteurs génétiques (Latalova et al., 2011). En outre, ces résultats inconsistants ne permettent pas de conclure sur la question d'une origine neurodéveloppementale des troubles cognitifs manifestés

par les sujets ayant un TB. Quoi qu'il en soit, une vulnérabilité génétique liée à un trouble ne signifie pas forcément que des processus neurodéveloppementaux soient en jeu. Des arguments en faveur d'une évolution neurodégénérative font également débat, et sont exposés ci-dessous.

5.2 Hypothèse neurodégénérative

L'hypothèse neurodégénérative suppose que les troubles cognitifs sont induits progressivement par un effet neurotoxique de l'enchaînement des épisodes thymiques. Plusieurs études font état de nombreuses variables cliniques corrélées aux résultats des évaluations neuropsychologiques (Yates et al., 2011). Ainsi, la durée de la maladie, le nombre d'épisodes thymiques ou encore le nombre d'hospitalisations sont liés à de moins bonnes performances cognitives, en particulier les capacités exécutives, mnésiques et de vitesse de traitement (Cardoso et al., 2015; Martínez-Arán, Vieta, Colom, et al., 2004; Solé et al., 2017; Torrent et al., 2012). Les antécédents de symptômes psychotiques semblent être prédictifs de plus faibles performances, notamment en mémoire verbale, quel que soit leur état clinique (Martinez-Aran et al., 2008; Martínez-Arán et al., 2004). Dans l'étude longitudinale d'Harmell (2014), les performances d'attention soutenue ont baissé au cours du temps, et ce de manière indépendante des symptômes thymiques manifestés par les sujets ayant un TB (Harmell et al., 2014). Ces résultats ne sont toutefois pas toujours retrouvés dans d'autres études, comme Clark et ses collaborateurs qui n'ont pas montré de différence de performances dans cette fonction (Clark & Goodwin, 2004). Selon le modèle du *staging* (partie 9.3 de la première partie), les personnes qui ont un TB qui se situent dans les phases les plus avancées de la maladie présentent des altérations cognitives plus importantes que lors des premières phases, avec également un retentissement plus handicapant sur le fonctionnement quotidien (Rosa et al., 2014). Les études sur l'hypothèse neurodégénérative des troubles cognitifs dans les TB sont soumises à la même problématique que celle mentionnée pour l'hypothèse neurodéveloppementale. En effet, les données issues d'études transversales font état de déficits progressifs, contrairement aux études longitudinales qui constatent une stabilité

des déficits au cours de l'évolution de la maladie (Samamé et al., 2014). L'existence de symptômes subsyndromiques, la présence de comorbidités et les effets indésirables liés aux traitements médicamenteux prescrits participeraient également à un plus mauvais fonctionnement cognitif (Balanzá-Martínez et al., 2010). Par exemple, des antécédents de troubles liés à l'usage de l'alcool sont significativement associés à de moins bonnes performances cognitives, notamment en mémoire verbale et au sein des fonctions exécutives (Balanzá-Martínez et al., 2015). Malgré tous ces résultats pouvant plaider en faveur d'une hypothèse neurodégénérative, les faiblesses méthodologiques des études (différents tests évaluant une même fonction, seuils d'altérations différents, petits échantillons...) et l'opposition des résultats entre les différents types d'études limitent l'établissement de conclusions claires. Néanmoins, il se pourrait que les mécanismes étiopathogéniques des troubles cognitifs soient à la fois une combinaison de processus, à la fois neurodéveloppementaux et neurodégénératifs (Goodwin et al., 2008).

6. Hétérogénéité des profils cognitifs

Il est communément admis que des troubles cognitifs sont présents lors des phases aiguës de la maladie et que ceux-ci persistent lors des phases d'euthymie pour environ 30 à 46% des personnes avec un TB (Jamrozinski, 2010; Thompson et al., 2005). Il y aurait peu de disparités au niveau des fonctions cognitives touchées selon les différentes phases de la pathologie, mais l'atteinte serait plus importante en phase thymique (Quraishi & Frangou, 2002). L'hétérogénéité des profils cognitifs, les disparités pathognomoniques et méthodologiques ainsi que l'existence de nombreux facteurs confondants rendant l'établissement d'un profil cognitif encore plus complexe. En effet, la présence de nombreuses comorbidités chez les sujets avec un TB, l'expression d'une symptomatologie différente, ou la présence d'autres variables cliniques (comme des caractéristiques psychotiques) peuvent faire varier les résultats. Il se peut que les limites des études neuropsychologiques se situent au carrefour de la clinique et de la

méthodologie. Pour illustrer ces propos, il convient de mentionner que les critères d'inclusion des patients ayant un TB qui participent aux recherches sont variables. Les études incluent parfois les troubles cyclothymiques et d'autres formes du spectre pour leur groupe de sujets ayant un TB, tandis que d'autres études n'incluent que des sujets avec un TB1 ou un TB2. Par ailleurs, les critères d'euthymie choisis dans les études sont très souvent différents, déterminés par un score à une échelle de symptômes de manie et de dépression (Jamrozinski, 2010).

L'établissement d'un profil cognitif précis pose encore problème en raison d'autres facteurs nous empêchant de généraliser les résultats, malgré l'important nombre d'études portées sur la question. Les différents tests utilisés pour évaluer la cognition des sujets ayant un TB varie d'études en études et la question de la généralisation des fonctions cognitives touchées se pose. Plusieurs études identifient trois sous-groupes cognitifs parmi ces sujets, où selon les études, environ 38% à 43.5% ne présentent pas de troubles cognitifs significatifs, 33 à 40% présentent une atteinte cognitive sélective et légère et 22% à 23% ont une altération des fonctions cognitives globale et sévère (Burdick et al., 2014; Jensen et al., 2016; Lee et al., 2015; Lewandowski et al., 2014; Lima et al., 2019; Martino et al., 2008; Volkert et al., 2015). Au final, ces études ne permettent pas de mettre en exergue un profil cognitif ayant une puissance pathognomonique satisfaisante au sein des TB, tant les résultats sont disparates.

Ces difficultés rencontrées dans le champ clinique et neuropsychologique nous amènent à réfléchir à d'autres moyens pour améliorer la prise en charge des personnes avec un TB. Il est nécessaire de mettre en évidence des indicateurs diagnostiques et thérapeutiques de ce trouble afin de lever les difficultés rencontrées actuellement dans la pratique clinique quotidienne.

De manière intéressante, l'ERG est dispensé en recherche afin de servir comme outil d'aide au diagnostic des pathologies psychiatriques. Plusieurs études pointent des perturbations fonctionnelles rétiniennes dans la dépression, les TB et la schizophrénie (Bubl et al., 2010; Hébert et al., 2020). L'axe suivant est une partie réservée à la voie visuelle et à la pertinence de son exploration fonctionnelle dans le cadre des TB.

TROISIEME PARTIE :

RETINE, CORTEX VISUEL ET
ELECTROPHYSIOLOGIE

1. Caractéristiques de la lumière

La lumière peut se définir comme un rayonnement électromagnétique qui est perçu par les différentes structures de l'œil. Le rayonnement électromagnétique s'exprime en longueur d'onde et peut aller de 380 à 780 nanomètres et selon une fréquence donnée, en hertz (Hz). Les particules uniques qui composent la lumière sont appelées « photons » et l'intensité lumineuse dépend du nombre de photons. Une image a deux caractéristiques principales dans ce contexte (Rigaudière, 2016) :

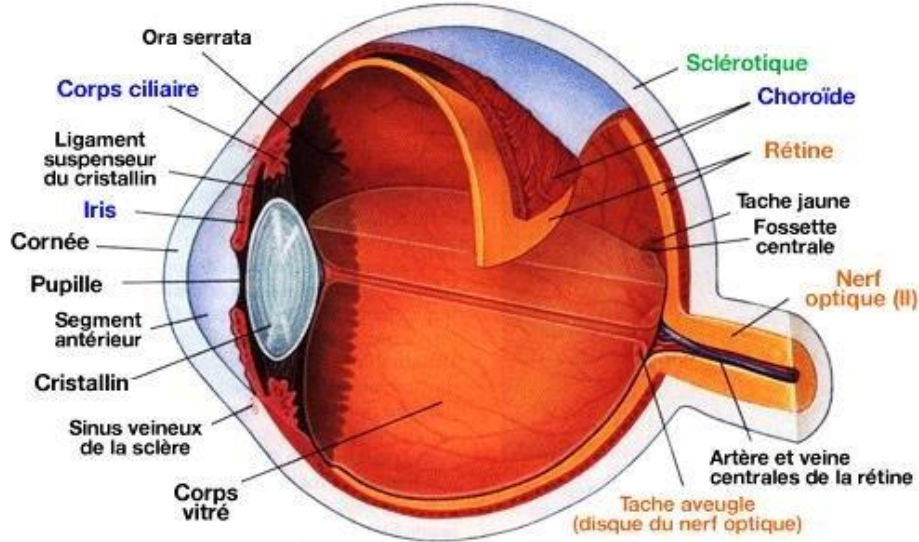
- Sa couleur, qui correspond à la longueur d'onde
- Son contraste qui correspond aux différences de couleurs qui composent une image

2. Anatomie de l'œil humain

L'œil est un organe sensoriel complexe alloué à la vision, permettant la perception et l'interprétation visuelle d'un environnement. Sa première fonction est de recevoir la lumière qui est essentielle à la vision, par la cornée, la couche externe transparente de l'œil. La sclérotique est une membrane rigide entourant le globe oculaire, qui lui donne sa forme et assure sa protection. La sclérotique est plus communément nommée « blanc de l'œil » et se différencie de la cornée sur l'avant du globe. Après avoir traversé le segment antérieur de l'œil (constituée d'humeur aqueuse), la lumière traverse ensuite la pupille, l'orifice situé au centre de l'iris. L'iris est ce disque pigmenté à l'origine de la couleur des yeux qui fonctionne comme un diaphragme, en modulant la quantité de lumière qui rentre dans l'œil. Derrière l'iris, la lumière poursuit son chemin dans la chambre postérieure de l'œil, majoritairement composée d'humeur vitrée qui a pour fonction de maintenir la forme de l'œil. Les rayons lumineux passent ensuite à travers le cristallin, une lentille transparente placée en arrière de l'iris qui ajuste sa forme pour aider à focaliser la lumière sur la rétine pour avoir une image nette. Enfin, quand la lumière a traversé le cristallin, elle atteint la rétine, située à l'arrière de l'œil (Kaplan, 2007).

Figure 6

Représentation schématique de l'œil humain en coupe sagittale, issue de Mazzocco (2017)



Les parties suivantes traitent particulièrement de l'anatomie et des fonctions de la rétine, qui est une structure essentielle dans l'étude du fonctionnement de la voie visuelle, au centre de ce travail de thèse.

3. Organisation anatomique et fonctionnelle de la rétine

3.1 Physiologie rétinienne

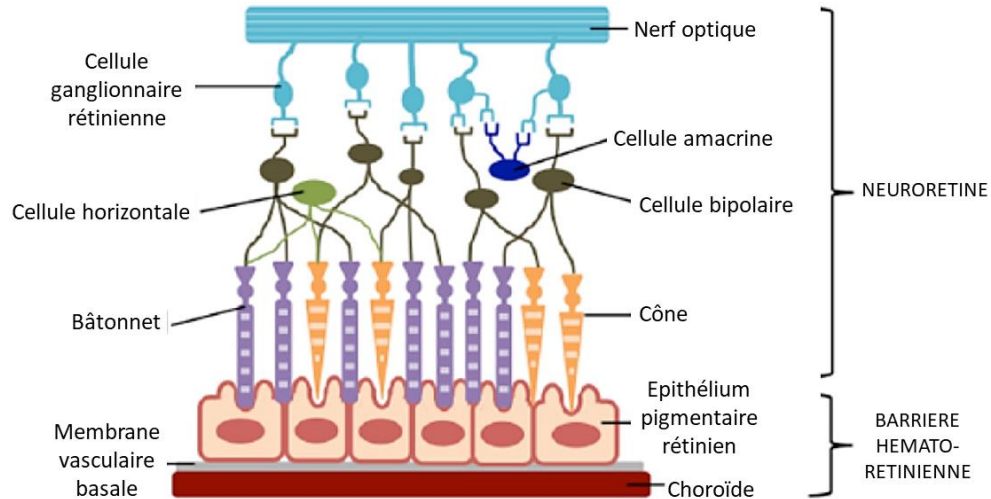
La rétine est la membrane interne de l'œil et représente une unité fonctionnelle du SNC. Durant le développement embryonnaire, une région de l'ectoderme qui est à l'origine de la formation du SNC, nommée plaque neurale, commence à s'invaginer pour former la gouttière neurale. Cette gouttière neurale donne naissance à une structure en forme de poche appelée vésicule optique dont est issue la rétine (Sinn & Wittbrodt, 2013). Cette structure joue un rôle crucial pour capter la lumière pénétrant dans l'œil en la convertissant en signaux électriques qui sont ensuite transmis au cerveau pour être interprétés comme des images. La rétine possède

également des fonctions non-visuelles qui, grâce à des cellules spécifiques sensibles à la lumière bleue, régulent les rythmes circadiens (McMahon et al., 2014). Elle est composée de deux structures distinctes :

- L'épithélium pigmentaire, de nature vasculaire, qui sert de support aux photorécepteurs et qui contient de la mélanine, un pigment absorbant la lumière qui n'est pas utilisée par les cônes et les bâtonnets. Ce processus permet une réduction de la diffusion de la lumière à l'intérieur de l'œil et évite ainsi une réflexion lumineuse parasite en augmentant la netteté de l'image. En plus de son rôle de soutien métabolique et d'absorption de la lumière, l'épithélium pigmentaire phagocyte les segments externes des photorécepteurs en raison de leur usure due à l'exposition lumineuse, ce qui est essentiel à leur survie. Cette structure a également une fonction métabolique puisqu'il contribue au maintien de l'homéostasie rétinienne en apportant des nutriments aux photorécepteurs, en participant à 90% de leur apport pour assurer leur fonctionnement (Strauss, 2005). Enfin, l'épithélium pigmentaire a un rôle important dans le recyclage du pigment visuel puisqu'il permet la ré-isomérisation du tout-trans rétinol qui est ensuite capté par des cellules de l'épithélium pigmentaire et le tout-trans rétinol est isomérisé à nouveau en 11-cis rétinol (Bok, 1993). Le 11-cis-rétinal et le tout-trans rétinol sont deux molécules indispensables au processus de phototransduction.
- La neurorétine, qui est composée de cellules neuronales. Dans cette partie, nous détaillerons uniquement l'anatomie et le fonctionnement de la neurorétine, que nous appellerons « rétine » pour faciliter la lecture. La structure de la rétine peut être explorée selon ses différentes strates anatomiques, mais également selon ses deux systèmes, scotopique et photopique. La rétine est composée de plusieurs couches de neurones qui ont des rôles et des fonctions différentes.

Figure 7

Organisation structurelle de la rétine, issue et adaptée de White & Olabisi (2017)



3.2 Rétine

3.2.1 Architecture rétinienne

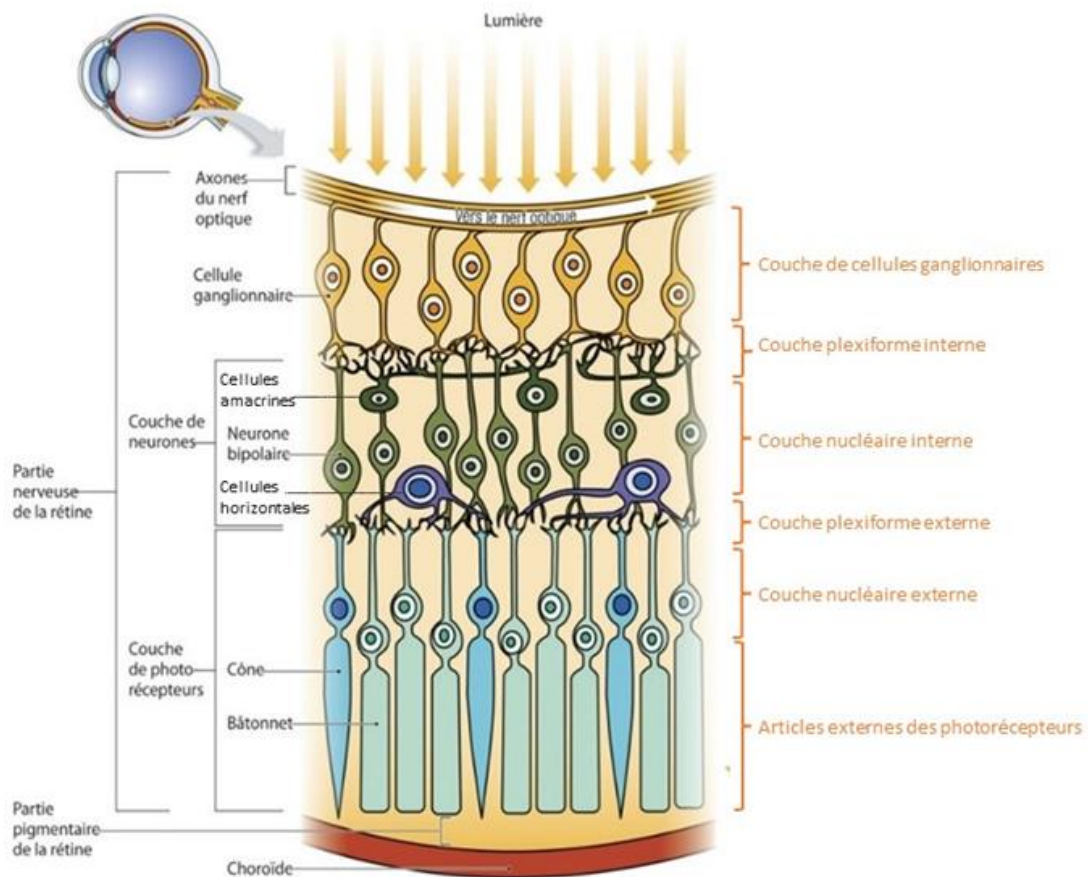
La rétine peut être décrite selon 5 différentes couches cellulaires :

- (1) La couche nucléaire externe, qui comprend les corps cellulaires des photorécepteurs ;
- (2) La couche plexiforme externe, qui rassemble les axones et les terminaisons synaptiques des photorécepteurs, des cellules horizontales et des cellules bipolaires ;
- (3) La couche nucléaire interne, dans laquelle sont les corps cellulaires des cellules horizontales, des cellules bipolaires et des cellules amacrines ;
- (4) La couche plexiforme interne, qui comprend les axones et les terminaisons synaptiques des cellules bipolaires, des cellules amacrines et des Cellules Ganglionnaires Rétiniennes (CGR) ;
- (5) La couche de cellules ganglionnaires, rassemblant les corps cellulaires de ces cellules.

La couche des articles externes des photorécepteurs peut être reconnue comme catégorie supplémentaire, comprenant les molécules photosensibles des cônes et des bâtonnets.

Figure 8

Structure de la rétine et organisation des différentes couches cellulaires, issue et adaptée de Tortora & Derrickson (2009)



3.2.2 Les photorécepteurs

Les cellules sensorielles qui composent cette strate sont appelées « photorécepteurs » en raison de leur fonction photosensible, c'est-à-dire qu'ils vont capter l'énergie lumineuse et ainsi réagir à la lumière. Il y a deux types de photorécepteurs : les bâtonnets et les cônes, qui sont répartis sur l'ensemble de la rétine sauf sur sa partie centrale, la fovéa, qui compte uniquement des cônes. Ces deux types de photorécepteurs sont de nature et de fonction différentes.

Les bâtonnets sont responsables de la vision en noir et blanc (achromatique). Ces cellules sont particulièrement sensibles à la lumière (un photon suffit à produire une réponse) et s'activent lorsque l'éclairage est très faible, inférieur à un niveau de luminance de 10^{-3} cd/m² : c'est ce qu'on appelle la vision scotopique, avec un pic de sensibilité des photons à une longueur d'onde de 496 nm pour les bâtonnets (Baylor, 1996). De fait, ils ne permettent pas la discrimination des couleurs. Les bâtonnets ne bénéficient pas d'une bonne perception des détails d'une scène visuelle, leur résolution spatiale est donc faible. Ils sont au nombre d'environ 120 millions par œil chez l'adulte. Ces photorécepteurs sécrètent le facteur de viabilité des cônes dérivé des bâtonnets (RdCVF) (Rod-derived Cone Viability Factor), un facteur de croissance qui sert de « substance nutritive » aux cônes (Aït-Ali et al., 2015).

Les cônes sont responsables de la vision des couleurs et des détails. Ces cellules sont sensibles à des niveaux de lumière plus intenses tels que l'éclairage d'intérieur ou la lumière du soleil : c'est ce que l'on appelle la vision photopique. Au-delà de 3 cd/m², les bâtonnets saturent en niveau de luminosité et vont cesser de fonctionner. Chez l'adulte, le nombre de cônes est d'environ de 5 millions par œil, ce qui est près de 25 fois moins que pour le nombre de bâtonnets. Néanmoins, c'est bien par les cônes que la majorité de notre vision est assurée, malgré leur nombre inférieur. Il y a trois types de cônes qui sont activés selon une longueur d'onde donnée. Les cônes S (pour « small ») sont sensibles au bleu par une faible longueur d'onde, d'environ 420 nm et représentent 10% des cônes, les cônes M (pour « medium ») qui sont sensibles aux nuances vertes avec une longueur d'onde moyenne autour de 530 nm et représentent 30% des cônes, et les cônes L (pour « large ») qui sont sensibles au rouge avec une longueur d'onde importante, de 560 nm environ et représentent 60% des cônes. Cette vision est appelée trichromatique. La fovéa constitue une exception aux étages rétiniens car elle représente un seul et même étage à elle seule, où la densité de cônes est 200 fois supérieure à celle des bâtonnets. La fovéola représente le centre de la fovéa et est composée uniquement de cônes (Kolb et al., 2005).

Figure 9

Spectre d'absorption des cônes S, M et L et des bâtonnets (en pointillés), issue de Simon (2012) et modifiée de Bowmaker & Dartnall (1980)

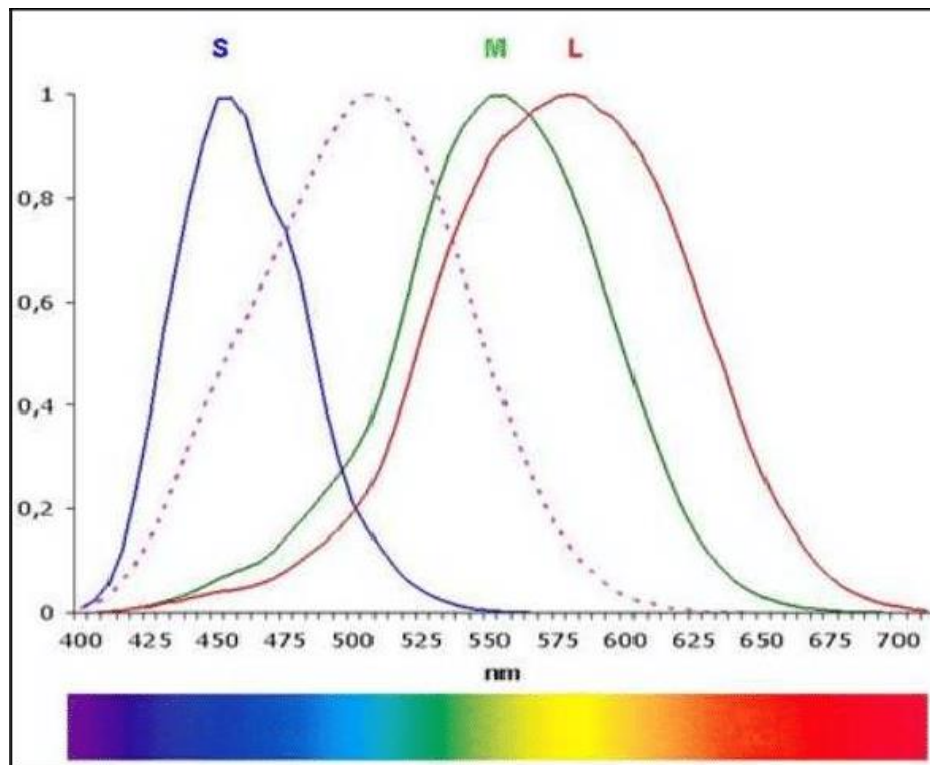
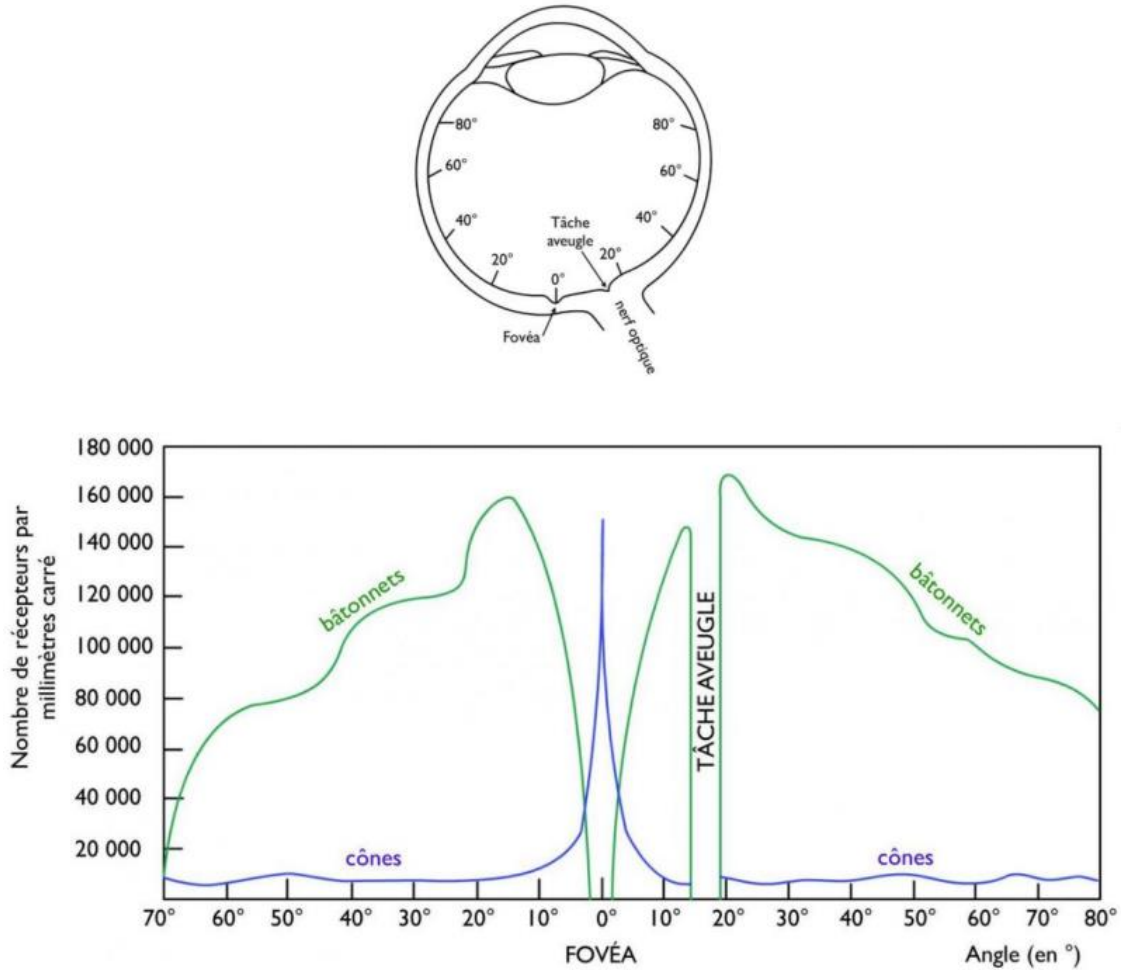


Figure 10

Densité des photorécepteurs sur la rétine, issue de Schwitzer (2016)

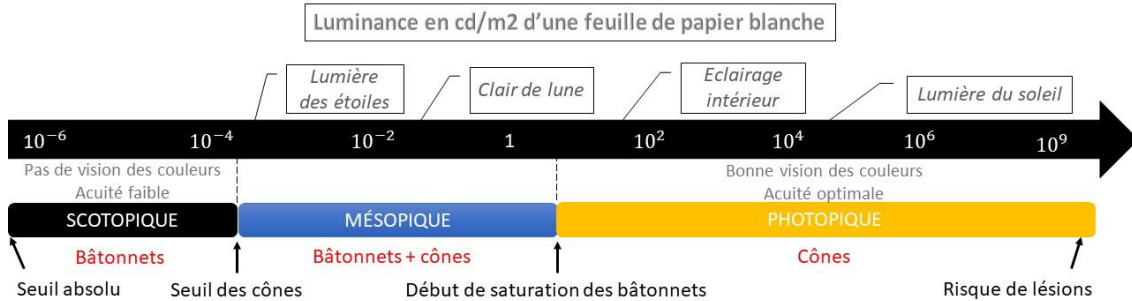


Note. Le tracé vert représente la distribution des bâtonnets et le tracé bleu celle des cônes.

La vision dite mésopique fait intervenir à la fois les bâtonnets et les cônes dans la perception visuelle. Il s'agit d'un niveau d'ambiance lumineuse intermédiaire, situé entre la vision scotopique et photopique (Stockman & Sharpe, 2006).

Figure 11

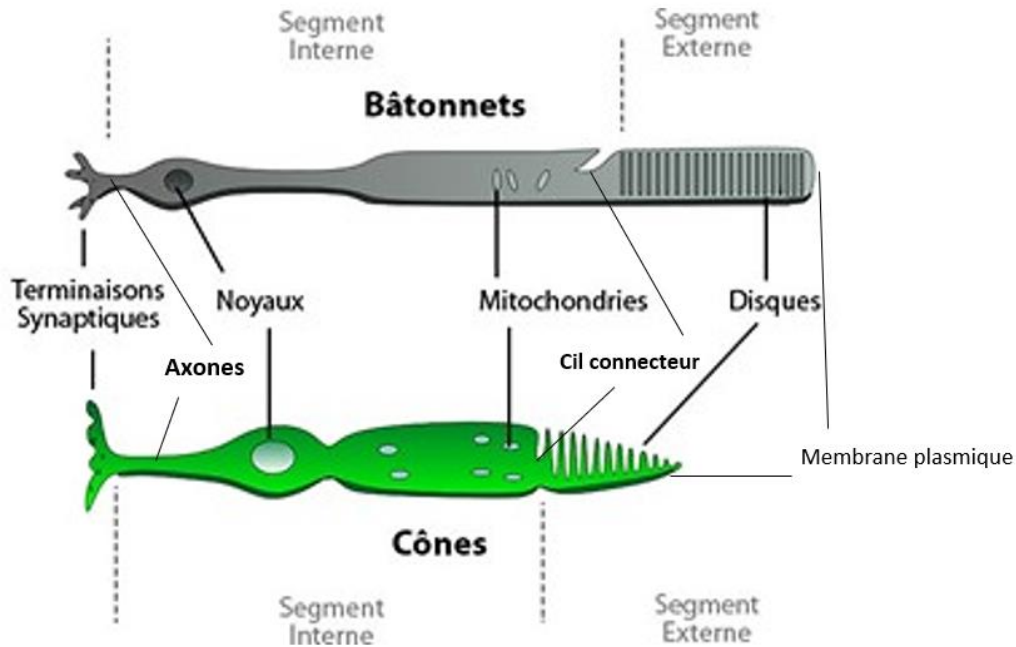
Domaines de vision, issue et adaptée de Sève (2009)



Les bâtonnets et les cônes sont appelés ainsi en raison de leur forme. Ainsi, les bâtonnets ont une forme et un segment externe de forme rectangulaire tandis que les cônes sont composés d'un segment externe plus court et effilé de forme triangulaire. Ces segments externes sont en réalité une superposition de disques, situés dans le réticulum endoplasmique qui contiennent des photopigments visuels. Le pigment visuel des bâtonnets s'appelle la rhodopsine, tandis que celui des cônes s'appelle l'opsine, décliné sous plusieurs types de photopigments : la cyanopsine pour les cônes S, la chloropsine pour les cônes M et l'érythropsine pour les cônes L. L'opsine contenue dans les photopigments et une protéine à 7 domaines transmembranaires et se lie à un chromophore, le *11-cis-retinal*, un dérivé de la vitamine A. Le renouvellement des disques est continu en se détachant du récepteur, pour être par la suite phagocyté par les cellules de l'épithélium pigmentaire. Le photorécepteur est prolongé par un segment interne, relié par le cil connecteur, qui comprend le noyau et plusieurs organites cellulaires (dont les mitochondries, qui sont nécessaires à la production d'Adénosine TriPhosphate (ATP), l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique) et s'achève par les terminaisons synaptiques (Masland, 2012).

Figure 12

Structure des bâtonnets et des cônes humains, issue et adaptée de Kazilek (2017)



3.2.3 Phototransduction

La phototransduction est un processus par lequel la lumière engendre la mise en activité de la cellule en modifiant graduellement le potentiel de membrane du photorécepteur, ce qui va entraîner une libération de glutamate vers les neurones post-synaptiques. La stimulation des photorécepteurs ne se fait donc pas par dépolarisation de la membrane cellulaire avec émission d'un potentiel d'action et libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. La transmission du signal se fait par variation du potentiel de membrane des cellules bipolaires, et c'est seulement avec les CGR que vont émerger les premiers potentiels d'action (Baylor, 1996).

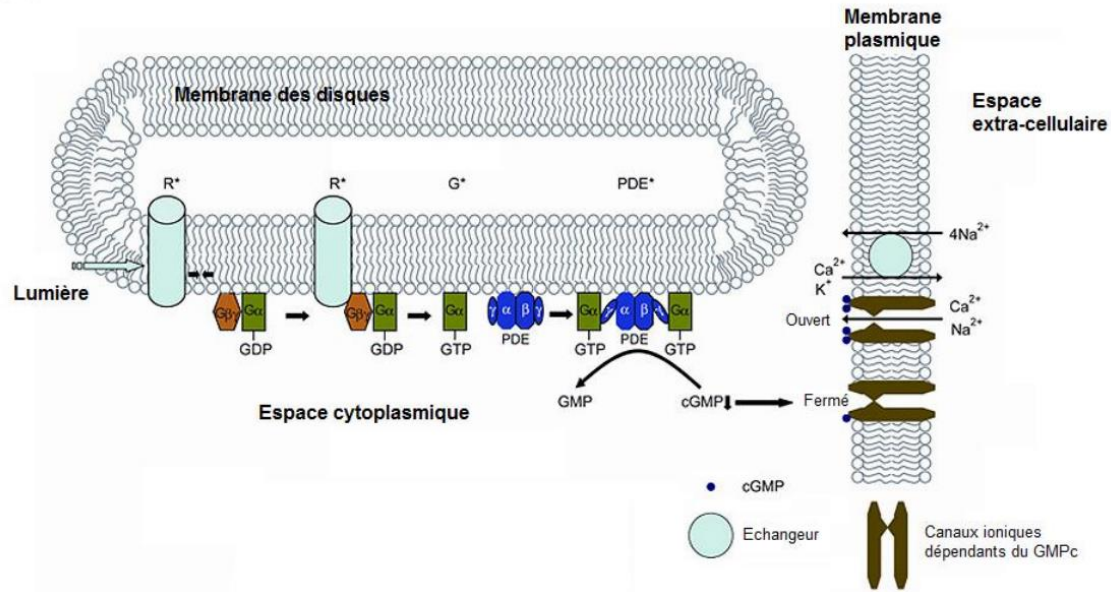
A l'obscurité, les photorécepteurs sont constamment dépolarisés (-40mV) et les canaux cationiques sont ouverts (calciques et sodiques). L'ouverture de ces canaux est modulée par la concentration intracellulaire en Guanosine MonoPhosphate cyclique (GMPc), qui se lie aux canaux cationiques transmembranaires dans le segment externe des photorécepteurs. Cette liaison

augmente la concentration en ions sodium dans la cellule en les maintenant ouverts. Ainsi, une concentration importante en ions calcium (Ca^{2+}) et sodium (Na^+) à l'intérieur de la cellule et dépolarise sa membrane, induisant la libération de glutamate en continu dans la fente synaptique avec les cellules bipolaires et les cellules horizontales. A la lumière, la concentration intracellulaire de GMPc est réduite, ce qui induit la fermeture des canaux cationiques et l'hyperpolarisation de la cellule. La libération de glutamate est alors diminuée dans la synapse (Purves et al., 2001).

Le phénomène de transduction du signal lumineux en message électrochimique démarre par l'absorption d'un photon par les photopigments des disques, l'opsine. Ce processus va engager une isomérisation (c'est-à-dire un changement de forme) du *11-cis-rétinal en all-trans-rétinal*. Cette dernière engage un changement de conformation de l'opsine qui vient activer une protéine G membranaire nommée transducine, qui va elle-même activer une phosphodiesterase associée à la membrane. Cette enzyme va par la suite hydrolyser le GMPc (qui s'accumule dans la cellule à l'obscurité), entrainer une fermeture des canaux cationiques et l'arrêt du flux entrant de Na^+ et Ca^{2+} , provoquant une hyperpolarisation membranaire des photorécepteurs. La sécrétion de glutamate est suspendue. Ainsi, la quantité de neurotransmetteurs libérés dans la synapse diminue lorsque la luminosité augmente et baisse à l'obscurité (Pepe, 2001).

Figure 13

Etapes de la cascade de phototransduction, issue et adaptée de Schwitzer (2016)



Note. La phototransduction commence par la rhodopsine (R) activée par la lumière ($h\nu$). Après l'absorption du photon, la rhodopsine activée (R*) vient activer la transducine (G), une protéine G localisée sur la membrane des disques au niveau de la face externe. La transducine permet d'hydrolyser le guanosine diphosphate (GDP) en guanosine triphosphate (GTP), formant le complexe $G\alpha$ -GTP. $G\alpha$ -GTP se sépare des sous-unités β T et γ T et va activer la phosphodiésterase (PDE). Cette dernière entraîne l'hydrolyse de GMPc en 5'GMP et conduit à la fermeture des canaux d'obscurité, bloquant ainsi l'afflux d'ions Na⁺ et Ca²⁺.

3.2.4 Cellules bipolaires

Les cellules bipolaires constituent le second étage rétinien et sont situées de la couche plexiforme externe jusqu'à la couche plexiforme interne (Rigaudière, 2016). Elles reçoivent des connexions synaptiques des photorécepteurs et peuvent être de plusieurs types : on distingue des cellules bipolaires à centre ON et des cellules bipolaires à centre OFF, selon la réponse de leur champ récepteur. Les cellules bipolaires à centre ON portent le récepteur glutamatergique

métabotrope mGluR6, couplés à une protéine G. Le stimulus lumineux a un effet excitateur sur le centre de la cellule bipolaire. En revanche, un stimulus lumineux sur sa périphérie va provoquer une inhibition de la cellule. Réciproquement, une cellule bipolaire à centre OFF exprime des récepteurs glutamatergiques ionotropiques de types AMPA et kaïnate (DeVries, 2000; Gerber, 2003). La cellule va s'hyperpolariser si le stimulus lumineux parvient en son centre et aura un effet excitateur jusqu'à la dépolarisation si la lumière vient toucher sa périphérie. Lorsque la concentration de glutamate diminue dans la synapse, les cellules bipolaires à centre ON (qui s'hyperpolarisent à l'obscurité) dépolarisent et libèrent du glutamate. Les cellules bipolaires à centre OFF (qui dépolarisent à l'obscurité) vont s'hyperpolariser et réduire la concentration de glutamate. Les cellules bipolaires répondent aux stimulations lumineuses par la variation de leur potentiel de membrane et n'émettent pas de potentiel d'action (Diamond, 2017).

Les cellules bipolaires peuvent être de plusieurs variétés, réparties selon 4 grands groupes : les cellules bipolaires « naines » de cônes M ou L, les cellules bipolaires « diffuses » de cônes L et M, les cellules bipolaires de cônes S et les cellules bipolaires de bâtonnets (Euler et al., 2014). Une cellule bipolaire peut être liée à 30 à 35 bâtonnets en se rapprochant de son centre jusqu'à 45 bâtonnets en périphérie (Rigaudière, 2016). Pour les cônes, une cellule bipolaire peut être connectée à quelques photorécepteurs en rétine centrale jusqu'à 15 en rétine périphérique, tandis que dans la fovéa, une cellule bipolaire est liée à un seul cône (Calkins, 2000).

3.2.5 Interneurones

3.2.5.1 Cellules horizontales

Deux types d'interneurones sont également présents sur cet étage : les cellules horizontales et les cellules amacrines. Ces dernières réalisent une sorte de contrôle de la transmission de l'information. Elles permettent de moduler le signal transmis en fonction de leur environnement direct (Levin, 2011). Plus particulièrement, les cellules horizontales sont connectées aux photorécepteurs de manière latérale. De plus, en rétine périphérique, les cônes et

les bâtonnets communiquent indirectement avec les cellules bipolaires via les cellules horizontales. Leur rôle est de réguler l'activité des cellules environnantes en recevant du glutamate des photorécepteurs et en libérant du GABA, par le principe d'inhibition latérale, dont la fonction est d'accroître l'acuité du signal sensoriel (Hildebrand & Fielder, 2011).

3.2.5.2 Cellules amacrines

Les cellules amacrines participent au traitement du signal rétinien, mais ont des fonctions qui restent encore mal connues. Plus de 20 types de cellules amacrines ont été identifiées (Wässle et al., 2009). Elles ne possèdent pas d'axone et sont situées entre les cellules bipolaires et les CGR. Les cellules amacrines AII sont glycinergiques et servent d'intermédiaires aux cellules bipolaires de bâtonnets (uniquement ON). On retrouve aussi des cellules amacrines GABAergiques et dopaminergiques. Chez l'Homme, les cellules amacrines sont les seules cellules rétiniennes dopaminergiques. Elles comportent des autorécepteurs dopaminergiques D2 qui, lorsqu'ils sont activés, inhibent la libération de dopamine (Roy & Field, 2019). L'activité dopaminergique des cellules amacrines peut être modulée par la mélatonine, une hormone produite par les photorécepteurs dans la rétine. La production de mélatonine varie selon la luminosité et les rythmes circadiens, et les cellules amacrines sont également influencées par l'intensité lumineuse. Ainsi, il est probable que la mélatonine, en inhibant les cellules dopaminergiques amacrines dans l'obscurité et en les activant à la lumière, pourrait être un médiateur physiologique de l'adaptation à la lumière (Dubocovich, 1983; Iuvone et al., 1978). Ils ont donc un fonctionnement opposé, où la dopamine est prédominante pendant la journée et favorise une vision optimale, tandis que la mélatonine est faible. La nuit, la mélatonine est majoritaire et inhibe la dopamine en se fixant sur les récepteurs MT1 et MT2, permettant d'initier la réponse du corps au repos (Schuster, 2007).

3.2.6 Cellules ganglionnaires rétiniennes

Les CGR forment le dernier étage rétinien au niveau de la couche plexiforme interne. Chez l'adulte, il existe une vingtaine de types de CGR, qui sont au total au nombre d'un million par œil en moyenne. La densité de ces cellules augmente à mesure que l'on se rapproche de la zone fovéolaire. Les axones des cellules sont myélinisés. Leur ensemble forme le nerf optique et envoient leurs axones au Corps Géniculé Latéral (CGL) du thalamus. Leur rôle réside majoritairement dans la transmission de l'influx nerveux de la rétine vers le cortex, et ce sont les premières cellules rétiniennes à générer un véritable potentiel d'action (Behar-Cohen et al., 2020; Famiglietti & Kolb, 1976).

Le champ récepteur des CGR se divise en une zone périphérique et une zone centrale. La zone périphérique va générer une réponse antagoniste par rapport à celle de la zone centrale. Les cellules bipolaires transmettent leurs caractéristiques (ON ou OFF) aux CGR avec lesquelles elles forment une synapse. Il y a trois « grandes classes » de ces champs récepteurs (Famiglietti & Kolb, 1976; Sanes & Masland, 2015) :

- Les CGR de centre ON-OFF
- Les CGR de centre ON
- Les CGR de centre OFF

En présence d'une stimulation lumineuse au centre du champ récepteur, les cellules à centre ON se caractérisent par une augmentation de la fréquence des potentiels d'action. A l'inverse, la fréquence des potentiels d'action des cellules à centre OFF augmente lorsque la stimulation lumineuse n'est plus dirigée vers le centre du champ récepteur (Famiglietti & Kolb, 1976). Les cellules centrales ON-OFF quant à elles ont des courbes de réponses plus complexes, avec des réponses positives aux deux types de stimuli (Rabesandratana, 2019).

Certaines CGR ont un rôle non-visuel puisqu'elles sont impliquées dans la régulation des rythmes circadiens et la sécrétion de mélatonine. Elles sont principalement sensibles à la lumière bleue et sont appelées CGR intrinsèquement photosensibles (CGRip) (ou CGR à mélanopsine) en

raison du photopigment présent dans ces cellules. La mélanopsine vient absorber ces faibles longueurs d'onde, de 420 jusqu'à 440nm environ, accompagné d'une cascade de transduction similaire à celle des photorécepteurs. Elles se dépolarisent lorsque la mélanopsine est activée par la lumière et génère un potentiel d'action. Elles ont des projections jusque dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, qui est responsable de la régulation du rythme circadien et forme en partie la voie rétino-hypothalamique (Hannibal et al., 2017).

Ce système non-visuel photosensible aurait également des implications dans le contrôle du réflexe pupillaire, par lequel la pupille se dilate lorsqu'elle se trouve dans l'obscurité pour capturer le maximum de photons et inversement se contracte pour empêcher un trop-entrant en haute lumière. Ce processus est possible par un contrôle effectué par des projections vers les noyaux d'Edinger-Westphal (dilatation pupillaire) et le prétectum (accommodation) vers le noyau suprachiasmatique afin d'assurer la régulation des rythmes circadiens (Purves et al., 2001).

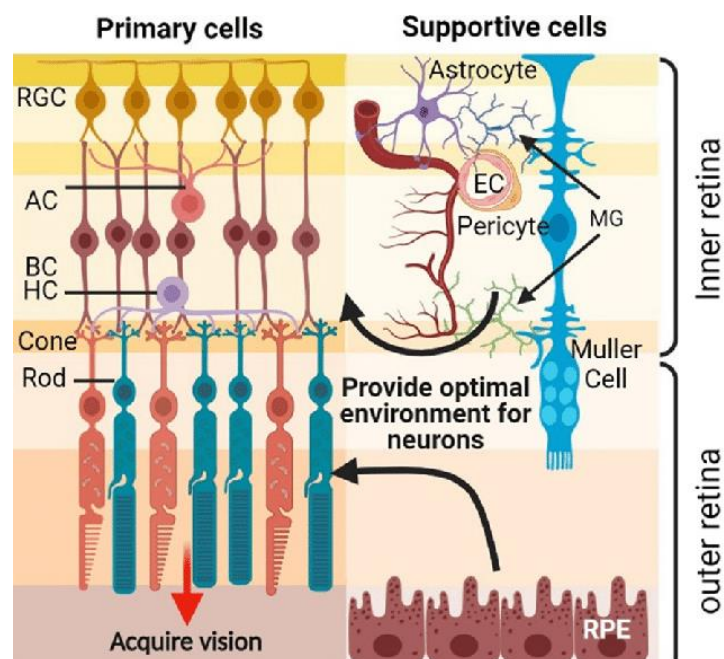
3.2.7 Cellules gliales rétiniennes

La rétine contient différents types de cellules gliales, dont la microglie, les astrocytes rétiniens et les cellules de Müller. Ces cellules interagissent avec les photorécepteurs et les CGR afin d'optimiser la transmission des signaux visuels et contribuent ainsi à la précision et à l'efficacité du processus visuel (Newman & Zahs, 1998). Un des rôles principaux des cellules gliales réside dans leur fonction de soutien, en fournissant un support à la fois structural et fonctionnel aux neurones rétiniens. Elles contribuent à l'homéostasie ionique et fournissent des nutriments essentiels aux cellules nerveuses. Chacune de ces cellules a des fonctions spécifiques dans la régulation de l'environnement neuronal de la rétine (Kolb, 2011b). Plus précisément, les microglies sont des cellules immunitaires dont le rôle principal est d'éliminer les déchets cellulaires par phagocytose et sont présentes dans toutes les couches de la rétine (Kolb, 2011). En plus d'avoir un rôle dans la cicatrisation des lésions et un rôle nutritif, les astrocytes rétiniens participent à l'homéostasie rétinienne en agissant au niveau synaptique par la capture des

neurotransmetteurs et jouent un rôle important dans la modulation du signal visuel (Kimelberg, 2010). Ils font aussi partie de la barrière hémato-rétinienne par leurs prolongements recouvrant les vaisseaux sanguins, ce qui réduit les échanges de la rétine avec la circulation sanguine (Kolb, 2011a). Enfin, les cellules de Müller, les plus nombreuses au sein de la glie rétinienne, jouent un rôle important dans la formation de la barrière hémato-rétinienne qui contrôle l'accès des molécules et des substances du sang à la rétine. Elles sont également impliquées dans la modulation du taux de glutamate au niveau synaptique (Bringmann et al., 2009).

Figure 14

Homéostasie rétinienne, issue et adaptée de Xu & Chen (2022)



Note. Le but premier de la rétine est la vision (acquies vision) par les différentes cellules rétinienne (primary cells). Les autres structures sont considérées comme des cellules de soutien (supportive cells) qui servent à fournir un environnement optimal afin que les cellules rétinienne puissent assurer leur fonction. Dans la rétine interne (inner retina), les cellules gliales (microglie, cellules de Müller, astrocytes), fournissent un soutien structurel et vasculaire aux neurones. La rétine externe (outer retina) concerne l'épithélium pigmentaire rétinien qui a une fonction de

maintien structurel et de nutrition, en plus de son rôle dans l'absorption de la lumière et dans l'élimination de déchets métaboliques.

RGC : cellules ganglionnaires rétiniennes ; AC : cellules amacrines ; BC : cellules bipolaires ; HC : cellules horizontales ; MG : microglie ; EC : cellules endothéliales ;

3.3 Neurotransmetteurs rétiens

Différents neurotransmetteurs s'expriment dans la rétine et ont chacun une implication propre dans la physiologie rétinienne. Nous évoquerons ici uniquement les principaux neurotransmetteurs que sont le glutamate, le GABA, la dopamine, la sérotonine, la mélatonine, et la glycine.

Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur principal dans le SNC, dont dans la transmission verticale du signal par les cellules rétiniennes (Yang, 2004). Il est exprimé dans les cellules photoréceptrices, les cellules bipolaires et les CGR, qui ont des récepteurs ionotropiques et métabotropiques glutamatergiques (Massey, 1990; Yang, 2004). Le glutamate a pour principal précurseur la glutamine. Les récepteurs glutamatergiques post-synaptiques sont au nombre de 5, dont 3 sont ionotropiques (acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) et kainate) et ont une action sur les canaux ioniques. Les 2 autres récepteurs sont métabotropiques (ACPD et L-AP4) et vont influencer le métabolisme des cellules en induisant une cascade de réactions intracellulaires et moduler la perméabilité des canaux ioniques. Le glutamate a une action de médiation de la transmission synaptique entre les différents types de cellules rétiniennes et, lorsqu'il est libéré, peut être capté par les cellules gliales environnantes. A l'obscurité, la libération de glutamate est engendrée par l'hyperpolarisation des photorécepteurs et va activer les récepteurs glutamatergiques des cellules bipolaires OFF qui possèdent des récepteurs ionotropiques ainsi que les cellules bipolaires ON qui possèdent des récepteurs métabotropiques (Boccuni & Fairless, 2022; Yang, 2004). Cela va activer les systèmes

intracellulaires du glutamate des neurones post-synaptiques, dont les cellules horizontales, amacrines et ganglionnaires par la modification directe de la perméabilité membranaire aux ions (Duarte et al., 1998; Fahrenfort et al., 2005).

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur majoritaire dans le SNC, et plus spécifiquement majoritaire dans les interneurons de la rétine. Il est synthétisé à partir d'acide glutamique par le glutamate decarboxylase. Les effets inhibiteurs du GABA viennent moduler les effets excitateurs du glutamate et leurs métabolismes sont ainsi liés. On retrouve des récepteurs GABAergiques au sein des interneurons (cellules horizontales et amacrines), des cellules bipolaires et des CGR (Yang, 2004). Les récepteurs GABAergiques viennent réguler la transmission entre ces différentes cellules par l'action des récepteurs ionotropiques nommés GABA_A (localisés dans les cellules horizontales et bipolaires) et GABA_C (localisés dans les cônes, les cellules bipolaires et les CGR). Les récepteurs GABA_B sont métabotropiques et sont retrouvés au sein des cellules photoréceptrices, des cellules bipolaires et des CGR (Bormann, 2000; Grünert, 2000). La glycine est également un neurotransmetteur inhibiteur qui a notamment une action sur les cellules amacrines (Haverkamp, 2012).

La dopamine est la principale monoamine qui s'exprime dans la rétine. Ce neurotransmetteur est synthétisé dans les cellules amacrines à partir de la tyrosine qui est convertie en 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-Dopa) grâce à la tyrosine-hydroxylase qui module la production de L-Dopa. L-Dopa subit un processus de décarboxylation par la Dopa-décarboxylase pour donner la dopamine (Landry & Gies, 2003). Des récepteurs dopaminergiques D1 (composés des sous-types D1 et D5) sont principalement situés au niveau des cellules bipolaires, des cellules horizontales et des CGR et participent à l'adaptation à la lumière et à la sensibilité au contraste (Nguyen-Legros et al., 1997, 1999). Des récepteurs dopaminergiques D2 (composés des sous-types D2, D3 et D4) sont présents dans différents types de cellules rétiniennes, dont les photorécepteurs, les cellules bipolaires et les cellules amacrines, qui vont avoir une action régulatrice vis-à-vis des informations en provenance des photorécepteurs (Li et al., 2013; Veruki & Wässle, 1996). Il est supposé que l'action dopaminergique majeure s'effectue

de manière paracrine, c'est-à-dire que les effets de ce messager chimique se produisent dans l'environnement de la cellule qui les a synthétisés (Witkovsky, 2004). La dopamine est libérée en réponse à la lumière et a par conséquent des implications circadiennes. Elle inhibe la sécrétion de mélatonine, synthétisée durant la nuit par des signaux paracrines inhibiteurs pour exercer une régulation de la réponse de l'œil à la lumière et participe à la synchronisation des rythmes circadiens (Tosini & Dirden, 2000).

Comme indiqué précédemment, le rythme de libération de la mélatonine dépend de celui de la dopamine selon les rythmes circadiens. Ce neurotransmetteur semble être impliqué dans les mouvements rétinomoteurs et la sensibilité à la lumière (Wiechmann & Sherry, 2013). La synthèse de la mélatonine débute avec un acide aminé nommé tryptophane en plusieurs étapes : le tryptophane-hydroxylase convertit le tryptophane en 5-hydroxytryptophane, qui lui-même est converti en 5-hydroxytryptamine (sérotonine) par la décarboxylase d'acide aminé aromatique. Ensuite, la sérotonine est convertie en N-acétylsérotonine par l'arylalkylamine N-acétyltransférase puis enfin la N-acétylsérotonine est convertie en mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) par l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (Wiechmann & Sherry, 2013). Les cellules rétinienne expriment la mélatonine dans les cellules amacrines et horizontales, les photorécepteurs et les CGR (et dans l'épithélium pigmentaire). La mélatonine est produite par les photorécepteurs (et certaines cellules épithéliales qui la libèrent dans l'humeur aqueuse) durant la nuit. Elle diffuse ainsi dans les étages rétinien en agissant en tant que neuromodulateur paracrine de la fonction rétinienne (Wiechmann & Sherry, 2013; Wiechmann & Summers, 2008). Lorsque les récepteurs à la mélatonine sont stimulés, la libération de glutamate et de GABA au niveau des cellules amacrines est stoppée. L'inhibition de la libération de dopamine par la mélatonine peut être médiée par une action directe sur les cellules dopaminergiques, mais aussi par une action indirecte sur les cellules amacrines GABA-ergiques (Boatright et al., 1994).

La sérotonine, aussi appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT) est une monoamine dont la concentration est plus faible que celle de la dopamine. Elle est également synthétisée à partir du tryptophane et hydroxylé en 5-hydroxytryptophane par le tryptophane-hydroxylase (Hamon &

Glowinski, 1974). Elle est donc considérée comme un précurseur de la mélatonine. Dans la rétine, elle est synthétisée par les cellules amacrines, qui peuvent également libérer du 5-HT vers les cellules bipolaires et les CGR afin d'en moduler leur action (Masson, 2019). Une partie de la sérotonine rétinienne émane du cerveau, et est ensuite envoyée dans la rétine par le nerf optique et les afférences du noyau dorsal du raphé (Lima & Urbina, 1998). Les récepteurs sérotoninergiques sont classés de 5-HT₁ à 5-HT₇ et sont majoritairement ionotropiques, sauf les récepteurs 5-HT₃ qui sont métabotropiques. Ils se situent au niveau des photorécepteurs, des cellules bipolaires, amacrines et ganglionnaires. La sérotonine agit comme un neuromodulateur au niveau rétinien et aurait un rôle trophique pour la maturation rétinienne durant le développement (Lauder, 2016). Certaines études mettent aussi en évidence que 5-HT_{1A}R exercerait une action neuroprotectrice sur les cellules photoréceptrices (Masson, 2019).

4. Voies rétino-corticales

Les différents étages rétiniens sont aussi organisés fonctionnellement selon trois voies différentes : les deux principales, les voies magnocellulaire et parvocellulaire, et la voie koniocellulaire. Ces voies sont séparées jusqu'au cortex et acheminent chacune des informations spécifiques circulant par les divers étages rétiniens vers les aires visuelles :

- **La voie magnocellulaire** (ou voie M, pour *magnus*, grand en latin) véhicule les informations issues des cônes M et L de manière indissociée. Elle débute aux cellules bipolaires, passe par les différents étages rétiniens subséquents, est projetée dans le CGL pour ensuite terminer dans les couches 4-C-alpha du cortex visuel primaire. Elle ne représente que 10% des fibres du nerf optique. Elle est effective uniquement pour des stimulations photopiques et transporte des informations achromatiques. La voie M répond à des hautes fréquences temporelles (variations rapides dans la luminosité ou les contrastes d'une image sur une petite échelle spatiale) et aux basses fréquences spatiales (variations lentes de luminosité ou de contrastes sur une grande

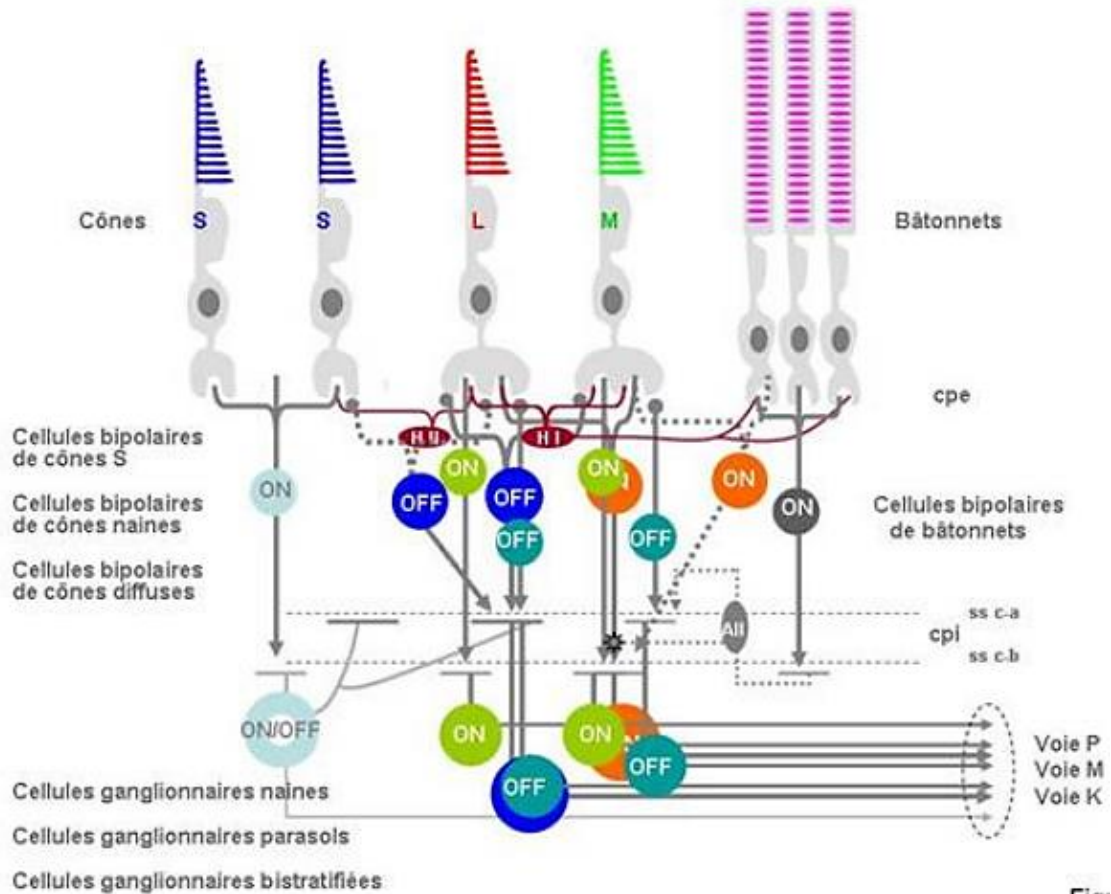
échelle spatiale). Cette voie va alors répondre très rapidement après l'apparition d'un stimulus visuel (environ 50 ms). Cela signifie que des modifications de lumières et de mouvements prompts sont efficacement transmises (Kaplan, 2014).

- **La voie parvocellulaire** (ou voie P pour *parvus*, petit en latin) achemine les informations issues des cônes M et L de manière séparée (traite des informations différentes de la voie M) et respecte la séparation ON et OFF des voies rétiniennes. Elle représente jusqu'à 80% des fibres du nerf optique. Par la suite, elle fait relais au niveau des CGL et projette jusque dans la couche 4-C-Beta du cortex visuel primaire. Cette voie répond à une faible résolution temporelle (c'est-à-dire une faible capacité à détecter des changements lumineux et de contrastes rapides) et aux hautes fréquences spatiales (variations rapides de luminosité ou de contrastes sur une petite échelle spatiale) (Rigaudière, 2016). Cela signifie que cette voie s'active plus tardivement que la voie M (environ 70 ms après l'apparition du stimulus visuel). La voie P est peu sensible aux contrastes et a un haut niveau de saturation. Elle transporte des informations chromatiques (c'est-à-dire la vision des couleurs) et des détails de l'image (texture, forme) (Kaplan, 2014).

- **La voie koniocellulaire** (ou voie K pour *konios*, poussière en latin) ne transmet généralement pas d'informations relatives au contraste, à la forme ou aux détails fins des objets, contrairement aux voies M et P. En revanche, elle est impliquée dans la perception des couleurs, en particulier dans la sensibilité à la lumière bleue, ce qui lui alloue des implications dans la régulation de notre rythme circadien (Rigaudière, 2016).

Figure 15

Organisation des voies visuelles, issue de Rigaudière (2016)



Note. La voie parvocellulaire (P) est issue des cônes L et M, puis des cellules bipolaires naines. La voie magnocellulaire (M) est également issue des cônes L et M, puis des cellules bipolaires diffuses. La voie koniocellulaire (K) est issue des cônes S puis des cellules bipolaires des cônes S.

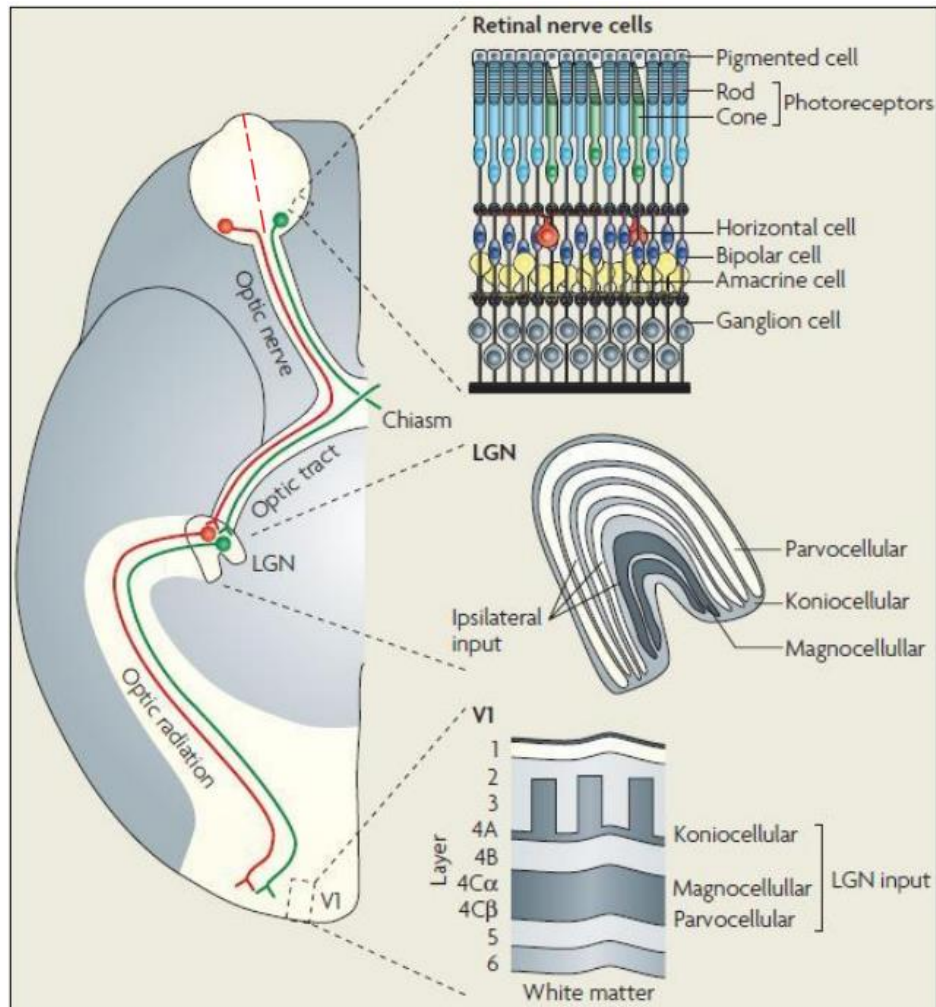
Le cortex visuel va effectuer un traitement selon les différentes fréquences spatiales présentées par l'image. Dans la prise en charge des usagers en psychiatrie, ce type de données peuvent fournir des information lorsque ce traitement ne se fait pas correctement, comme par exemple la façon dont les troubles psychiatriques évoluent ou peuvent affecter d'autres dimensions, dont les fonctions cognitives (Fernandes et al., 2022).

5. Voies visuelles

Chaque rétine est divisée en deux parties, l'hémirétine nasale et l'hémirétine temporale. L'hémirétine nasale est celle qui est la plus proche du nez (l'hémirétine gauche pour l'œil droit, l'hémirétine droite pour l'œil gauche), tandis que l'hémirétine temporale est située du côté de la tempe (l'hémirétine droite pour l'œil droit et l'hémirétine gauche pour l'œil gauche). Lorsque la lumière provenant d'un objet dans le champ visuel atteint l'œil, elle traverse le cristallin et la cornée pour arriver sur la rétine. De la rétine partent des fibres nerveuses représentant les axones des CGR qui formeront le nerf optique. Au niveau du chiasma optique, les fibres nerveuses nasales vont croiser la ligne médiane pour aller du côté opposé et rejoindre les fibres temporales controlatérales, formant les tractus optiques. Chaque tractus optique est alors composé de fibres nerveuses de la région temporale ipsilatérale et de l'œil controlatéral. Les tractus optiques contournent l'hypothalamus et projettent dans les CGL du thalamus. Ces derniers maintiennent la séparation des fibres nerveuses formées au niveau rétinien. Puis, à partir des CGL du thalamus, les fibres nerveuses formant le rayonnement optique (ou radiations optiques) commencent et s'étendent jusqu'à la zone visuelle primaire situé dans le lobe occipital (Joukal, 2017).

Figure 16

Représentation schématique de la voie visuelle, de la rétine jusqu'au cortex visuel, issue et adaptée de Solomon & Lennie (2007)



6. Organisation anatomique et fonctionnelle du cortex visuel

6.1 Anatomie du cortex visuel

Le cortex visuel peut être divisé en deux parties distinctes :

- Le cortex visuel primaire ou V1 (également appelé aire striée)
- Les aires extrastriées (V2, V3, V3, V4 et MT)

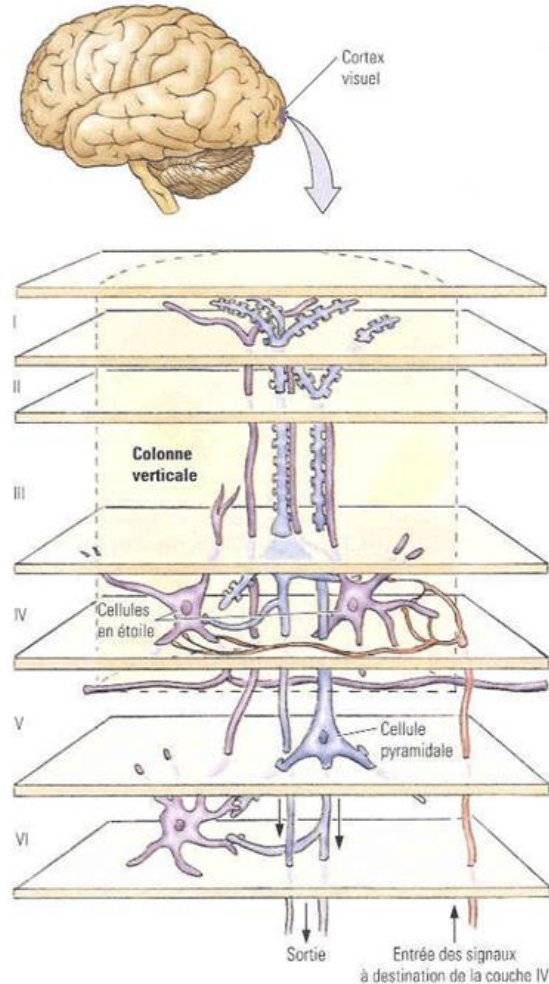
Ces aires sont bilatérales et composées d'une organisation rétinotopique. Ce terme fait référence à la manière dont l'information visuelle provenant de la rétine est représentée et traitée au niveau du cortex (Reppas et al., 1997). Les réponses neuronales à des stimuli visuels sont organisées spatialement, de manière topographique, selon ce principe au niveau du cortex visuel, dont la fovéa a la plus grande représentation (Horton, 2006; Wandell & Winawer, 2011).

6.2 Organisation fonctionnelle du cortex visuel

Le cortex visuel primaire est la porte d'entrée des informations visuelles en provenance des CGL vers le cortex visuel. Cette dernière est située au niveau du lobe occipital de chaque hémisphère et se prolonge le long de la fissure calcarine. D'un point de vue architectonique, le cortex visuel primaire est divisé en 6 couches de neurones, différenciées selon le type et la taille des cellules. Ces couches sont composées de cellules pyramidales, étoilées lisses ou épineuses (Grill-Spector & Malach, 2004; Horton, 2006).

Figure 17

Organisation du cortex visuel primaire, issue de Moualla (2020)

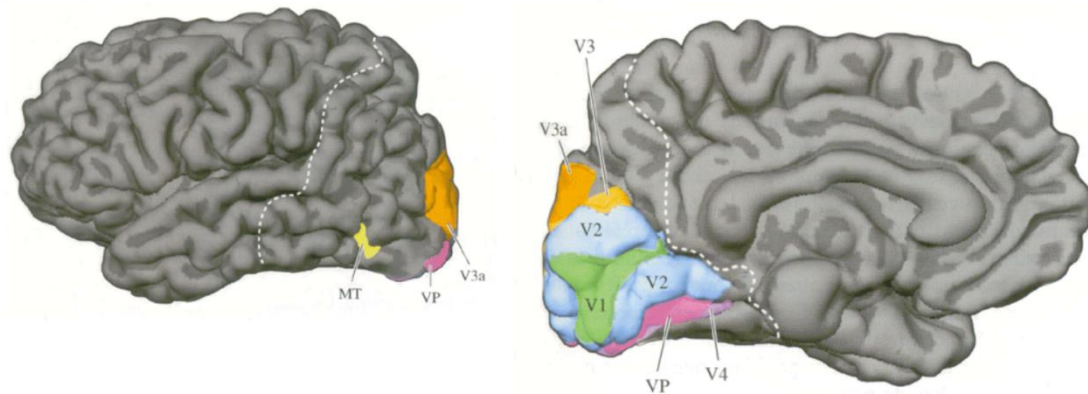


Note. Représentation schématique des types de cellules selon les différentes couches de V1. La couche I, également appelée couche moléculaire est majoritairement composée d'axones et de dendrites. La couche II ou couche granulaire externe se compose essentiellement de cellules granulaires. La couche III aussi appelée couche pyramidale externe, relativement épaisse, est composée de cellules pyramidales de taille moyenne. La couche IV ou couche granulaire interne est constituée de cellules granulaires lisses et épineuses et reçoit des projections du CGL. La couche V, également appelée couche pyramidale interne est principalement composée de cellules pyramidales de grande taille. Enfin, la couche VI, ou couche de cellules polymorphes, est principalement composée de cellules granuleuses.

Le cortex visuel comprend plusieurs aires qui sont spécialisées dans le traitement de l'influx nerveux. Une fois que l'information visuelle est passée par V2, celle-ci va être envoyée dans les aires extra-striées, traitant des aspects spécifiques de l'information visuelle, tels que la détection des contours, de la couleur ou du mouvement. Ces aires sont interconnectées et forment une hiérarchie de traitement visuel, allant de la perception visuelle de base à des fonctions plus complexes comme la reconnaissance faciale (Horton, 2006).

Figure 18

Cortex visuel, face externe et face interne, issue de Purves et al. (2001)



Note. La face externe est représentée par le schéma de gauche, et la face interne par le schéma de droite.

Ces aires communiquent donc entre elles et le cortex réalise par la suite une interprétation unifiée. La vision est donc en réalité une interprétation corticale de potentiels d'action. De plus, ces données peuvent être corrélées avec une dimension de psychologie de la vision, qui stipule qu'une même image peut être interprétée de différentes manières selon les individus, et même chez la même personne selon différentes périodes de sa vie (Moschos, 2014).

6.3 Traitement visuel

Le CGL est divisé en 6 couches, chacune recevant des informations par projection directe ou croisée de la rétine. Les couches 1, 4 et 6 reçoivent des projections de la partie nasale de l'œil controlatéral, tandis que les couches 2, 3 et 5 reçoivent des projections de la partie temporale de la rétine ipsilatérale. Une autre manière de diviser le traitement de l'information visuelle peut se faire. Les couches 1 et 2 du CGL constituent la couche « magnocellulaire » qui sont des neurones de grande taille recevant les projections des CGR de type M, tandis que les autres couches sont formées par les couches « parvocellulaires », des neurones de plus petite taille qui tiennent leurs afférences dans les projections des CGR de type P.

Les informations atteignant le cortex visuel primaire du lobe occipital sont légèrement différentes de celles du champ visuel. L'image détectée par la rétine est inversée de haut en bas et de gauche à droite. Au niveau du cortex, l'image est traitée comme si elle était dans la bonne orientation. L'information transmise de la rétine au cerveau n'est pas seulement un enregistrement de l'activation des photorécepteurs, mais un début de traitement commence déjà au niveau de la couche des neurones rétinien. Ce traitement se fait par la présence de différents champs récepteurs et la présence des cellules horizontales et amacrines. Ces neurones permettent notamment une inhibition latérale et peuvent augmenter le contraste. Différents aspects de l'image, tels que la forme, la couleur et le mouvement sont séparés et projetés en parallèle sur différentes zones du cortex et seront intégrés dans des zones visuelles supérieures pour permettre la perception de l'image complète. Le cortex visuel droit reçoit toujours des informations du côté gauche du champ visuel de l'œil droit ou gauche en raison de la décussation partielle des fibres nerveuses au niveau du chiasma optique. Chaque œil a un champ de vision d'environ 170 degrés, qui se chevauchent pour former un champ de vision binoculaire, cependant chaque œil capture des images sous des angles différents. Par exemple, une partie du champ visuel temporal (situé en périphérie) n'est vu que par un seul œil. Ces images seront fusionnées dans l'aire visuelle de chaque hémisphère, permettant une vision stéréoscopique (c'est-à-dire la vision du relief), qui

informe sur le positionnement précis des objets dans l'espace ainsi qu'une vision des objets en 3 dimensions. En sortant du CGL, les informations sont envoyées au cortex visuel qui est subdivisé en deux parties : le cortex visuel primaire et les aires visuelles secondaires. D'un point de vue anatomique, le cortex visuel primaire s'étend sur toute la fissure calcarine et contient une carte topographique précise de la rétine dont la fovéa a la plus grande superficie. L'aire visuelle gauche reçoit des potentiels d'action du champ visuel droit, et vice versa.

Les aires visuelles secondaires sont quant à elles situées au niveau des parties antérieures, supérieures et inférieures du cortex visuel primaire. Ces parties du cerveau sont responsables du traitement des informations visuelles liées à la forme, à la couleur et au mouvement. Comme presque toutes les parties du cortex cérébral, le cortex visuel primaire est organisé en six couches. Les radiations optiques se terminent au niveau de la 4^e couche, qui est également subdivisée en différentes couches. Par exemple, dans la couche 4C alpha se terminent les signaux « rapides » portés par les CGR de type M, avant que l'information soit par la suite relayée de manière verticale vers les niveaux superficiels et profonds. En parallèle, les CGR de type P partent des fibres qui se terminent dans les couches 4A et 4C beta et les informations sont par la suite relayées verticalement vers la superficie et la profondeur. Cette voie transmet des informations visuelles précises et colorées. Le cortex visuel est également structurellement divisé en plusieurs colonnes verticales différentes, en fonction des informations analysées. Ces colonnes qui reçoivent les informations à partir des deux yeux sont importantes pour la vision binoculaire et stéréoscopique (Blumenfeld, 2018; Sherwood, 2015; Snell, 2011).

7. Examens de la voie visuelle

7.1 La tomographie par cohérence optique

Cette mesure rétinienne ne fait pas partie intégrante de ce travail mais sera expliquée brièvement, puisqu'une étude ancillaire à l'étude BIMAR a utilisé différentes techniques de Tomographie par Cohérence Optique (OCT).

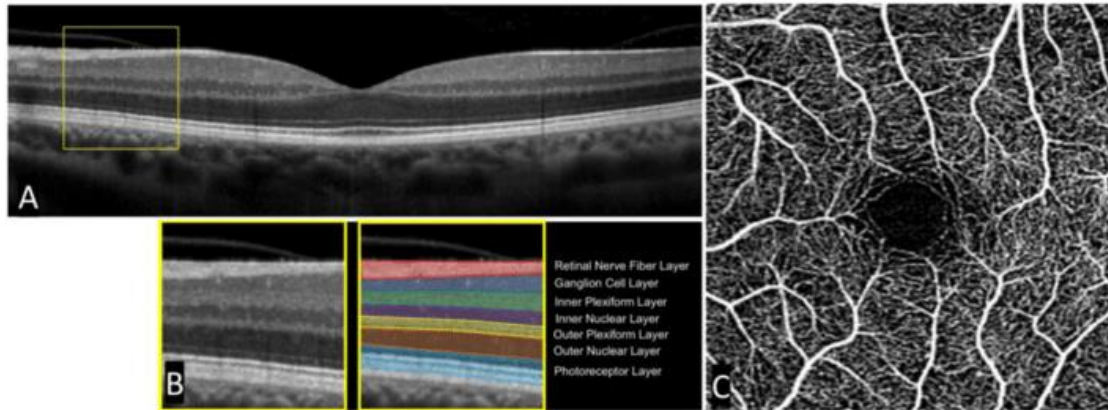
Il s'agit d'une technique d'imagerie médicale non-invasive qui permet d'étudier la rétine, la cornée et le nerf optique d'un point de vue anatomique. L'OCT permet d'obtenir une coupe axiale des différentes couches de la rétine avec une résolution très précise, de l'ordre du micromètre, grâce à l'utilisation d'un laser qui utilise le principe d'interférométrie. Ce dernier vise à coupler l'analyse de longueurs d'onde de la lumière infra-rouge avec la lumière qui est réfléchiée par les structures oculaires, engendrant des différences de contraste à l'image obtenue par l'OCT (niveaux de gris). Cet examen permet également d'obtenir une différenciation des différentes couches rétinienne et de mesurer l'épaisseur du tissu ganglionnaire rétinien et maculaire (Khalil et al., 2017). L'OCT-angiographie (OCT-A) permet d'étudier l'aspect vasculaire de la rétine sans injection de produit de contraste en donnant une imagerie précise des capillaires rétinien et fournit une reconstruction tridimensionnelle de la microvascularisation de cette structure et de la choroïde (Mustafa & Turgay, 2022).

L'utilisation de cette technique auprès de sujets souffrant de troubles psychiatriques a permis de mettre en évidence la présence d'anomalies anatomiques rétinienne dans des pathologies comme la schizophrénie et plus récemment les TB (Kalenderoglu et al., 2016; Mehraban et al., 2016; Tan et al., 2020 ; Khalil et al. 2017). Les résultats vont majoritairement en faveur d'une diminution de l'épaisseur des fibres nerveuses rétinienne en comparaison avec les sujets contrôles, y compris au niveau maculaire (Garcia-Martin et al., 2019; Sánchez-Morla et al., 2021). A l'aide de techniques d'intelligence artificielle, il a été possible de classer les sujets ayant un TB et les sujets témoins avec une précision de 95% (Sánchez-Morla et al., 2021). Ces éléments

suggèrent que l'OCT est une technique prometteuse pour la mise en évidence de potentiels marqueurs physiopathologiques associés aux TB.

Figure 19

Imagerie par OCT et par OCT-A, issue de Green et al. (2022)



Note. L'imagerie par OCT en coupe transversale est visible sur les images A et B. L'OCT-A est visible sur l'image C.

7.2 L'électrorétinogramme

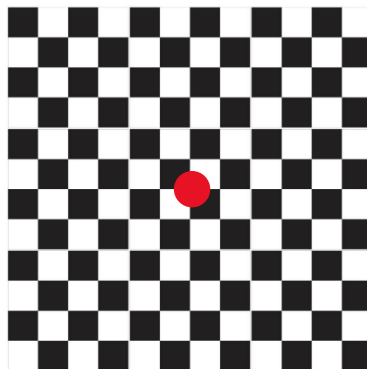
L'ERG est un examen électrophysiologique qui permet d'enregistrer le fonctionnement de la rétine par sa réponse à une stimulation visuelle. Les résultats des examens permettent d'obtenir des informations sur la réponse fonctionnelle des différentes structures rétiniennes, au niveau réceptoral et post-réceptoral (McCulloch et al., 2015). Les ERG se composent d'une succession d'ondes positives et négatives au fil du temps et permettent de cibler la réponse de différents types de neurones rétiniens. L'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) a publié un protocole standardisé qui sera développé dans les parties suivantes (Marmor et al., 2004; McCulloch et al., 2015).

7.2.1 Pattern électrorétinogramme

Le Pattern ElectroRétinoGramme (PERG) permet d'évaluer le fonctionnement de la zone maculaire et ganglionnaire de la rétine centrale (15° environ). Il s'agit donc d'un examen fonctionnel « local », où la rétine périphérique n'apporte pas de réponse significative. Les stimulations lumineuses sont composées d'un damier noir et blanc dynamique, qui alterne sur lui-même à une fréquence de 4 Hz, présenté avec un point de fixation central. Ainsi, lors de l'animation du damier, les cases noires deviennent blanches et les cases blanches deviennent noires. Cette stimulation est réalisée en condition photopique et est particulièrement adaptée aux champs récepteurs des CGR (Maffei et al., 1985). La réponse à cette stimulation est une réponse au contraste, qui est essentiellement générée par les CGR, mais aussi par les cellules bipolaires et les cônes.

Figure 20

Exemple de stimulation visuelle par damier avec point de fixation central

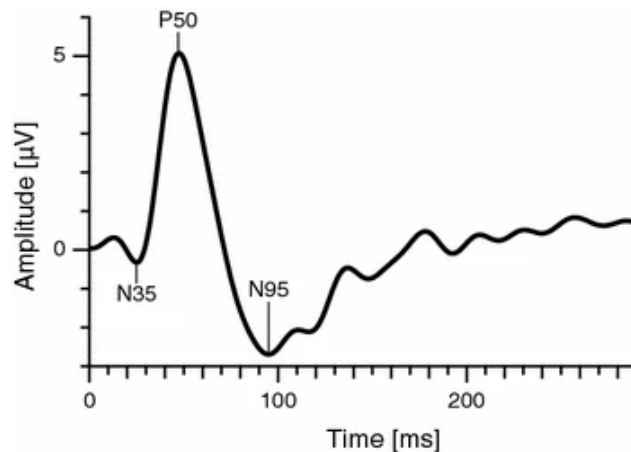


Trois ondes d'intérêt peuvent être extraites de cet examen : la N35, la P50 et la N95. Si la N35 est une onde négative, survenant environ 35ms post-stimulus, elle est de faible intérêt dans le cadre de nos recherches car jugée instable. Les ondes P50 et N95 sont beaucoup plus informatives. La P50 est une onde positive survenant entre 45 et 60 ms après l'apparition du stimulus qui permet d'évaluer les cônes ainsi que celle des cellules bipolaires de la zone maculaire

(au niveau réceptoral et post-réceptoral). Cette onde peut être considérée comme un indicateur du fonctionnement des deux premiers étages rétiniens au niveau maculaire (Bach et al., 2013; Rigaudière, 2016). Enfin, la N95 est une onde négative survenant entre 90 et 100 ms après l'apparition du stimulus, qui est particulièrement intéressante puisqu'elle permet d'avoir une mesure des corps des CGR maculaires (Bach et al., 2013).

Figure 21

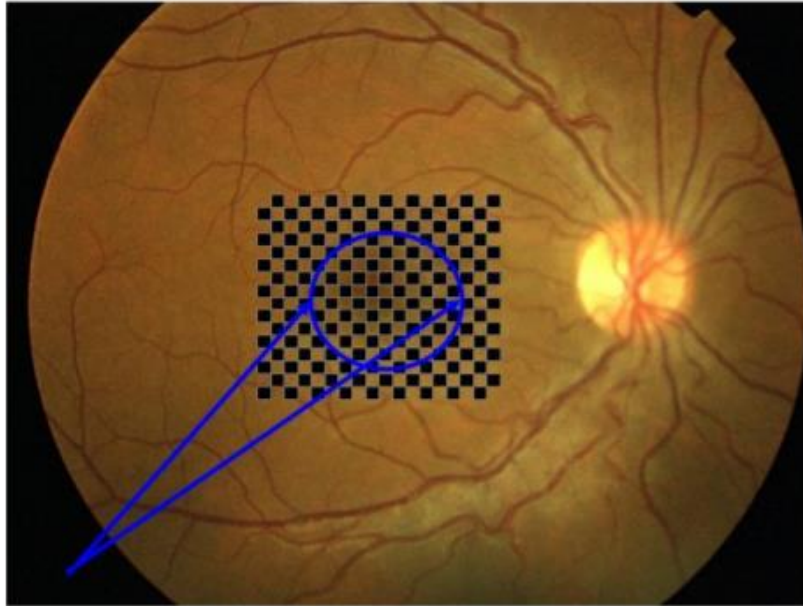
Tracé de référence d'un ERG pattern, issue de Bach et al. (2013)



L'amplitude des ondes P50 et N95 est calculée en pic à pic, c'est-à-dire de l'amplitude maximale de l'onde précédente jusqu'à l'amplitude maximale de l'onde mesurée. Il s'agit donc d'ajouter la valeur absolue de l'amplitude de l'onde précédente à l'amplitude de l'onde suivante. L'amplitude de l'onde P50 sera calculée du pic de l'onde inconstante N35 (ou le cas échéant depuis la ligne de base) jusqu'au pic de l'onde P50. L'amplitude de l'onde N95, quant à elle, résulte de l'amplitude maximale de l'onde P50 jusqu'à la valeur d'amplitude maximale de la N95. Le temps de culmination des composantes représente la durée entre l'apparition du stimulus et l'atteinte de l'amplitude maximale (Bach et al., 2013).

Figure 22

Représentation de la correspondance de la surface rétinienne maculaire stimulée par damier alternant couvrant les 15 degrés centraux lors d'un examen PERG, issue de Rigaudière (2016)



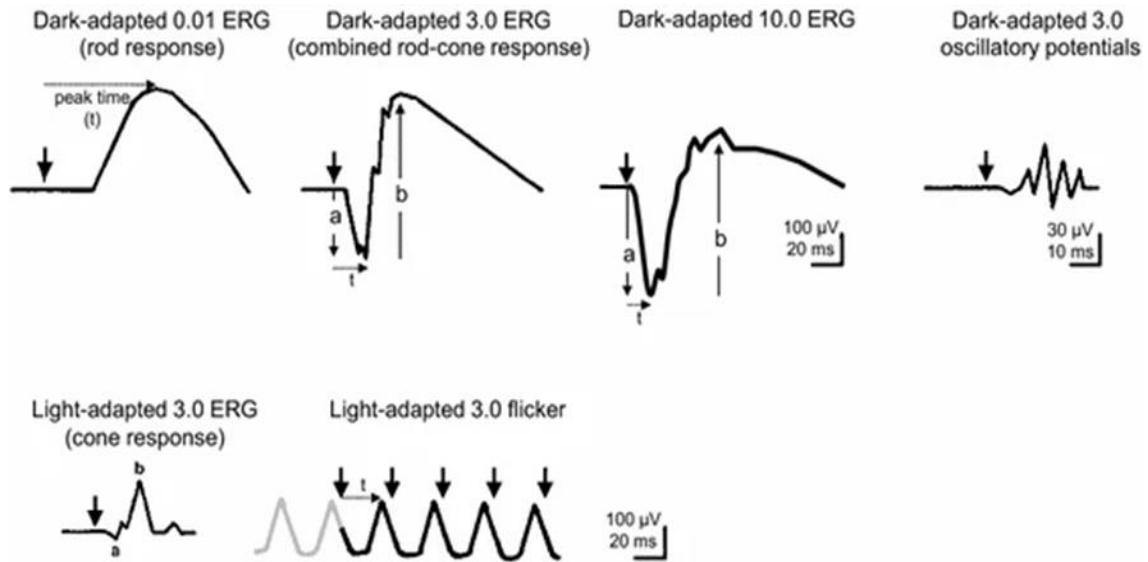
Macula : 10 degrés

7.2.2 Electrorétinogramme flash

L'ERG-flash (fERG) permet d'évaluer le fonctionnement de toute la rétine, l'examen est alors qualifié d'ERG « global » ou « full field », en opposition à d'autres examens ERG qui ciblent des parties locales de la rétine comme pour le PERG.

Figure 23

Tracés fERG de référence selon les normes définies par l'ISCEV, issue de McCulloch et al. (2015)



Note. Les flèches en gras représentent la survenue du flash ; les flèches *a* et *b* mettent en évidence l'amplitude des ondes correspondantes, et *t* le temps de culmination.

Il s'agit d'un des examens des plus fréquents en matière d'électrophysiologie rétinienne. Cet examen permet d'explorer le fonctionnement des systèmes photopiques et scotopiques (cônes et bâtonnets et cellules bipolaires associées) à l'aide de stimuli lumineux achromatiques composés de flashes brefs délivrés dans une ambiance lumineuse photopique et scotopique. Les CGR n'apportent pas de réponses significatives aux tracés ERG flash. Les normes ISCEV pour le fERG définissent 6 examens qui diffèrent selon l'état d'adaptation de l'œil, l'intensité des flashes et l'ambiance lumineuse dans laquelle ils sont délivrés. Les différents tracés fERG se décomposent en une onde-a et une onde-b, desquelles sont extraits l'amplitude et le temps de culmination. L'investigation en condition scotopique se fait en premier, avec une adaptation à l'obscurité avant délivrance des stimuli. Le tracé du premier examen fERG en condition scotopique « Dark-adapted 0.01 » (DA 0.01) ne comporte qu'une onde-b, qui correspondant à la dépolarisation des cellules bipolaires ON des bâtonnets. La luminance à cet examen est trop faible pour que l'onde-a qui

traduit l'hyperpolarisation des bâtonnets soit suffisamment visible, elle n'est donc pas enregistrée. Cet examen est suivi par la stimulation « Dark-adapted 3.0 » (DA 3.0) dont le tracé illustre une hyperpolarisation conjointe des cônes et majoritairement des bâtonnets (plus nombreux sur la rétine) par l'onde-a, et une dépolarisation des cellules bipolaires ON des bâtonnets et des cônes par l'onde-b. Cette dernière reflète en partie la réponse des récepteurs glutamatergiques et peut également comporter une rétroaction des cellules amacrines (Dhingra et al., 2000). Un tracé nommé « Potentiels Oscillatoires » (PO) peut être généré à partir de la partie ascendante de l'onde-b de la stimulation DA 3.0. Les PO représentent une alternance de 4 ondelettes (OP1, OP2, OP3 et OP4) et semblent liés à l'activité des cellules amacrines, majoritairement dopaminergique (Wachtmeister, 1998). Puis, une adaptation à la lumière est réalisée pour assurer une reproductibilité, mais aussi pour que le système des bâtonnets soit saturé et que seul le système des cônes soit évalué (Peachey et al., 1992). Le premier examen en ambiance lumineuse photopique est la série « Light-adapted 3.0 » (LA 3.0), où l'onde-a reflète l'hyperpolarisation des cônes S, M et L. L'onde-b serait le reflet d'une activité cellulaire subséquente à la phototransduction, et serait marquée par une dépolarisation des cellules bipolaires ON des trois types de cônes ainsi que d'une l'hyperpolarisation des cellules bipolaires OFF des cônes L et M (Akula et al., 2003). Le dernier examen fERG réalisé dans l'étude BIMAR est le « Light-adapted 3.0 Flicker » et permet d'obtenir un tracé d'apparence sinusoïdal, dont la morphologie est analysée, et évoque la réponse des cellules bipolaires ON et OFF des cônes. On ne considère généralement que l'onde-b de la première périodique, l'onde-a servant à calculer l'amplitude de l'onde-b. Cette dernière reflète la transmission de l'information visuelle des cônes jusqu'aux cellules bipolaires ON et OFF (Rigaudière & Le Gargasson, 2007).

L'amplitude de l'onde-a est mesurée depuis l'apparition du stimulus, qui correspond au zéro de la ligne de base, jusqu'au pic maximal de l'onde-a, tandis que l'onde-b se mesure en pic-à-pic à partir de l'amplitude maximale de l'onde-a jusqu'au pic maximum de l'onde-b. Comme pour le PERG, le temps de culmination des ondes reflète la durée entre l'apparition du stimulus et l'amplitude maximale de l'onde (Rigaudière & Le Gargasson, 2007).

La description des paramètres de stimulations (nombre de flashes, luminance...) des examens fERG dispensé dans l'étude BIMAR, qui ne suivent pas les critères des normes ISCEV, est détaillée dans la partie 6.4.2 de la quatrième partie de ce manuscrit.

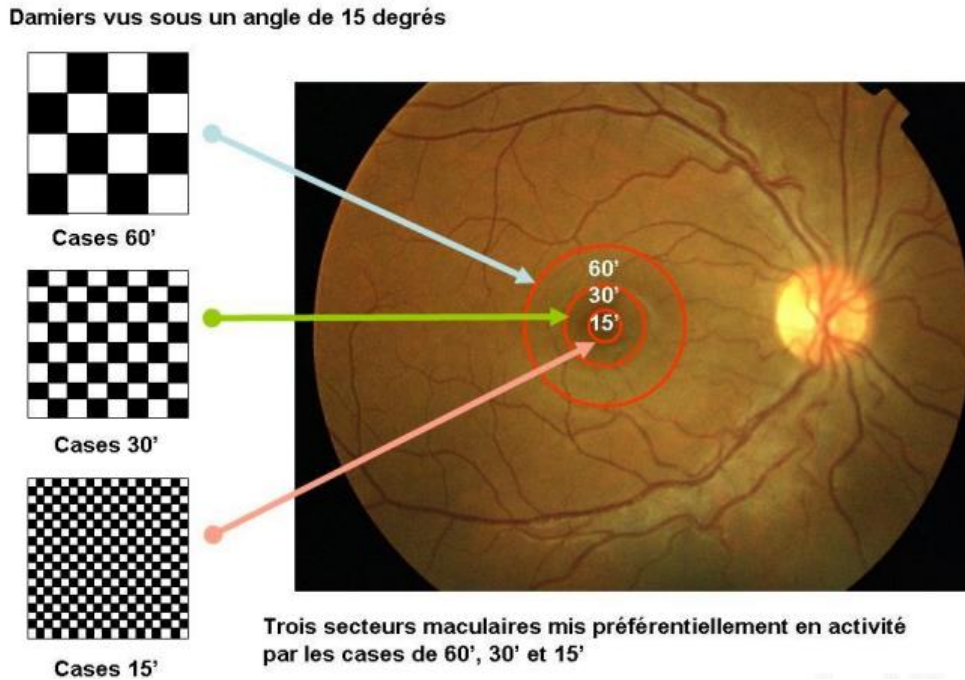
7.3 Les potentiels évoqués visuels corticaux

Les Potentiels Evoqués Visuels Corticaux (PEVC) permettent d'examiner le fonctionnement du système photopique des voies maculaires ainsi que de l'aire visuelle primaire, située au niveau du cortex occipital. Cet examen constitue la troisième étape de l'évaluation électrophysiologique fonctionnelle. En clinique, l'interprétation des résultats doit se faire de manière globale, en tenant compte des résultats obtenus au fERG pour apprécier le système photopique dans sa globalité, ainsi que les résultats obtenus en PERG. Les PEVC résultent d'une variation brève du stimulus, avec une amplitude faible. Les stimulations visuelles doivent être répétées un nombre important de fois pour effectuer un moyennage, car cette activité est noyée dans l'activité globale du cerveau. Grâce à un traitement du signal, la réponse évoquée est accentuée par l'amélioration du rapport signal sur bruit, en réduisant la quantité d'artefacts qui peuvent interférer avec la qualité des données (Peronnet & Farah, 1999; Rigaudière, 2010).

Les stimulations peuvent se faire par la modification du niveau lumineux avec des flashes achromatiques de différentes intensités lumineuses, la réponse évoquée visuelle est dite « PEVC flash » (Odom et al., 2016). Elle peut également se faire par modification de l'organisation spatiale de la luminance, à l'aide d'un damier noir et blanc dynamique, qui permet de stimuler la zone maculaire à des niveaux différents selon la taille des cases : la réponse est dite « PEVC damier ». Ainsi, la taille peut être ajustée à 15', 30' et 60' pour stimuler respectivement la zone fovéolaire avec 2 degrés centraux, 4 degrés centraux et entre 4 et 10 degrés centraux. La fréquence temporelle minimale est de 2 Hz, mais peut être supérieure (Odom et al., 2016).

Figure 24

Secteurs maculaires stimulés selon les cases 60', 30' et 15' des damiers, issue de Rigaudière (2010)



7.3.1 PEVC Flash

Les standards des stimulations visuelles pour les PEVC flash décrivent une morphologie qui présente une succession d'ondes qui sont désignées selon leur polarité, par un P pour les ondes positives, ou un N pour les ondes négatives. A ces lettres s'ajoutent l'ordre de survenue des ondes (1, 2...) qui surviennent en général entre 50 et 300 ms après l'apparition du stimulus visuel (Odom et al., 2016). Certaines ondes considérées comme plus robustes sont retrouvées de manière constante et bénéficient d'une bonne reproductibilité inter-individuelle : N2 et P2, culminant respectivement aux alentours de 90 et 120 ms. D'autres ondes comme N3 culminant vers 150 ms et P3 culminant vers 180 ms sont considérées comme inconstantes. Les amplitudes considérées comme les plus robustes concernent également N2-P2. L'amplitude des ondes varie en moyenne de 5 à 20 μ V selon les sujets (Odom et al., 2016).

L'amplitude de N2 est mesurée depuis la ligne de base jusqu'au pic de l'amplitude négative maximale de N2. L'amplitude de P2 est calculée depuis le pic négatif maximal de l'onde N2 jusqu'au pic positif maximal de l'onde P2. Des facteurs de variabilité, tels que l'âge ou la luminance des flashes, peuvent faire varier le temps de culmination et l'amplitude de ces ondes.

Figure 25

Tracé de référence PEVC flash, issue de Odom et al. (2016)

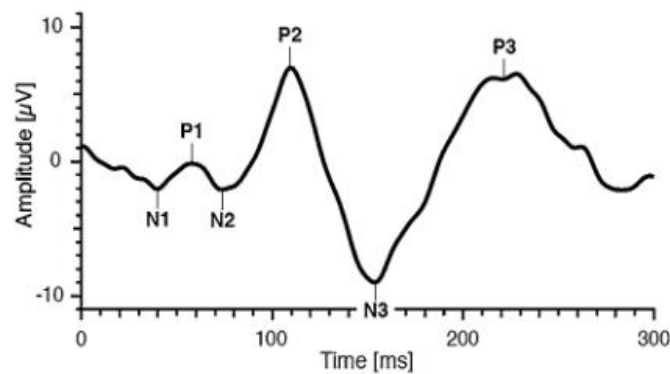


Fig. 4 A typical flash VEP

7.3.2 PEVC damier

La morphologie des ondes PEVC damier met en évidence 3 ondes, dont l'onde N75, une onde négative culminant entre 70 et 90 ms, l'onde P100, une onde positive culminant entre 100 et 120 ms et enfin l'onde négative N135 qui est comprise entre 130 et 150 ms. L'amplitude des ondes varie entre 5 et 10 µV et est proportionnelle à la densité des cônes activés dans la zone maculaire, et augmente à mesure que la taille des cases du damier diminue. L'amplitude de P100 est la plus ample et la plus robuste d'entre elles (Odom et al., 2016; Rigaudière, 2010).

Les résultats issus des stimulations damier sont considérées comme plus reproductibles que celles des PEVC flash, en raison des conditions de variabilité inter-individuelle et intra-individuelle. La plus faible reproductivité des PEVC flash réside dans les variations anatomiques

des aires visuelles mais aussi du fait des différentes résistances des enveloppes traversées des sujets (liquide céphalo-rachidien, peau, os...) (Brindley et al., 1972; Odom et al., 2016). Le recours aux PEVC damier est préféré en priorité lorsqu'il est possible de recruter la participation et les ressources attentionnelles du participant. Les ondes N75, P100 et N135 reflèteraient l'activité de surface du cortex visuel primaire (Di Russo et al., 2005; Shigeto et al., 1998). L'amplitude de l'onde N75 est calculée depuis la ligne de base jusqu'au pic maximum négatif de l'onde N75 ; l'onde P100 est mesurée en pic à pic depuis l'amplitude maximale de l'onde N75 jusqu'à l'amplitude maximale de l'onde P100 ; l'onde N135 est mesurée depuis l'amplitude maximale de l'onde P100 jusqu'au pic négatif maximal de l'onde N135. Le temps de culmination est calculé de la même façon que pour les examens ERG (Kothari et al., 2016).

Figure 26

Tracé PEVC pattern de référence, issue de Odom et al. (2016)

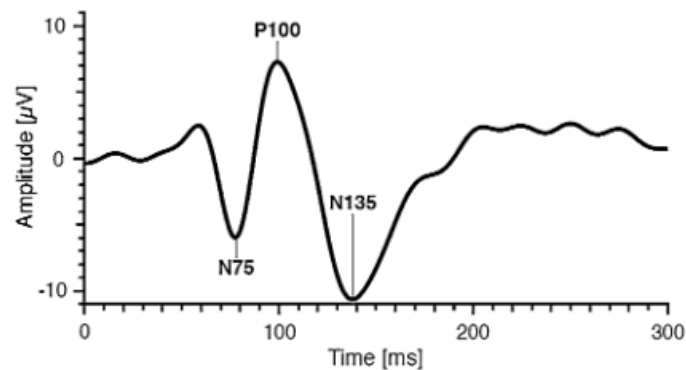


Fig. 2 A typical pattern-reversal VEP

7.4 Origine des ondes des PEVC

L'origine des ondes à ces examens est complexe, d'autant plus qu'elles n'ont pas de support physiologique direct. Les signaux sont produits par la conduction électrique de ces signaux le long des voies visuelles pour le PEVC flash et principalement de la voie P pour les

PEVC damier (Creel, 2019). Les ondes reflètent des modifications de potentiels électriques du champ occipital au fil du temps, notamment par intégration des excitations et des inhibitions corticales et sous-corticales de ces potentiels (Harding & Rubinstein, 2012; White et al., 2012). Il est admis que les PEVC flash et pattern reflètent l'activité du cortex occipital et non celle de structures plus intégrées (Ducati et al., 1988; Phurailatpam, 2014). Certains chercheurs ont suggéré que les ondes N75 et P100 des PEVC pattern proviendraient du cortex visuel primaire, ou cortex strié. L'onde N135, moins étudiée, proviendrait du cortex calcarin ou des zones striées et extrastriées (Di Russo et al., 2005; Rigaudière, 2010). Par conséquent, le cortex occipital a donc un rôle important dans la genèse des affects en donnant une signification précoce aux stimuli. Les amplitudes et temps de culminations des ondes à ces examens nous informent donc sur l'intégrité du fonctionnement de l'aire maculaire et des aires visuelles primaires mais aussi de la conduction des voies visuelles (Di Russo et al., 2005).

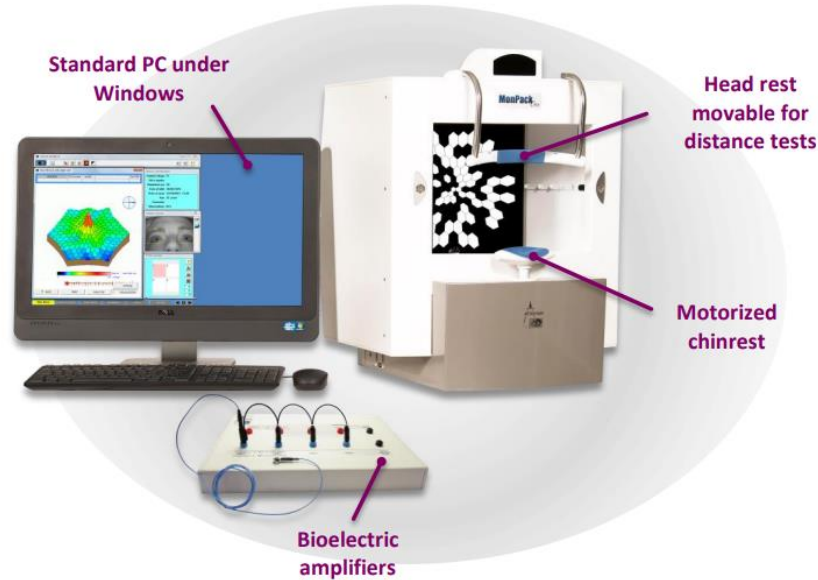
8. Dispositifs de mesure pour les ERG/PEVC

8.1 MonPackONE® – Métrovision

L'appareil de référence le plus largement utilisé pour réaliser les ERG et les PEVC est MonPackONE® de la société Métrovision. Il se présente sous une forme rectangulaire avec une ouverture en son centre et l'écran pour les stimulations visuelles en son fond. Le sujet s'installe à l'entrée de cette ouverture afin de respecter la bonne distance entre ses yeux et l'écran (figure 27). Cet appareil permet la délivrance des différents protocoles d'ERG et PEVC flash et pattern. MonPackONE® dispose d'autres protocoles tels que les damiers on-off, les EOG et les stimulations multifocales, mais ceux-ci ne seront pas détaillés ici puisqu'ils ne sont pas pratiqués dans le protocole BIMAR. Les stimulations sont paramétrées selon les standards de l'ISCEV (Bach et al., 2013; McCulloch et al., 2015; Odom et al., 2016).

Figure 27

Dispositif MonPackONE®, issue de Metrovision - Electrophysiologie visuelle, (s. d.)



8.2 Retinaute ® – Bioserenity

Les dispositifs disponibles pour réaliser les examens ERG et PEVC sont chers, volumineux et contraignants (tels que le MonPackONE® de Métrovision). Pour utiliser MonPackONE ®, il doit y avoir une pièce totalement calfeutrée de manière à pouvoir placer le sujet dans le noir total. De plus, les électrodes utilisées sont des électrodes cornéennes ou des électrodes Dawson, Trick, and Litzkow (DTL) qui sont invasives et désagréables pour le sujet. En conséquence, ces contraintes sont des freins à une utilisation plus large dans des milieux non-hospitaliers ou non-spécialisés en ophtalmologie, comme cela est le cas en psychiatrie.

Pour répondre à cette problématique, l'Université de Lorraine et la société Bioserenity ont développé un dispositif ERG/PEVC portable, d'une toute nouvelle génération. Il se présente sous la forme d'un casque de réalité virtuelle et utilise uniquement des électrodes cutanées adhésives placées à proximité des yeux, sur les paupières inférieures et les tempes. Le dispositif permet aussi d'acquérir 4 voies PEVC permettant de compléter l'analyse des signaux rétiniens

par celle des signaux PEVC. Le Retinaute[®] bénéficie d'une connexion par Bluetooth pour assurer le transfert des données vers un ordinateur. Les signaux bruts sont visibles en temps réel dans une application (Retinaute[®] Desktop). Une connexion Internet avec un routeur WiFi est établie tout au long des examens pour que les données issues des examens ERG/PEVC soient sauvegardées et stockées sur un Cloud sécurisé.

Figure 28

Différentes présentations du casque Retinaute[®]



Note. Les photos 1, 2, 3 et 4 présentent différentes vues du dispositif. La position des électrodes ERG est illustrée sur la photo 5. La photo 6 illustre le branchement des électrodes au casque.

9. Anomalies perceptives visuelles dans les troubles bipolaires

Un certain nombre d'études mettent en lumière la présence de troubles visuels au sein de pathologies mentales, dont les TB (Fernandes et al., 2017; Shoshina et al., 2021; Bubl et al., 2015). La mesure du seuil de sensibilité au contraste est un test crucial lorsque la vision est évaluée puisque cet examen présente plus de sensibilité que des mesures plus « standard » en modalité visuelle (Metrovision - Sensibilité au contraste, s. d.). A titre d'exemple, les patients atteints de TB présentaient une plus faible discrimination de plusieurs fréquences spatiales en comparaison aux témoins. Ces déficits étaient corrélés à la durée de la maladie et à la sévérité symptomatique des épisodes maniaques précédemment vécus par les sujets (Fernandes et al., 2019).

Cela concerne également d'autres aspects visuels, comme la perception du mouvement ou les mouvements oculaires. Une étude indique un déficit significatif dans la discrimination de la trajectoire de points ainsi que dans la sensibilité au contraste de grilles dynamiques chez les individus ayant un TB en phase d'euthymie, ce qui suggère que ces perturbations visuelles sont présentes indépendamment des symptômes cliniques (O'Bryan et al., 2014). Wheeler et son équipe (2018) ont utilisé les yeux des sujets avec un TB afin d'aider au diagnostic de manie, avec une précision de 73% (Wheeler et al., 2018). Il a aussi été avancé que ces patients présentaient un trouble des mouvements oculaires, qui se caractérise par une altération des mouvements oculaires lents et de la vergence (Chrobak et al., 2022; Wang et al., 2022). Toutefois, il est à noter que des mouvements visuels anormaux sont aussi associés à la prise de traitements médicamenteux tels que le lithium (Park et al., 2020), le valproate (Gogri et al., 2021), la carbamazépine (Kar et al., 2015) et la lamotrigine (Li et al., 2018).

10. Perturbations à l'ERG dans les troubles bipolaires

De manière surprenante, il n'existe qu'une seule étude ayant utilisé le PERG auprès de sujets ayant un TB. L'amplitude de la composante P50 était significativement réduite chez les

patients par rapport aux sujets témoins, et cette amplitude était négativement corrélée à la sévérité de la symptomatologie maniaque évaluée par la YMRS (Sierra et al., 2022).

D'autres résultats sont observés en fERG selon l'état d'humeur des sujets avec un TB, tels qu'une augmentation de l'amplitude de l'onde-a et de l'onde-b en phase dépressive, ainsi qu'une baisse d'amplitude de l'onde-b en condition scotopique chez des personnes euthymiques, en comparaison aux sujets témoins (Dorfman et al., 2018). Lam et collaborateurs (1997) ont étudié la réponse fERG des sujets ayant un TB en état d'euthymie sous lithium en prodiguant uniquement des examens scotopiques et en se centrant sur l'onde-b, sans mettre en avant de résultats significatifs en comparaison avec les témoins (Lam et al., 1997). Les critères d'analyses étant limités dans cette étude, il est probable que la prise en compte d'autres paramètres comme une exploration de l'onde-a et la réalisation d'autres séquences de fERG auraient pu révéler des différences entre les groupes. Quelques années plus tard, l'équipe de Balogh (2008) a comparé la réponse en fERG chez des patients ayant un TB1 et des témoins sains sans trouver de différences entre ces groupes (Balogh et al., 2008). Cependant, seule la réponse des cônes a été évaluée (protocoles fERG en condition photopique). Par conséquent, il se pourrait que ces résultats soient dus à l'absence d'investigation du système scotopique (bâtonnets). Plus récemment, Hébert et ses collaborateurs ont identifié des différences ERG entre des sujets souffrant de TB ou d'une schizophrénie et des témoins sains. Cette étude sur large cohorte s'est également concentrée sur les différences à l'ERG entre les pathologies. Néanmoins ces deux pathologies présentent aussi de nombreuses similitudes, telles qu'une réduction d'amplitude de l'onde-a et une augmentation du temps de culmination de l'onde-b en condition photopique, ainsi qu'un temps de culmination augmenté de l'onde-a, une réduction du temps de culmination de l'onde-b et d'amplitude de l'onde-a et -b en condition scotopique. Pour la première fois, un paramètre ERG a permis la discrimination de sujets ayant une schizophrénie de sujets avec un TB. Il serait alors possible d'identifier des indicateurs de diagnostic différentiel grâce à l'amplitude de l'onde-b en condition photopique, qui serait réduite dans la schizophrénie, contrairement aux TB. Cette distinction est possible avec une précision de 0.83, une sensibilité de 77% et une spécificité de 82% (Hébert et

al., 2020). A l'aide de modèles de régression, les données de cette recherche ont également permis d'attester que l'ERG semble être une méthode pertinente pour évaluer le risque de développer un trouble psychiatrique majeur (Peredo et al., 2022). Ces résultats sont d'autant plus encourageants puisqu'ils soulèvent la question de l'origine développementale du trouble.

10.1 Perturbations à l'ERG chez les sujets à risque de développer un trouble bipolaire

Une composante génétique semble être impliquée puisque des déficits ERG ont également été retrouvés chez des sujets pour lesquels il existe un fort risque de transition vers une schizophrénie ou un TB. Ils peuvent être présents avant même l'apparition des symptômes prodromiques, en particulier la réponse des cônes (Gagné et al., 2020). La réponse des cônes et notamment leur temps de culmination était allongé, en particulier chez les sujets à risque manifestant des expériences psychotiques, tandis que les sujets ne présentant pas ces symptômes avaient une baisse d'amplitude de l'onde-b en condition scotopique. Ce résultat était corrélé à un moins bon fonctionnement global (évalué par la Global Assessment of Functioning) et un QI global plus faible (évalué par la WAIS-IV) (Maziade et al., 2018). Ces découvertes appuient les résultats de Hébert, qui a mis en évidence une amplitude réduite de l'onde-b en condition scotopique chez les jeunes à risque de développer un trouble psychiatrique majeur dont au moins un de leurs parents est atteint d'un trouble schizophrénique ou d'un TB (Hébert et al., 2010). Chez ces sujets, le temps de culmination de l'onde-b en condition photopique était augmenté, ainsi que l'amplitude de l'onde-b en condition scotopique réduite. De manière générale, le temps de culmination des ondes en condition scotopique était significativement plus important, en référence aux sujets contrôles (Gagné et al., 2018, 2020). Une large cohorte avec 107 sujets à risque ayant un parent atteint d'une schizophrénie (7%) ou un TB (89%) et 203 sujets témoins a isolé deux réponses-types pour les sujets à risque. Ils peuvent être regroupés en un cluster ayant des réponses ERG similaires à celles du groupe témoin, tandis que l'autre cluster présentait une

baisse d'amplitude de l'onde-b en condition photopique et une augmentation du temps de culmination de l'onde-b en condition scotopique (Peredo et al., 2020). Ces résultats amènent certaines conclusions, dont le fait qu'un facteur neurodéveloppemental commun est partagé entre ces maladies psychiatriques majeures et que par conséquent, un endophénotype putatif pourrait être reflété par des anomalies électrophysiologiques visuelles constatées à l'ERG (Hébert et al., 2015, 2017, 2020).

10.2 Perturbations des PEVC dans les troubles bipolaires

Pour les PEVC, nous avons choisi de nous concentrer principalement sur les articles mentionnant l'utilisation de stimuli visuels tels que les flashes et les damiers. La majorité des études concernent la composante visuelle précoce P100, considérée comme la plus robuste en PEVC pattern et qui reflète les traitements visuels élémentaires (lumière, contraste)(Spironelli et al., 2019). Dans une petite étude de 12 patients avec un TB, l'onde P100 a été étudiée en réponse à des images grises isolées (condition contrôle) et des dessins d'animaux (2 animaux étaient les "cibles" et les autres étaient des distracteurs). Les stimuli étaient présentés en alternance sur un écran d'ordinateur, dans un ordre aléatoire. Les participants ont été invités à appuyer sur un bouton de réponse uniquement lorsque l'animal cible a été présenté. Les enregistrements PEVC ont été réalisés avec un casque électroencéphalographique (EEG) de 72 électrodes, en mettant l'accent sur celles enregistrant les régions occipitales latérales et dorsales. Les sujets avec un TB1 en phase d'euthymie présentaient une amplitude réduite de l'onde P100 par rapport aux sujets témoins, suggérant une altération des mécanismes visuels ascendants (Yeap et al., 2009). D'autres auteurs suggèrent qu'une diminution de l'amplitude de P100 peut également indiquer des déficits sélectifs de l'attention, selon un mécanisme descendant (Maekawa et al., 2013; Spironelli et al., 2019). Ces résultats sont à confronter avec des résultats antérieurs qui montrent une baisse significative de la plasticité des PEVC chez les sujets avec un TB2, par rapport aux témoins sains (Elvsåshagen et al., 2012). Dans une autre étude utilisant des PEVC flash, l'amplitude des réponses corticales

évoquées de personnes présentant un TB étaient significativement réduite par rapport aux participants présentant un TDA/H (Nazhvani et al., 2013). Une étude plus récente incluant des sujets avec un TB et avec une schizophrénie a également démontré une diminution de l'amplitude de P100 dans ces deux populations de patients. Aucune différence de temps de culmination n'a été trouvée entre les groupes (Verleger et al., 2013). Il est donc probable que certaines composantes PEVC indiquent un indicateur de vulnérabilité commune. En effet, ces résultats sont à mettre en relation avec l'étude de Valstad (2021) qui a évalué la réponse PEVC de sujets ayant une schizophrénie, un TB1, un TB2 et des témoins avec des stimulations pattern. L'amplitude de la N135 était significativement réduite chez les patients ayant une schizophrénie ainsi qu'un TB1, mais pas chez les patients ayant un TB2, toutefois sans association avec l'humeur. La réduction de l'amplitude était moindre pour les participants sous traitement antiépileptique ou antipsychotique (Valstad et al., 2021). La mise en évidence de marqueurs ERG et PEVC représenterait un outil supplémentaire et contribuerait à une meilleure précision diagnostique, en s'intégrant ensuite dans la pratique clinique et neuropsychologique classique. L'électrophysiologie visuelle ajoutée à la collecte de données pour identifier les biosignatures des TB peut représenter une étape cruciale vers le développement de la psychiatrie de précision.

11. Facteurs de variations sur les paramètres électrophysiologiques

Plusieurs facteurs peuvent avoir une incidence sur la morphologie des ondes et ainsi modifier les paramètres électrophysiologiques tels que le temps de culmination et l'amplitude. Parmi eux, nous pouvons citer l'âge, le sexe et le traitement médicamenteux. Les mécanismes physiopathologiques en eux-mêmes et les processus neurobiologiques associés peuvent aussi participer à des variations électrophysiologiques.

11.1 Age et sexe

De nombreuses études mettent en évidence l'influence de facteurs non liés à une pathologie et qui modifieraient les paramètres des ondes. A l'inverse de ceux qui concernent la physiopathologie des troubles investigués, ces facteurs sont limitants pour la recherche, comme pour l'âge et le sexe. En raison d'une perte aléatoire de cellules visuelles, l'âge et le vieillissement normal peuvent avoir des répercussions sur la perception des fréquences spatiales. Cette perte cellulaire serait visible sur les tracés électrophysiologiques visuels et peut s'opérer des voies visuelles rétiniennes jusqu'au cortex visuel (Celesia et al., 1987; Porciatti et al., 1989; Wright et al., 1985). De même, le sexe des participants peut influencer les résultats électrophysiologiques. Bien que Celesia et ses collaborateurs (1987) aient investigué les variations des tracés PERG et PEVC selon le sexe des participants, ils n'ont pas retrouvé de différences significatives. En revanche, les hormones sexuelles peuvent avoir une incidence sur les tracés (Boyes et al., 2018; Celesia et al., 1987; Chaychi, 2015; Jägle et al., 2006). Les amplitudes des réponses ERG du système photopique seraient plus importantes chez la femme, avec également des variations selon les différentes phases de leur cycle menstruel et de la ménopause (Brûlé et al., 2007).

11.2 Mécanismes physiopathologiques

L'effet de certains mécanismes pathophysiologiques peuvent aussi influencer les tracés électrophysiologiques. Par exemple, les anomalies de neurotransmission rencontrées dans les maladies psychiatriques et neurodégénératives peuvent modifier les ondes (Bubl et al., 2015; Castrogiovanni et al., 1989, 2001; Devos et al., 2005; Tursini et al., 2023). La maladie d'Alzheimer est caractérisée par un dépôt de protéines bêta-amyloïdes et de protéines tau qui peut entraîner une toxicité neuronale et une dégénérescence du nerf optique et provoquer des modifications de l'ERG et des PEVC. Les auteurs précisent aussi que la baisse du taux d'acétylcholine dans la maladie d'Alzheimer peut se refléter dans les tracés électrophysiologiques

(Parisi et al., 2001). La maladie de Parkinson est une autre pathologie neurodégénérative qui est caractérisée par une destruction progressive des neurones dopaminergiques. Cette dernière peut impacter les neurones de la voie visuelle et modifier les paramètres des mesures électrophysiologiques visuelles. Des traitements médicamenteux à base de dopamine (L-Dopa) permettent de renverser les effets de la maladie et influencent l'ERG à leur tour en normalisant les ondes (Gottlob et al., 1989; Marmor et al., 1988; Peppe et al., 1992). Bubl et collaborateurs (2015) ont fait une étude visant à étudier les tracés issus du PERG et des PEVC chez des patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé. Ces chercheurs ont mis en évidence une réduction d'amplitude des ondes du PERG et surtout des PEVC, avec une corrélation avec la sévérité de la dépression. Il se peut que ces résultats reflètent l'expression de perturbations du fonctionnement de neurotransmetteurs impliqués dans la physiopathologie de la dépression, comme la dopamine (Bubl et al., 2015).

11.3 Traitements médicamenteux

L'influence des traitements médicamenteux, tels que les antagonistes dopaminergiques, qui peuvent influencer sur les mesures électrophysiologiques pourraient servir d'indicateur de réponse au traitement dans les maladies psychiatriques. En effet, les traitements antipsychotiques semblent avoir un impact sur les paramètres ERG et ont été mis en lien avec l'implication dopaminergique dans la schizophrénie (Bernardin et al., 2022; Nakagawa et al., 1988). De même, le traitement dopaminergique et notamment les antagonistes dopaminergiques de classe D2 pourraient modifier l'amplitude des examens fERG (onde-b) (Popova & Kopenova, 2013). Fait intéressant, un modèle a été développé suggérant le rôle du GABA, y compris les interactions GABA-dopamine, dans la schizophrénie (Wassef et al., 2003).

De même, le glutamate est l'un des principaux neurotransmetteurs impliqués dans la neurotransmission rétinienne verticale (Wu & Maple, 1998). Les traitements antipsychotiques ont mis l'accent sur les perturbations glutamatergiques qui pourraient avoir un impact sur les ondes

ERG, comme dans la schizophrénie (Horiguchi et al., 1998; Lee et al., 2022; Bossong et al., 2019; Falkenberg et al., 2014; Kantrowitz & Javitt, 2012).

Toutefois, diverses études ont montré une indépendance entre l'altération des réponses à l'ERG et les traitements, comme par exemple la dose d'antipsychotiques, en particulier au stade aigu de la maladie (Balogh et al., 2008; Marmor et al., 1988; Moghimi et al., 2020; Warner et al., 1999). De plus, d'autres études utilisant des antagonistes dopaminergiques, des antagonistes sérotoninergiques et l'administration dopaminergique n'ont pas retenu de conséquences significatives à l'ERG (Hébert et al., 2017; Roy et al., 1998; Sato et al., 1987). Pour résumer, ces résultats suggèrent les traitements exercent une influence sur les ondes, mais que les anomalies électrophysiologiques visuelles persistent au-delà de l'effet des médicaments.

11.4 Substances psychoactives

La consommation régulière de nicotine, la substance psychoactive retrouvée dans le tabac, peut avoir des effets sur l'ERG, bien que ces résultats puissent varier en fonction de la dose, de la durée de consommation et de la sensibilité individuelle. Des variations électrophysiologiques peuvent également survenir chez les personnes qui utilisent des dispositifs de sevrage tabagique à base de nicotine tels que la vape ou d'autres traitements de substitution (patchs, comprimés, gommes nicotiniques...). La nicotine agit en se fixant aux récepteurs nicotiniques dans le système nerveux, entraînant la libération de différents neurotransmetteurs dont la dopamine et l'acétylcholine (Pistillo et al., 2015). L'acétylcholine est un neurotransmetteur impliqué dans la transmission des signaux dans le système nerveux, y compris dans la rétine, que l'on retrouve dans les cellules bipolaires, les CGR et les cellules amacrines, ainsi que dans le cortex (Dmitrieva et al., 2007; Hoon et al., 2014). Des études sur la rétine de lapins ont montré que la nicotine augmentait la libération de dopamine et que cela modifiait les propriétés de réponse des CGR (Dmitrieva et al., 2007). La dopamine agit en modulant les connexions entre

les photorécepteurs, les cellules bipolaires, les CGR mais aussi les interneurons (Hoon et al., 2014; Nguyen-Legros et al., 1997). Ce neurotransmetteur joue également un rôle dans la vision diurne, par la régulation de la sensibilité à la lumière en effectuant un ajustement des cônes aux différents niveaux de luminosité, ce qui impacte les examens ERG en condition photopique. Par exemple, une étude a mis en évidence une augmentation significative du temps de culmination de l'onde-b de l'examen LA 3.0 chez des consommateurs réguliers de tabac (moyenne de 11 cigarettes par jour) (Dartois et al., 2021). Il a été montré que pour une dose quotidienne de 4mg de nicotine, l'amplitude de l'onde-b des examens DA 0.01 et LA 3.0 était significativement réduite. En prenant une dose de nicotine plus importante, l'amplitude de l'onde-b du LA 3.0 augmentait significativement, mettant en évidence le caractère dose-dépendant de la nicotine sur les propriétés fonctionnelles des neurones rétiniens (Varghese et al., 2011). Les réponses au PERG semblent également être modifiées chez des fumeurs quotidiens. Une augmentation du temps de culmination ainsi qu'une baisse d'amplitude de l'onde N95 ont été retrouvées, suggérant une modification de l'activité des CGR liée à la consommation de nicotine (<10 cigarettes par jour) (El-Shazly et al., 2017). Toutefois, il convient de noter que les effets de la nicotine et du tabac sur l'ERG peuvent être réversibles après l'arrêt de la consommation.

Il a également été montré que le cannabis, dont la principale substance psychoactive est le tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), provoque des perturbations fonctionnelles rétiniennes, qui ont pu être mises en évidence à l'aide de l'ERG. Plus spécifiquement, l'onde-a a été diminuée de 21 à 48% 30 minutes après la prise de cannabis selon les différentes séquences fERG en condition scotopique, en comparaison aux mêmes mesures réalisées 5h après la prise (Schwitzer et al., 2016). Une étude avec des examens PERG a mis en évidence une augmentation significative du temps de culmination de l'onde N95 de 10 ms chez des usagers réguliers de cannabis, en comparaison à des sujets témoins (Schwitzer et al., 2017). La prise de THC a provoqué une modification des ondes fERG et il est probable que ces perturbations soient liées à l'action du THC sur les récepteurs CB1, qui se trouvent dans la rétine, et les récepteurs CB2 dans l'épithélium pigmentaire (Polli et al., 2021; Straiker et al., 1999; Wei et al., 2009). De plus, le glutamate est le

neurotransmetteur excitateur majoritaire au sein des différents étages verticaux de la rétine, et s'exprime dans les cellules photoréceptrices, les cellules bipolaires et les CGR. De manière intéressante, les effets du THC entraîneraient une réduction de la libération du glutamate rétinien, perturbant ainsi les ondes à l'ERG (Schwitzer et al., 2017).

La prise d'alcool de manière régulière semble aussi altérer le fonctionnement rétinien et le cortex visuel primaire. Une réduction significative de l'amplitude des ondes-b aux examens fERG en condition scotopique ainsi que des PO en condition scotopique chez des personnes présentant un trouble de l'usage de l'alcool a été mise en évidence, en comparaison à un groupe de témoins. Ces résultats suggèrent une perturbation du fonctionnement du système de bâtonnets et des cellules amacrines, respectivement. Ces altérations semblent se poursuivre au niveau cortical puisqu'une réduction significative des 3 ondes majeures obtenues en PEVC pattern a été retrouvée (N75–P100–N135), accompagnée d'un allongement du temps de culmination de l'onde P100 (Kim et al., 2016; Xie et al., 2022).

11.5 Rythmes nycthéméraux

Les réponses fonctionnelles de la rétine mesurées par fERG varient selon les rythmes nycthéméraux, sans forcément être qualifiées d'instables. Par exemple, pour un même sujet, les ERG enregistrés en première partie de journée (entre 9h et 13h) ne différaient pas de ceux enregistrés dans l'après-midi (entre 13h et 16h) (Marcus et al., 2004). Nous pouvons alors considérer que dans des conditions expérimentales classiques, c'est-à-dire entre 9h et 16h, les caractéristiques des fERG et du PERG sont stables malgré de faibles variations d'amplitudes, sans impacter le temps de culmination (Rigaudière & Le Gargasson, 2007). Il a été estimé que les variations peuvent représenter environ 10% de la réponse au PERG, ce qui n'empêche pas ces mesures d'être considérées comme stables au cours de la journée (Otto & Bach, 1996).

11.6 Autres facteurs de variation

D'autres facteurs influençant les réponses électrophysiologiques visuelles sont également à détailler. Le diamètre pupillaire peut influencer les réponses aux ERG et aux PEVC, variant en fonction de l'âge et de l'ambiance lumineuse. Néanmoins, des pupilles de tailles naturelles (c'est-à-dire non dilatées par du collyre) sont considérées comme stables (Rigaudière, 2016).

L'amétropie est aussi un élément à prendre en compte dans l'analyse des tracés ERG et PEVC. Pour les stimulations PERG et PEVC pattern, il est demandé que le sujet porte sa compensation optique de telle sorte que le damier soit vu de manière nette. L'amplitude de l'onde P50 peut être inversement affectée à mesure que le globe oculaire est long, ce qui signifie que plus la longueur axiale du globe oculaire est importante, plus la baisse d'amplitude de l'onde P50 le sera également (Hidajat et al., 2003). Il en est de même pour les résultats fERG, pour lesquels les baisses d'amplitudes des ondes-a et -b seraient davantage corrélées négativement à la longueur axiale du globe oculaire qu'à la sévérité de la myopie (Westall et al., 2001). En revanche, aucune variation de temps de culmination n'est à mettre en relation avec l'amétropie.

Les PEVC flash peuvent varier d'un individu à l'autre, même dans des groupes de sujets homogènes en raison des disparités des aires visuelles sur le plan anatomique, qui sont fréquentes (Brecelj & Cunningham, 1985; Brindley et al., 1972). De plus, les différentes enveloppes anatomiques peuvent engager des variations de résistivités individuelles, comme par exemple au niveau des méninges (duremère), des os, de la peau ou du liquide céphalo-rachidien (Polyak & Klüver, 1957). Il semblerait qu'en revanche, la morphologie des PEVC damier ne soit pas affectée par ces paramètres, et que la variabilité interindividuelle soit considérée comme stable et comparable. Les facteurs de variations majoritaires des PEVC pattern résident dans la fixation du damier en son centre, qui cible la macula et les voies visuelles associées. Dans le cas contraire, la stimulation ne mesure pas la zone associée.

12. Influence des neurotransmetteurs dans les réponses à l'ERG

Les ondes ERG sont déterminées par l'activité des différentes cellules rétiniennes, pour lesquelles le signal semble être perturbé dans les pathologies touchant le SNC (Teleanu et al., 2022). De manière intéressante, les neurotransmetteurs qui s'expriment dans la rétine ont une grande influence dans les réponses fonctionnelles à l'ERG par leurs propriétés excitatrices ou inhibitrices, qui donnent l'amplitude et le temps de culmination des signaux (Robson et al., 2022). Pour illustrer ces propos, prenons l'exemple de la dopamine, ayant une fonction essentielle dans le traitement et la transmission des informations visuelles et qui a un rôle fondamental dans l'adaptation à la lumière (Witkovsky, 2004). Il a été montré que des dérégulations homéostatiques de la fonction dopaminergique conduisent à des variations thymiques (Sierra et al., 2022). Ce neurotransmetteur est impliqué dans la physiopathologie des troubles mentaux et engendre des répercussions sur le plan rétinien, visibles à l'ERG, permettant une mesure indirecte de la dopamine (Bodis-Wollner & Tzelepi, 1998; Lavoie, Illiano, et al., 2014; Schwitzer et al., 2015). Aussi, pour reprendre l'article de Lavoie (2009), une augmentation de la dopamine provoque une baisse d'amplitude des ondes aux examens fERG en condition scotopique (Lavoie et al., 2009). L'auteur explique ce phénomène comme une affection de la sensibilité de la réponse des bâtonnets en raison de l'hyperdopaminergie.

Selon les études citées dans le paragraphe « Anomalies perceptives visuelles et TB », il est à noter que les personnes qui souffrent de TB présentent des modifications de perception visuelle et que celles-ci peuvent s'exprimer au niveau cortical. Ainsi, un dysfonctionnement des CGR pourrait être perçu comme le reflet de dysfonctionnements cérébraux qui pourraient être objectivés grâce à la réalisation d'examen ERG et PEVC, tel que cela est proposé dans l'étude BIMAR. L'étude de Sierra (2022) tente de mettre en évidence des marqueurs d'état en incluant des patients avec un TB euthymique, en phases maniaque ou hypomaniaque, et en phase dépressive en utilisant le PERG (Sierra et al., 2022). Leurs résultats évoquent que l'amplitude de l'onde P50 pouvait varier selon l'état clinique des patients. Celle-ci était plus réduite chez les

sujets en phase maniaque ou hypomaniaques que chez ceux en état d'euthymie, tout en mettant en évidence une corrélation négative entre le score à l'hétéro-questionnaire YMRS et l'amplitude de cette onde. Cela signifie que plus les symptômes maniaques sont importants, plus l'amplitude de l'onde P50 sera réduite. Dans la dépression saisonnière, une étude a montré que les sujets sans traitement présentaient des amplitudes aux ondes à l'ERG perturbées. 4 semaines après l'instauration d'un traitement par lumineothérapie, celle-ci s'était normalisée, soutenant l'hypothèse selon laquelle une dérégulation des neurotransmetteurs sont impliqués dans les troubles de l'humeur (Lavoie et al., 2009).

Ces résultats nous amènent à la conclusion qu'un changement de neurotransmission monoaminergique peut affecter la réponse des neurones rétiniens. Il est désormais admis que des variations monoaminergiques sont fortement corrélées à la neurobiologie des TB et par conséquent seraient des indicateurs de l'état clinique des patients (Maletic & Raison, 2014). Différentes pathologies psychiatriques sont caractérisées par des perturbations des voies dopaminergiques et sérotoninergiques, c'est pourquoi des difficultés de spécificités pathophysiologiques liées aux TB peuvent émerger (Lavoie, Illiano, et al., 2014). Pour contrer cette limite, d'autres mesures telles que les PEVC ainsi que d'autres données pourraient renforcer la pertinence des investigations dans cette quête pour rechercher de biomarqueurs en psychiatrie (Constable et al., 2023). D'une part, l'ERG fournit des informations sur la fonction rétinienne et permet de formuler des hypothèses sur le fonctionnement de la neurotransmission cérébrale. D'autre part, le cortex visuel peut fournir des informations capitales sur la poursuite du traitement sensoriel précoce en modalité visuelle et peut aussi refléter des processus plus intégrés, avec l'implication des fonctions cognitives (Duncan et al., 2009; Polich, 2007). Ce type d'informations permet de justifier l'apport d'une évaluation neuropsychologique dans la recherche d'indicateurs des TB, puisque ces fonctions semblent liées.

14. Pertinence d'une analyse couplée : électrophysiologie visuelle et évaluation neuropsychologique

L'étude conjointe du profil neuropsychologique et de l'électrophysiologie visuelle des sujets avec un TB peut se justifier par leur aspect complémentaire. Le tableau suivant permet de souligner cette complémentarité :

Tableau 8

Complémentarité des mesures neuropsychologiques et électrophysiologiques visuelles

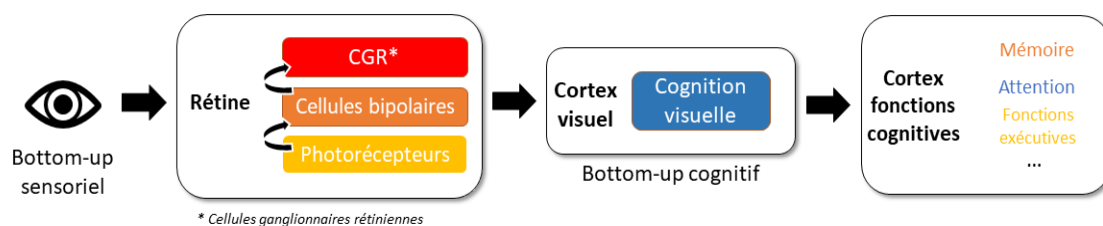
Neuropsychologie	Electrophysiologie visuelle
« Subjectif »	« Objectif »
Pratique courante	Examen complémentaire
Réponses neuronales complexes Fonctions cognitives intégrées	Réponses neuronales complexes Fonctions de bas niveau
Etude des fonctions cognitives	Etude de la neurotransmission

Note. La neuropsychologie reflète des processus cognitifs tandis que l'électrophysiologie visuelle est sous-tendue par des processus dits « de bas niveau ». Les évaluations neuropsychologiques se distinguent par leur capacité à déterminer de manière qualitative et quantitative si des fonctions cognitives sont perturbées, tandis que l'électrophysiologie permet d'étudier les bases des mécanismes pathophysiologiques (processus inflammatoires, anomalies de neurotransmission...) (London et al., 2013). De plus, l'évaluation neuropsychologique fait partie intégrante de la pratique clinique courante alors que l'électrophysiologie est plutôt considérée comme un examen complémentaire. Pour réaliser une évaluation neuropsychologique, la motivation et la capacité du patient à mobiliser ses fonctions cognitives sont nécessaires, tandis que les examens électrophysiologiques peuvent se faire sans nécessiter ces capacités. Concernant les résultats à ces différentes méthodes, nous retrouvons un aspect subjectif de l'évaluation cognitive qui peut toutefois être surmonté par l'électrophysiologie grâce aux propriétés plus objectives des mesures.

L'évaluation de la cognition visuelle par la VOSP se situe au carrefour de ces deux méthodes de mesures. En effet, ce test évalue la cognition visuelle et comprend un aspect perceptif et un aspect cognitif. Les résultats à la VOSP seront influencés par l'intégrité des réseaux fonctionnels neuronaux visuels. Ainsi, des anomalies à l'ERG et des PEVC pourraient provoquer une altération des capacités perceptives à cette évaluation. Les processus cognitifs d'origine visuelle plus élaborés pourraient aussi être perturbés, puisqu'ils font partie de la suite du traitement de l'information après passage par la voie visuelle.

Figure 29

Schématisation du trajet de l'information, de la rétine aux fonctions cognitives



Ainsi, ERG et PEVC pourraient indiquer des anomalies de neurotransmission, qui peuvent participer aux prémisses des altérations des fonctions cognitives (Gonthier & Hot, 2013; Schwitzer et al., 2022). Plus précisément, l'électrophysiologie visuelle pourrait refléter l'expression électrique des troubles neuropsychologiques et ainsi représenter un indicateur de troubles cognitifs. La complémentarité de ces deux approches réside également dans la similarité des stimuli utilisés : alors que les stimuli électrophysiologiques visuels sont variés, les nombreux stimuli visuels des tests neuropsychologiques peuvent être considérés comme des outils supplémentaires pour investiguer la fonction visuelle. Ces évaluations apportent des informations différentes mais partagent des propriétés communes. Dans la littérature, des corrélations existent entre la présence de troubles cognitifs et des anomalies électrophysiologiques. Par exemple, il a été montré que les troubles cognitifs présentés par des sujets avec un TB étaient liés à des

perturbations EEG dans les premières étapes du traitement de l'information (augmentation du temps de culmination et réduction de l'amplitude des ondes frontales) (Andersson et al., 2008). La plupart des résultats concernent des études par EEG, toutefois, un étude a mis en évidence un lien entre des mesures PERG perturbées et un score à la VOSP dans la schizophrénie, suggérant une altération du traitement visuel (Bernardin et al., 2021).

Nous sommes probablement au début des investigations dans ce domaine, néanmoins, l'utilisation de marqueurs couplés rendrait possible d'augmenter la puissance diagnostique, pronostique et thérapeutique pour les cliniciens (Schwitzer, Leboyer, et al., 2022). Ces résultats préliminaires sont prometteurs et cela laisse espérer que le couplage de ces examens apporte une plus-value à ces investigations. Considérant le fait qu'il n'existe probablement aucun biomarqueur qui puisse définir un trouble psychiatrique comme défini dans les classifications internationales, il est crucial de développer des approches alternatives (Fernandes et al., 2017). L'intérêt de coupler différentes variables apporterait des informations sur les dysfonctions du SNC et les mécanismes physiopathologiques associés. Le développement de nouvelles technologies et les techniques d'intelligence artificielle permettent l'analyse d'un grand nombre de données, afin d'identifier des biomarqueurs des TB. En somme, nous avons l'espoir de développer une prise en charge plus personnalisée des patients et de contribuer au développement de la psychiatrie de précision (Fernandes et al., 2017).

Un contenu plus exhaustif qui traite de l'intérêt d'une investigation couplée par l'électrophysiologie visuelle et l'évaluation neuropsychologique dans le cadre des TB est consultable dans l'article « Visual electrophysiology and neuropsychology in bipolar disorders: a review on current state and perspectives » en annexe 1.

QUATRIEME PARTIE :

METHODOLOGIE

1. Problématique

Le TB est une pathologie très hétérogène, que ce soit par sa présentation clinique que par ses répercussions fonctionnelles subséquentes. Les classifications internationales se limitent à des symptômes cliniques pour réaliser le diagnostic, retardé d'environ 10 ans pour ce trouble. Aujourd'hui, les cliniciens ne disposent pas de biomarqueur utilisable en pratique clinique courante pour apporter un éclairage au diagnostic. Le cerveau étant le siège des pathologies mentales, il est d'un intérêt majeur d'investiguer son fonctionnement. Toutefois, l'accès direct à l'étude du cerveau est difficile et coûteux. Par conséquent, de nouvelles techniques d'exploration indirecte du fonctionnement cérébral sont nécessaires. En tant qu'extension du SNC, la rétine partage des similitudes avec cette structure, comme cela a été décrit dans les parties précédentes de ce manuscrit.

Dans ce contexte, des équipes de recherche ont étudié le fonctionnement rétinien de sujets présentant un TB, par l'électrophysiologie (Hébert et al., 2020; Sierra et al., 2022). Néanmoins, ces études se centrent uniquement sur une investigation rétinienne. Nous pensons que la prise en compte de différents indicateurs comme les mesures des PEVC ou les résultats aux épreuves neuropsychologiques pourraient apporter davantage d'informations à l'étude indirecte du fonctionnement cérébral. Le couplage de ces données favoriserait l'émergence de nouveaux savoirs, selon le principe aristotélicien que « le tout est plus que la somme des parties ». Ainsi, cette étude de thèse a pour objectif d'étudier le fonctionnement de la voie visuelle (rétine, nerf optique et cortex visuel primaire) à l'aide de l'électrophysiologie et d'identifier les répercussions cognitives des TB par une évaluation neuropsychologique chez ces patients.

Le recrutement des participants pour mon expérience de thèse a été effectué dans le cadre d'un projet de recherche plus large nommé BIMAR. Cette étude investigate l'impact du TB en phase d'euthymie sur les résultats électrophysiologiques visuels (ERG et PEVC), sur les évaluations neuropsychologiques et sur les résultats en actimétrie. Les données cliniques et

biologiques recueillies dans le cadre du suivi des patients dans les Centre Expert FondaMental sont également collectées.

Le protocole de l'étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes - Ile de France IV le 12 août 2021 ainsi qu'une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 25 juin 2021. L'étude est enregistrée sur clinicaltrials.gov sous l'identifiant NCT05161546 et est accessible sous ce lien : [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05161546?cond=Bipolar+Disorder&cntry=FR&city=La xou&draw=2&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05161546?cond=Bipolar+Disorder&cntry=FR&city=La+xou&draw=2&rank=1).

Le protocole BIMAR a été publié dans *Frontiers in Psychiatry*, disponible en annexe 3 de ce manuscrit.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal est de comparer les données PERG et fERG entre le groupe de personnes souffrant de TB en phase d'euthymie et le groupe de sujets témoins, afin de mettre en évidence au moins une différence significative entre ces populations. Ces différences pourraient représenter des indicateurs de la pathologie et ainsi fournir une aide au diagnostic en complétant l'investigation clinique.

Les objectifs secondaires de cette étude sont les suivants :

- (1) Comparer les mesures ERG et PEVC entre elles selon nos deux groupes ;
- (2) Rechercher des corrélations entre les résultats aux mesures électrophysiologiques visuelles et les scores aux épreuves neuropsychologiques chez les sujets ayant un TB ;
- (3) Évaluer la pertinence d'éventuels marqueurs électrophysiologiques issus des paramètres ERG et PEVC pour le diagnostic de TB en comparaison avec les sujets sains.

Par la suite, ces données pourraient être intégrées à des algorithmes de machine-learning pour améliorer l'extraction d'indicateurs. Des marqueurs électrophysiologiques visuels robustes, reproductibles et fiables pourraient être obtenus en combinant ces techniques avec les approches conventionnelles, de mettre en évidence des biosignatures, comme cela a auparavant été effectué par notre équipe dans la dépression (Schwitzer et al., 2022).

3. Recrutement

Cette étude comporte deux groupes de participants. Nous avons recruté 31 patients ayant un TB en phase d'euthymie et de 31 sujets témoins appariés, soit 62 participants au total. Les patients de cette étude ont été recrutés au sein du CPN, pour la plupart par la file active de patients suivis au Centre Expert pour les troubles bipolaires. D'autres patients volontaires ont été orientés par des structures ambulatoires du CPN, comme les centres médico-psychologiques. Les volontaires sains ont été recrutés localement via des affiches et flyers déposés dans l'enceinte du CPN et dans quelques autres lieux de la Métropole du Grand Nancy, ainsi que par des communications via les réseaux sociaux du promoteur. Un premier contact téléphonique est initié avec les participants intéressés afin de leur présenter l'étude plus en détails, de vérifier les principaux critères d'éligibilité et de convenir d'un rendez-vous pour la visite d'inclusion.

4. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion pour les personnes présentant un TB sont les suivants :

- Remplir les critères diagnostiques du DSM-5 pour les TB, évalués par l'entretien structuré MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) (Sheehan et al., 1998)
- Être euthymique depuis au moins 3 mois (évalué par un score à la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) inférieur à 10 et un score à la Young Mania Rating Scale (YMRS) inférieur à 8)

- Être âgé de 18 ans minimum, sans limite supérieure d'âge
- Sujets de langue maternelle française
- Être affiliés au régime de la sécurité sociale
- Avoir reçu une information éclairée sur l'étude et avoir co-signé, avec l'investigateur, un consentement de participation à l'étude
- Chez la femme en âge de procréer : test de grossesse urinaire négatif lors de la visite d'inclusion

Les critères de non-inclusion pour les sujets souffrant d'un TB sont les suivants :

- Pathologie psychiatrique évolutive d'après les critères DSM-5, mesurés au MINI, hors TB et troubles anxieux
- Patient présentant un risque suicidaire
- Pathologie rétinienne, glaucome chronique, pathologies ophtalmologiques affectant l'acuité visuelle non corrigées, infection oculaire en cours
- Antécédents de traumatisme crânien, d'épilepsie ou de tout autre trouble neurologique
- Travail posté pendant les 15 jours précédents
- Décalage horaire supérieur à 3 heures dans les 15 derniers jours
- Critères incompatibles avec l'utilisation du Retinaute ® :
 - Allergie à l'argent
 - Allergie connue ou suspectée à l'un des composants suivants : polyamide, polyester, élasthanne, latex, caoutchouc, silicone, ainsi qu'au coton dans le cas où le dispositif serait utilisé sans charlotte de tête de protection
 - Troubles sensoriels rendant le patient insensible à la douleur sur la peau
 - Problèmes comportementaux rendant le patient extrêmement agité ou agressif
 - Troubles mentaux incompatibles avec l'utilisation du dispositif
 - Troubles épileptiques

- Plaie ouverte dans une zone couverte ou enveloppée par le dispositif
 - Utilisateur à fort risque de contagion
 - Port d'un dispositif médical implantable (exemple : pacemaker)
 - Femmes enceintes, parturientes ou allaitantes
 - Allergie ou sensibilité cutanée à l'un des composants de la crème Elefix ou équivalent du marché : huile de noix, de coco, huile d'oeuf, propylène glycol, glycérine, lanoline...
 - Allergie ou sensibilité cutanée à l'un des composants de la crème NuPrep ou équivalent du marché ou équivalent
- Daltonisme ou trouble visuel invalidant non corrigés ne permettant pas la réalisation des tests neuropsychologiques selon le jugement de l'investigateur
 - Troubles auditifs ne permettant pas la réalisation des tests neuropsychologiques selon le jugement de l'investigateur
 - Traitement par ECT durant l'année écoulée
 - Participation à une autre étude interventionnelle (délai d'exclusion compris)
 - Handicap intellectuel rendant difficile, voire impossible sa participation à l'essai ou la compréhension de l'information qui lui est délivrée
 - Majeur sous tutelle, sous curatelle ou sous sauvegarde de justice
 - Personnes en situation d'urgence vitale

Pour les volontaires sains, les critères d'inclusion sont les suivants :

- Absence de pathologie psychiatrique personnelle vérifiée avec le MINI
- Être âgé de 18 ans minimum, sans limite supérieure d'âge
- Sujets de langue maternelle française
- Être affiliés au régime de la sécurité sociale

- Avoir reçu une information éclairée sur l'étude et avoir co-signé, avec l'investigateur, un consentement de participation à l'étude
- Chez la femme en âge de procréer : test de grossesse urinaire négatif lors de la visite d'inclusion

Pour les volontaires sains, les critères de non-inclusion sont les suivants :

- Pathologie psychiatrique évolutive vérifiée avec le MINI
- Pathologie rétinienne, glaucome chronique, pathologies ophtalmologiques affectant l'acuité visuelle non corrigées, infection oculaire en cours
- Troubles du sommeil connus
- Antécédents de traumatisme crânien, d'épilepsie ou de tout autre trouble neurologique
- Travail posté pendant les 15 jours précédents
- Décalage horaire supérieur à 3 heures dans les 15 derniers jours
- Critères incompatibles avec l'utilisation du Retinaute ® :
 - Allergie à l'argent
 - Allergie connue ou suspectée à l'un des composants suivants : polyamide, polyester, élasthanne, latex, caoutchouc, silicone, ainsi qu'au coton dans le cas où le dispositif serait utilisé sans charlotte de tête de protection
 - Troubles sensoriels rendant le patient insensible à la douleur sur la peau
 - Problèmes comportementaux rendant le patient extrêmement agité ou agressif
 - Troubles mentaux incompatibles avec l'utilisation du dispositif
 - Troubles épileptiques
 - Plaie ouverte dans une zone couverte ou enveloppée par le dispositif
 - Utilisateur à fort risque de contagion
 - Port d'un dispositif médical implantable (exemple : pacemaker)
 - Femmes enceintes, parturientes ou allaitantes

- Allergie ou sensibilité cutanée à l'un des composants de la crème Elefix ou équivalent du marché : huile de noix, de coco, huile d'oeuf, propylène glycol, glycérine, lanoline...
- Allergie ou sensibilité cutanée à l'un des composants de la crème NuPrep ou équivalent du marché ou équivalent
- Daltonisme ou trouble visuel invalidant non corrigés ne permettant pas selon le jugement de l'investigateur la réalisation des tests neuropsychologiques
- Troubles auditifs ne permettant pas selon le jugement de l'investigateur la réalisation des tests neuropsychologiques
- Participation à une autre étude interventionnelle (délai d'exclusion compris)
- Handicap intellectuel rendant difficile, voire impossible, sa participation à l'essai ou la compréhension de l'information qui lui est délivrée.
- Majeur sous tutelle, sous curatelle ou sous sauvegarde de justice
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Personnes en situation d'urgence vitale

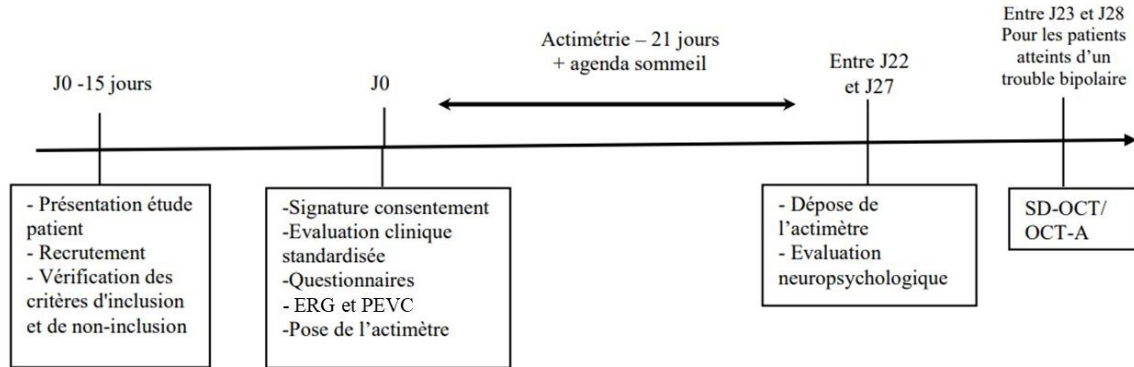
Les critères d'inclusion et de non-inclusion relatifs à chaque groupe de l'étude étaient vérifiés lors de l'entretien d'inclusion par un médecin psychiatre investigateur de l'étude BIMAR, ou par des internes en psychiatrie, sous étroite supervision d'un investigateur.

5. Déroulement de l'étude

Deux visites étaient programmées pour l'étude BIMAR et duraient respectivement une journée et une demi-journée pour les participants du groupe clinique, et deux demi-journées pour les sujets témoins. Une étude ancillaire était proposée au groupe de sujets ayant un TB, dont la participation était en général réalisée en seconde partie de journée après la seconde visite de l'étude BIMAR. Les étapes expérimentales sont résumées à la figure 30.

Figure 30

Etapes expérimentales de l'étude BIMAR et de l'étude ancillaire



Note. ERG : électrorétinogramme ; PEVC : potentiel évoqué visuel cortical ; SD-OCT : tomographie par cohérence optique spectral domain ; OCT-A : tomographie par cohérence optique – angiographie.

5.1 Première visite

La première visite dure environ une journée pour le groupe de sujets ayant un TB, et une demi-journée pour les sujets témoins. Avant tout examen ou acte spécifique à la recherche, l'investigateur informe le participant sur l'étude principale et recueille son consentement libre, éclairé et écrit en deux exemplaires, qu'il co-signé avec le médecin et dont un lui est remis. Pour les patients du groupe clinique uniquement, l'investigateur propose également aux patients de participer à l'étude ancillaire optionnelle. S'il accepte de participer à celle-ci, l'investigateur recueille son consentement libre, éclairé et écrit sur un formulaire spécifique pour cette étude ancillaire en deux exemplaires, qu'ils co-signent et dont un est remis au patient.

Dans un second temps, le médecin investigateur procède à une vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion. Cet entretien dure environ trois heures avec les patients, et une heure et demie pour les sujets témoins. La présence d'un TB chez les patients, et l'absence de

trouble psychiatrique pour le groupe de sujets contrôles est vérifiée à l'aide du MINI. Tous les participants ont été évalués par les hétéro-questionnaires MADRS et YMRS, des échelles cliniques permettant d'apprécier la sévérité de la symptomatologie dépressive, et hypomaniaque/maniaque, respectivement. L'état d'euthymie était attesté par un score inférieur à 10 pour la MADRS et inférieur à 8 pour la YMRS. Puis, un entretien clinique est mené par le médecin investigateur afin de recueillir des données sociodémographiques et médicales.

A la fin de cet entretien, le participant complète un ensemble d'auto-questionnaires centrés sur le sommeil et les rythmes circadiens. Le médecin lui remet un actimètre qu'il devra porter à domicile pour 21 jours, et lui remet un agenda du sommeil qu'il devra compléter en parallèle. Il s'agit d'une partie de l'étude BIMAR menée par le Docteur Grégory Gross dans le cadre de sa thèse. Ces détails sont mentionnés à des fins exhaustives afin de présenter l'étude dans sa globalité, néanmoins ces mesures ne seront pas détaillées dans ce manuscrit puisqu'ils ne font pas partie de mes travaux de thèse.

En deuxième partie de journée, le dernier rendez-vous de cette première visite est réservé aux mesures électrophysiologiques visuelles, pour tous les participants, effectuées à l'UNIC du CPN. Ce rendez-vous dure 1h30 et comprend une évaluation de l'acuité visuelle par l'échelle de Monoyer, la mesure de la distance interpupillaire, puis la réalisation d'un ERG et de PEVC en simultané, selon le protocole de stimulations pattern et flashes, avec le casque Retinaute® (se référer à la partie « 6.4 Protocole des mesures électrophysiologiques » ci-après).

5.2 Entre la première et la seconde visite

Entre le premier et le second rendez-vous, tous les participants sont munis d'un actimètre pendant 21 jours, en permanence. Ce dispositif se présente sous la forme d'un bracelet qui mesure les mouvements afin d'évaluer la qualité et la quantité du sommeil, ainsi que le rythme sommeil/éveil. Chaque jour, les sujets complètent leur agenda du sommeil (partie de l'étude du Docteur Grégory Gross).

5.3 Seconde visite

La seconde visite se déroule sur une demi-journée pour tous les participants, réalisée entre 22 et 27 jours après la visite d'inclusion, en raison du délai d'enregistrement en actimétrie qui est de 21 jours minimum. Les critères d'euthymie sont à nouveau vérifiés par la MADRS et la YMRS. Puis, l'entretien démarre par la dépose de l'actimètre et la récupération de l'agenda du sommeil. Le reste du rendez-vous est réservé à la réalisation de l'évaluation neuropsychologique, d'une durée de 2h30 à 3h, dont une pause. A cette issue, un bon d'achat multi-enseignes de 50€ est remis au participant, et il lui est aussi proposé un remboursement des frais de déplacements (à la hauteur de 15€ par visite).

5.4 Etude ancillaire

Les patients avaient la possibilité de participer à une étude ancillaire à BIMAR, sous la responsabilité des Professeurs Karine Angioi et Jean-Baptiste Conart. Le but de cette étude est d'évaluer le retentissement du TB sur la structure rétinienne et la microvascularisation à l'aide de l'OCT et de l'OCT-A. Ces examens ont eu lieu au CHRU de Nancy dans le service d'ophtalmologie, en général après la deuxième visite de l'étude BIMAR, le même jour, sur un rendez-vous d'une vingtaine de minutes.

6. Matériel

6.1 Matériel pour les mesures neuropsychologiques

Différents tests neuropsychologiques classiquement utilisés en pratique courante ont été utilisés dans le cadre de cette étude. La sélection des fonctions cognitives à investiguer a été faite au regard de la littérature, selon les atteintes cognitives fréquemment retrouvées chez les personnes ayant un TB. Par conséquent, la mémoire épisodique, les fonctions exécutives,

l'attention soutenue ont été investiguées (tableau 9). La vitesse de traitement a implicitement été évaluée par le temps de réaction aux épreuves de la batterie informatisée Test of Attentional Performance (TAP) (Zimmermann & Fimm, 2004). La batterie VOSP est un test évaluant la perception des objets et de l'espace tout en limitant l'implication des autres fonctions cognitives, et a été sélectionné au vu de nos hypothèses et son lien avec l'étude de la voie visuelle. Le bilan neuropsychologique était proposé à tous les participants selon un ordre standardisé, pour une durée de 2h30 avec une pause de 20 minutes environ.

Tableau 9

Déroulé de l'évaluation neuropsychologique

Fonction cognitive	Test utilisé	Temps
Mémoire épisodique verbale	CVLT (jusqu'au RICT)	20 min
Perception visuelle et spatiale	VOSP	20 min
Mémoire épisodique verbale	Suite du CVLT	10 min
<i>PAUSE (20min)</i>		
Attention soutenue	Attention soutenue (TAP)	15 min
Mémoire de travail	Mémoire de travail (TAP)	5 min
Flexibilité mentale	Flexibilité (TAP)	5 min
Inhibition	Incompatibilité (TAP)	5 min
Dépistage de l'atteinte cognitive	MoCA	15min
Fluences verbales (sémantiques et lexicales)	Fluences verbales	5 min

Note. Les fonctions cognitives investiguées sont précisées avec les tests utilisés pour leur évaluation. La dernière colonne donne le temps indicatif de passation pour chaque test. La durée de la pause en milieu de bilan est également indicative.

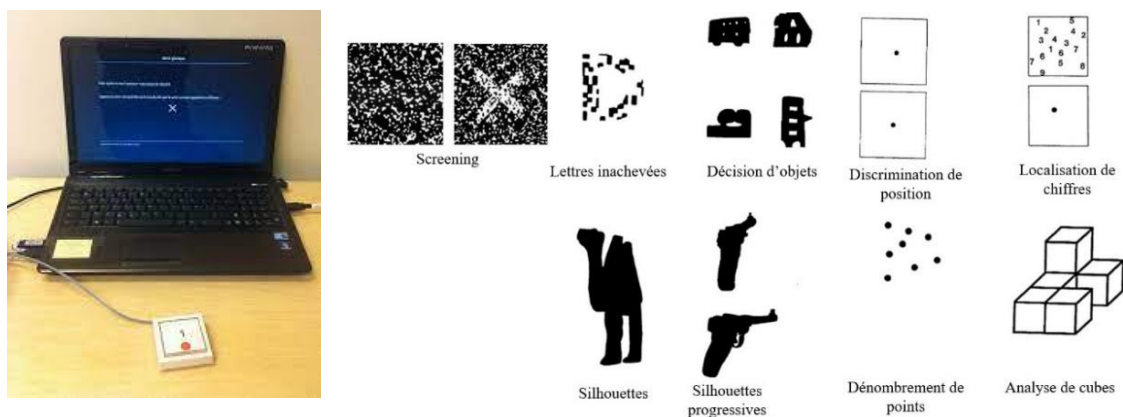
CVLT : California Verbal Learning Test ; RICT : Rappel Indiqué à Court Terme ; VOSP : Visual Object and Space Perception battery ; TAP : Test of Attentional Performance ; MoCA : Montréal Cognitive Assessment

6.2 Protocole de l'évaluation neuropsychologique

En premier lieu, la mémoire épisodique verbale est évaluée par de la version française du CVLT (Delis et al., 1988). Après le premier rappel indicé à court terme, un minimum de 20 minutes doit être écoulé avant de reprendre la suite du test évaluant la rétention mnésique à long terme. Durant ce temps, les différents subtests de la VOSP sont proposés (Warrington & James, 1991). Puis, le rappel libre à long terme, le rappel indicé à long terme et la reconnaissance du CVLT sont administrés avant de faire une pause de 20 minutes. Les tests informatisés de la TAP sont ensuite dispensés, en débutant par un test d'attention soutenue (concentration), de mémoire de travail, de flexibilité réactive et d'inhibition mentale (Zimmermann & Fimm, 2004). Le test de dépistage de troubles cognitifs MoCA est ensuite dispensé à tous les sujets en raison du sous-objectif gériatrique de BIMAR du Docteur Grégory Gross (Nasreddine et al., 2005). Enfin, la dernière tâche neuropsychologique est la tâche des fluences verbales, évaluant les fluences sémantiques (animaux) et lexicales (« P ») (Godefroy, 2008).

Figure 31

Exemples d'épreuves neuropsychologiques, issue de Bernardin (2019)



Note. A gauche, une épreuve informatisée de la TAP et à droite, des stimuli visuels selon les différents sous-tests de la VOSP.

La batterie VOSP est constituée de 9 sous-tests dont 1 test de « screening » inaugural qui évalue les capacités sensorielles visuelles des participants. Un score inférieur à 15/20 à ce sous-score signifie que le sujet est inapte à passer les sous-tests suivants de la VOSP (Rapport et al., 1998). Deux indices séparent les subtests, l'indice « VOSP object » et l'indice « VOSP space ». L'indice « VOSP object » regroupe 5 subtests évaluant plusieurs aspects visuo-perceptifs :

- Le test de screening « X » qui évalue la capacité des sujets à discriminer un stimulus d'un arrière-plan (un X blanc plus ou moins discernable dans un fond noir et blanc)
- Le test des « lettres inachevées » qui évalue la capacité du sujet à reconnaître des lettres auxquelles il manque quelques morceaux
- Le test « silhouettes » qui consiste à reconnaître des silhouettes d'animaux et d'objets
- Le test « discrimination de silhouettes » qui consiste à reconnaître la silhouette d'un objet réel parmi 3 autres silhouettes d'objets non-réels
- Le test « silhouettes progressives » consiste pour le patient à avertir l'administrateur qu'il a reconnu l'objet cible à mesure que les différentes orientations de l'objet lui sont présentées (allant d'une perspective atypique vers une forme typique ou conventionnelle de présentation de l'objet)

L'indice « VOSP space » est composé de 4 subtests évaluant le versant visuo-spatial :

- Le test « dénombrement de points » consiste à compter le nombre de points sur chaque image
- Le test « discrimination de position » est composé de séries de deux carrés dans lesquels un point noir est présent. Un des deux est parfaitement au centre, l'autre un peu décalé. Le participant doit dire quel point est celui qui est au milieu

- Le test de « localisation de chiffres » comporte deux carrés. Dans le premier sont des chiffres, dans le second un point noir. Le sujet doit dire à quel chiffre la localisation du point noir correspond-elle
- Le test « analyse de cubes » consiste à compter le nombre de cubes présents sur chaque image

Des exemples des différents stimuli visuels de la VOSP sont illustrés à la figure 31.

6.3 Matériel pour les mesures électrophysiologiques

Les mesures électrophysiologiques visuelles sont réalisées avec le Retinaute ®, un dispositif médical portable développé par la société Bioserenity et l'Université de Lorraine. Il se présente sous la forme d'un casque de réalité virtuelle, connecté et portatif. Des électrodes cutanées sont utilisées pour collecter les données issues des examens ERG, et des électrodes cupules EEG pour les PEVC. Son utilisation est donc non-invasive, indolore et permet son usage en milieu ambulatoire. Ce dispositif permet de réaliser deux types d'examens ERG/PEVC :

- Les examens fERG et PEVC flash (simultané)
- Les examens PERG et PEVC pattern (simultané)

Figure 32

Casque et ordinateur du Retinaute[®], son smartphone et son dispositif d'insertion

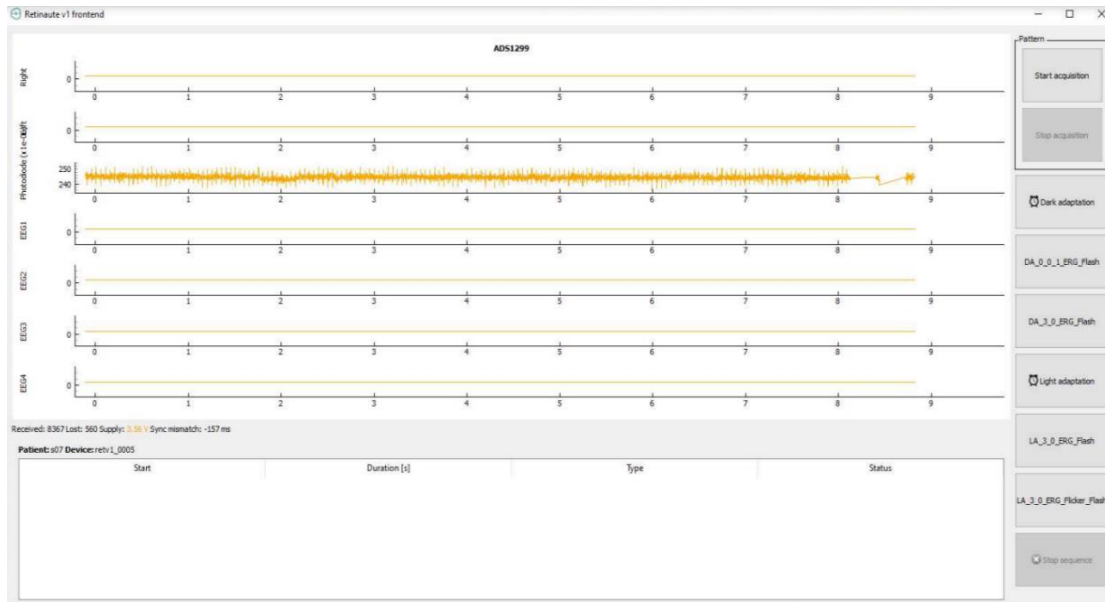


Le Retinaute[®] est connecté à un ordinateur portable par une connexion Bluetooth. L'ordinateur est connecté à un routeur qui fournit une connexion Internet. Le PC dispose de 3 applications :

- Retinaute[®] Desktop, qui permet de lancer les stimulations visuelles et l'enregistrement des données électrophysiologiques via un drive sécurisé associé
- Retinaute[®] Manager, qui permet le contrôle des stimulations pattern, délivrées par un smartphone qui est à glisser dans le casque à l'aide d'un support adapté
- Retinaute[®] Dashboard, qui permet de visualiser les tracés électrophysiologiques à partir des fichiers .csv enregistrés sur le Cloud

Figure 33

Capture d'écran de l'application Retinaute ® Desktop



Le matériel utilisé pour chaque manipulation avec le Retinaute ® se compose de :

- Lingettes nettoyantes OcuSOFT et patins abrasifs pour les zones du visage qui accueilleront les électrodes cutanées (figure 34)

Figure 34

Lingettes nettoyantes et patins abrasifs



- 5 électrodes cutanées NATUS 1m (figure 35)

Figure 35

Électrodes cutanées NATUS pour les mesures par ERG



- Gel de préparation de la peau NuPrep avec coton-tige applicateur pour les zones accueillant les électrodes cupules (figure 36)

Figure 36

Gel de préparation NuPrep avec coton-tige applicateur



- 5 électrodes cupules pour EEG avec pâte conductrice et adhésive Ten20 (figure 37)

Figure 37

Électrodes cupules pour PEVC et pâte conductrice Ten20



6.4 Protocole des mesures électrophysiologiques

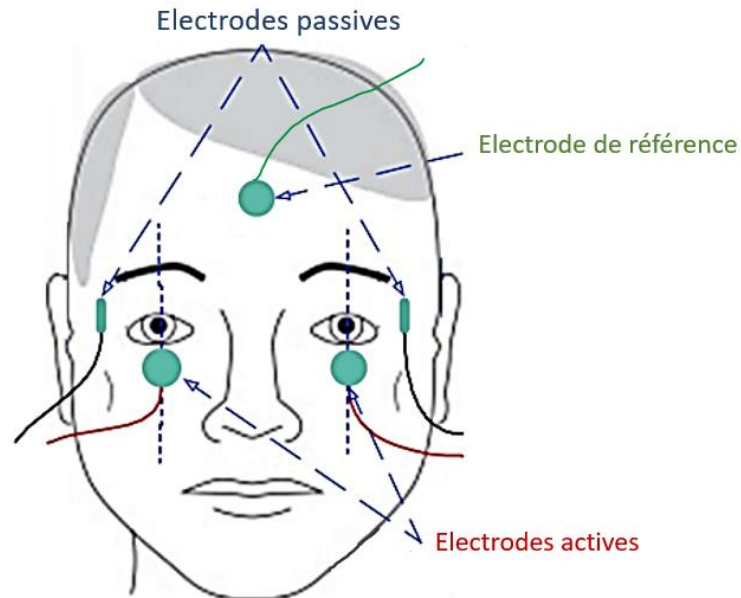
6.4.1 Pose des électrodes

La pose des électrodes ERG nécessite un nettoyage des zones de peau du visage qui vont accueillir les électrodes cutanées, soit la zone sous les paupières inférieures, les tempes et la zone centrale du front (figure 38). Celui-ci se fait en trois étapes :

- (1) Nettoyage de la peau à l'aide d'une lingette humide
- (2) Gommage à l'aide d'un patin abrasif à raison (3 mouvements horizontaux)
- (3) Nettoyer la peau une seconde fois avec la lingette

Figure 38

Schéma de pose des électrodes ERG

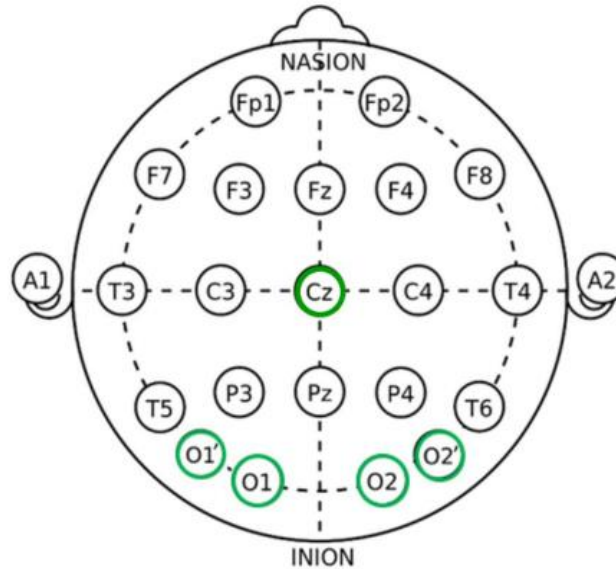


La pose des électrodes pour les PEVC nécessite un nettoyage des zones du cuir chevelu qui vont accueillir les électrodes cutanées. Celui-ci se fait par un gommage de ces parties du scalp à l'aide d'un gel prévu à cet effet avec un long coton-tige.

Les électrodes cupules doivent être placées selon le système international 10-20, une méthode utilisée pour placer de manière reproductible les électrodes au même endroit du scalp selon les différentes tailles de boîte crânienne des participants. Deux électrodes cupules seront placées sur O1 et O2, et deux autres électrodes (nommées dans cette étude O1' et O2') sont placées à 2cm de O1 et O2 vers l'extérieur du crâne. L'électrode de référence pour l'EEG est placée sur Cz, au milieu de la scissure longitudinale entre nasion et inion.

Figure 39

Schéma de pose des électrodes pour les PEVC



6.4.2 Paramètres de stimulations visuelles

Initialement, le dispositif devait respecter les critères de l'ISCEV. Cependant, une anomalie de calibration (luminance plus faible) a été découverte lors d'une révision du dispositif après un an d'utilisation. Ce décalage avec les standards internationaux était inattendu et par conséquent, des mesures ont été effectuées afin de connaître les valeurs réelles de luminance du casque Retinaute®. Ces tests ont été effectués par un photomètre et colorimètre d'imagerie haute résolution (Westboro Photonics P501F) par le laboratoire Piséo, spécialisé dans l'innovation optique et photonique à Lyon. Cet appareil permet la mesure de la lumière selon la sensibilité de l'œil et de son absorption. Les valeurs de luminance du Retinaute® se situent donc en deçà des critères de l'ISCEV pour toutes les stimulations sauf pour les stimulations pattern. La séquence pattern du Retinaute® compte 1000 inversions du damier à une fréquence de 4 hz (4 inversions/seconde), pour une durée de 4 minutes environ. La luminance associée à la stimulation est de 83.1cd/m² pour le Retinaute® (avec un intervalle de confiance de 16% pour cette mesure) contre un minimum de luminance de 80 cd/m² selon les critères ISCEV (Bach et al., 2013). Le

tableau 10 résume les valeurs de luminance du casque Retinaute® et celles attendues d'après les critères de l'ISCEV, selon les séquences de stimulations flash.

Tableau 10

Paramètres de luminance pour les stimulations flash DA 0.01, DA 3.0, LA 3.0 et l'adaptation photopique du Retinaute® et des normes de l'ISCEV

Stimulation	Luminance du Retinaute®	Normes critères ISCEV
DA 0.01	0.01cd/m ² en condition scotopique IC [0.0084 ; 0.012] cd/m ²	0.025cd/m ² en condition scotopique IC [0.0063 ; 0.016] cd/m ²
DA 3.0	3.12cd/m ² en condition scotopique IC [2.6 ; 3.6] cd/m ²	7.5cd/m ² en condition scotopique IC [6.7; 8.4] cd/m ²
LA 3.0	1.25cd/m ² en condition photopique IC [1.05 ; 1.45] cd/m ²	3cd/m ² en condition photopique IC [2.7; 3.4] cd/m ²
Adaptation photopique	14.4cd/m ²	30cd/m ²

Note. L'intervalle de confiance est de 16%.

ISCEV : International Society for Clinical Electrophysiology of Vision ; IC: intervalle de confiance ; DA: Dark-Adapted ; LA: Light-Adapted ; cd/m²: candela par mètre carré.

6.4.3 Protocole de stimulations visuelles

Les stimulations visuelles du Retinaute® sont composées de damiers noirs et blancs dynamiques, puis de séquences de flashes à des intensités et fréquences différentes, délivrées dans des ambiances lumineuses scotopiques et photopiques.

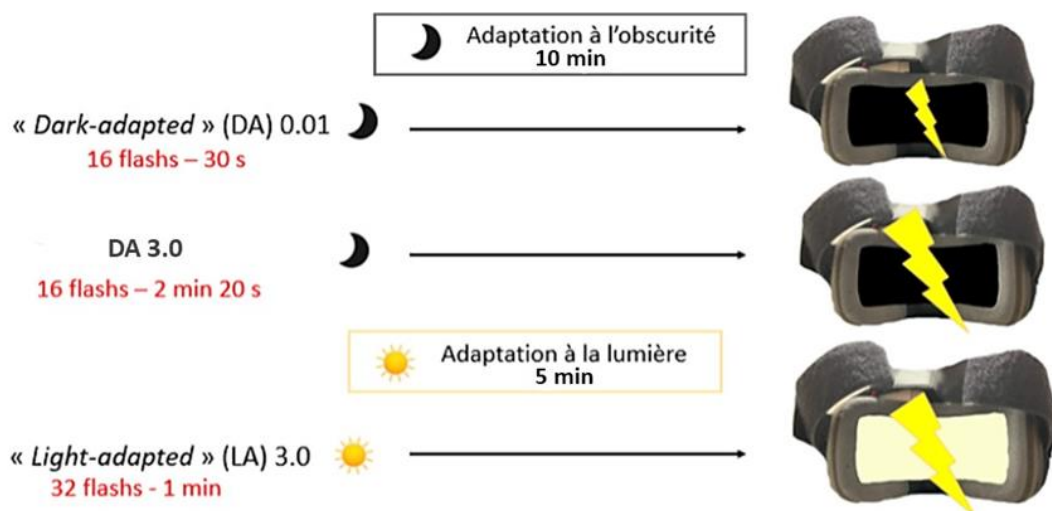
Les stimulations visuelles pattern sont projetées à l'aide d'un smartphone glissé dans le casque. La stimulation par damiers est alternante, c'est-à-dire que la couleur des cases s'inverse du blanc au noir. Un point de fixation est situé en son centre pour que la stimulation soit projetée de manière reproductible sur la région cible, la zone maculaire (se référer à la partie « 7.2.1 PERG » de la troisième partie). Lors de cet examen, le sujet conserve sa correction oculaire s'il

en dispose, afin de pouvoir accommoder de manière adéquate sur la stimulation visuelle. Il est demandé au sujet de maintenir son regard au niveau du point de fixation central du damier durant toute la durée de l'examen, de limiter au maximum les mouvements et contractions musculaires, saccades oculaires et clignements d'yeux. A la fin de l'examen, le manipulateur retire la correction oculaire du participant et enlève le smartphone du casque.

Le protocole de stimulations par flashes peut ensuite avoir lieu. Celles-ci se divisent en deux parties, la première étant réservée à une investigation en condition scotopique et la seconde en condition photopique. En condition scotopique, les flashes seront délivrés dans une ambiance sombre pour mimer les conditions nocturnes, alors qu'en condition photopique les flashes sont délivrés dans une ambiance lumineuse pour « reproduire » les conditions diurnes. Une adaptation à l'obscurité et à la lumière sont réalisées avant les stimulations en ambiance scotopique et photopique, respectivement. Les flashes et l'ambiance lumineuse d'adaptation photopique sont délivrés par des diodes intégrées directement dans le casque Retinaute®.

Figure 40

Schématisation du protocole de stimulations visuelles par flashes pour les examens DA 0.01, DA 3.0, LA 3.0 et les adaptations du protocole BIMAR



7. Traitement des données

7.1 Extraction de données

L'activité électrique enregistrée par les électrodes cutanées et les électrodes cupules sur le scalp est produite par des potentiels post-synaptiques de milliers de cellules. La différence de potentiel électrique entre une électrode active et une électrode passive est mesurée. Lorsque des stimulations visuelles sont émises, des potentiels électriques sont générés, et la modification de l'activité rétinienne et corticale se manifeste par des changements d'amplitude au cours du temps. L'extraction de l'amplitude des ondes en microvolts et du temps de culmination en millisecondes repose sur un moyennage de l'activité électrique. Les ondes cibles, de faible intensité, allant de quelques microvolts à quelques dizaines de microvolts, se retrouvent noyées parmi un bruit de fond. D'autres sources peuvent perturber le signal, comme l'activité des muscles, les mouvements, les clignement d'yeux et les saccades oculaires, le lieu d'expérimentation, le type d'électrodes utilisé, une mauvaise préparation de la peau... Cette activité électrique indésirable interfère avec la mesure des signaux électriques produits par les cellules et impacte négativement la qualité des enregistrements électrophysiologiques.

Le traitement du signal par sommation-moyennage de l'activité électrique permet de « nettoyer » les mesures de ce bruit indésirable. Il consiste à moyenner de manière synchrone un certain nombre de séquences à des fenêtres temporelles spécifiques, lors de l'apparition du stimulus visuel. Cela permet de renforcer la composante évoquée par rapport au bruit aléatoire, qui n'est pas liée à la perception du stimulus. On parle de rapport signal sur bruit pour évaluer la qualité du signal cible parmi les composantes indésirables. Ainsi, un faible rapport signal sur bruit signifie que le signal est noyé dans le bruit et qu'il est difficile à extraire ou à analyser. A l'inverse, un rapport signal sur bruit élevé signifie que la puissance du signal est plus importante que la puissance du bruit (Jeantet, 2016). Suite au moyennage, les composantes résultantes des stimulations sont de plus en plus visibles, sous forme de pics, que sont nos ondes étudiées. Les

paramètres ayant permis l'extraction des composantes dans le cadre de cette étude sont explicités dans la partie suivante.

7.2 Filtrage

Pour analyser les signaux, un filtrage de base a été spécifiquement appliqué sur les données de chaque examen. Les intervalles de filtrage ont été déterminés sur la base de la littérature concernant les examens électrophysiologiques. Le filtrage est nécessaire car les bandes de fréquences contiennent des composantes indésirables. L'amplitude et le temps de culmination des ondes ont été extraits grâce à un code importé dans le logiciel MATLAB. Les caractéristiques de filtrage sont récapitulées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 11

Synthèse des filtres appliqués aux données PEVC pattern et PEVC flash

Filtre appliqué	Paramètres de filtrage des PEVC
Fréquence d'échantillonnage	1000 hz
Filtre Notch	[50Hz] + [57 Hz]
Filtre passe-bande	[4Hz-63Hz]
Extraction des epochs	Au moment du flash dans le signal de la photodiode [-50ms; 400 ms]
Extraction des epochs	[-50ms ; +300ms]
Correction de la baseline (CB)	[-50ms ; 0] Diverses sources internes et externes peuvent provoquer des dérives temporelles
Rejet automatique des artefacts (RAA)	Méthode par analyse de composantes principales (PCA). Les mauvais composants sont définis comme ceux qui se trouvent à plus de trois fois l'écart médian absolu par rapport à la médiane.
Moyennage des epochs	[O1 + O1' + O2 + O2']
Détection des pics	[50-200ms]

Tableau 12

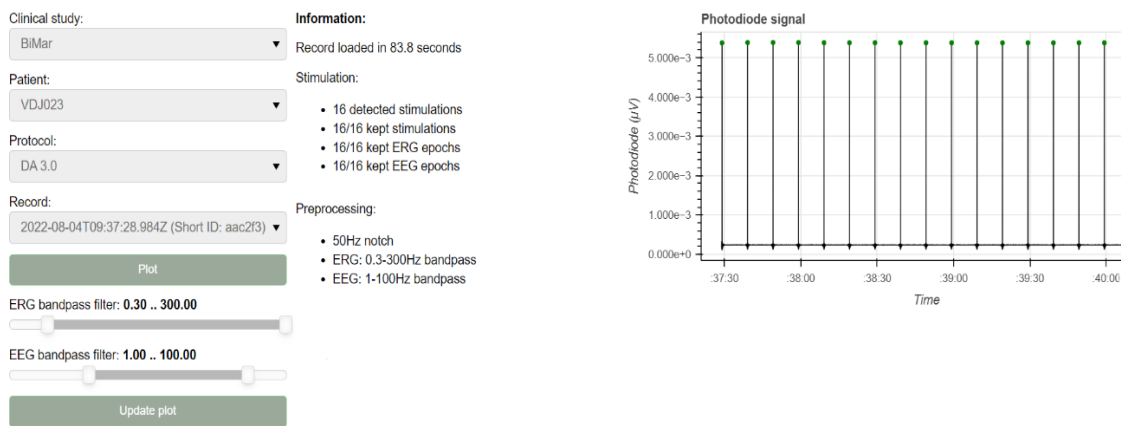
Synthèse des filtres appliqués aux données ERG et PEVC pattern et ondes étudiées selon les examens électrophysiologiques visuels

Examen ERG/PEVC	Filtrage	Ondes étudiées
ERG pattern	[0.1 Hz – 100 Hz] + CB + RAA	P50 / N95
PEVC pattern	[1 Hz – 100 Hz] + CB + RAA	N75 / P100 / N135
DA 0.01 (fERG)	[0.3Hz - 300Hz] + CB + RAA	Onde-b
DA 3.0 (fERG)	[0.3Hz - 300Hz] + CB + RAA	Onde-a / Onde-b
LA 3.0 (fERG)	[0.3Hz - 300Hz] + CB + RAA	Onde-a / Onde-b

Note. ERG : électrorétinogramme ; PEVC : potentiel évoqué visuel cortical ; CB : correction de la baseline ; RAA : rejet automatique des artefacts ; fERG : flash électrorétinogramme.

Figure 41

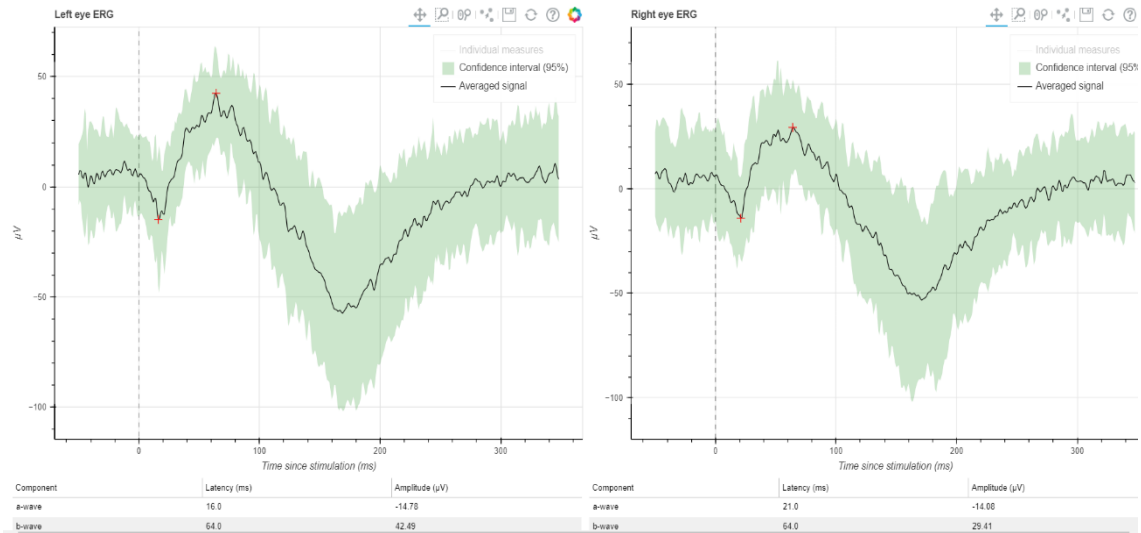
Capture d'écran de l'application de visualisation des tracés ERG/PEVC Retinaute® Dashboard



Note. Sélection du code patient, du type de séquence de stimulation et d'enregistrement et sélection des filtres de traitement du signal ERG et PEVC. Le volet « information » affiche le temps de chargement des tracés, des filtres appliqués ainsi que le nombre d'epochs conservés par l'algorithme de traitement du signal. La photodiode est comprise dans le casque et détecte l'intensité lumineuse lors de chaque flash.

Figure 42

Capture d'écran de l'application de visualisation des tracés Retinaute[®] Dashboard issu d'une stimulation fERG DA 3.0



Note. Le tracé noir représente le signal moyenné, l'aire en vert correspond à un intervalle de confiance de 95%. L'amplitude et le temps de culmination des ondes sont affichés en dessous de ces fenêtres. Les deux croix rouges sur les tracés identifient l'amplitude maximale de l'onde-a et de l'onde-b. Le tracé de gauche représente la réponse électrophysiologique de l'œil gauche, et le tracé de droite celui de l'œil droit.

8. Analyse des données

L'analyse des données ERG a été effectuée par l'application Dashboard de Bioserenity, par l'extraction automatique des ondes aux examens fERG (DA 0.01, 3.0 et LA 3.0). Les paramètres non-identifiés par l'algorithme sont définis en tant que données manquantes. Les examens Light-Adapted Flicker et les PO, qui font partie de l'investigation fERG, ont un mode d'analyse différent des autres stimulations. Aucun algorithme de détection automatique n'a permis l'extraction de ces données sur le Dashboard et n'ont alors pas pu être exploités dans ce travail de thèse. Les données issues des examens PERG ont été exclues des analyses en raison

d'une faible amplitude du signal électrophysiologique et un bruit important, entraînant un trop faible rapport signal-sur-bruit et les rendant inexploitable. Les valeurs associées à l'amplitude et au temps de culmination des composantes d'intérêt aux examens ERG ont été automatiquement extraites pour l'œil gauche et pour l'œil droit. Puis, les amplitudes des deux yeux et le temps de culmination des deux yeux est ensuite moyenné.

L'analyse des données PEVC a été effectuée par un programme développé par une ingénieure d'étude affiliée à l'Université de Lorraine ayant travaillé en collaboration avec Bioserenity (plan France Relance) sur plusieurs projets dont l'étude BIMAR. Pour cette raison, les données PEVC présentées ici sont extraites d'une détection automatique des ondes issues de cet algorithme, implémenté dans le logiciel MATLAB. Cet algorithme a été utilisé car l'application Dashboard de Bioserenity ne permet pas une détection automatique des ondes pour les PEVC. Comme pour l'ERG, les données manquantes correspondent aux paramètres non-identifiés par l'algorithme. Les données électrophysiologiques de 4 sujets témoins et de 1 sujet avec un TB ont été exclues des analyses en raison de dysfonctionnements techniques liés au casque Retinaute® qui ont impacté les enregistrements électrophysiologiques. Les données neuropsychologiques sont un ensemble de scores bruts aux épreuves dispensées et ont été recueillies par une seule personne pour toutes les inclusions. Les données issues des épreuves informatiques sont directement calculées par le logiciel TAP.

9. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statistica (7^e version - StatSoft Incorporation). La normalité de l'ensemble des données issues de l'étude a été évaluée par le test de Shapiro-Wilk. Compte tenu de la distribution non-normale de la plupart des variables incluses dans les analyses, le test U de Mann-Whitney et le test de distribution Khi-deux (χ^2) ont été employés. Ainsi, les données socio-démographiques, les amplitudes et temps de culminations des mesures ERG et PEVC et les résultats issus des épreuves neuropsychologiques ont été

comparés entre les patients et les sujets témoins. Pour tous les tests, le niveau de significativité a été fixé au seuil de $\alpha= 5\%$. Les associations entre les variables ont été testées selon le test rho de Spearman afin d'en estimer le coefficient de corrélation. Des tests de Kruskal-Wallis et de Steel-Dwass ont été effectués sur les deux sous-groupes cliniques de l'étude (TB1 et TB2) et les sujets témoins afin d'appréhender des différences significatives entre ces trois groupes.

CINQUIEME PARTIE :

RESULTATS

1. Comparaisons entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins

1.1 Caractéristiques cliniques et démographiques

Les caractéristiques cliniques et démographiques des participants sont présentées dans le tableau 13. Le test du Khi-deux et le test U de Mann-Whitney ont été appliqués aux données afin de comparer les différences de sexe, d'âge, de niveau d'années d'études, de consommation d'alcool et de tabac, et les scores à la MADRS et à la YMRS entre les deux groupes de l'étude. Aucune différence significative pour le sexe ($p = .783$; test du Khi-deux), l'âge ($p = .281$; Test U de Mann-Whitney), le niveau d'années d'études ($p = 0,202$; Test U de Mann-Whitney) et pour la consommation d'alcool par semaine ($p = .334$; Test U de Mann-Whitney) n'a été retrouvée. La consommation de cigarettes par jour est significativement supérieure pour le groupe de sujets ayant un TB ($p = .022$; Test U de Mann-Whitney) avec une médiane et un écart interquartile (premier quartile ; troisième quartile) de 0 (0 ; 10) en comparaison avec une médiane de 0 (0 ; 0) pour le groupe témoin. Enfin, le score à l'échelle clinique de dépression MADRS ($p < .010$; Test U de Mann-Whitney) était significativement supérieur pour le groupe de sujet ayant un TB, avec une médiane de 2 (1 ; 9), contre une médiane de 0 (0 ; 0,5) pour le groupe de sujets témoins.

Tableau 13

Caractéristiques socio-démographiques, cliniques et consommations des participants

	Groupe TB	Groupe témoin	p
Sexe (n femmes/n hommes)	22/9	21/10	$p = .783$
Age	49 (42,5 ; 58)	38 (30 ; 58)	$p = .281$
Nombre d'années d'études (depuis le CP)	14 (11 ; 15)	14 (12,5 ; 16)	$p = .202$
Consommation d'alcool (US/semaine)	1 (0 ; 3,5)	2 (0,5 ; 3)	$p = .334$
Consommation de tabac (cigarettes/jour)	0 (0 ; 10)	0 (0 ; 0)	$p = .022^*$
Score MADRS	2 (1 ; 9)	0 (0 ; 0,5)	$p < .010^{**}$
Score YMRS	0 (0 ; 0,5)	0 (0 ; 0)	$p = .074$

Note. N groupe TB : 31 et N groupe témoin : 31.

Les données sur le sexe sont présentées en termes d'effectif pour chaque genre dans chaque groupe selon le test du khi-deux ($\chi^2 = .076$; $df=1$). Les autres données sont présentées en terme de médiane et écarts interquartiles selon le modèle suivant : médiane (1^e quartile – 3^e quartile) en utilisant le test U de Mann-Whitney entre les groupes.

* $p < .05$. ** $p \leq .01$.

TB : troubles bipolaires ; CP : cours préparatoire ; US : unité standard ; MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ; YMRS : Young Mania Rating Scale.

1.2 Résultats électrophysiologiques

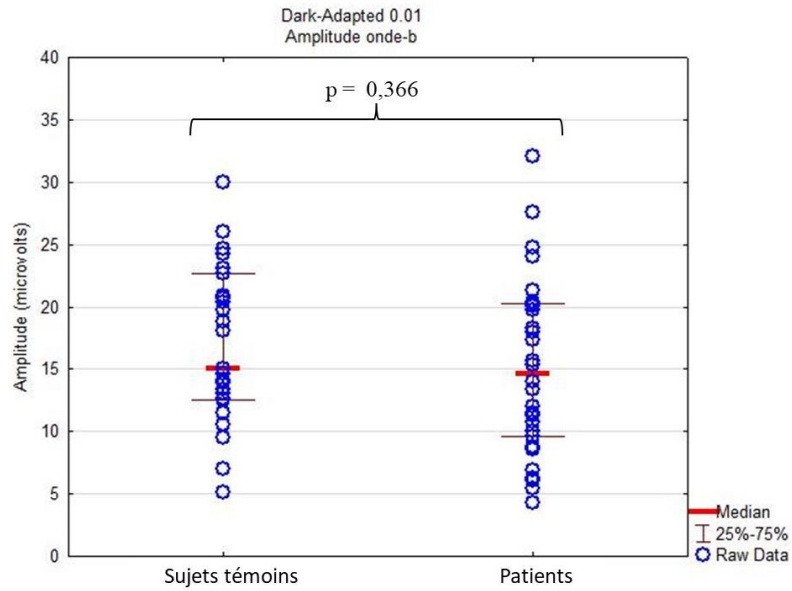
1.2.1 fERG

Toutes les données issues des mesures fERG ont été analysées par le test U de Mann-Whitney et sont disponibles dans le tableau 14. Les différences significatives aux examens fERG entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins sont explicitées ci-après.

Plus précisément, la médiane et l'écart interquartile pour le temps de culmination de l'onde-b de l'examen DA 0.01 est de 102 ms (96,1 ; 108) pour le groupe de sujets ayant un TB contre 94,3 ms (87,3 ; 103) pour le groupe de sujets témoins (figure 44). Cette différence est statistiquement significative entre les groupes ($p=.014$; test U de Mann-Whitney).

Figure 43

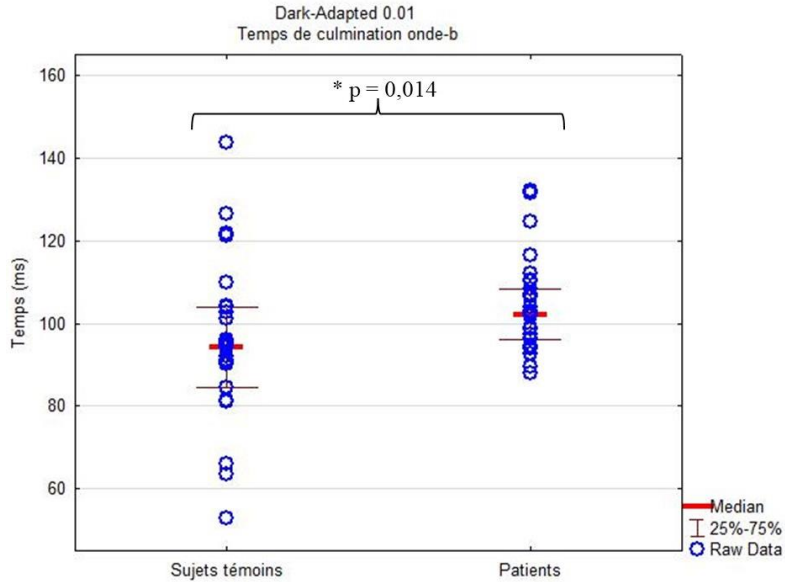
Représentation graphique de l'amplitude de l'onde-b à l'examen fERG DA 0.01



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 44

Représentation graphique du temps de culmination de l'onde-b à l'examen fERG DA 0.01

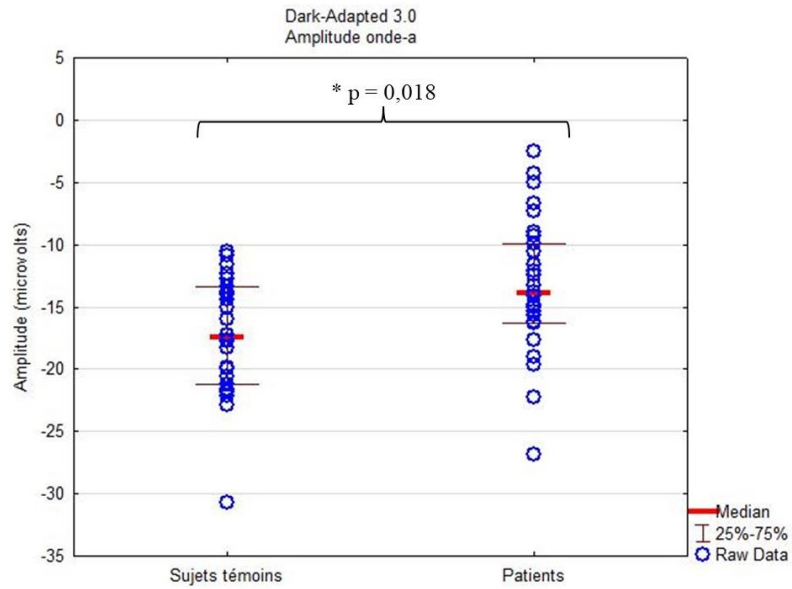


Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

La médiane et l'écart interquartile pour l'amplitude de l'onde-a de l'examen DA 3.0 est de $-13,9 \mu\text{V}$ ($-16,2$; $-10,1$) pour le groupe de sujets ayant TB en comparaison à $-17,4 \mu\text{V}$ ($-21,1$; $-13,5$) pour le groupe de sujets témoins (figure 45). Cette différence est significative entre les groupes ($p=.018$; test U de Mann-Whitney).

Figure 45

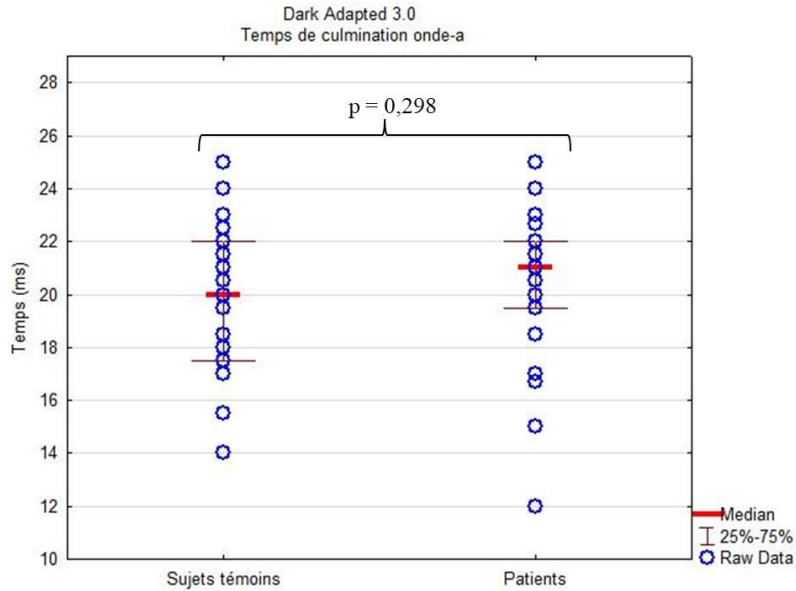
Représentation graphique de l'amplitude de l'onde-a à l'examen fERG DA 3.0



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 46

Représentation graphique du temps de culmination de l'onde-a à l'examen fERG DA 3.0



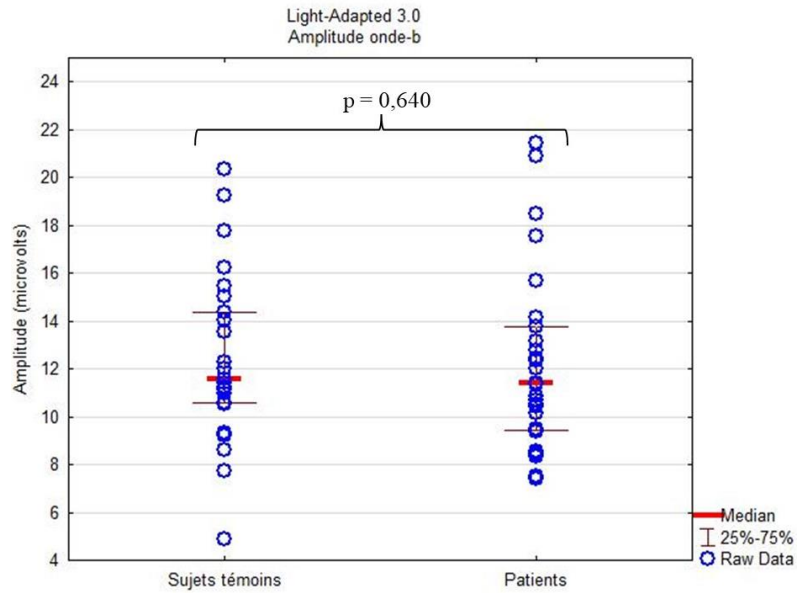
Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Enfin, la médiane et l'écart interquartile pour le temps de culmination de l'onde-b de l'examen LA 3.0 est de 31 ms (29,5 ; 32,5) pour le groupe de sujets ayant un TB contre 29,5 ms (28,3 ; 30,5) pour le groupe de sujets témoins (figure 48). Cette différence est statistiquement significative entre les groupes ($p=.033$; test U de Mann-Whitney).

Les tests statistiques n'ont pas montré de différences significatives entre les groupes pour les autres variables fERG (se référer au tableau 14).

Figure 47

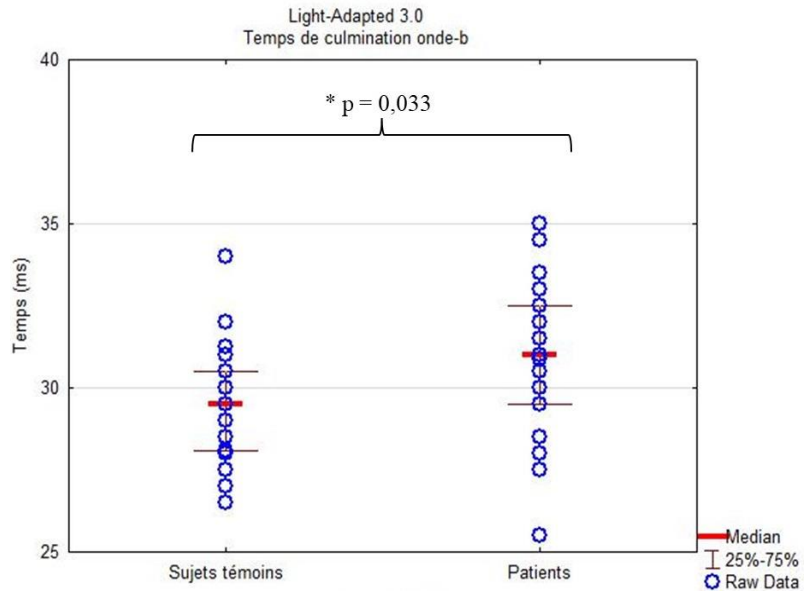
Représentation graphique de l'amplitude de l'onde-b à l'examen fERG LA 3.0



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 48

Représentation graphique du temps de culmination de l'onde-b à l'examen fERG LA 3.0



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Tableau 14

Résumé des résultats pour les examens fERG entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins

	Groupe TB	Groupe témoin	p
DA 0.01			
Amplitude onde-b (µV)	14,7 (9,7 ; 20,2)	15 (12,6 ; 21,8)	<i>p</i> =.336
TDC onde-b (ms)	102 (96,1 ; 108)	94,3 (87,3 ; 103)	<i>p</i> =.014*
DA 3.0			
Amplitude onde-a (µV)	-13,9 (-16,2 ; -10,1)	-17,4 (-21,1 ; -13,5)	<i>p</i> =.018*
TDC onde-a (ms)	21 (19,6 ; 21,9)	20 (17,8 ; 21,8)	<i>p</i> =.298
Amplitude onde-b (µV)	40 (32,3 ; 47,6)	44,9 (37,3 ; 51,6)	<i>p</i> =.178
TDC onde-b (ms)	62,5 (53,6 ; 84,9)	62,5 (50,5 ; 68,8)	<i>p</i> =.306
LA 3.0			
Amplitude onde-a (µV)	-3,3 (-4,6 ; -2,6)	-3,5 (-4,6 ; -2,5)	<i>p</i> =.898
TDC onde-a (ms)	15,1 (13,6 ; 16,9)	15 (13,8 ; 16)	<i>p</i> =.452
Amplitude onde-b (µV)	11,4 (9,5 ; 13,6)	11,6 (10,8 ; 14,2)	<i>p</i> =.640
TDC onde-b (ms)	31 (29,5 ; 32,5)	29,5 (28,3 ; 30,5)	<i>p</i> =.033*

Note. Note. N groupe TB : 30 et N groupe témoin : 27.

Les données sont présentées en terme de médiane et écarts interquartiles selon le modèle suivant : médiane (1e quartile – 3e quartile) en utilisant le test U de Mann-Whitney entre les groupes.

**p* < .05.

TB : trouble bipolaire ; DA : Dark Adapted ; LA : Light Adapted ; TDC : temps de culmination.

1.2.2 PEVC flash

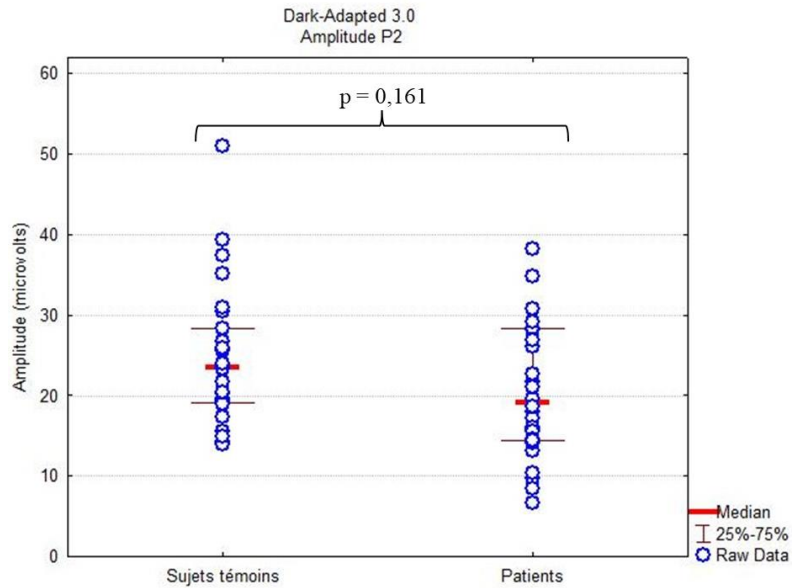
Toutes les données issues des mesures PEVC flash ont été analysées par le test U de Mann-Whitney et sont disponibles dans le tableau 15. Les différences significatives issues des examens PEVC flash entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins sont explicitées ci-après.

Plus précisément, la médiane et l'écart interquartile pour le temps de culmination de l'onde P2 de l'examen PEVC flash DA 3.0 est de 123 ms (110 ; 139) pour le groupe de sujets ayant un TB contre 98 ms (83 ; 124) pour le groupe de sujets témoins (figure 50). Cette différence

est statistiquement significative entre les groupes ($p=0,029$; test U de Mann-Whitney) (tableau 15).

Figure 49

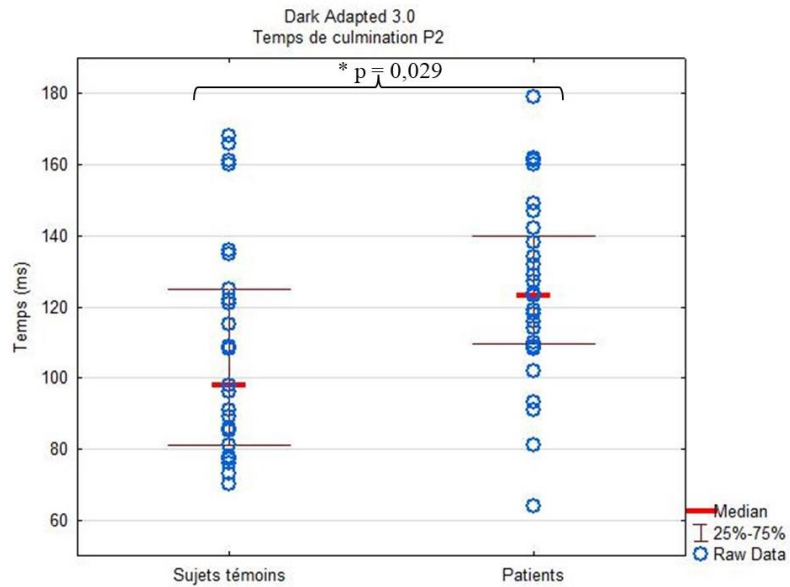
Représentation graphique de l'amplitude de l'onde P2 à l'examen PEVC flash DA 3.0



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 50

Représentation graphique du temps de culmination de l'onde P2 à l'examen PEVC flash DA 3.0



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Tableau 15

Résumé des résultats pour les examens PEVC flash entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins

	Groupe TB	n	Groupe témoin	n	p
DA 0.01					
Amplitude N2	-3,8 (-5,4 ; -2,7)	n=23	-3,4 (-6,2 ; -2,1)	n=20	$p=.951$
TDC N2	73 (53 ; 89,5)		77,5 (60,5 ; 90,5)		$p=.779$
Amplitude P2	13,4 (11,4 ; 16,4)	29	16,9 (12,4 ; 20,9)	n=25	$p=.071$
TDC P2	119 (105 ; 125)		115 (105 ; 128)		$p=.924$
DA 3.0					
Amplitude N2	-5,5 (-9,2 ; -2,9)	n=22	-6,3 (-10,8 ; -3,2)	n=23	$p=.777$
TDC N2	70 (61,3 ; 78)		66 (54,5 ; 78)		$p=.291$
Amplitude P2	19,1 (14,5 ; 28,2)	n=28	23,5 (19,3 ; 27,6)	n=27	$p=.161$
TDC P2	123 (110 ; 139)		98 (83 ; 124)		$p=.029^*$
LA 3.0					
Amplitude N2	-3,9 (-6,6 ; -2,3)	n=23	-5,7 (-7,2 ; -3,1)	n=21	$p=.481$
TDC N2	74 (68,5 ; 78,5)		71 (61 ; 80)		$p=.510$
Amplitude P2	15,8 (10,8 ; 21,6)	n=29	20,3 (16,2 ; 24,8)	n=26	$p=.078$
TDC P2	113 (104 ; 116)		110 (99 ; 137)		$p=.584$

Note. Les données sont présentées en terme de médiane et écarts interquartiles selon le modèle suivant : médiane (1^e quartile – 3^e quartile) en utilisant le test U de Mann-Whitney entre les groupes.

* $p < .05$.

TB : trouble bipolaire ; n : nombre de sujets ; TDC : temps de culmination.

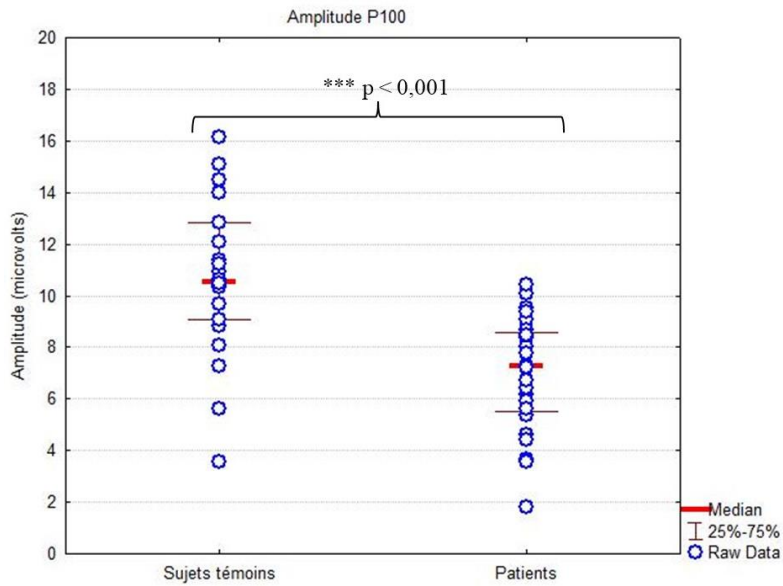
1.2.3 PEVC pattern

Toutes les données issues des mesures PEVC pattern ont été analysées par le test U de Mann-Whitney et sont disponibles dans le tableau 16. Les différences significatives issues des examens PEVC pattern entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins sont explicitées ci-après.

La médiane et l'écart interquartile pour l'amplitude de l'onde N75 de l'examen PEVC pattern est de $-1,4 \mu\text{V}$ ($-1,9$; $-0,6$) pour le groupe de sujets ayant un TB en comparaison à $-2,6 \mu\text{V}$ ($-3,8$; $-1,3$) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($p=.010$; test U de Mann-Whitney). Aussi, la médiane et l'écart interquartile pour l'amplitude de l'onde P100 de l'examen PEVC pattern est de $5,6 \mu\text{V}$ ($3,6$; $6,5$) pour le groupe de sujets ayant un TB en comparaison à $8,1 \mu\text{V}$ ($6,6$; $9,6$) pour le groupe de sujets témoins (figure 51). Cette différence est significative entre les groupes ($p < .001$; test U de Mann-Whitney). Enfin, la médiane et l'écart interquartile pour l'amplitude de l'onde N135 de l'examen PEVC pattern est de $-1,6 \mu\text{V}$ ($-2,5$; $-0,7$) pour le groupe de sujets ayant un TB en comparaison à $-2,5 \mu\text{V}$ ($-4,2$; $-1,7$) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($p=.019$; test U de Mann-Whitney). Les temps de culminations à ces trois ondes n'ont pas présenté de différences statistiquement significatives (tableau 16).

Figure 51

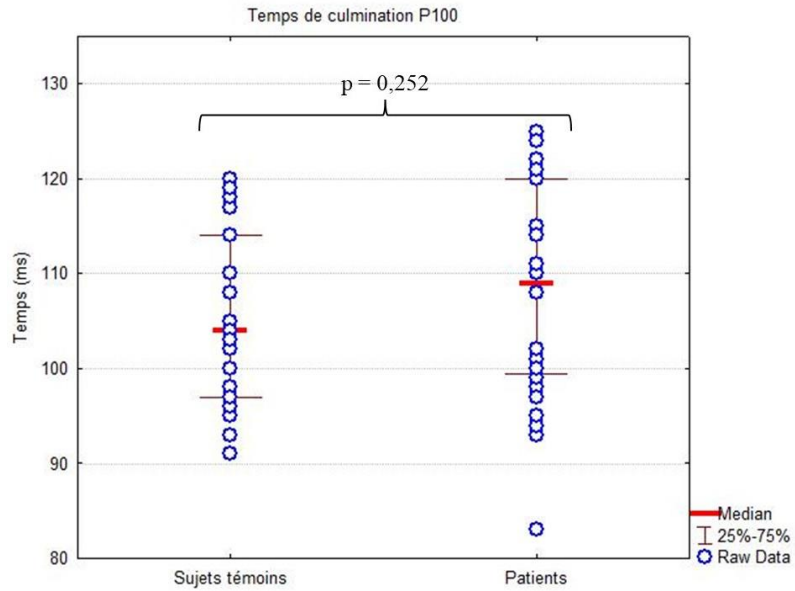
Représentation graphique de l'amplitude de l'onde P100 à l'examen PEVC pattern



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 52

Représentation graphique du temps de culmination de l'onde P100 à l'examen PEVC pattern



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Tableau 16

Résumé des résultats pour les examens PEVC pattern entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins

	Groupe TB	n	Groupe témoin	n	p
N75					
Amplitude	-1,4 (-1,9 ; -0,6)	n=24	-2,6 (-3,8 ; -1,3)	n=23	$p=.010^{**}$
TDC	57,5 (48,3 ; 75,8)		58 (49,5 ; 69)		$p=.815$
P100					
Amplitude	7,3 (5,6 ; 8,5)	n=28	10,5 (9,4 ; 12,4)	n=27	$p < .001^{***}$
TDC	109 (99,8 ; 120)		104 (97,5 ; 112)		$p=.252$
N135					
Amplitude	-1,6 (-2,5 ; -0,7)	n=24	-2,5 (-4,2 ; -1,7)	n=24	$p=.019^*$
TDC	156 (142 ; 173)		145 (142 ; 159)		$p=.194$

Note. Les données sont présentées en terme de médiane et écarts interquartiles selon le modèle suivant : médiane (1e quartile – 3e quartile) en utilisant le test U de Mann-Whitney entre les groupes.

* $p < .05$. ** $p \leq .01$.

* $p < .05$. ** $p \leq .01$. *** $p \leq .001$.

TB : trouble bipolaire ; n : nombre de sujets ; TDC : temps de culmination.

1.3 Résultats neuropsychologiques

Toutes les données issues des épreuves neuropsychologiques ont été analysées par le test U de Mann-Whitney et sont disponibles dans le tableau 17. Les différences significatives aux examens entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins sont explicitées ci-après.

Pour les épreuves papier-crayon, le score du rappel mardi (rappel interférant) du CVLT a une médiane et un écart interquartile de 9 (7,5 ; 10) pour le groupe de sujets ayant un TB en

comparaison à 10 (8,5 ; 11,5) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($p=.026$; test U de Mann-Whitney). Également, le score au subtest « discrimination de silhouettes » de la VOSP a une médiane et un écart interquartile de 17 (17 ; 18,5) pour le groupe de sujets ayant un TB en comparaison à 18 (18 ; 19) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($p=.042$; test U de Mann-Whitney). Enfin, le score aux fluences catégorielles (animaux) du test des fluences verbales a une médiane et un écart interquartile de 31 (27 ; 34) pour le groupe de sujets ayant un TB en comparaison à 35 (31 ; 41) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($p=.004$; test U de Mann-Whitney).

Pour les épreuves informatisées de la batterie TAP, le nombre d'erreurs au test d'attention soutenue a une médiane et un écart interquartile de 5 (2,5 ; 9) pour le groupe de sujets ayant un TB en comparaison à 2 (0 ; 4) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($p < .001$; test U de Mann-Whitney). A ce même test, le nombre d'omissions a une médiane et un écart interquartile de 14 (9 ; 19,5) pour le groupe de sujets ayant un TB en comparaison à 4 (2 ; 7) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($p < .001$; test U de Mann-Whitney). De plus, le temps de réaction à ce test a une médiane et un écart interquartile de 632 ms (569 ; 803) pour le groupe de sujets ayant un TB en comparaison à 570 ms (518 ; 662) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($p=.001$; test U de Mann-Whitney).

Le temps de réaction au test de mémoire de travail a une médiane et un écart interquartile de 770 (613 ; 963) pour le groupe de sujets ayant un TB en comparaison à 562 (438 ; 688) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($p=.001$; test U de Mann-Whitney).

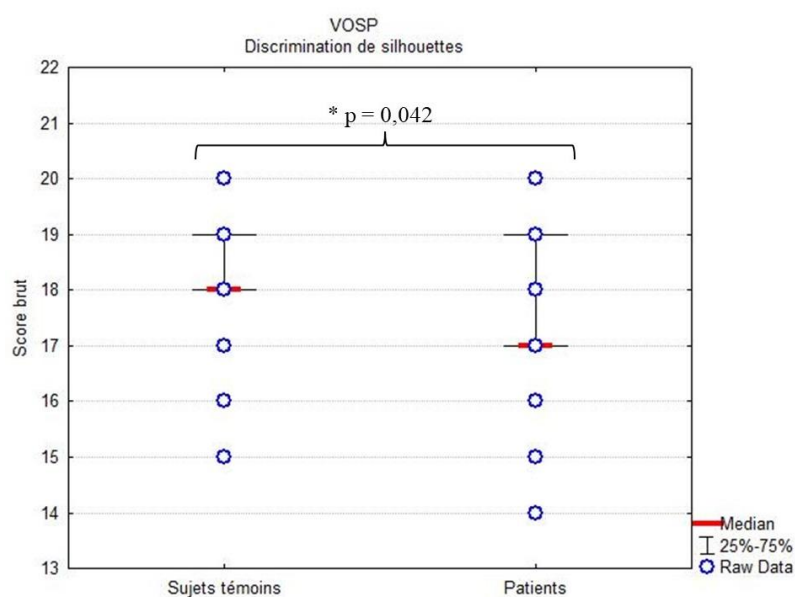
Aussi, le temps de réaction au test de flexibilité a une médiane et un écart interquartile de 935 (736 ; 1100) pour le groupe de sujets ayant un TB en comparaison à 639 (552 ; 740) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($p < .001$; test U de Mann-Whitney).

Enfin les temps de réactions pour le test d'incompatibilité ont une médiane et des écarts interquartiles de 476 (434 ; 549) en condition « compatible » et de 539 (491 ; 631) en condition « incompatible » pour le groupe de sujets ayant un TB, contre 421 (382 ; 473) et 487 (428 ; 536) pour le groupe de sujets témoins. Ces différences sont significatives entre les groupes ($p=.005$ et $p=.013$, respectivement ; test U de Mann-Whitney).

La synthèse des résultats aux épreuves neuropsychologiques est disponible dans les tableaux 17 et 18 ci-dessous.

Figure 53

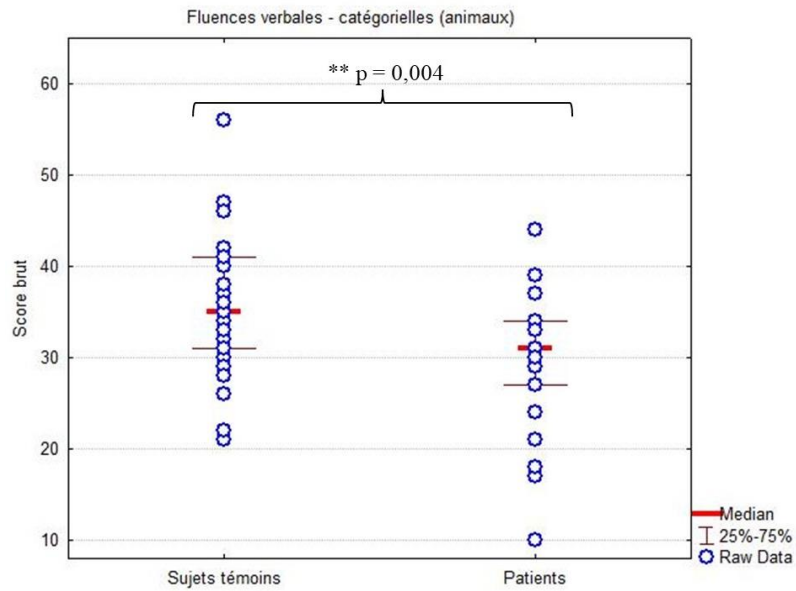
Représentation graphique des scores au subtest « discrimination de silhouette » du test VOSP



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 54

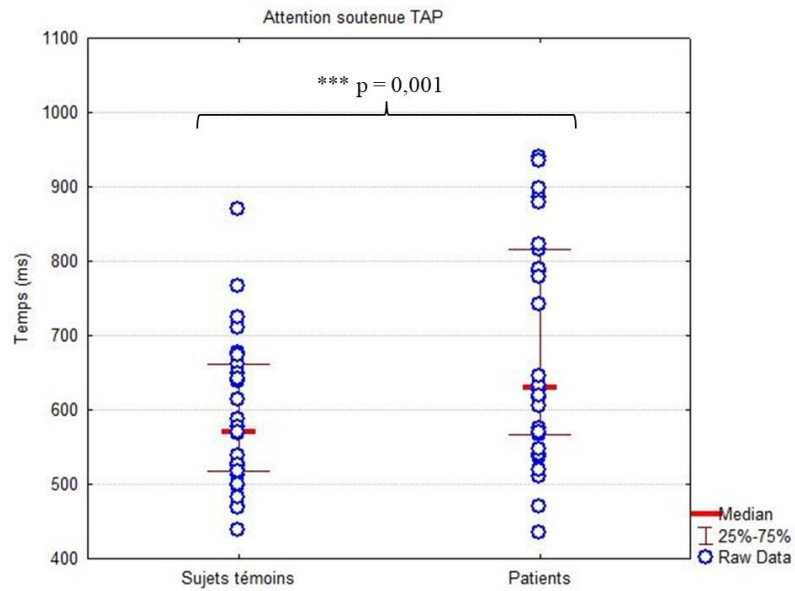
Représentation graphique des scores des fluences catégorielles « animaux » au test des fluences verbales



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 55

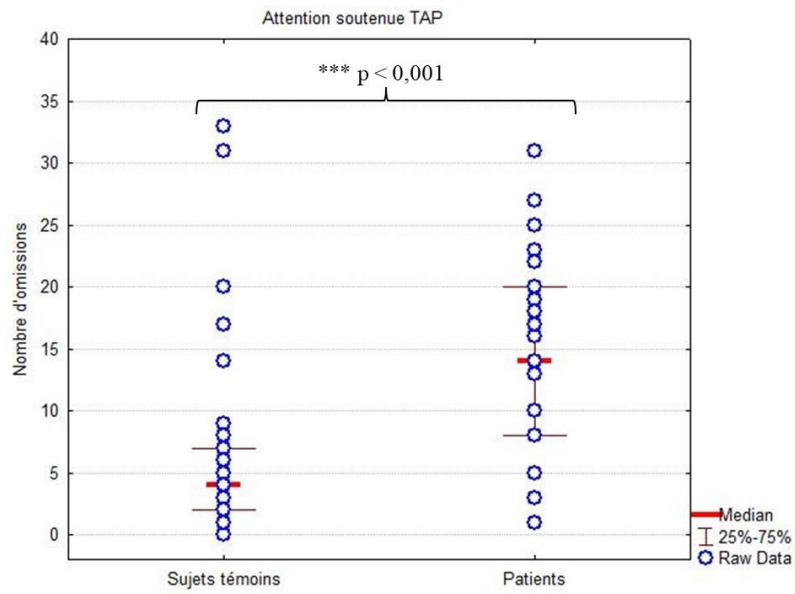
Représentation graphique du temps de réaction médian au test d'attention soutenue de la batterie informatisée TAP



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 56

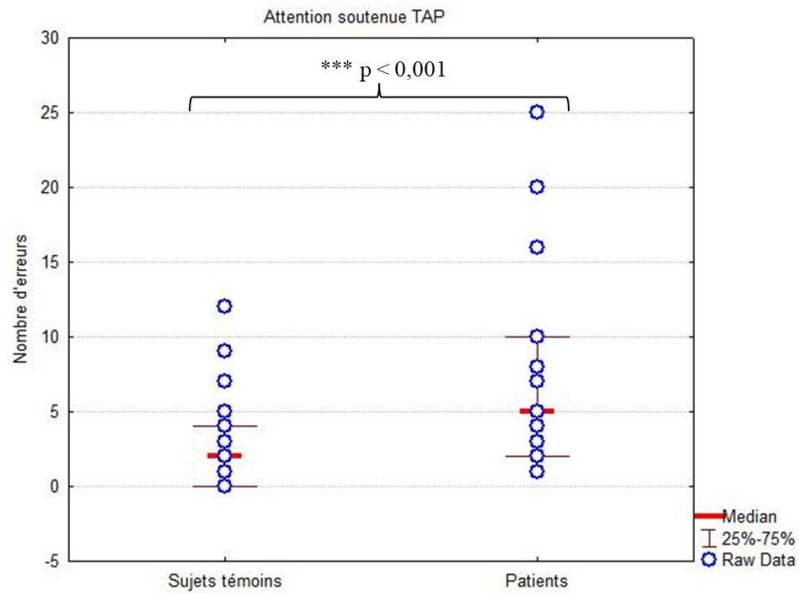
Représentation graphique du nombre d'omissions au test d'attention soutenue de la batterie informatisée TAP



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 57

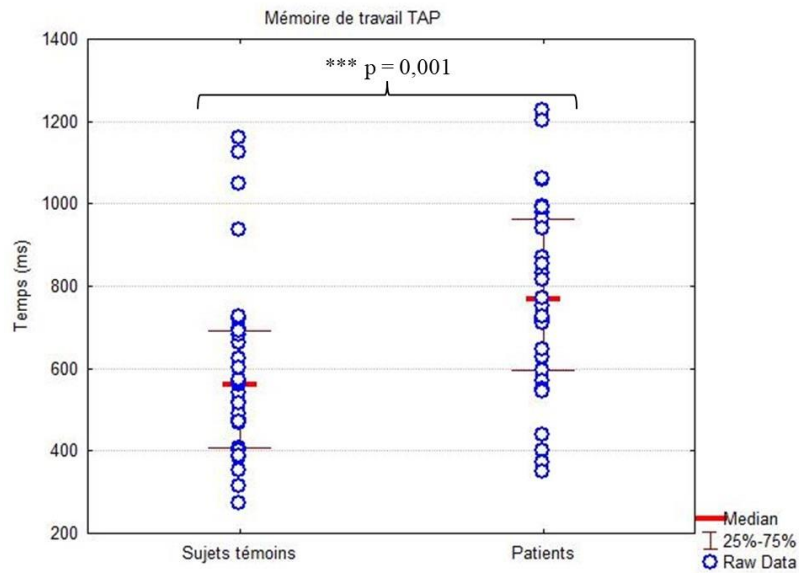
Représentation graphique du nombre d'erreurs au test d'attention soutenue de la batterie informatisée TAP



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 58

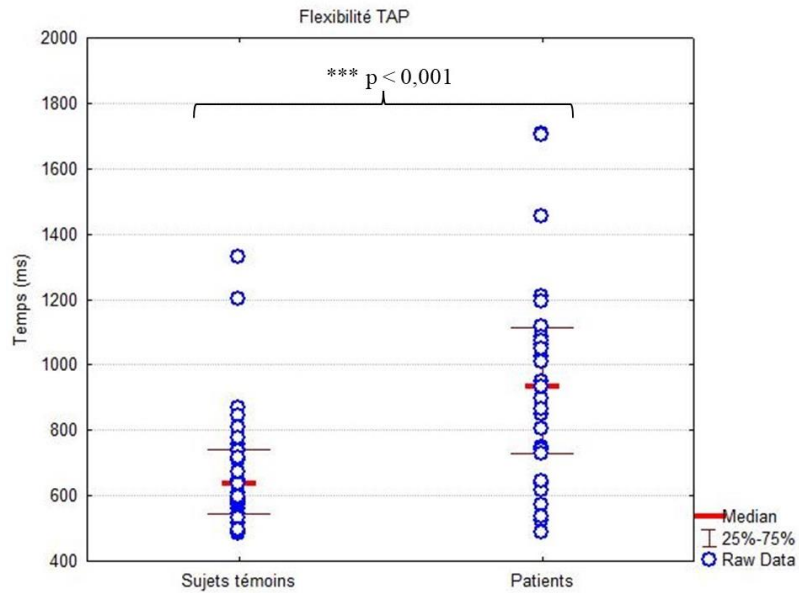
Représentation graphique du temps de réaction médian au test de mémoire de travail de la batterie informatisée TAP



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 59

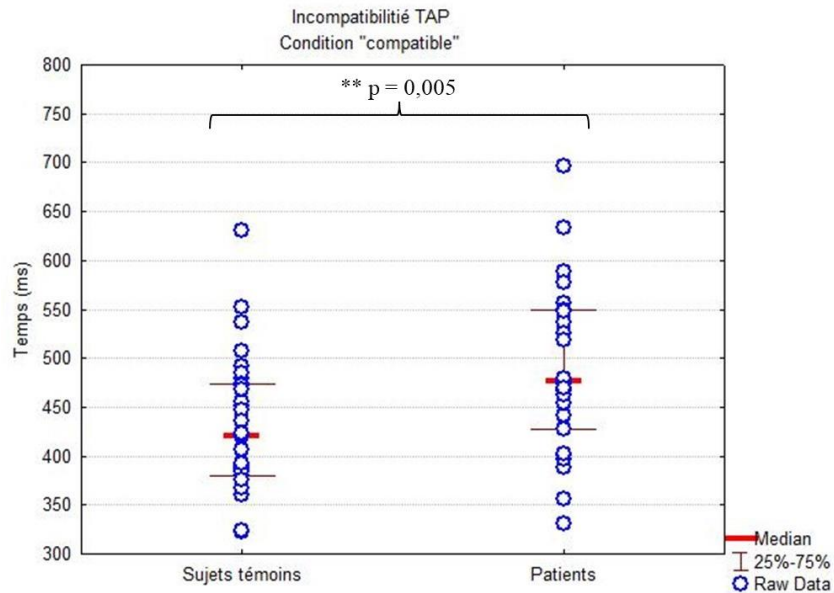
Représentation graphique du temps de réaction médian au test de flexibilité de la batterie informatisée TAP



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 60

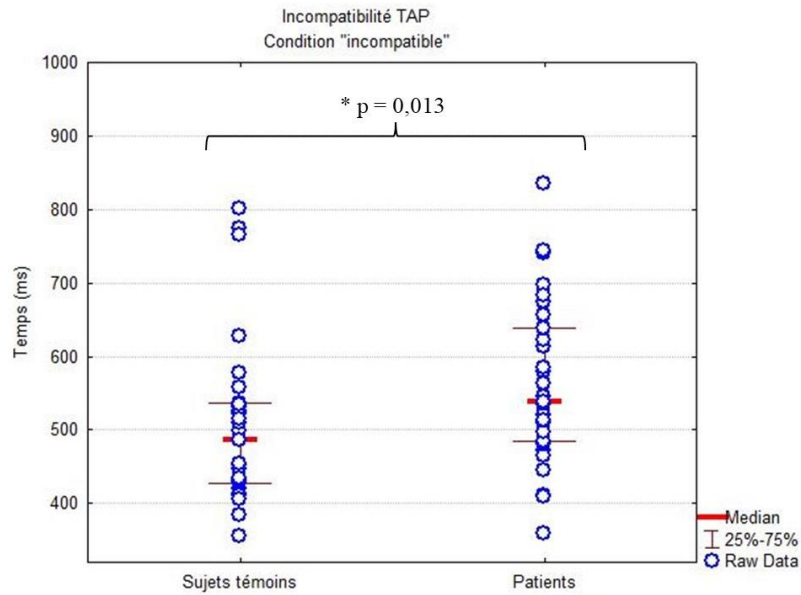
Représentation graphique du temps de réaction médian au test d'incompatibilité en condition « compatible » de la batterie informatisée TAP



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Figure 61

Représentation graphique du temps de réaction médian au test d'incompatibilité en condition « incompatible » de la batterie informatisée TAP



Note. Le graphique du groupe de sujets témoins est situé à gauche et celui du groupe de sujets ayant un TB à droite (patients), où figurent la médiane (barre rouge), l'écart interquartile (barres noires) et les données brutes (ronds bleus).

Tableau 17

Résumé des résultats pour les évaluations neuropsychologiques entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins

	Groupe TB	Groupe témoin	<i>p</i>
MoCA	28 (27 ; 29)	29 (28 ; 30)	<i>p</i> =.058
CVLT			
Rappel 1	10 (7,5 ; 11)	10 (9 ; 12)	<i>p</i> =.243
Rappel 5	15 (14 ; 16)	16 (14,5 ; 16)	<i>p</i> =.281
Rappel 1-5	66 (60 ; 72)	70 (62 ; 73)	<i>p</i> =.172
Rappel mardi	9 (7,5 ; 10)	10 (8,5 ; 11,5)	<i>p</i> =.026*
RLCT	13 (11 ; 15)	15 (12 ; 16)	<i>p</i> =.090
RICT	14 (12,5 ; 15,5)	15 (14 ; 16)	<i>p</i> =.345
RLLT	14 (12,5 ; 15)	15 (13 ; 16)	<i>p</i> =.130
RILT	14 (13 ; 15,5)	15 (13 ; 16)	<i>p</i> =.222
Reconnaissance	16 (15 ; 16)	16 (15 ; 16)	<i>p</i> =.667
VOSP INDICE OBJECT	70 (68 ; 75)	73 (69 ; 77)	<i>p</i> =.280
« X » / Discrimination	20 (20 ; 20)	20 (20 ; 20)	<i>p</i> =.146
Lettres inachevées	20 (19 ; 20)	20 (19 ; 20)	<i>p</i> =.647
Reconnaissance de silhouettes	24 (21 ; 25)	24 (21 ; 25)	<i>p</i> =.843
Discrimination de silhouettes	17 (17 ; 18,5)	18 (18 ; 19)	<i>p</i> =.042*
Silhouettes progressives	10 (9 ; 12)	11 (9 ; 13)	<i>p</i> =.460
VOSP INDICE SPACE	49 (47,5 ; 50)	50 (49 ; 50)	<i>p</i> =.095
Dénombrement de points	10 (10 ; 10)	10 (10 ; 10)	<i>p</i> =.665
Discrimination de points	20 (19 ; 20)	20 (20 ; 20)	<i>p</i> =.229
Localisation de chiffres	10 (9 ; 10)	10 (10 ; 10)	<i>p</i> =.162
Cubes	10 (9,5 ; 10)	10 (10 ; 10)	<i>p</i> =.807
Fluences verbales			
P	23 (18 ; 27)	24 (19 ; 28)	<i>p</i> =.587
Animaux	31 (27 ; 34)	35 (31 ; 41)	<i>p</i> =.004**
Attention soutenue (TAP)			
Nombre d'erreurs	5 (2,5 ; 9)	2 (0 ; 4)	<i>p</i> < .001***
Nombres d'omissions	14 (9 ; 19,5)	4 (2 ; 7)	<i>p</i> < .001***
TR médian (ms)	632 (569 ; 803)	570 (518 ; 662)	<i>p</i> =.001***
Mémoire de travail (TAP)			
Nombre d'erreurs	1 (1 ; 3)	2 (0,5 ; 3,5)	<i>p</i> =.835
Nombres d'omissions	3 (1 ; 5)	1 (0 ; 3)	<i>p</i> =.059
TR médian (ms)	770 (613 ; 963)	562 (438 ; 688)	<i>p</i> =.001***
Flexibilité (TAP)			
Nombre d'erreurs	3 (0 ; 5,5)	1 (0 ; 3)	<i>p</i> =.123
TR médian (ms)	935 (736 ; 1100)	639 (552 ; 740)	<i>p</i> < .001***

	Groupe TB	Groupe témoin	<i>p</i>
Incompatibilité (TAP)			
Nombre d'erreurs (compatible)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 1)	<i>p</i> =.059
TR médian (compatible) (ms)	476 (434 ; 549)	421 (382 ; 473)	<i>p</i> =.005**
Nombre d'erreurs (incompatible)	1 (0 ; 2)	1 (0,5 ; 3)	<i>p</i> =.066
TR médian (incompatible) (ms)	539 (491 ; 631)	487 (428 ; 536)	<i>p</i> =.013*

Note. N groupe TB : 31 et N groupe témoin : 31.

Note. Les données sont présentées en terme de médiane et écarts interquartiles selon le modèle suivant : médiane (1^e quartile – 3^e quartile) en utilisant le test U de Mann-Whitney entre les groupes.

p* < .05. *p* ≤ .01. ****p* ≤ .001.

TB : troubles bipolaires ; MoCA : Montréal Cognitive Assessment ; CVLT : California Verbal Learning Test ; RLCT : Rappel Libre à Court Terme ; RICT : Rappel Indicé à Court Terme ; RLLT : Rappel Libre à Long Terme ; RILT : Rappel Indicé à Long Terme ; VOSP : Visual Object and Space Perception ; TAP : Test of Attentional Perception ; ms : milliseconds ; TR : Temps de Réaction.

2. Analyses de corrélations

2.1 Variables socio-démographiques, cliniques et pharmacologiques

Les analyses de corrélations par le test de rangs *r* de Spearman ont été effectuées sur les données significativement différentes entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins pour les critères socio-démographiques, cliniques et les traitements (consommation de tabac en cigarettes par jour, score à la MADRS, traitements en équivalents chlorpromazine et diazépam). Aucune corrélation significative entre nos deux groupes et les données socio-démographiques, les traitements médicamenteux en relation avec les variables électrophysiologiques et neuropsychologiques n'ont été retrouvées (*p* > .05).

2.2 Corrélations entre les variables électrophysiologiques visuelles et neuropsychologiques

Les analyses de corrélations par le test de rangs r de Spearman ont été effectuées sur les données significativement différentes entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins entre les variables électrophysiologiques et les variables neuropsychologiques. En revanche, aucune corrélation significative ayant un intérêt et une signification clinique n'a pu être relevée.

3. Analyses selon les sous-groupes cliniques trouble bipolaire de type I et trouble bipolaire de type II

3.1 Variable socio-démographiques, cliniques et pharmacologiques

Des analyses par le test du Khi-deux (χ^2) pour le sexe et le test U de Mann-Whitney pour les variables cliniques, socio-démographiques et pharmacologiques ont été réalisées afin de déterminer s'il y avait des différences entre les sous-types cliniques de TB de cette étude (TB1 et TB2). Au total, 12 sujets atteints d'un TB1 et 19 sujets atteints d'un TB 2 ont participé à l'étude.

Les différences concernant l'âge ($p=.218$; Test du Khi-deux), le niveau d'éducation ($p=.123$; test U de Mann-Whitney), les consommations d'alcool et de tabac ($p=.377$ et $p=.450$; test U de Mann-Whitney), les score à la MADRS et à la YMRS ($p=1,000$ et $p=.443$; test U de Mann-Whitney) ainsi que le nombre d'épisodes hypomaniaques et dépressifs vie entière ($p=.124$ et $p=.749$; test U de Mann-Whitney) ne sont statistiquement pas significatives entre les sous-groupes. Les analyses sur les équivalences des traitements antipsychotiques (chlorpromazine) et antidépresseurs (fluoxétine) ($p=.115$ et $p=.293$; test U de Mann-Whitney) n'ont pas révélé de différence de posologie journalière significative entre les sous-groupes cliniques.

En revanche, la médiane et l'écart interquartile pour le nombre d'épisodes maniaques pour le groupe de sujets ayant un TB1 est de 2,5 (1 ; 3,25) contre 0 (0 ; 0) pour le groupe de sujets ayant un TB2. Cette différence est significative entre les groupes ($p < .001$; test U de Mann-

Whitney). La médiane et l'écart interquartile pour les traitements anxiolytiques (équivalent diazépam) est de 4,25 mg (2,38 ; 7,63) pour le groupe de sujets avec un TB1 en comparaison à 20 mg par jour (11,3 ; 20) pour le groupe de sujets ayant un TB2. Cette différence est significative entre les groupes ($p=.042$; test U de Mann-Whitney). Également, la médiane et l'écart interquartile pour la dose journalière de lithium est de 700 mg (400 ; 1000) pour le groupe de sujets ayant un TB1 en comparaison à 1000 mg (900 ; 1200) pour le groupe de sujets ayant un TB2. Cette différence est significative entre les groupes ($p=.038$; test U de Mann-Whitney). Ces données sont résumées dans le tableau 18.

Tableau 18

Caractéristiques socio-démographiques, cliniques, pharmacologiques et consommations des participants avec un TB1 et avec un TB2

Variable	Groupe TB1	Groupe TB2	p
Variables socio-démographiques			
N	12/31	19/31	/
Hommes/Femmes	5/7	4/15	<i>p</i> =.218
Age	50,5 (42,8 ; 55,3)	47 (36,5 ; 56,5)	<i>p</i> =.612
Nombre d'années d'études	14 (13,5 ; 15,3)	11 (10,5 ; 14,5)	<i>p</i> =.123
Variables cliniques et addictologiques			
Score MADRS	2 (1,8 ; 8,3)	2 (1 ; 9)	<i>p</i> =1,000
Score YMRS	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 1,5)	<i>p</i> =.443
Consommation d'alcool (US/sem)	2 (0 ; 4,3)	1 (0 ; 2)	<i>p</i> =.377
Consommation de tabac (cig/j)	2,5 (0 ; 10,8)	0 (0 ; 10)	<i>p</i> =.450
Nombre d'épisodes maniaques	2,5 (1 ; 3,3)	0 (0 ; 0)	<i>p</i> < .001***
Nombre d'épisodes hypomaniaques	1,5 (0 ; 5)	3,5 (1,3 ; 8,3)	<i>p</i> =.124
Nombre d'épisodes dépressifs	5,5 (3,8 ; 7,3)	5,5 (4 ; 9,8)	<i>p</i> =.749
Variables pharmacologiques			
Equivalent Fluoxetine (mg/j)	n=4	n=7	<i>p</i> =.293
	37 (27,5 ; 48)	32 (10 ; 37,7)	
Equivalent Diazépam (mg/j)	n=4	n=7	<i>p</i> =.042*
	4,3 (2,4 ; 7,6)	20 (11,3 ; 20)	
Equivalent Chlorpromazine (mg/j)	n=6	n=7	<i>p</i> =.115
	379 (301 ; 455)	833 (455 ; 909)	
Lithium (mg/j)	n=8	n=7	<i>p</i> =.038*
	700 (400 ; 1000)	1000 (900 ; 1200)	

Note. N groupe TB1 : 12 et N groupe TB2 : 19.

Les données sur le sexe sont présentées en termes d'effectif pour chaque genre dans chaque groupe selon le test du khi-deux ($\chi^2 = .210$; $df=1$). Les autres données sont présentées en terme de médiane et d'écarts interquartiles selon le modèle suivant : médiane (1^e quartile – 3^e quartile) en utilisant le test U de Mann-Whitney entre les groupes.

p* < .05. **p* ≤ .001

TB1 : trouble bipolaire de type I ; TB2 : trouble bipolaire de type II ; US : unité standard ;

MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ; YMRS : Young Mania Rating Scale.

3.2 Variables électrophysiologiques visuelles

Cette partie vise à tester l'influence du sous-type clinique de TB sur les variables électrophysiologiques visuelles qui ont présenté des différences significatives entre les deux groupes de l'étude dans les analyses précédentes. Pour ce faire, le test de Kruskal-Wallis a été choisi comme alternative à l'ANOVA puisque la normalité des données n'est pas respectée. Les résultats significatifs à ce test sont détaillés dans les paragraphes suivants, et toutes les données figurent dans les tableaux 19 et 20. Dans le cas où le résultat au test de Kruskal-Wallis est significatif, et dans la mesure où ce test n'apporte pas de réponse sur lequel des groupes diffère, les variables électrophysiologiques étaient alors comparées deux à deux, selon les différents sous-groupes inclus dans les analyses. Ces tests post hoc ont été réalisés par le test de Steel-Dwass afin d'effectuer des comparaisons par paires (TB1/TB2, TB1/témoins, TB2/témoins).

Pour le temps de culmination de l'onde-b de l'examen DA 0.01, le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes, avec une médiane et un écart interquartile de 102 ms (94 ; 107) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de 102 ms (96,7 ; 108) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de 94,3 ms (87,3 ; 103) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=6,45$; $p=.040$). Les analyses post hoc ont mis en évidence un temps de culmination significativement plus important pour le groupe de sujets ayant un TB2 que pour le groupe de sujets témoins ($p=.036$; test de Steel-Dwass). En revanche, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets témoins ($p=.310$; test de Steel-Dwass) et entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.857$; test de Steel-Dwass).

Pour l'amplitude de l'onde-a de l'examen DA 3.0, le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes, avec une médiane et un écart interquartile de $-12,2 \mu\text{V}$ (-15 ; $-10,4$) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de $-14,6 \mu\text{V}$ ($-18,7$; $-9,58$) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de $-17,4 \mu\text{V}$ ($-21,1$; $-13,5$)

pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=7,00$; $p=.030$). Les analyses post hoc ont mis en évidence une amplitude significativement plus faible pour le groupe de sujets ayant un TB1 que pour le groupe de sujets témoins ($p=.017$; test de Steel-Dwass). En revanche, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre le groupe de sujets ayant un TB2 et le groupe de sujets témoins ($p=.356$; test de Steel-Dwass) et entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.621$; test de Steel-Dwass).

Tableau 19

Résumé des analyses entre groupes de sujets ayant un TB1, un TB2 et les sujets témoins pour les variables ERG

Variable EV	Groupe TB1	Groupe TB2	Groupe témoin	<i>p</i>
DA 0.01 Onde-b (ms) TDC	102 (94 ; 107)	102 (96,7 ; 108)	94,3 (87,3 ; 103)	$p=.040^*$ (TB2/T)
DA 3.0 Onde-a (μ V) Amplitude	-12,2 (-15 ; -10,4)	-14,6 (-18,7 ; -9,58)	-17,4 (-21,1 ; -13,5)	$p=.030^*$ (TB1/T)
LA 3.0 Onde-b (ms) TDC	-4 (-5 ; -2,32)	-3,13 (-4,13 ; -2,77)	-3,52 (-4,56 ; -2,51)	$p=.065$

Note. N groupe TB1 : 12, N groupe TB2 : 18 et N groupe témoin : 27.

Les données sont obtenus par le test de Kruskal-Wallis. Les différences entre les sous-groupes analysés par le test post hoc de Steel Dwas sont entre parenthèses après la valeur de p .

$*p < .05$.

EV : électrophysiologie visuelle ; TB1 : trouble bipolaire de type 1 ; TB2 : trouble bipolaire de type 2 ; TDC : temps de culmination ; T : témoins ; Amp. : amplitude ; ERG : électrorétinogramme.

Pour l'amplitude de l'onde N75 de l'examen PEVC Pattern, le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes, avec une médiane et un écart interquartile de $-1,55 \mu\text{V}$ ($-2,04$; $-0,76$) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de $-1,24 \mu\text{V}$ ($-1,86$; $-0,37$) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de $-2,55 \mu\text{V}$ ($-3,77$; $-1,27$) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=6,75$; $p=.034$). Néanmoins, les analyses post hoc n'ont pas révélé de différence statistiquement significative entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets témoins ($p=.131$; test de Steel-Dwass), entre le groupe de sujets ayant un TB2 et le groupe de sujets témoins ($p=.062$; test de Steel-Dwass) et entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.868$; test de Steel-Dwass).

Pour l'amplitude de l'onde P100 de l'examen PEVC Pattern, le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes, avec une médiane et un écart interquartile de $7,75 \mu\text{V}$ ($5,64$; $8,48$) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de $-6,72 \mu\text{V}$ ($5,18$; $8,52$) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de $10,5 \mu\text{V}$ ($9,37$; $12,40$) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=18,55$; $p < .001$). Les analyses ont permis de révéler une différence statistiquement significative entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets témoins ($p=.007$; Test de Steel-Dwass) et entre le groupe de sujets ayant un TB2 et le groupe de sujets témoins ($p < .001$; Test de Steel-Dwass) mais pas entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.838$; Test de Steel-Dwass).

Enfin, le test de Kruskal-Wallis n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes pour le temps de culmination de l'onde-b à l'examen fERG LA 3.0 ($H=5,47$; $p=.065$) et l'amplitude de l'onde N135 de l'examen PEVC Pattern ($H=5,61$; $p=.060$).

Tableau 20

Résumé des analyses entre groupes de sujets ayant un TB1, un TB2 et les sujets témoins pour les variables PEVC

Variable EV	Groupe TB1	Groupe TB2	Groupe témoin	<i>p</i>
PEVC Pattern N75 (µV) Amplitude	-1,55 (-2,04 ; -0,76)	-1,24 (-1,86 ; -0,37)	-2,55 (-3,77 ; -1,27)	<i>p</i> =.034*
PEVC Pattern P100 (µV) Amplitude	7,75 (5,64 ; 8,48)	6,72 (5,18 ; 8,52)	10,5 (9,37 ; 12,40)	<i>p</i> < .001*** (TB1/T) (TB2/T)
PEVC Pattern N135 (µV) Amplitude	-1,58 (-2,32 ; -0,97)	-1,77 (-2,85 ; -0,23)	-2,54 (-4,22 ; -1,68)	<i>p</i> =.060
Dark-Adapted 3.0 P2 (ms) TDC	128 (113 ; 143)	121 (110 ; 131)	98 (83 ; 124)	<i>p</i> =.089

Note. N groupe TB1 : 12, N groupe TB2 : 18 et N groupe témoin : 27.

Scores obtenus par le test de Kruskal-Wallis. Les différences entre les sous-groupes analysés par le test post hoc de Steel Dwas sont entre parenthèses après la valeur de *p*.

p* < .05. **p* ≤ .001

EV : électrophysiologie visuelle ; TB1 : trouble bipolaire de type 1 ; TB2 : trouble bipolaire de type 2 ; T : témoins ; TDC : temps de culmination ; PEVC : potentiel évoqué visuel cortical.

3.3 Variables neuropsychologiques

Cette partie expose l'influence du sous-groupe de TB sur les variables neuropsychologiques significativement différentes retrouvées entre le groupe de sujets ayant un TB et le groupe de sujets témoins. Pour ce faire, le test de Kruskal-Wallis a été choisi comme alternative à l'ANOVA puisque la normalité des données n'est pas respectée. Toutes les données figurent dans le tableau 21 et sont détaillées dans les paragraphes suivants. Dans le cas où le résultat au test de Kruskal-Wallis est significatif, et dans la mesure où ce test n'apporte pas de réponse sur

lequel des groupes diffère, les variables neuropsychologiques étaient alors comparées deux à deux, selon les différents sous-groupes inclus dans les analyses. Ces tests post hoc ont été réalisés par le test de Steel-Dwass afin d'effectuer des comparaisons par paires (TB1/TB2, TB1/témoins, TB2/témoins).

Le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes pour le score au CVLT – rappel interférant (mardi), avec une médiane et un écart interquartile de 9 (9 ; 10) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de 9 (7 ; 10) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de 10 (8,5 ; 11,5) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=6,57$; $p=.037$). Les analyses post hoc ont révélé un score significativement plus faible à cette épreuve pour le groupe de sujets ayant un TB2 par rapport au groupe de sujets témoins ($p=.034$; Test de Steel-Dwass). En revanche, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets témoins ($p=.640$; Test de Steel-Dwass) et entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.359$; Test de Steel-Dwass).

Le test de Kruskal-Wallis n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes pour le score au subtest de discrimination de silhouettes du test VOSP ($H=4,21$; $p=.122$).

Le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes pour le score aux fluences verbales – catégorielles (animaux) avec une médiane et un écart interquartile de 31 (29,3 ; 34,8) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de 30 (27 ; 33,5) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de 35 (31 ; 41) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=8,54$; $p=.014$). Les analyses post hoc ont révélé un score plus faible pour le groupe de sujets ayant un TB2 que pour le groupe de sujets témoins ($p=.021$; Test de Steel-Dwass). En revanche, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets témoins ($p=.127$; Test de Steel-Dwass) et entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.825$; Test de Steel-Dwass).

Pour les épreuves informatisées, le test de Kruskal-Wallis n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes pour le temps de réaction médian au test d'attention soutenue de la batterie TAP ($H=5,66$; $p=.059$).

Le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes pour le nombre d'omissions à l'épreuve d'attention soutenue, avec une médiane et un écart interquartile de 17,5 (8 ; 20,5) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de 13 (10 ; 17) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de 4 (2 ; 7) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=12,87$; $p=.002$). Les analyses post hoc mettent en évidence que le groupe de sujets ayant un TB1 font statistiquement plus d'omissions à ce test que le groupe de sujets témoins ($p=.019$; Test de Steel-Dwass). Le groupe de sujets ayant un TB2 font également plus d'omissions que le groupe de sujets témoins ($p=.005$; Test de Steel-Dwass). Toutefois, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.825$; Test de Steel-Dwass).

Également, le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes pour le nombre d'erreurs à l'épreuve d'attention soutenue, avec une médiane et un écart interquartile de 5 (3 ; 5,75) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de 5 (2 ; 10) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de 2 (0 ; 4) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=11,06$; $p=.004$). Les analyses post hoc effectuées ont révélé un nombre d'erreur significativement plus élevé pour le groupe de sujets ayant un TB1 que pour le groupe de sujets témoins ($p=.017$; Test de Steel-Dwass) ainsi que pour le groupe de sujets ayant un TB2 en comparaison au groupe de sujets témoins ($p=.018$; Test de Steel-Dwass). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.985$; Test de Steel-Dwass).

Le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes pour le temps de réaction à l'épreuve de mémoire de travail,

avec une médiane et un écart interquartile de 897 ms (614 ; 1000) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de 726 ms (622 ; 863) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de 562 ms (438 ; 688) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=10,92$; $p=.046$). Les analyses post hoc mettent en évidence que le groupe de sujets ayant un TB1 sont moins rapides que le groupe de sujets témoins ($p=.020$; Test de Steel-Dwass) et que le groupe de sujets ayant un TB2 sont également moins rapides que le groupe de sujets témoins ($p=.028$; Test de Steel-Dwass). En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.468$; Test de Steel-Dwass).

Le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes pour le temps de réaction à l'épreuve de flexibilité, avec une médiane et un écart interquartile de 1037 ms (824 ; 1133) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de 896 ms (687 ; 1074) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de 639 ms (552 ; 740) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=14,99$; $p < .001$). Les analyses post hoc ont révélé un temps de réaction plus important pour le groupe de sujets ayant un TB1 que pour le groupe de sujets témoins ($p=.006$; Test de Steel-Dwass). Aussi, le temps de réaction est statistiquement plus élevé pour le groupe de sujets ayant un TB2 par rapport au groupe de sujets témoins ($p=.005$; Test de Steel-Dwass). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.721$; Test de Steel-Dwass).

Le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour les trois groupes pour le temps de réaction à l'épreuve d'incompatibilité en condition compatible, avec une médiane et un écart interquartile de 500 ms (438 ; 549) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de 476 ms (428 ; 538) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de 421 ms (382 ; 473) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=7,93$; $p=.019$). Les analyses post hoc ont révélé un temps de réaction plus important pour le groupe de sujets ayant un TB2 en comparaison au groupe de sujets témoins ($p=.030$; Test de Steel-Dwass) mais pas pour le groupe de sujets ayant un TB1 par rapport au groupe de sujets

témoins ($p=.118$; Test de Steel-Dwass), ni pour le groupe de sujets ayant un TB1 par rapport au groupe de sujets ayant un TB2 ($p=.992$; Test de Steel-Dwass).

Enfin, le test de Kruskal-Wallis a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes pour le temps de réaction à l'épreuve d'incompatibilité en condition incompatible, avec une médiane et un écart interquartile de 538 ms (493 ; 638) pour le groupe de sujets ayant un TB1, de 546 ms (497 ; 626) pour le groupe de sujets ayant un TB2 et de 487 ms (428 ; 536) pour le groupe de sujets témoins. Cette différence est significative entre les groupes ($H=6,25$; $p=.044$). Toutefois, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets témoins ($p=.156$; Test de Steel-Dwass), entre le groupe de sujets ayant un TB2 et le groupe de sujets témoins ($p=.073$; Test de Steel-Dwass) et entre le groupe de sujets ayant un TB1 et le groupe de sujets ayant un TB2 ($p=1,000$; Test de Steel-Dwass).

Tableau 21

Résumé des analyses entre groupes de sujets ayant un TB1, un TB2 et les sujets témoins pour les variables neuropsychologiques

Epreuves NP	Groupe TB1	Groupe TB2	Groupe témoin	p
CVLT Rappel interférant (mardi)	9 (9 ; 10)	9 (7 ; 10)	10 (8,5 ; 11,5)	$p=.037^*$ (TB2/T)
VOSP Discrimination silhouettes	17,5 (17 ; 18,3)	17 (17 ; 18,5)	18 (18 ; 19)	$p=.122$
Fluences verbales Catégorielles (animaux)	31 (29,3 ; 34,8)	30 (27 ; 33,5)	35 (31 ; 41)	$p=.014^*$ (TB2/T)
Attention soutenue TR (ms) Nombre d'omissions	694 (573 ; 814) 17,5 (8 ; 20,5)	627 (556 ; 798) 13 (10 ; 17)	570 (518 ; 662) 4 (2 ; 7)	$p=.059$ $p=.002^{**}$ (TB1/T TB2/T)
Nombre d'erreurs	5 (3 ; 5,8)	5 (2 ; 10)	2 (0 ; 4)	$p=.004^{**}$ (TB1/T TB2/T)
Mémoire de travail TR (ms)	897 (614 ; 1000)	726 (622 ; 863)	562 (438 ; 688)	$p=.004^{**}$ (TB1/T TB2/T)
Flexibilité TR (ms)	1037 (824 ; 1133)	896 (687 ; 1074)	639 (552 ; 740)	$p < .001^{***}$ (TB1/T TB2/T)
Incompatibilité TR compatible (ms)	500 (438 ; 549)	476 (428 ; 538)	421 (382 ; 473)	$p=.019^*$ (TB2/T)
TR incompatible (ms)	538 (493 ; 638)	546 (497 ; 626)	487 (428 ; 536)	$p=.044^*$

Note. * $p < .05$. ** $p \leq .01$. *** $p \leq .001$.

Scores obtenus par le test de Kruskal-Wallis. Les différences entre les sous-groupes analysés par le test post hoc de Steel Dwas sont entre parenthèses après la valeur de p.

TB1 : trouble bipolaire de type I ; TB2: trouble bipolaire de type II ; T: témoins ; CVLT: California Verbal Learning Test ; VOSP: Visual Object and Space Perception ; TR: temps de réaction.

SIXIEME PARTIE :

DISCUSSION

Les résultats de cette étude suggèrent que des perturbations électrophysiologiques de la rétine et du cortex visuel sont présentes dans les TB. A notre connaissance, il s'agit de la première étude à réaliser une investigation électrophysiologique visuelle composée d'examens ERG et de PEVC en simultané, avec des stimulations par flash et pattern, auprès de sujets ayant un TB. L'ajout d'un bilan neuropsychologique à l'investigation électrophysiologique a permis de relever la présence de perturbations cognitives, qui sont le reflet de processus cérébraux plus élaborés et intervenant après le traitement visuel précoce.

Dans un premier temps, les différences électrophysiologiques puis neuropsychologiques entre les deux groupes de cette étude seront discutées avant d'analyser les corrélations entre ces mesures. Par la suite, les résultats issus de l'analyse en fonction des sous-types de TB et des sujets témoins seront discutés. Enfin, les limites de cette étude seront évoquées avant d'énoncer les perspectives que laissent entrevoir ce travail de recherche.

1. Synthèse des résultats électrophysiologiques visuels

Les résultats des mesures électrophysiologiques ont montré que les sujets ayant un TB présentent un allongement du temps de culmination de l'onde-b aux examens DA 0.01 et LA 3.0, ainsi qu'une réduction de l'amplitude de l'onde-a à l'examen DA 3.0 en fERG en comparaison aux sujets témoins. La continuité de l'investigation électrophysiologique à l'aide de PEVC a mis en évidence une augmentation du temps de culmination de l'onde P2 à l'examen flash DA 3.0, ainsi que la réduction de l'amplitude des ondes N75, P100 et N135 du PEVC chez les personnes ayant un TB en comparaison aux sujets témoins.

1.1 Comparaison des résultats ERG avec la littérature

Les résultats de ce travail de thèse contrastent avec la première étude fERG réalisée auprès de personnes ayant un TB, qui n'a pas mis en évidence d'altération fonctionnelle rétinienne (Balogh et al., 2008). L'absence de résultats significatifs pourrait être expliquée par des disparités méthodologiques car seule une évaluation du système des cônes a été réalisée, de surcroît à une luminance inférieure aux critères de l'ISCEV et sur un faible échantillon de patients (n=17) (Balogh et al., 2008). L'augmentation du temps de culmination de l'onde-b à l'examen DA 0.01 évoque un dysfonctionnement du système des bâtonnets au cours duquel le traitement de l'information rétinienne est retardé. Cette onde reflète majoritairement la dépolarisation des cellules bipolaires des bâtonnets. A notre connaissance, ce résultat est relevé pour la première fois chez des sujets souffrant de TB. Jusqu'à lors, ce paramètre a été mis en évidence dans la schizophrénie par notre équipe, chez des sujets présentant des hallucinations visuelles (Bernardin, 2019). Toutefois, l'échantillon de ce sous-groupe clinique était relativement faible (n=7) et cette différence n'était pas significative chez les patients avec une schizophrénie ne présentant pas d'hallucinations en modalité visuelle. Une augmentation du temps de culmination de l'onde-b à l'examen DA 0.01 a également été relevée chez des sujets à risque de développer une schizophrénie ou un TB, ainsi que dans la dépression où une tendance ($p=0,06$) a été mise en évidence (Hébert et al., 2017).

Cette caractéristique relevée dans notre étude peut être liée à la réduction de l'amplitude de l'onde-a de l'examen DA 3.0. Ce résultat reflète une altération de l'hyperpolarisation conjointe des photorécepteurs, notamment les bâtonnets, chez les sujets avec un TB en comparaison aux sujets témoins (Jamison et al., 2001). Puisque le traitement de l'information visuelle semble être perturbé dès les photorécepteurs, nous pouvons émettre l'hypothèse que ces dysfonctionnements se répercutent dans les étages rétiniens subséquents. Ainsi, l'augmentation du temps de culmination à l'onde-b du DA 0.01 pourrait évoquer la continuité de cette perturbation. L'absence de différence significative à l'onde-b du DA 3.0 pourrait être expliquée par le fait qu'il s'agisse

d'une réponse mixte, reflétant les deux systèmes mais avec une implication prépondérante du système scotopique. La participation du système des cônes à cette onde pourrait alors masquer une perturbation du système des bâtonnets, contrairement à l'onde-b à l'examen DA 0.01 qui permet d'avoir une réponse pure de la réponse du système des bâtonnets. La baisse d'amplitude de l'onde-a à l'examen DA 3.0 a été mise en évidence dans plusieurs études auprès de personnes souffrant de schizophrénie et de dépression, avec ou sans traitement médicamenteux (Demmin et al., 2018; Hébert et al., 2015, 2017, 2020). Hébert et collaborateurs ont également mis en évidence ce résultat chez de sujets ayant un TB, et cette altération était partagée avec le groupe de personnes souffrant de schizophrénie (Hébert et al., 2020).

L'augmentation du temps de culmination à l'onde-b de l'examen LA 3.0 reflète un temps supplémentaire pour la dépolarisation des cellules bipolaires ON des cônes S, M et L. Ce résultat serait retrouvé à la fois dans la schizophrénie, les TB et la dépression (Cosker, 2021; Dorfman et al., 2018; Hébert et al., 2015, 2017, 2020). De plus, cette altération a également été mise en évidence chez des sujets présentant un risque génétique de développer une schizophrénie ou un TB, parmi d'autres anomalies ERG, et pourraient sous-tendre des facteurs génétiques ou neurodéveloppementaux communs (Gagné et al., 2020; Hébert et al., 2010; Maziade & Silverstein, 2020; Peredo et al., 2020). Par exemple, une de ces études a relevé une augmentation du temps de culmination de l'onde-b de l'examen LA 3.0 chez ces sujets à risque, en comparaison aux sujets témoins. La moitié des sujets avec des perturbations ERG faisaient partie du sous-groupe de sujets qui présentent un profil d'altérations cognitives les plus importantes. En parallèle, 82% des sujets à risque qui avaient un profil ERG similaire à celui du groupe témoin avaient également un profil neuropsychologique similaire à ce groupe (Peredo et al., 2018, 2020). L'hypothèse de l'équipe de Peredo est intéressante, mais n'a pas pu être explorée dans l'étude BIMAR. Toutefois, nos résultats montrent une augmentation significative du temps de culmination de l'onde-b à l'examen LA 3.0 et la présence de perturbations cognitives chez les sujets ayant un TB, ce qui suggère que ces deux types d'altérations peuvent être liées. L'absence de corrélations significatives entre les données électrophysiologiques et neuropsychologiques

pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques. En effet, le choix des tests neuropsychologiques et des fonctions cognitives évaluées ou encore le nombre de participants inclus peuvent influencer les résultats. Par exemple, l'échantillonnage des sujets dans l'étude de Peredo (2020) était de 107 participants à risque contre 203 sujets témoins, ce qui est plus de trois fois plus élevé que dans nos groupes de l'étude BIMAR (Peredo et al., 2020). Toutefois, ces résultats encouragent la réalisation d'une investigation neuropsychologique en plus d'une exploration électrophysiologique visuelle.

Dans cette étude, les paramètres significativement différents retrouvés aux examens fERG DA 3.0 et LA 3.0 sont des modifications communes précédemment observées dans la schizophrénie, les TB et la dépression. Dans la littérature, certaines hypothèses convergent vers un recouvrement d'ordre génétique, moléculaire et biologique de vulnérabilité commune aux troubles de l'humeur et aux troubles psychotiques (Green et al., 2010; Schulze et al., 2014). Par exemple, le gène *CACNA1C* est associé à un risque de développer un TB, mais aussi une dépression et une schizophrénie (Green et al., 2010). *DISC1* est également un gène candidat de vulnérabilité à un trouble de l'humeur et un trouble psychotique. Il serait impliqué dans diverses fonctions cellulaires dont la signalisation glutamatergique qui joue un rôle dans le fonctionnement rétinien (Chubb et al., 2008; Duff et al., 2013). Dans cette perspective, les thérapies géniques ciblant *DISC1* ont montré leur efficacité chez l'animal pour améliorer le traitement des informations visuelles au niveau rétinien (Quintero et al., 2022). Ce gène a également été associé à la présence de troubles cognitifs et d'altérations électrophysiologiques au sein de ces troubles (Burdick et al., 2005; Chubb et al., 2008; Palo et al., 2007). Ainsi, les perturbations ERG retrouvées dans l'étude BIMAR pourraient sous-tendre des caractéristiques génétiques et neurophysiologiques partagées, et représenter des indicateurs de troubles psychiatriques majeurs.

1.2 Comparaison des résultats issus des PEVC avec la littérature

Pour les examens PEVC Pattern, les ondes N75, P100 et N135 ont une amplitude significativement réduite chez les sujets ayant un TB par rapport aux sujets témoins. L'avantage des PEVC Pattern est que la fiabilité de ces stimulations est plus importante que pour le PEVC flash (Fotiou et al., 2003). Bien que ces ondes soient physiologiquement distinctes, l'origine neuronale de ces trois ondes se situe dans le cortex visuel primaire, d'origine peu cholinergique (Gu, 2003; Shigeto et al., 1998). La réduction de l'amplitude peut suggérer une altération de la réponse maculaire ou de la conduction des voies visuelles. Une baisse d'amplitude des composantes issues de l'examen PEVC pattern a été mise en évidence dans la dépression et dans la schizophrénie (Bubl et al., 2015; Rady et al., 2011; Romani et al., 1986). Le temps de culmination des ondes serait également perturbé dans la schizophrénie, ainsi que dans la dépression si des caractéristiques psychotiques sont associées (Rady et al., 2011; Romani et al., 1986). Dans l'étude de Bubl (2015), l'amplitude des PEVC pattern était corrélée au score de dépression inventorié par la Beck Depression Inventory (Bubl et al., 2015). Une telle corrélation n'a pas été mise en évidence dans notre étude, néanmoins une autre échelle de symptômes dépressifs était utilisée et seuls les patients euthymiques étaient incluables (MADRS <10). De plus, nos sujets souffraient tous de TB, ce qui peut expliquer ces disparités de résultats. Également dans l'étude de Bubl (2015), l'amplitude des ondes PEVC pattern faisait suite à une baisse d'amplitude significative des ondes au PERG chez ces sujets (Bubl et al., 2015). Si aucune différence significative de temps de culmination cortical n'a pu être mise en évidence dans notre étude, les diminutions d'amplitudes significatives aux trois ondes issues des PEVC pattern peuvent nous informer quant à une altération de la conduction de l'information à ce niveau et un dysfonctionnement du traitement visuel précoce (Yeap et al., 2009). Cet examen permet aussi de tester le fonctionnement du système photopique au niveau maculaire, et l'amplitude des PEVC reflèterait en partie une réponse proportionnelle au nombre de cônes de la zone maculaire (Dow, 1990). Dans ce sens, il se pourrait que la plus faible amplitude de l'onde-a du DA 3.0, implique

une réponse plus faible des cônes maculaires retrouvée chez les sujets ayant un TB. Afin de discerner une atteinte maculaire d'une atteinte de la conduction le long des voies visuelles, l'interprétation doit se faire en fonction des résultats du PERG. Une onde P50 normale évoquerait plutôt une atteinte maculaire tandis qu'une onde N95 évoquerait plutôt une atteinte de la conduction. L'absence de résultats du PERG dans notre étude ne permet toutefois pas d'aller plus loin dans les hypothèses sur l'origine de cette baisse d'amplitude aux ondes PEVC. Il aurait été intéressant de voir si cette baisse d'amplitude significative était également constatée au niveau des ondes du PERG dans notre étude (Chiappa, 1990). Puisqu'une diminution d'amplitude de l'onde P100 a déjà été mise en évidence dans la schizophrénie et les TB, ce résultat dans notre étude soulève la possibilité que ce paramètre représente une mesure de vulnérabilité génétique commune (Fuxe et al., 2001; Yeap et al., 2006, 2008, 2009). Dans la schizophrénie, les auteurs ont également proposé l'hypothèse que les troubles cognitifs observés pourraient impliquer des déficits dans le traitement visuel précoce, en plus de ceux impliquant des fonctions cognitives plus intégrées (Fuxe et al., 2001). D'autres études sont nécessaires pour préciser si cela peut être le cas au sein des TB.

Les résultats issus de l'électrophysiologie visuelle corticale par PEVC flash mettent en évidence un allongement du temps de culmination de l'onde P2 à l'examen DA 3.0 chez les sujets souffrant de TB, en comparaison aux sujets témoins. Il est probable que l'augmentation des temps de culmination observées en fERG (ondes-b du DA 0.01 et du LA 3.0) se répercutent au niveau cortical et engendrent un ralentissement du temps de culmination à l'onde P2. Selon la littérature existante, le temps de culmination de cette onde dériverait des aires visuelles associatives, richement cholinergique (Wright et al., 1987). Par ailleurs, plusieurs études ont souligné que le fonctionnement du système cholinergique pouvait être évalué avec succès à l'aide des PEVC flash et que cette onde est sous-tendue par le traitement visuel précoce (Coburn et al., 2003, 2005; Daniels et al., 1994). L'acétylcholine, qui est largement distribuée dans le SNC, est impliquée dans la régulation comportementale et physiologique, le sommeil, l'humeur et les rythmes biologiques, qui sont également perturbés dans des TB (Bajalan et al., 1986; Gu, 2003). Ce

neurotransmetteur joue un rôle majeur dans l'apprentissage, la mémoire, la plasticité neuronale et l'attention, et une réduction de la fonction cholinergique constitue l'un des premiers signes de l'émergence de troubles cognitifs (Herholz, 2008). D'autres études associent une augmentation du temps de culmination de l'onde P2 avec l'apparition de troubles cognitifs et suggèrent même que ce paramètre puisse être un marqueur précoce d'apparition d'un trouble neurodégénératif tel que la maladie d'Alzheimer (Arruda et al., 2020; Bajalan et al., 1986). Dans le cadre des TB, les phases dépressives seraient caractérisées par une hypercholinergie tandis qu'une hypocholinergie sous-tendrait les phases maniaques et hypomaniaques, avec une normalisation lors du retour à l'euthymie (van Enkhuizen et al., 2015). L'augmentation du temps de culmination de l'onde P2 chez les patients dans notre étude pourrait donc évoquer une baisse de la fonction cholinergique. Il est donc probable que la présence de symptômes résiduels à valence maniaque influencent ce résultat, bien que les scores à l'échelle YMRS n'aillent pas dans ce sens. Toutefois, il semblerait qu'il y ait surtout présence de symptômes résiduels à valence dépressive (se référer au tableau 13). De plus, le traitement par lithium a pour effet d'augmenter le taux d'acétylcholine dans le SNC (Bymaster & Felder, 2002; R. H. Wu et al., 2004). Ces données contradictoires rendent difficiles l'interprétation de ce résultat issu des PEVC flash, et nous empêchent de conclure. Il serait donc pertinent de répliquer ces mesures dans d'autres études évaluant la réponse électrophysiologique visuelle corticale aux stimulations flash des personnes ayant un TB.

2. Synthèse des résultats neuropsychologiques

Pour les épreuves neuropsychologiques, les sujets présentant un TB ont significativement de moins bonnes performances au rappel libre interférant du CVLT (liste B), au sous-score de discrimination de silhouettes de la VOSP et au score des fluences catégorielles. Pour les épreuves informatisées, les sujets avec un TB ont fait significativement plus d'erreurs et d'omissions à l'épreuve d'attention soutenue que les sujets témoins. Leurs temps de réaction à toutes les tâches

informatisées (attention soutenue, mémoire de travail, flexibilité et incompatibilité) sont également significativement supérieurs à ceux des sujets témoins.

2.1 Comparaison des résultats neuropsychologiques avec la littérature

Les perturbations cognitives manifestées par le groupe clinique de l'étude sont, pour la plupart, en adéquation avec la littérature (se référer à la deuxième partie « contexte neuropsychologique des TB »). Cette dernière fait état d'altérations des fonctions exécutives, de l'attention soutenue et de la vitesse de traitement, qui sont des domaines cognitifs également retrouvés perturbés dans cette recherche. En revanche, la mémoire épisodique verbale est fréquemment touchée dans les TB. Or, les analyses n'ont montré aucune différence significative au test CVLT entre nos deux groupes d'étude, hormis pour le rappel de la liste B (mardi) du CVLT. Cette épreuve commence avec l'apprentissage de 16 mots issus de 4 catégories sémantiques (liste A), avec 5 tentatives de rappel libre. La liste B, qui comporte à la fois deux catégories sémantiques de mots de la liste A et deux nouvelles catégories est ensuite apprise en un seul essai et rappel libre. Cette liste sert de matériel interférant si un apprentissage précédent peut avoir un effet sur le rappel des mots de la liste A. La baisse significative de performances à cette sous-tâche pour les sujets ayant un TB peut refléter un effet d'interférence proactive, qui comprend une implication mnésique et exécutive (Kliegl & Bäuml, 2021; Patenaude & Baillargeon, 1996). L'apprentissage étant une composante mnésique fréquemment touchée dans les TB, il se pourrait que l'effet d'interférence puisse perturber cette fonction. En outre, certains auteurs font état de moins bonnes performances pour les capacités d'inhibition et de résistance à l'interférence chez ces sujets (Hidroğlu et al., 2015).

Le sous-test de discrimination de silhouettes de la VOSP évalue la reconnaissance de la silhouette d'un objet parmi trois distracteurs, qui ne représentent pas des objets réels. Selon la documentation issue de ce test, il existerait une discontinuité entre les processus sous-tendant la

reconnaissance des objets et le traitement perceptif structuré atteignant le traitement sémantique pour obtenir le sens (Quental et al., 2013). Il est probable que certaines anomalies de perception visuelle relevées chez les sujets ayant un TB expliquent les moins bons résultats obtenus à ce sous-test (Bubl et al., 2015; Fernandes et al., 2017; Shoshina et al., 2021). De plus, le score à cette épreuve pourrait, dans une certaine mesure, refléter de moins bonnes performances d'évocation du mot plutôt qu'une moins bonne reconnaissance visuelle.

Les moins bonnes performances dans la tâche des fluences catégorielles pour les sujets avec un TB sont en adéquation avec la littérature et pointent vers une moins bonne récupération et/ou un accès limité aux concepts (Sung et al., 2013). Ce résultat peut également évoquer une moins bonne association entre les concepts d'une même catégorie. Les performances plus faibles aux fluences catégorielles peuvent également être expliquées par le temps à cette épreuve qui est limité à 2 minutes d'évocation. Les temps de réaction présentés par le groupe de sujets ayant un TB dans les épreuves de la TAP sont nettement plus importants que ceux du groupe de sujets témoins. De fait, il est probable que les sujets aient manqué de temps pour la tâche des fluences verbales, en rapportant moins de mots dans le temps imparti. L'implication exécutive des fluences renforce l'hypothèse selon laquelle les sujets avec un TB soient moins rapides pour effectuer ces tâches (Dickinson et al., 2017).

Les résultats obtenus aux épreuves informatisées mettent en évidence de moins bonnes performances à l'épreuve d'attention soutenue, par plus d'erreurs et d'omissions ainsi qu'un temps de réaction supérieur chez les patients avec un TB en référence aux sujets témoins. Ce résultat est cohérent avec la littérature, qui identifie cette fonction en tant que déficit cognitif trait associé aux TB (Clark et al., 2002; Clark & Goodwin, 2004). Les autres épreuves de la TAP évaluent plusieurs fonctions exécutives, dont la mémoire de travail, la flexibilité et l'inhibition. Bien que les performances en termes d'erreurs et d'omissions à ces tâches ne diffèrent pas, les temps de réaction se retrouvent significativement allongés. Ces résultats peuvent traduire davantage de difficultés pour effectuer la tâche en maintenant des performances adéquates. Dans la littérature, de nombreuses études mettent en évidence une perturbation des fonctions exécutives

et de la vitesse de traitement (Daban et al., 2012). D'autres éléments pourraient expliquer ces résultats, comme une fatigabilité, une influence de symptômes résiduels de l'humeur à valence dépressive (score à la MADRS) ou encore une contamination de ce score par les difficultés attentionnelles. Au cours du bilan, la fatigabilité, les difficultés attentionnelles et la plus grande lenteur de certains sujets ayant un TB était cliniquement significative. Ces sujets avaient généralement besoin de plus de temps pour répondre aux épreuves, présentaient plus de difficultés pour comprendre clairement les consignes et demandaient plus de pauses. Ils semblaient également plus sensibles aux bruits et autres stimuli environnants, suggérant une distractibilité ou une sensibilité à l'interférence plus importante. Bien que ces éléments soient des constatations cliniques purement subjectives, celles-ci ont été constatées avant de réaliser les analyses statistiques sur les données neuropsychologiques, ce qui limite en partie le biais de confirmation sur ces éléments.

3. Relation entre variables électrophysiologiques visuelles et neuropsychologiques

Dans la littérature, l'association entre variables ERG et variables neuropsychologiques a déjà été mise en évidence chez les sujets à risque de développer une schizophrénie ou un TB, ainsi que dans la schizophrénie (Bernardin et al., 2021; Peredo et al., 2020). Les perturbations ERG étaient présentées par la moitié des sujets à risque qui avait un profil d'altérations cognitives le plus important. Réciproquement, 82% des sujets à risque présentant un profil ERG similaire à celui du groupe témoin avaient un profil neuropsychologique préservé (Peredo et al., 2018, 2020). Une corrélation significative entre variables neuropsychologiques et variables électrophysiologiques a également été mise en évidence par un test de rang de Spearman, qui a révélé des corrélations entre les amplitudes des ondes P50 et N95 avec l'indice VOSP-object chez des personnes souffrant d'une schizophrénie avec hallucinations visuelles (Bernardin et al., 2021). Dans notre étude, le sous-test de discrimination de silhouettes dont le score est significativement

inférieur dans le groupe de sujets ayant un TB fait partie de cet indice VOSP-object et permet l'évaluation des processus perceptifs de la voie ventrale sans tenir compte des perturbations cognitives présentées dans d'autres domaines (Rapport et al., 1998). Au vu de ce résultat, nous pouvons supposer que les sujets ayant un TB présentent de moins bonnes capacités de traitement visuel, dans la reconnaissance des objets (Gabrovska et al., 2003; Kimhy et al., 2007). Les analyses de corrélation de Spearman n'ont toutefois pas permis de mettre en exergue de lien entre ce résultat significatif de la VOSP et les mesures électrophysiologiques. La corrélation mise en évidence par Bernardin et collaborateurs ayant été relevée avec des paramètres issus du PERG, il est probable que l'absence de résultats exploitables issus de cet examen dans l'étude BIMAR soient une des raisons pour lesquelles aucune association statistique n'ait été retrouvée (Bernardin et al., 2021). Aucune autre corrélation significative ayant un intérêt clinique n'a pu être relevée entre les variables neuropsychologiques et électrophysiologiques de l'étude.

4. Analyses en sous-groupes (trouble bipolaire de type I et de type II et sujets témoins)

Les tests de Kruskal-Wallis et les analyses post hoc ont mis en évidence des différences dans les résultats électrophysiologiques entre les sous-groupes cliniques TB1, TB2 et les sujets témoins. Toutefois, les analyses ne relèvent aucune différence entre TB1 et TB2, mais uniquement entre les sujets ayant un TB1 en comparaison aux sujets témoins, ou un TB2 en référence aux sujets témoins. Pour commencer, le temps de culmination de l'onde-b à l'examen DA 0.01 est supérieur chez les sujets ayant un TB2 en comparaison aux sujets témoins. A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui relève une augmentation du temps de culmination de l'onde-b à l'examen DA 0.01 chez les sujets avec un TB2 en comparaisons aux sujets témoins. Pourtant, une précédente étude a testé ces différences, sans trouver de significativité entre TB1 et TB2 pour le temps de culmination à cette onde. Malheureusement, aucune analyse entre sous-groupes cliniques et sujets témoins n'a été réalisée (Hébert et al., 2020).

L'amplitude de l'onde-a du DA 3.0 est significativement inférieure chez les sujets qui ont un TB1 en comparaison aux sujets témoins, et pourrait être due aux antécédents d'épisodes maniaques manifestés par ces sujets, contrairement aux TB2. L'étude d'Hébert a également retrouvé ce même résultat dans un groupe de sujets ayant une schizophrénie en référence aux sujets témoins, ainsi qu'auprès de sujets ayant un TB en comparaison au groupe contrôle (Hébert et al., 2020). Au vu de ces résultats, nous pouvons émettre l'hypothèse que notre résultat puisse être dû à des antécédents de caractéristiques psychotiques, qui sont des symptômes communs que peuvent manifester les personnes ayant une schizophrénie et les sujets avec un TB1. Néanmoins, l'absence d'analyses en sous-groupes de TB et sujets témoins dans l'étude d'Hébert et collaborateurs (2020) ne nous permet pas de confirmer cette hypothèse.

Le dernier résultat significatif des analyses en sous-groupes concerne l'amplitude de l'onde P100, qui est significativement plus faible chez les sujets ayant un TB1 que chez les sujets témoins, et également plus faible chez les sujets ayant un TB2 que chez les sujets témoins. Une observation qualitative des résultats permet de constater que les sujets qui ont un TB1 présentent une amplitude intermédiaire entre les sujets avec un TB2 et les sujets témoins. Les variables cliniques de cette étude ne permettent pas d'expliquer ces résultats, d'autant plus que ce type d'analyse n'a jamais été fait auparavant dans la littérature. Il serait alors intéressant d'explorer dans une prochaine étude les variables pouvant influencer sur l'amplitude de l'onde P100 selon les sous-types de TB.

Les résultats en fonction des sous-groupes pour les variables neuropsychologiques ne font pas état de différences entre les deux sous-groupes de TB. Dans la littérature, les études mettent en évidence un profil cognitif globalement plus détérioré chez les sujets ayant un TB1, en lien avec les antécédents de manie et de caractéristiques psychotiques associés, bien que ces différences soient subtiles (Bora, 2018). Il est possible que dans notre groupe de patients, ces caractéristiques diffèrent, ou que des différences méthodologiques masquent ces différences (cut-off neuropsychologique dans les études, différents tests utilisés, âge...).

De manière générale, les différences issues des analyses révèlent uniquement des différences entre les sous-groupes cliniques de TB et les sujets témoins. Les traitements médicamenteux, uniquement prescrits dans nos sous-groupes cliniques, peuvent influencer ces résultats car ils sont comparés à une population de sujets ne prenant aucun traitement médicamenteux. Un autre facteur pouvant expliquer ces résultats concerne les symptômes de dépression relevés par l'échelle MADRS, qui étaient significativement plus importants dans notre groupe de sujet avec un TB en comparaison aux sujets témoins. Cependant, il n'existe pas de différence de score à la MADRS entre nos sous-groupes cliniques. Il est parfois explicité dans certaines études que le nombre d'épisodes thymiques manifestés par les sujets est corrélé à certains scores neuropsychologiques (Bora, 2018). Puisque le nombre d'épisodes dépressifs et hypomaniaques ne diffèrent pas entre les sujets ayant un TB1 et ayant un TB2, ces variables ne peuvent probablement pas expliquer les différences neuropsychologiques retrouvées dans ces analyses. Les scores neuropsychologiques plus sévèrement impactés chez les sujets ayant un TB1, comme les temps de réaction plus importants, peuvent laisser supposer que les épisodes maniaques et les caractéristiques psychotiques associées à ces phases thymiques ont un effet délétère sur ces variables.

5. Limites

Bien que cette étude mette en évidence des résultats intéressants, il n'en reste pas moins qu'elle présente aussi de nombreuses limites. Plusieurs critères méthodologiques ont pu influencer les mesures électrophysiologiques. Les paramètres de luminance du Retinaute®, initialement calibrés à l'aide d'un spectromètre afin de respecter les normes de l'ISCEV, étaient en réalité inférieurs aux limites fixées par les standards. De plus, les temps d'adaptation étaient divisés par deux (adaptation scotopique 10min et 5min en photopique, en comparaison à 20min et 10min dans les critères internationaux, respectivement). Il est probable que davantage de différences entre nos groupes aient émergé avec un protocole en adéquation avec les standards

ISCEV. Les résultats électrophysiologiques significatifs retrouvés dans BIMAR sont toutefois prometteurs et peuvent être considérés comme des réponses électrophysiologiques visuelles « atténuées » de ce qu'elles auraient dû être avec des stimuli visuels plus intenses. En effet, plus l'intensité des flashes est forte, et plus les amplitudes des ondes-a et -b sont importantes. Le temps de culmination de ces ondes, quant à lui, diminue parallèlement à mesure que leur intensité augmente (Dichampt, 2015). A l'avenir, il serait donc judicieux de réaliser un protocole ERG et PEVC flash et pattern avec un dispositif calibré selon les normes de l'ISCEV chez des personnes atteintes de TB.

D'autres paramètres associés aux examens électrophysiologiques sont également à prendre en compte. D'après les recommandations, ils doivent être réalisés après dilatation pupillaire à l'aide d'un collyre (Tropicamide 1%) afin de maximiser l'ouverture de la pupille qui module de manière directe la quantité de lumière du stimulus venant frapper la rétine. Par conséquent, la taille de la pupille a un effet direct sur la réponse électrophysiologique ultérieure. Or, dans notre étude, ni la dilatation pupillaire, ni la mesure de la taille des pupilles n'ont été effectuées. Une étude visant à évaluer l'influence du temps d'adaptation de ces protocoles sur les composantes a indiqué que les examens en condition scotopiques peuvent être réalisés après une adaptation de 10 minutes seulement, contre 20 minutes prévus dans les standards. Aussi, en condition photopique, les amplitudes et les temps de culmination aux examens réalisés après une adaptation de 5 minutes ne différaient pas d'une adaptation selon les standards de 10 minutes (Asakawa et al., 2019). Ces données indiquent que les temps d'adaptation prévus dans l'étude BIMAR pourraient être suffisants. Une autre étude a évalué la variation de la taille des pupilles et de la luminance sur les résultats issus des examens PERG et PEVC pattern. Aucun effet significatif sur l'amplitude des ondes n'a été montré, tandis que l'effet d'une diminution de l'éclairement augmente le temps de culmination aux ondes du PERG, avec peu de changements supplémentaires pour les ondes issues des PEVC (Tobimatsu et al., 1988).

Les électrodes cutanées sélectionnées dans notre étude permettent un recueil de l'amplitude du signal plus faible qu'avec des électrodes scléro-cornéennes ou de type DTL. Par

exemple, le signal recueilli en fERG à partir d'électrodes cutanées serait d'environ un quart de la taille de ceux obtenus avec des électrodes cornéennes (Bradshaw et al., 2004; Kriss, 1994). De surcroît, la distance entre le haut de la paupière inférieure et l'électrode active module considérablement les amplitudes de réponse, toutefois sans impacter le temps de culmination des ondes (Hobby et al., 2018). Ces données soulignent l'importance d'un positionnement cohérent des électrodes, qui peut sensiblement varier d'une manipulation à l'autre. De plus, le Retinaute® ne dispose pas de moyen de mesurer l'impédance des électrodes, tel que cela est recommandé dans les critères de l'ISCEV (McCulloch et al., 2015).

En outre, les traitements médicamenteux des patients n'ont pas été inclus dans les analyses. Les difficultés de conversion de certaines classes pharmacologiques et la prescription de plusieurs molécules rendent leur prise en compte très complexe. S'il est possible de calculer les équivalences pour les doses d'antidépresseurs (équivalent fluoxétine) et d'antipsychotiques (équivalent chlorpromazine), ce n'est pas le cas des antiépileptiques qui sont presque systématiquement prescrits en association avec un antipsychotique ou un antidépresseur, selon les recommandations (se référer à la partie « 10.1 traitements pharmacologiques » de la première partie : contexte cliniques des TB). Néanmoins, certaines études supportent l'idée selon laquelle les anomalies électrophysiologiques visuelles retrouvées dans les pathologies psychiatriques sont robustes aux effets des traitements médicamenteux (Hébert et al., 2015, 2017, 2020; R. W. Lam et al., 1997). Les résultats de ces études renforcent l'utilité de ces examens en psychiatrie afin d'apporter une aide au diagnostic malgré l'instauration d'un traitement psychotrope, car bien souvent une fenêtre thérapeutique ne peut pas être envisagée (Hébert et al., 2020). Les traitements médicamenteux impacteraient également la cognition. Un certain nombre d'études rapportent des résultats contradictoires et où l'interprétation des données est limitée par la variété des tests utilisés, les aspects méthodologiques des études et les faibles échantillons de patients inclus (Xu et al., 2020). Il semblerait que le lithium améliore certains domaines cognitifs et en impacterait négativement d'autres. Les antipsychotiques et le valproate sont majoritairement associés à des effets délétères sur la cognition, alors que l'impact des autres antiépileptiques n'est pas clair (se

référer à la partie « 4.2 Facteurs pharmacologiques » de la deuxième partie : contexte neuropsychologique des TB). Si en phase aiguë de la maladie, les traitements sont plutôt favorables à la cognition par amélioration de la symptomatologie clinique, les effets cognitifs des psychotropes durant les phases d'euthymie sont plus complexes. En effet, les troubles cognitifs peuvent refléter l'expression de symptômes résiduels. A l'heure actuelle, il n'est cependant pas possible de déterminer quelle est la part d'implication des symptômes résiduels et celle des traitements psychotropes dans l'émergence des troubles cognitifs dans le cadre des TB (Xu et al., 2020).

Les symptômes résiduels et donc l'état d'humeur des sujets peuvent avoir des répercussions sur la cognition des personnes atteintes d'un TB, comme tel est le cas pour les paramètres d'électrophysiologiques visuelles. Plusieurs études se sont intéressées aux modifications des paramètres du PERG et du fERG, qui étaient associées à la gravité des symptômes dépressifs (Bubl et al., 2010, 2012; Hébert et al., 2002; Lavoie, Maziade, et al., 2014). Dans le cadre du trouble affectif saisonnier, les patients présentaient des changements de paramètres ERG en hiver en référence aux sujets témoins, qui se sont normalisés après un traitement par luminothérapie et au cours de l'été, marquant la résorption des symptômes. Cela suggère que les variations de l'humeur entraînent des répercussions sur l'ERG, qui signalent elles-mêmes des perturbations du fonctionnement rétinien au sein des troubles de l'humeur (Lavoie et al., 2009).

Il reste toutefois à déterminer quels signaux sont associés à la neurotransmission sous-jacente aux troubles psychiatriques et à leur variation selon les différentes phases de ces pathologies. Si aucune recherche n'a encore étudié ceci dans le cadre des TB, certains articles portant sur la schizophrénie ont établi des hypothèses sur les liens que peuvent entretenir la variation de la neurotransmission et la variation des paramètres des ondes à l'ERG. Certaines cellules rétiniennes ont une activité dopaminergique, telles que les cellules amacrines rétiniennes. De plus, la physiopathologie de la schizophrénie se caractérise par des dysfonctionnements dopaminergiques (Howes et al., 2015). Ce neurotransmetteur est la principale monoamine qui

s'exprime dans la rétine et est impliquée dans les réponses mesurées en fERG (Bernardin et al., 2022; Demmin et al., 2020). Ainsi, l'ERG semble une technique pertinente pour faire émerger des indicateurs rétiens d'anomalies de neurotransmission périphérique, pouvant refléter des anomalies de neurotransmission cérébrales. Une étude sur les PO a mis en évidence une réduction de leur amplitude, ainsi que celle du système des cônes de la zone rétinienne centrale chez des sujets atteints de schizophrénie. Ces paramètres peuvent refléter une hypodopaminergie, qui peut à la fois être induite par les traitements antipsychotiques et par la physiopathologie (Bernardin et al., 2022). Dans l'étude BIMAR, il n'a pas encore été possible d'exploiter les résultats de l'examen des PO, qui évaluent le fonctionnement des cellules amacriques dopaminergiques. Leur analyse prochaine pourrait fournir des informations permettant de préciser la neurobiologie sous-jacente aux TB.

6. Perspectives

6.1 En recherche

Afin d'augmenter la valeur ajoutée de ces mesures en tant qu'aide au diagnostic des TB, il serait intéressant de coupler les données PERG aux données issues des PEVC pattern. Il s'agit d'une question essentielle pour mieux comprendre les répercussions des dysfonctionnements fonctionnels rétiens sur la suite du traitement de l'information visuelle au niveau cortical. Les recherches étudiant la réponse des CGR dans la schizophrénie suggèrent l'hypothèse que ces anomalies fonctionnelles doivent se répercuter sur le cortex visuel primaire (Bernardin, 2019). Malheureusement, les mesures issues des PEVC ne permettent pas de réaliser de corrélations et d'analyses couplées avec le PERG puisque ce dernier est inexploitable. La baisse significative de l'amplitude des trois ondes des PEVC pattern (N75/P100/N135) laisse supposer que des dysfonctions pouvaient être présentes dans les résultats du PERG, comme une étude l'a montré avec une baisse d'amplitude de l'onde P50 chez les sujets ayant un TB (Sierra et al., 2022). Dans

la littérature, d'autres stimuli permettant d'obtenir une onde P100 ont été utilisés, comme Yeap et collaborateurs (2009) qui ont mis en évidence une baisse d'amplitude à cette composante dans des tâches visuelles dans les TB (Yeap et al., 2009). Avec des stimuli visuels de visages, Degabriele et collaborateurs (2011) a montré qu'une diminution de l'amplitude de l'onde P100 était constatée chez les sujets avec un TB, en comparaison aux sujets témoins (Degabriele et al., 2011). La seule étude qui a utilisé une stimulation par damier a obtenu des résultats concordants aux nôtres, avec une baisse d'amplitude de l'onde P100 chez les sujets avec un TB (Qarni Fadil et al., 2020). Il est intéressant de préciser que les states précoces de l'onde P100 impliquent des processus d'attention visuelle en plus de processus sensoriels précoces (Desimone & Duncan, 1995). De fait, ces processus ne sont pas uniquement visuels et sont sous-tendus par des processus plus intégrés d'un point de vue cognitif. Ceci constitue un argument supplémentaire pour explorer les liens qu'entretiennent les variables électrophysiologiques et les résultats issues du bilan neuropsychologique.

Il serait intéressant d'explorer la rétine à l'aide de l'OCT. Il a été mis en évidence que des perturbations à l'OCT sont présentées par des personnes atteinte d'un TB, en référence à une population de sujets témoins (Khalil et al., 2017). Il se pourrait que les altérations ERG et OCT soient liées et fournissent des informations complémentaires puisqu'elles évaluent différents aspects d'une même structure. Une étude ancillaire à l'étude BIMAR a pour but de réaliser des OCT chez les patients qui étaient volontaires, dont les résultats vont être analysés. Répliquer ce type d'investigation par ERG et OCT sur une plus large cohorte permettrait alors d'avoir un complément d'analyse rétinienne.

Dans notre étude, aucune corrélation entre fERG et PEVC flash et pattern n'ont montré de significativité, il semble donc difficile de faire comme hypothèse que les altérations rétiniennes et corticales soient liées. Néanmoins certaines études rapportent des corrélations entre mesures électrophysiologiques rétiniennes et corticales (Bubl et al., 2010, 2012, 2015). Bien qu'aucune étude PEVC flash n'ait été réalisée dans les TB, les résultats d'études faisant état d'associations entre l'augmentation de la latence de l'onde P2 et la présence de troubles cognitifs dans le cadre

de la maladie d'Alzheimer peuvent nous aiguiller (Arruda et al., 2020; Coburn et al., 2003; Moore et al., 1995). Ces données soulignent l'intérêt clinique de ce type de mesure afin de déceler un signal spécifique contenant des informations pathognomoniques, en établissant le lien entre variables physiologiques et neuropsychologiques (Arruda et al., 2020).

Puisque la rétine est riche en neurotransmetteurs, les traitements psychotropes peuvent influencer sa physiologie. Par exemple, plusieurs études ont tenté d'évaluer les effets du lithium sur les paramètres fERG. Dans l'étude de Lavoie (2015) effectuée sur des souris, cette molécule affectait le temps de culmination et dans une moindre mesure l'amplitude de l'onde-b en condition scotopique. Ce résultat souligne le rôle de GSK-3, dont le lithium est la cible thérapeutique, dans la modulation des paramètres ERG (Lavoie et al., 2015). Une autre étude avait pour objectif d'évaluer les effets d'un traitement chronique par lithium sur l'ERG des personnes ayant un TB (Lam et al., 1997). Toutefois, aucune différence significative sur les amplitudes et les temps de culmination aux examens fERG n'a été relevée. Face à ces différents résultats, davantage d'études sur les effets des traitements sont nécessaires. Les sujets avec un TB de l'étude BIMAR avaient plusieurs types de traitements psychotropes mais certaines équivalences n'ont pas pu être calculées (antiépileptiques). Il serait intéressant de constituer une étude en contrôlant les traitements psychotropes, comme par exemple un groupe de sujet ayant un TB uniquement traité par lithium. D'un part, cela limiterait les biais liés à la prise de différentes molécules entre participants et même individuellement en cas de polythérapie, et d'autre part, cela contribuerait à une meilleure évaluation des effets des traitements sur les paramètres ERG/PEVC (Schwitzer et al., 2022).

6.2 En clinique

D'un point de vue clinique, l'utilisation de l'ERG dans l'estimation de la réponse au traitement permettrait de détecter une résistance au traitement. Ainsi, il serait possible de réajuster précocement le traitement et d'éviter le délai d'action parfois long de certaines classes

thérapeutiques, tels que les antidépresseurs (Schwitzer et al., 2022). Mieux estimer la réponse au traitement fait partie d'un des axes de la médecine de précision appliquée à la psychiatrie. Un autre axe capital est d'améliorer le diagnostic et le diagnostic différentiel des TB, en considération de l'absence d'outils objectifs et facilement utilisables en pratique courante. Il a été montré que certains paramètres ERG peuvent être spécifiques à une pathologie, comme l'amplitude significativement réduite de l'onde-a des cônes dans la schizophrénie, en référence aux sujets ayant un TB et aux sujets témoins (Hébert et al., 2020). De plus, certains indicateurs ERG retrouvés dans la schizophrénie et les TB ont aussi été retrouvés chez des personnes ayant un apparenté du premier degré atteint de ces troubles (réduction de l'amplitude et du temps de culmination de l'onde-b en condition scotopique et augmentation du temps de culmination de l'onde-b en condition photopique) (Gagné et al., 2020; Hébert et al., 2010, 2020). Certaines anomalies pourraient donc nous renseigner sur un risque de transition vers un de ces troubles et questionne une origine développementale commune. Il est également possible d'utiliser les indicateurs ERG et PEVC en tant que marqueurs d'état clinique, comme cela a été montré dans la dépression. En effet, les paramètres PERG et PEVC pattern et la sévérité de la dépression suivaient la même évolution, se normalisant à mesure que les semaines de traitement passaient. Ces éléments suggèrent que les mesures objectives et subjectives sont liées (Bubl et al., 2010, 2012; Schwitzer, Le Cam, et al., 2022).

Pour être utilisables en pratique courante, ces mesures doivent être faciles d'accès, comme implémentées dans des structures de soins ambulatoires, dans des cabinets de praticiens libéraux ou bien dans des centres de soins à distance et pas uniquement dans des lieux spécialisés (Schwitzer, Leboyer, et al., 2022). Des dispositifs innovants, connectés et portatifs tel que le Retinaute ® rendent ces projets envisageables. Ainsi, ces mesures collectées en routine contribueraient au développement d'une psychiatrie de précision, basée sur l'identification de biosignatures. Analysées via des traitements mathématiques et des outils de machine-learning, les données électrophysiologiques font l'objet d'une sélection automatique des composantes par l'algorithme afin d'effectuer des prédictions, comme cela a été réalisé dans le cadre de l'autisme

avec des données ERG (Manjur et al., 2022). Dans cette étude, l'analyse spectrale de l'ERG a permis de détecter les personnes souffrant de ce trouble avec une précision de 86 %. Afin de renforcer d'autant plus la prédiction et la fiabilité des mesures, l'ajout de ces données aux données cliniques, biologiques, neuropsychologiques dans le dossier du patient fournir une aide à la décision clinique (Schwitzer, Leboyer, et al., 2022).

7. Conclusion

L'étude BIMAR a pu mettre en lumière plusieurs différences de fonctionnement rétinien, cortical et cognitif entre les sujets présentant un TB et les sujets témoins. Ainsi, ces techniques semblent être des outils pertinents pour accéder au fonctionnement cérébral et nous permettent de mieux comprendre la neurobiologie sous-jacente à ce trouble. Bien qu'aucun d'entre eux ne semble être spécifique au TB, cette étude a malgré tout permis de répliquer certains résultats précédemment relevés au sein d'autres pathologies mentales. Le recouvrement clinique, phénotypique et endophénotypique que le TB peut entretenir avec la schizophrénie et la dépression peut apporter des éléments de compréhension à ces résultats. En se basant sur d'autres types d'analyse de données, il serait peut-être possible de faire émerger des indicateurs pertinents. Par exemple, l'utilisation de méthodes de traitement du signal et d'intelligence artificielle sur nos données pourrait aboutir à l'identification de biosignatures. Ces avancées justifieraient l'implémentation de techniques d'électrophysiologie visuelle en tant qu'outil d'aide au diagnostic clinique.

Bibliographie

- Agrawal, A., Nurnberger, J. I., & Lynskey, M. T. (2011). Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Research, 185*(3), 459-461.
- Aït-Ali, N., Fridlich, R., Millet-Puel, G., Clérin, E., Delalande, F., Jaillard, C., Blond, F., Perrocheau, L., Reichman, S., & Byrne, L. C. (2015). Rod-derived cone viability factor promotes cone survival by stimulating aerobic glycolysis. *Cell, 161*(4), 817-832.
- Akula, J. D., Lyubarsky, A. L., & Naarendorp, F. (2003). The sensitivity and spectral identity of the cones driving the b-wave of the rat electroretinogram. *Visual neuroscience, 20*(2), 109-117.
- Albano, S., & Gallicchio, V. S. (2023). *The Comorbidity of Alzheimer's Disease and Bipolar Disorder and the Potential of Lithium as Drug Therapy*.
- Allain, P., Fortier, J., & Besnard, J. (2016). Neuropsychologie et cognition sociale. In *La cognition sociale*. Sauramps Médical. <https://core.ac.uk/download/pdf/195803704.pdf>
- Altamura, A. C., Dell'Osso, B., Berlin, H. A., Buoli, M., Bassetti, R., & Mundo, E. (2010). Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: A naturalistic study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 260*(5), 385-391.
- Altman, S., Haeri, S., Cohen, L. J., Ten, A., Barron, E., Galynker, I. I., & Duhamel, K. N. (2006). Predictors of relapse in bipolar disorder: A review. *Journal of Psychiatric Practice, 12*(5), 269-282.
- Altshuler, L., Bookheimer, S., Proenza, M. A., Townsend, J., Sabb, F., Firestone, A., Bartzokis, G., Mintz, J., Mazziotta, J., & Cohen, M. S. (2005). Increased Amygdala Activation During Mania: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *American Journal of Psychiatry, 162*(6), 1211-1213.
- Altshuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry, 56*(8), 560-569.
- American Psychiatric Association. (2015). *DSM-5: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (M.-A. Crocq & J.-D. Guelfi, Trad.; 5e éd, 1-1). Elsevier Masson.
- Amerio, A., Stubbs, B., Odone, A., Tonna, M., Marchesi, C., & Ghaemi, S. N. (2015). The prevalence and predictors of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 186*, 99-109.
- Anaya, C., Torrent, C., Caballero, F. F., Vieta, E., Bonnin, C. del M., Ayuso-Mateos, J. L., Group, C. F. R., Alegría, A., Amann, B. L., & Al-Halabi, S. (2016). Cognitive reserve in bipolar disorder: Relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 133*(5), 386-398.
- Andersson, S., Barder, H. E., Hellvin, T., Løvdahl, H., & Malt, U. F. (2008). Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. *Bipolar*

Disorders, 10(8), 888-899.

Arruda, J. E., McInnis, M. C., & Steele, J. (2020). The flash visual evoked potential-P2 and the detection of amnesic mild cognitive impairment : A review of empirical literature. *International Journal of Psychophysiology*, 155, 162-167.

Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771-785.

Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2011). A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(3), 190-205.

Asakawa, K., Ito, A., Kobayashi, H., Iwai, A., Ito, C., & Ishikawa, H. (2019). Adaptation time, electroretinography, and pupillography in healthy subjects. *Documenta Ophthalmologica*, 139(1), 33-44.

Ashok, A. H., Marques, T. R., Jauhar, S., Nour, M. M., Goodwin, G. M., Young, A. H., & Howes, O. D. (2017). The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder : The state of the art and implications for treatment. *Molecular psychiatry*, 22(5), 666-679.

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.

Baddeley, A., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1994). A test of visual and verbal recall and recognition : Doors and People. *Titchfield, UK: Thames Valley Test Company*.

Baek, J. H., Cha, B., Moon, E., Ha, T. H., Chang, J. S., Kim, J. H., Choi, J. E., Kang, B. J., Hong, K. S., & Ha, K. (2014). The effects of ethnic, social and cultural factors on axis I comorbidity of bipolar disorder : Results from the clinical setting in Korea. *Journal of Affective Disorders*, 166, 264-269.

Baek, J. H., Park, D. Y., Choi, J., Kim, J. S., Choi, J. S., Ha, K., Kwon, J. S., Lee, D., & Hong, K. S. (2011). Differences between bipolar I and bipolar II disorders in clinical features, comorbidity, and family history. *Journal of Affective Disorders*, 131(1-3), 59-67.

Bahji, A., Hawken, E. R., Sepehry, A. A., Cabrera, C. A., & Vazquez, G. (2019). ECT beyond unipolar major depression : Systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(3), 214-226.

Bajalan, A. A., Wright, C. E., & Van der Vliet, V. J. (1986). Changes in the human visual evoked potential caused by the anticholinergic agent hyoscine hydrobromide : Comparison with results in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 49(2), 175-182.

Balanzá Martínez, V., Rubio, C., Selva, G., Martínez-Arán, A., Sánchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., Vieta, E., & Tabares-Seisdedos, R. (2008). Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects : A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 32, 1426-1438.

Balanzá-Martínez, V., Crespo-Facorro, B., González-Pinto, A., & Vieta, E. (2015). Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder : Focus on neurocognitive correlates. *Frontiers in*

Physiology, 6, 108.

Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Martínez-Arán, A., Prickaerts, J., Salazar, J., González-Pinto, A., Vieta, E., & Tabarés-Seisdedos, R. (2010). Neurocognition in bipolar disorders—A closer look at comorbidities and medications. *European Journal of Pharmacology*, 626(1), 87-96.

Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Salazar-Fraile, J., Leal-Cercós, C., Vieta, E., & Gómez-Beneyto, M. (2005). Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: A 3-year follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74(2), 113-119.

Baldessarini, R. J., Bolzani, L., Cruz, N., Jones, P. B., Lai, M., Lepri, B., Perez, J., Salvatore, P., Tohen, M., Tondo, L., & Vieta, E. (2010). Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *Journal of Affective Disorders*, 121(1), 143-146.

Balogh, Z., Benedek, G., & Kéri, S. (2008). Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(1), 297-300.

Baron-Cohen, S., O’Riordan, M., Jones, R., Stone, V., & Plaisted, K. (1999). A new test of social sensitivity: Detection of faux pas in normal children and children with Asperger syndrome. *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. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(2), 241-251.

Baune, B. T., & Malhi, G. S. (2015). A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(S2), 41-55.

Bayes, A. J., & Parker, G. B. (2019). Cognitive and Behavioral Differentiation of Those With Borderline Personality Disorder and Bipolar Disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 207(8), 620-625.

Baylor, D. (1996). How photons start vision. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(2), 560-565.

Bechdolf, A., Nelson, B., Cotton, S. M., Chanen, A., Thompson, A., Kettle, J., Conus, P., Amminger, G. P., Yung, A. R., Berk, M., & McGorry, P. D. (2010). A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *Journal of Affective Disorders*, 127(1), 316-320.

Bechdolf, A., Ratheesh, A., Cotton, S. M., Nelson, B., Chanen, A. M., Betts, J., Bingmann, T., Yung, A. R., Berk, M., & McGorry, P. D. (2014). The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: A prospective study. *Bipolar Disorders*, 16(5), 493-504.

Behar-Cohen, F., Gelizé, E., Jonet, L., & Lassiaz, P. (2020). Anatomy of the retina. *Medicine sciences*, 36(6-7), 594-599.

Bellivier, F., Etain, B., Malafosse, A., Henry, C., Kahn, J.-P., Elgrabli-Wajsbrodt, O., Jamain, S.,

- Azorin, J.-M., Frank, E., Scott, J., Grochocinski, V., Kupfer, D. J., Golmard, J.-L., & Leboyer, M. (2014). Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *15*(5), 369-376.
- Bellivier, F., Geoffroy, P.-A., Etain, B., & Scott, J. (2015). Sleep- and circadian rhythm-associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorder. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *19*(6), 747-763.
- Belvederi Murri, M., Amore, M., Calcagno, P., Respino, M., Marozzi, V., Masotti, M., Bugliani, M., Innamorati, M., Pompili, M., Galderisi, S., & Maj, M. (2016). The “Insight Paradox” in Schizophrenia : Magnitude, Moderators and Mediators of the Association Between Insight and Depression. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(5), 1225-1233.
- Benadhira, R., Thomas, F., Bouaziz, N., Braha, S., Andrianisaina, P. S.-K., Isaac, C., Moulrier, V., & Januel, D. (2017). A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD). *Psychiatry Research*, *258*, 226-233.
- Berk, M., Dodd, S., Kauer-Sant’Anna, M., Malhi, G. S., Bourin, M., Kapczinski, F., & Norman, T. (2007). Dopamine dysregulation syndrome : Implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*(s434), 41-49.
- Berkol, T. D., Kırılı, E., Islam, S., Pınarbaşı, R., & Özyıldırım, İ. (2016). Comparison of clinical and sociodemographic features of bipolar disorder patients with those of social anxiety disorder patients comorbid with bipolar disorder in Turkey. *Saudi Medical Journal*, *37*(3), 309-314.
- Bernardin, F. (2019). *Exploration du traitement de l’information visuelle au stade précoce et intégratif chez les patients souffrant de schizophrénie avec hallucinations visuelles* [PhD Thesis]. Université de Lorraine.
- Bernardin, F., Schwitzer, T., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Ligier, F., Bourion-Bedes, S., Jansen, C., Schwan, R., & Laprevote, V. (2021). Retinal ganglion cell dysfunction is correlated with disturbed visual cognition in schizophrenia patients with visual hallucinations. *Psychiatry Research*, *298*, 113780.
- Bernardin, F., Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Ligier, F., Bourion-Bedes, S., Jansen, C., Giersch, A., & Laprevote, V. (2022). Altered central vision and amacrine cells dysfunction as marker of hypodopaminergic activity in treated patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *239*, 134-141.
- Beumer, W., Gibney, S. M., Drexhage, R. C., Pont-Lezica, L., Doorduyn, J., Klein, H. C., Steiner, J., Connor, T. J., Harkin, A., Versnel, M. A., & Drexhage, H. A. (2012). The immune theory of psychiatric diseases : A key role for activated microglia and circulating monocytes. *Journal of Leukocyte Biology*, *92*(5), 959-975.
- Blumenfeld, H. (2018). *Neuroanatomy through clinical cases* (2nd edition). Sinauer Associates, Inc. Publishers.
- Boatright, J. H., Rubim, N. M., & Iuvone, P. M. (1994). Regulation of endogenous dopamine release in amphibian retina by melatonin : The role of GABA. *Visual Neuroscience*, *11*(5), 1013-1018.
- Boccuni, I., & Fairless, R. (2022). Retinal glutamate neurotransmission : From physiology to

pathophysiological mechanisms of retinal ganglion cell degeneration. *Life*, 12(5), 638.

Bodis-Wollner, I., & Tzelepi, A. (1998). The push–pull action of dopamine on spatial tuning of the monkey retina : The effects of dopaminergic deficiency and selective D1 and D2 receptor ligands on the pattern electroretinogram. *Vision Research*, 38(10), 1479-1487.

Boissière, G. (1952). Nouveau larousse médical illustré. In *Nouveau larousse médical illustré* (p. 1214-1214). <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1242226>

Bok, D. (1993). The retinal pigment epithelium : A versatile partner in vision. *Journal of cell science*, 1993(Supplement_17), 189-195.

Boland, E. M., & Alloy, L. B. (2013). Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder : Toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clinical psychology review*, 33(1), 33-44.

Bond, K., & Anderson, I. M. (2015). Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder : A systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disorders*, 17(4), 349-362.

Bonnín, C. del M., Reinares, M., Martínez-Arán, A., Jiménez, E., Sánchez-Moreno, J., Solé, B., Montejo, L., & Vieta, E. (2019). Improving functioning, quality of life, and well-being in patients with bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(8), 467-477.

Bonnín, C. M., Jiménez, E., Solé, B., Torrent, C., Radua, J., Reinares, M., Grande, I., Ruíz, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., & Vieta, E. (2019). Lifetime Psychotic Symptoms, Subthreshold Depression and Cognitive Impairment as Barriers to Functional Recovery in Patients with Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 1046.

Bonsack, C., Rexhaj, S., & Favrod, J. (2015). Psychoéducation : Définition, historique, intérêt et limites. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 173(1), 79-84.

Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder : A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 229, 125-134.

Bora, E., & Pantelis, C. (2016). Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder : A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 175(1-3), 72-78.

Bora, E., Vahip, S., Gonul, A. S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., & Eryavuz, A. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(2), 110-116.

Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder : A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of affective disorders*, 113(1-2), 1-20.

Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder : A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 1-9.

Bormann, J. (2000). The ‘ABC’ of GABA receptors. *Trends in pharmacological sciences*, 21(1), 16-19.

- Bosson, M. G., Antoniadou, M., Azis, M., Samson, C., Quinn, B., Bonoldi, I., Modinos, G., Perez, J., Howes, O. D., Stone, J. M., Allen, P., & McGuire, P. (2019). Association of Hippocampal Glutamate Levels With Adverse Outcomes in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *JAMA Psychiatry*, *76*(2), 199-207.
- Bottai, T., Biloa-Tang, M., Christophe, S., Dupuy, C., Jacquesy, L., Kochman, F., Meynard, J.-A., Papeta, D., Rahioui, H., Adida, M., Fakra, E., Kaladjian, A., Pringuey, D., & Azorin, J.-M. (2010). [Interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT)]. *L'Encephale*, *36 Suppl 6*, S206-17.
- Bourgeois, M.-L. (2014). *Les troubles bipolaires*. Lavoisier. https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=tNKjAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR5&dq=les+troubles+bipolaires+bourgeois+&ots=rKAoYzYd1f&sig=_mCC8gYsydXLYcIvP9UhkZUybPE
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V. V., Dittmann, S., Ferrier, I. N., Fleck, D. E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppä, T., Martínez-Aran, A., Melle, I., Moore, P. B., ... Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder : An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *128*(3), 149-162.
- Bowie, C. R., Depp, C., McGrath, J. A., Wolyniec, P., Mausbach, B. T., Thornquist, M. H., Luke, J., Patterson, T. L., Harvey, P. D., & Pulver, A. E. (2010). Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders : A comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, *167*(9), 1116-1124.
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols*, *1*(5), 2277-2281.
- Bowmaker, J. K., & Dartnall, H. J. (1980). Visual pigments of rods and cones in a human retina. *The Journal of Physiology*, *298*(1), 501-511.
- Boyes, W. K., Degn, L., George, B. J., & Gilbert, M. E. (2018). Moderate perinatal thyroid hormone insufficiency alters visual system function in adult rats. *NeuroToxicology*, *67*, 73-83.
- Bradshaw, K., Hansen, R., & Fulton, A. (2004). Comparison of ERGs recorded with skin and corneal-contact electrodes in normal children and adults. *Documenta Ophthalmologica*, *109*(1), 43-55.
- Brady, R. O., McCarthy, J. M., Prescott, A. P., Jensen, J. E., Cooper, A. J., Cohen, B. M., Renshaw, P. F., & Ongür, D. (2013). Brain gamma-aminobutyric acid (GABA) abnormalities in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *15*(4), 434-439.
- Brecelj, J., & Cunningham, K. (1985). Occipital distribution of foveal half-field responses. *Documenta Ophthalmologica*, *59*(2), 157-165.
- Bright, P., & van der Linde, I. (2020). Comparison of methods for estimating premorbid intelligence. *Neuropsychological Rehabilitation*, *30*(1), 1-14.
- Brindley, G. S., Donaldson, P. E., Falconer, M. A., & Rushton, D. N. (1972). The extent of the region of occipital cortex that when stimulated gives phosphenes fixed in the visual field. *The Journal of physiology*, *225*(2), 57P-58P.
- Bringmann, A., Iandiev, I., Pannicke, T., Wurm, A., Hollborn, M., Wiedemann, P., Osborne, N.

- N., & Reichenbach, A. (2009). Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis : Neuroprotective and detrimental effects. *Progress in Retinal and Eye Research*, 28(6), 423-451.
- Brûlé, J., Lavoie, M.-P., Casanova, C., Lachapelle, P., & Hébert, M. (2007). Evidence of a possible impact of the menstrual cycle on the reproducibility of scotopic ERGs in women. *Documenta Ophthalmologica*, 114(3), 125-134. <https://doi.org/10.1007/s10633-007-9045-1>
- Bubl, E., Ebert, D., Kern, E., van Elst, L. T., & Bach, M. (2012). Effect of antidepressive therapy on retinal contrast processing in depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 201(2), 151-158.
- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Bach, M., & Tebartz van Elst, L. (2010). Seeing Gray When Feeling Blue? Depression Can Be Measured in the Eye of the Diseased. *Biological Psychiatry*, 68(2), 205-208.
- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Riedel, A., van Elst, L. T., & Bach, M. (2015). Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(4), 343-350.
- Burdick, K. E., Hodgkinson, C. A., Szeszko, P. R., Lencz, T., Ekholm, J. M., Kane, J. M., Goldman, D., & Malhotra, A. K. (2005). DISC1 and neurocognitive function in schizophrenia. *Neuroreport*, 16(12), 1399-1402.
- Burdick, K. E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R. J., Shanahan, M., & Malhotra, A. K. (2014). *Psychological Medicine*, 44(14), 3083-3096.
- Burdick, K., Millett, C., Yocum, A., Altimus, C. M., Andreassen, O. A., Aubin, V., Belzeaux, R., Berk, M., Biernacka, J., Blumberg, H., Cleare, A., Diaz-Byrd, C., Dubertret, C., Etain, B., Eyler, L., Forester, B., Fullerton, J., Frye, M. A., Gard, S., ... Mcinnis, M. G. (2022). Predictors of Functional Impairment in Bipolar Disorder : Results from 13 Cohorts from Seven Countries by The Global Bipolar Cohort Collaborative. *Bipolar Disorders*.
- Bymaster, F. P., & Felder, C. C. (2002). Role of the cholinergic muscarinic system in bipolar disorder and related mechanism of action of antipsychotic agents. *Molecular psychiatry*, 7(1), S57-S63.
- Calkins, D. J. (2000). Representation of cone signals in the primate retina. *Journal of the Optical Society of America A, Optics, Image Science, and Vision*, 17(3), 597-606.
- Camelo, E. V. M., Velasques, B., Ribeiro, P., Netto, T., & Cheniaux, E. (2013). Attention impairment in bipolar disorder : A systematic review. *Psychology & Neuroscience*, 6(3), 299-309.
- Canetta, S. E., Bao, Y., Co, M. D. T., Ennis, F. A., Cruz, J., Terajima, M., Shen, L., Kellendonk, C., Schaefer, C. A., & Brown, A. S. (2014). Serological Documentation of Maternal Influenza Exposure and Bipolar Disorder in Adult Offspring. *The American journal of psychiatry*, 171(5), 557-563.
- Cannon, D. M., Carson, R. E., Nugent, A. C., Eckelman, W. C., Kiesewetter, D. O., Williams, J., Rollis, D., Drevets, M., Gandhi, S., Solorio, G., & Drevets, W. C. (2006). Reduced Muscarinic Type 2 Receptor Binding in Subjects With Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(7), 741-747.

- Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., Rifkin, L., McKenzie, K., Foerster, A., & Murray, R. M. (1997). Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: Similarities and differences. *American Journal of Psychiatry*, *154*(11), 1544-1550.
- Cardenas, S. A., Kassem, L., Brotman, M. A., Leibenluft, E., & McMahon, F. J. (2016). Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives: A review of the literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *69*, 193-215.
- Cardoso, T., Bauer, I. E., Meyer, T. D., Kapczinski, F., & Soares, J. C. (2015). Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Current Psychiatry Reports*, *17*(9), 75.
- Carr, O., Saunders, K. E. A., Tsanas, A., Bilderbeck, A. C., Palmius, N., Geddes, J. R., Foster, R., Goodwin, G. M., & De Vos, M. (2018). Variability in phase and amplitude of diurnal rhythms is related to variation of mood in bipolar and borderline personality disorder. *Scientific Reports*, *8*(1), Article 1.
- Carta, M. G., Moro, M. F., Loreface, L., Trincas, G., Cocco, E., Giudice, E. D., Fenu, G., Colom, F., & Marrosu, M. G. (2014). The risk of Bipolar Disorders in Multiple Sclerosis. *Journal of Affective Disorders*, *155*, 255-260.
- Castrogiovanni, P., Di Muro, A., Maremmani, I., Perossini, M., & Marazziti, D. (1989). Interaction between the serotonin and dopamine systems in humans: Preliminary findings. *Brain Research*, *504*(1), 129-131.
- Castrogiovanni, P., Pieraccini, F., Iapichino, S., Pacchierotti, C., Bossini, L., Truglia, E., Malpassi, C., & Natale, B. (2001). Electroretinogram B-wave amplitude in panic disorder. *CNS spectrums*, *6*(3), 210-213.
- Celesia, G. G., Kaufman, D., & Cone, S. (1987). Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *68*(3), 161-171.
- Cerimele, J. M., Bauer, A. M., Fortney, J. C., & Bauer, M. S. (2017). Patients With Co-Occurring Bipolar Disorder and Posttraumatic Stress Disorder: A Rapid Review of the Literature. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *78*(5), e506-e514.
- Cerullo, M. A., Adler, C. M., Delbello, M. P., & Strakowski, S. M. (2009). The functional neuroanatomy of bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*, *21*(4), 314-322.
- Chaychi, S. (2015). *Sex-related differences in retinal structure and function of normal rats and the role of estrogen in rodent models of oxidative retinopathies*. McGill University (Canada).
- Chen, J., Gong, Q., & Wu, F. (2016). Deficits in the 30-Hz auditory steady-state response in patients with major depressive disorder. *Neuroreport*, *27*(15), 1147-1152.
- Chiappa, K. H. (1990). *Evoked potentials in clinical medicine*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Cho, H. J., Meira-Lima, I., Cordeiro, Q., Michelon, L., Sham, P., Vallada, H., & Collier, D. A. (2005). Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, *10*(8), 771-781.

Chrobak, A. A., Rybakowski, J. K., Abramowicz, M., Perdziak, M., Gryncewicz, W., Dziuda, S., Fafrowicz, M., Czarnecki, P., Soltys, Z., Ceglarek, A., Ober, J. K., Marek, T., Dudek, D., & Siwek, M. (2022). Vergence eye movements impairments in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research, 156*, 379-389.

Chubb, J. E., Bradshaw, N. J., Soares, D. C., Porteous, D. J., & Millar, J. K. (2008). The DISC locus in psychiatric illness. *Molecular psychiatry, 13*(1), 36-64.

Chun, L. E., Woodruff, E. R., Morton, S., Hinds, L. R., & Spencer, R. L. (2015). Variations in Phase and Amplitude of Rhythmic Clock Gene Expression across Prefrontal Cortex, Hippocampus, Amygdala, and Hypothalamic Paraventricular and Suprachiasmatic Nuclei of Male and Female Rats. *Journal of Biological Rhythms, 30*(5), 417-436.

Clark, L., & Goodwin, G. M. (2004). State- and trait-related deficits in sustained attention in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 254*(2), 61-68.

Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry, 180*(4), 313-319.

Clark, L., Kempton, M. J., Scarnà, A., Grasby, P. M., & Goodwin, G. M. (2005). Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biological psychiatry, 57*(2), 183-187.

Clemente, A. S., Diniz, B. S., Nicolato, R., Kapczinski, F. P., Soares, J. C., Firmo, J. O., & Castro-Costa, É. (2015). Bipolar disorder prevalence: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Brazilian Journal of Psychiatry, 37*, 155-161.

Coburn, K. L., Amoss, R. T., Arruda, J. E., Kizer, L. D., & Marshall, Y. S. (2005). Effects of flash mode and intensity on P2 component latency and amplitude. *International journal of psychophysiology, 55*(3), 323-331.

Coburn, K. L., Arruda, J. E., Estes, K. M., & Amoss, R. T. (2003). Diagnostic Utility of Visual Evoked Potential Changes in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 15*(2), 175-179.

Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Torrent, C., Comes, M., Corbella, B., Parramon, G., & Corominas, J. (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry, 60*(4), 402-407.

Constable, P. A., Lim, J. K. H., & Thompson, D. A. (2023). Retinal electrophysiology in central nervous system disorders. A review of human and mouse studies. *Frontiers in Neuroscience, 17*, 1215097.

Conus, P., Macneil, C., & McGorry, P. D. (2014). Public health significance of bipolar disorder: Implications for early intervention and prevention. *Bipolar Disorders, 16*(5), 548-556.

Coryell, W., Scheftner, W., Keller, M., Endicott, J., Maser, J., & Klerman, G. L. (1993). The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *The American Journal of Psychiatry, 150*(5), 720-727.

Cosker, E. (2021). *Étude du fonctionnement rétinien par la mesure de l'électrorétinogramme chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé* [PhD Thesis, Université de Strasbourg]. <https://theses.hal.science/tel-03591275/>

Craddock, N., Davé, S., & Greening, J. (2001). Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 3(6), 284-298.

Craddock, N., & Jones, I. (1999). Genetics of bipolar disorder. *Journal of Medical Genetics*, 36(8), 585-594.

Craddock, N., Jones, L., Jones, I. R., Kirov, G., Green, E. K., Grozeva, D., Moskvina, V., Nikolov, I., Hamshere, M. L., & Vukcevic, D. (2010). Strong genetic evidence for a selective influence of GABAA receptors on a component of the bipolar disorder phenotype. *Molecular psychiatry*, 15(2), 146-153.

Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878), 1654-1662.

Creel, D. J. (2019). Chapter 34—Visually evoked potentials. In K. H. Levin & P. Chauvel (Éds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 160, p. 501-522). Elsevier.

Crowe, M., Beaglehole, B., & Inder, M. (2016). Social rhythm interventions for bipolar disorder : A systematic review and rationale for practice. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 23(1), 3-11.

Daban, C., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Comes, M., Colom, F., & Vieta, E. (2006). Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine : Preliminary results. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(2), 178-181.

Daban, C., Mathieu, F., Raust, A., Cochet, B., Scott, J., Etain, B., Leboyer, M., & Bellivier, F. (2012). Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 139(1), 98-101.

Daban, C., Vieta, E., Mackin, P., & Young, A. H. (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis and Bipolar Disorder. *Psychiatric Clinics*, 28(2), 469-480.

Dalby, J. T., & Williams, R. (1986). Preserved reading and spelling ability in psychotic disorders. *Psychological Medicine*, 16(1), 171-175.

Daniels, R., Harding, G. F., & Anderson, S. J. (1994). Effect of dopamine and acetylcholine on the visual evoked potential. *International Journal of Psychophysiology*, 16(2-3), 251-261.

Dartois, M., Haudiquet, N., Albuissou, E., Angioi-Duprez, K., Schwan, R., Laprévote, V., & Schwitzer, T. (2021). Retinal dysfunctions in regular tobacco users : The retina as a window to the reward circuit in addictive disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 136, 351-357.

Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B., & Grassi-Oliveira, R. (2011). Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(6), 427-434.

de Barros, J. L. V. M., Barbosa, I. G., Salem, H., Rocha, N. P., Kummer, A., Okusaga, O. O., Soares, J. C., & Teixeira, A. L. (2017). Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective*

Disorders, 209, 59-65.

Degabriele, R., Lagopoulos, J., & Malhi, G. (2011). Neural correlates of emotional face processing in bipolar disorder : An event-related potential study. *Journal of Affective Disorders*, 133(1), 212-220.

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), 417-428.

Demmin, D. L., Netser, R., Roché, M. W., Thompson, J. L., & Silverstein, S. M. (2020). People with current major depression resemble healthy controls on flash Electroretinogram indices associated with impairment in people with stabilized schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 219, 69-76.

Depp, C. A., Mausbach, B. T., Harmell, A. L., Savla, G. N., Bowie, C. R., Harvey, P. D., & Patterson, T. L. (2012). Meta-Analysis of the Association Between Cognitive Abilities and Everyday Functioning in Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*, 14(3), 217-226.

Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural Mechanisms of Selective Visual Attention. *Annual Review of Neuroscience*, 18(1), 193-222. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.18.030195.001205>
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(7), 1107-1110.

DeVries, S. H. (2000). Bipolar cells use kainate and AMPA receptors to filter visual information into separate channels. *Neuron*, 28(3), 847-856.

Dhingra, A., Lyubarsky, A., Jiang, M., Pugh, E. N., Birnbaumer, L., Sterling, P., & Vardi, N. (2000). The light response of ON bipolar neurons requires Gao. *Journal of Neuroscience*, 20(24), 9053-9058.

Di Russo, F., Pitzalis, S., Spitoni, G., Aprile, T., Patria, F., Spinelli, D., & Hillyard, S. A. (2005). Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP. *Neuroimage*, 24(3), 874-886.
Diamond, J. S. (2017). Inhibitory Interneurons in the Retina : Types, Circuitry, and Function. *Annual Review of Vision Science*, 3(1), 1-24.

Diaz, F. J., James, D., Botts, S., Maw, L., Susce, M. T., & de Leon, J. (2009). Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder : A comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disorders*, 11(2), 154-165.

Dichampt, C. (2015). *Création d'une normalité de l'ERG scotopique ou étude de l'influence de l'intensité lumineuse sur l'amplitude et la latence des ondes « a » et « b » sur des patients sans pathologies rétinienne*s. 115.

Dickinson, T., Becerra, R., & Coombes, J. (2017). Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II) : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 218, 407-427.

Dinsmore, D. L., Alexander, P. A., & Loughlin, S. M. (2008). Focusing the Conceptual Lens on

Metacognition, Self-regulation, and Self-regulated Learning. *Educational Psychology Review*, 20(4), 391-409.

Dmitrieva, N. A., Strang, C. E., & Keyser, K. T. (2007). Expression of Alpha 7 Nicotinic Acetylcholine Receptors by Bipolar, Amacrine, and Ganglion Cells of the Rabbit Retina. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 55(5), 461-476.

Dondé, C., Neufeld, N., & Geoffroy, P. (2018). The Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Bipolar Depression, Mania, and Euthymia : A Systematic Review of Preliminary Data. *Psychiatric Quarterly*, 89.

Dorfman, A. L., Malienko, A., Gauvin, M., Little, J. M., Cervantes, P., & Lachapelle, P. (2018). Bringing light to bipolar disorder : Peering through the window to the brain. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(9), 5026-5026.

Dow, B. M. (1990). Nested Maps in Macaque Monkey Visual Cortex. In K. N. Leibovic (Éd.), *Science of Vision* (p. 84-124). Springer.

Dowling, J. E. (2012). *The Retina, an Approachable Part of the Brain*. Harvard. Belknap Press.
Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., Henry, C., Raust, A., Cochet, B., Mathieu, F., Gard, S., MBailara, K., Zanouy, L., Kahn, J. P., Cohen, R. F., Wajsbrot-Elgrabli, O., Leboyer, M., Scott, J., & Bellivier, F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder : Missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(2), 136-144.

Drevets, W. C., Öngür, D., & Price, J. L. (1998). Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex : Implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Molecular psychiatry*, 3(3), 220-226.

Duarte, C. B., Ferreira, I. L., Santos, P. F., Carvalho, A. L., Agostinho, P. M., & Carvalho, A. P. (1998). Glutamate in life and death of retinal amacrine cells. *General Pharmacology: The Vascular System*, 30(3), 289-295.

Duarte, W., Becerra, R., & Cruise, K. (2016). The Relationship Between Neurocognitive Functioning and Occupational Functioning in Bipolar Disorder : A Literature Review. *Europe's Journal of Psychology*, 12(4), 659-678.

Dubocovich, M. L. (1983). Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature*, 306(5945), 782-784.

Ducati, A., Fava, E., & Motti, E. D. F. (1988). Neuronal generators of the visual evoked potentials : Intracerebral recording in awake humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 71(2), 89-99.

Duff, B. J., Macritchie, K. A., Moorhead, T. W., Lawrie, S. M., & Blackwood, D. H. (2013). Human brain imaging studies of DISC1 in schizophrenia, bipolar disorder and depression : A systematic review. *Schizophrenia research*, 147(1), 1-13.

Duncan, A. E., Ziobrowski, H. N., & Nicol, G. (2017). The Prevalence of Past 12-Month and Lifetime DSM-IV Eating Disorders by BMI Category in US Men and Women. *European Eating Disorders Review*, 25(3), 165-171.

Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Näätänen, R., Polich, J.,

- Reinvang, I., & Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research : Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*, *120*(11), 1883-1908.
- Ehrlich, A., Schubert, F., Pehrs, C., & Gallinat, J. (2015). Alterations of cerebral glutamate in the euthymic state of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *233*(2), 73-80.
- Ekman, P., Friesen, W. V., & Tomkins, S. S. (1971). Facial Affect Scoring Technique : A First Validity Study. *Semi*, *3*(1), 37-58.
- El-Shazly, A. A. E.-F., Farweez, Y. A. T., Elewa, L. S., Elzankalony, Y. A., & Farweez, B. A. T. (2017). Effect of active and passive smoking on retinal nerve fibre layer and ganglion cell complex. *Journal of ophthalmology*, 2017.
- Elvsåshagen, T., Moberget, T., Bøen, E., Boye, B., Englin, N. O. A., Pedersen, P. Ø., Andreassen, O. A., Dietrichs, E., Malt, U. F., & Andersson, S. (2012). Evidence for Impaired Neocortical Synaptic Plasticity in Bipolar II Disorder. *Biological Psychiatry*, *71*(1), 68-74.
- Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., Mathieu, F., & Leboyer, M. (2008). Beyond genetics : Childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *10*(8), 867-876.
- Etkin, A., Gyurak, A., & O'Hara, R. (2013). A neurobiological approach to the cognitive deficits of psychiatric disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *15*(4), 419-429.
- Euler, T., Haverkamp, S., Schubert, T., & Baden, T. (2014). Retinal bipolar cells : Elementary building blocks of vision. *Nature Reviews Neuroscience*, *15*(8), 507-519.
- Eustache, F., Faure, S., & Desgranges, B. (2018). *Manuel de neuropsychologie* (5e éd. entièrement revue et actualisée). Dunod.
- Fahrenfort, I., Klooster, J., Sjoerdsma, T., & Kamermans, M. (2005). The involvement of glutamate-gated channels in negative feedback from horizontal cells to cones. *Progress in brain research*, *147*, 219-229.
- Falkenberg, L. E., Westerhausen, R., Craven, A. R., Johnsen, E., Kroken, R. A., LØberg, E.-M., Specht, K., & Hugdahl, K. (2014). Impact of glutamate levels on neuronal response and cognitive abilities in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 576-584.
- Falret, J. P. (1854). *De la non existence de la monomanie*. Rignoux.
- Famiglietti, E. V., & Kolb, H. (1976). Structural basis for ON-and OFF-center responses in retinal ganglion cells. *Science*, *194*(4261), 193-195.
- Favrod, J., & Bonsack, C. (2008). Qu'est-ce que la psychoéducation? *Santé mentale*, *126*, 26-32.
- Fayyad, J., Sampson, N. A., Hwang, I., Adamowski, T., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L. H. S. G., Borges, G., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C., Karam, E. G., Lee, S., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Pennell, B.-E., Piazza, M., ... on behalf of the WHO World Mental Health Survey Collaborators. (2017). The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *9*(1), 47-65.

- Fernandes, B. S., Gama, C. S., Ceresér, K. M., Yatham, L. N., Fries, G. R., Colpo, G., de Lucena, D., Kunz, M., Gomes, F. A., & Kapczinski, F. (2011). Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders : A systematic review and meta-regression analysis. *Journal of psychiatric research*, *45*(8), 995-1004.
- Fernandes, B. S., Molendijk, M. L., Köhler, C. A., Soares, J. C., Leite, C. M. G. S., Machado-Vieira, R., Ribeiro, T. L., Silva, J. C., Sales, P. M. G., Quevedo, J., Oertel-Knöchel, V., Vieta, E., González-Pinto, A., Berk, M., & Carvalho, A. F. (2015). Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder : A meta-analysis of 52 studies. *BMC Medicine*, *13*, 289.
- Fernandes, B. S., Williams, L. M., Steiner, J., Leboyer, M., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2017). The new field of 'precision psychiatry.' *BMC Medicine*, *15*, 80.
- Fernandes, T. M. P., Andrade, S. M., de Andrade, M. J. O., Nogueira, R. M. T. B. L., & Santos, N. A. (2017). Colour discrimination thresholds in type 1 bipolar disorder : A pilot study. *Scientific reports*, *7*(1), 1-11.
- Fernandes, T. P., Shoshina, I. I., Oliveira, M. E. C., Andreevna, V. E., Silva, G. M., & Santos, N. A. (2022). Correlates of clinical variables on early-stage visual processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *149*, 323-330.
- Fernandes, T. P., Silverstein, S. M., Almeida, N. L., & Santos, N. A. (2019). Visual impairments in type 1 bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *20*(10), 790-798.
- Ferrero, F., & Aubry, J.-M. (2009). *Traitements psychologiques des troubles bipolaires*.
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *175*(3), 246-251.
- Fišar, Z. (2013). Pathophysiology of Mood Disorders and Mechanisms of Action of Antidepressants and Mood Stabilizers. In E. J. Van Bockstaele (Éd.), *Endocannabinoid Regulation of Monoamines in Psychiatric and Neurological Disorders* (p. 103-134). Springer New York.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartrés-Faz, D., & Portella, M. J. (2015). The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, *25*(2), 214-222.
- Fotiou, F., Fountoulakis, K. N., Iacovides, A., & Kaprinis, G. (2003). Pattern-reversed visual evoked potentials in subtypes of major depression. *Psychiatry research*, *118*(3), 259-271.
- Foxe, J. J., Doniger, G. M., & Javitt, D. C. (2001). Early visual processing deficits in schizophrenia : Impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport*, *12*(17), 3815-3820.
- Franck, E., Swartz, H. A., & Kupfer, D. J. (2000). Interpersonal and social rhythm therapy : Managing the chaos of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *48*, 593-604.
- Frank, E. (2007). Interpersonal and social rhythm therapy : A means of improving depression and preventing relapse in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychology*, *63*(5), 463-473.

Frank, E., Cyranowski, J. M., Rucci, P., Shear, M. K., Fagiolini, A., Thase, M. E., Cassano, G. B., Grochocinski, V. J., Kostelnik, B., & Kupfer, D. J. (2002). Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, *59*(10), 905-911.

Frías, Á., Baltasar, I., & Birmaher, B. (2016). Comorbidity between bipolar disorder and borderline personality disorder : Prevalence, explanatory theories, and clinical impact. *Journal of Affective Disorders*, *202*, 210-219.

Fusar-Poli, P., De Micheli, A., Rocchetti, M., Cappucciati, M., Ramella-Cravaro, V., Rutigliano, G., Bonoldi, I., McGuire, P., & Falkenberg, I. (2018). Semistructured Interview for Bipolar At Risk States (SIBARS). *Psychiatry Research*, *264*, 302-309.

Gabrovska, V. S., Laws, K. R., Sinclair, J., & McKenna, P. J. (2003). Visual object processing in schizophrenia : Evidence for an associative agnostic deficit. *Schizophrenia Research*, *59*(2-3), 277-286.

Gagné, A.-M., Moreau, I., St-Amour, I., Marquet, P., & Maziade, M. (2020). Retinal function anomalies in young offspring at genetic risk of schizophrenia and mood disorder : The meaning for the illness pathophysiology. *Schizophrenia research*, *219*, 19-24.

Gagné, A.-M., Paccalet, T., Jomphe, V., Lussier, D., & Maziade, M. (2018). T29. Electroretinographic response in youths at genetic risk of schizophrenia and bipolar disorder and in normal controls : transversal and longitudinal differences and implications for the risk trajectory. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(suppl_1), S124.

Gandal, M. J., Zhang, P., Hadjimichael, E., Walker, R. L., Chen, C., Liu, S., Won, H., Van Bakel, H., Varghese, M., Wang, Y., Shieh, A. W., Haney, J., Parhami, S., Belmont, J., Kim, M., Moran Losada, P., Khan, Z., Mleczko, J., Xia, Y., ... Abyzov, A. (2018). Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. *Science*, *362*(6420), eaat8127.

Garcia-Martin, E., Gavin, A., Garcia-Campayo, J., Vilades, E., Orduna, E., Polo, V., Larrosa, J. M., Pablo, L. E., & Satue, M. (2019). VISUAL FUNCTION AND RETINAL CHANGES IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, *39*(10), 2012-2021.

Garno, J. L., Goldberg, J. F., Ramirez, P. M., & Ritzler, B. A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *186*(2), 121-125.

Geddes, J. R., & Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*, *381*(9878), 1672-1682.

Geoffroy, P. (2018). Clock Genes and Light Signaling Alterations in Bipolar Disorder : When the Biological Clock Is Off. *Biological Psychiatry*, *84*, 775-777.

Geoffroy, P. A., Etain, B., Henry, C., & Bellivier, F. (2012). Combination therapy for manic phases : A critical review of a common practice. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *18*(12), 957-964.

Gerber, U. (2003). Metabotropic glutamate receptors in vertebrate retina. *Documenta Ophthalmologica Advances in Ophthalmology*, *106*(1), 83-87.

Gigante, A. D., Bond, D. J., Lafer, B., Lam, R. W., Young, L. T., & Yatham, L. N. (2012). Brain

glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder : A meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 14(5), 478-487.

Gilman, S. E., Dupuy, J. M., & Perlis, R. H. (2012). Risks for the Transition From Major Depressive Disorder to Bipolar Disorder in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(6), 18480.

Gippert, S. M., Switala, C., Bewernick, B. H., Kayser, S., Bräuer, A., Coenen, V. A., & Schlaepfer, T. E. (2017). Deep brain stimulation for bipolar disorder—Review and outlook. *CNS Spectrums*, 22(3), 254-257.

Gitlin, M. J., Swendsen, J., Heller, T. L., & Hammen, C. (1995). Relapse and impairment in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*.

Godefroy, O. (2008). Syndrome dysexécutif: Validation de critères diagnostiques. Etude multicentrique GREFEX. *Revue Neurologique*, 164, 7-8.

Godin, O., Etain, B., Henry, C., Bougerol, T., Courtet, P., Mayliss, L., Passerieux, C., Azorin, J.-M., Kahn, J.-P., Gard, S., Costagliola, D., Leboyer, M., & FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators. (2014). Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder : Results from the FACE-BD cohort. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(10), 1078-1085; quiz 1085.

Gogri, P. Y., Bhalerao, S., & Vuyyuru, S. (2021). Sodium valproate-induced cataract. *BMJ Case Reports*, 14(1), e240997.

Goldberg, J. F., & Chengappa, K. N. R. (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 11 Suppl 2, 123-137.

Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Montebovi, F., Campi, S., Dome, P., Duleba, T., Girardi, P., & Rihmer, Z. (2012). Suicidal behavior in bipolar disorder : Epidemiology, characteristics and major risk factors. *Journal of affective disorders*, 143(1-3), 16-26.

Gonthier, C., & Hot, P. (2013). Apports de l'électroencéphalographie à la compréhension de la mémoire. *Revue de neuropsychologie*, Volume 5(4), 243-254.

Gonzalez, R., Gonzalez, S. D., & McCarthy, M. J. (2020). Using Chronobiological Phenotypes to Address Heterogeneity in Bipolar Disorder. *Molecular Neuropsychiatry*, 5(Suppl. 1), 72-84.

Gonzalez-Pinto, A., Gonzalez, C., Enjuto, S., Fernandez de Corres, B., Lopez, P., Palomo, J., Gutierrez, M., Mosquera, F., & Perez de Heredia, J. L. (2004). Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder : An update. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109(2), 83-90.

Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (2007). *Manic-Depressive Illness : Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Oxford University Press, USA.

Goodwin, G. M., Martinez-Aran, A., Glahn, D. C., & Vieta, E. (2008). Cognitive impairment in bipolar disorder : Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *European Neuropsychopharmacology*, 18(11), 787-793.

Gordon-Smith, K., Forty, L., Chan, C., Knott, S., Jones, I., Craddock, N., & Jones, L. A. (2015).

Rapid cycling as a feature of bipolar disorder and comorbid migraine. *Journal of Affective Disorders*, 175, 320-324.

Gordovez, F. J. A., & McMahon, F. J. (2020). The genetics of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, 25(3), 544-559.

Gottlob, I., Weghaupt, H., Vass, C., & Auff, E. (1989). Effect of levodopa on the human pattern electroretinogram and pattern visual evoked potentials. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 227(5), 421-427.

Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnin, C. M., Varo, C., Tabares-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., & Valls, E. (2017). High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *Journal of affective disorders*, 208, 621-627.

Green, E. K., Grozeva, D., Jones, I., Jones, L., Kirov, G., Caesar, S., Gordon-Smith, K., Fraser, C., Forty, L., & Russell, E. (2010). The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 15(10), 1016-1022.

Green, K. M., Choi, J. J., Ramchandran, R. S., & Silverstein, S. M. (2022). OCT and OCT angiography offer new insights and opportunities in schizophrenia research and treatment. *Frontiers in Digital Health*, 4, 836851.

Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., Kring, A. M., Park, S., Silverstein, S. M., & Heinssen, R. (2008). Social cognition in schizophrenia : An NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia bulletin*, 34(6), 1211-1220.

Grill-Spector, K., & Malach, R. (2004). THE HUMAN VISUAL CORTEX. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 649-677.

Grisaru, N., Chudakov, B., Yaroslavsky, Y., & Belmaker, R. H. (1998). Transcranial magnetic stimulation in mania: A controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 155(11), 1608-1610.

Grünert, U. (2000). Distribution of GABA and glycine receptors on bipolar and ganglion cells in the mammalian retina. *Microscopy Research and Technique*, 50(2), 130-140.

Gu, Q. (2003). Contribution of acetylcholine to visual cortex plasticity. *Neurobiology of learning and memory*, 80(3), 291-301.

Gualtieri, C. T., & Johnson, L. G. (2006). Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Medscape General Medicine*, 8(3), 46.

Hamon, M., & Blier, P. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 54-63.

Hamon, M., & Glowinski, J. (1974). Regulation of serotonin synthesis. *Life Sciences*, 15(9), 1533-1548.

Hannibal, J., Christiansen, A. T., Heegaard, S., Fahrenkrug, J., & Kiilgaard, J. F. (2017). Melanopsin expressing human retinal ganglion cells: Subtypes, distribution, and intraretinal

connectivity. *The Journal of Comparative Neurology*, 525(8), 1934-1961.

HARDING, G., & RUBINSTEIN, M. (2012). Are they of sub-cortical origin? *Visual Pathways: Electrophysiology and Pathology*, 27, 49.

Harmell, A. L., Mausbach, B. T., Moore, R. C., Depp, C. A., Jeste, D. V., & Palmer, B. W. (2014). Longitudinal study of sustained attention in outpatients with bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(2), 230-237.

Harrison, P. J., Colbourne, L., & Harrison, C. H. (2020). The neuropathology of bipolar disorder : Systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 25(8), 1787-1808.

Harrison, P. J., Geddes, J. R., & Tunbridge, E. M. (2018). The emerging neurobiology of bipolar disorder. *Trends in neurosciences*, 41(1), 18-30.

Hasin, D. S., & Grant, B. F. (2015). The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) Waves 1 and 2 : Review and summary of findings. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50(11), 1609-1640.

Haverkamp, S. (2012). *Glycine receptor diversity in the mammalian retina*.

Hébert, M., Dumont, M., & Lachapelle, P. (2002). Electrophysiological evidence suggesting a seasonal modulation of retinal sensitivity in subsyndromal winter depression. *Journal of Affective Disorders*, 68(2), 191-202.

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(3), 270-274.

Hébert, M., Mérette, C., Gagné, A.-M., Paccalet, T., Moreau, I., Lavoie, J., & Maziade, M. (2020). The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 87(3), 263-270.

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(1), 294-295.

Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Gagné, A.-M., & Maziade, M. (2017). Electroretinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression : Tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 75, 10-15.

Heninger, G. R., Delgado, P. L., & Charney, D. S. (1996). The revised monoamine theory of depression : A modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, 29(1), 2-11.

Henry, C., Etain, B., Mathieu, F., Raust, A., Vibert, J.-F., Scott, J., & Leboyer, M. (2011). A French network of bipolar expert centres : A model to close the gap between evidence-based medicine and routine practice. *Journal of Affective Disorders*, 131(1), 358-363.

Herholz, K. (2008). Acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(S1), 25-29.

Heutink, J., & Bouwman, I. (2012). Visuele Perceptie van Object en Ruimte (VPOR). In J. M. Bouma, J. Mulder, J. Lindeboom, & B. Schmand (Éds.), *Handboek neuropsychologische diagnostiek* (p. 344-359). Pearson.

Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C. R., Versace, A., Bilderbeck, A. C., Uhlmann, A., & Mwangi, B. (2018). Cortical abnormalities in bipolar disorder : An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 23(4), 932-942.

Hidajat, R. R., McLay, J. L., Elder, M. J., Goode, D. H., Morton, J. P., & Burley, C. D. (2003). A comparison of two patient-friendly ERG electrode. *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*, 26(1), 30-34.

Hildebrand, G. D., & Fielder, A. R. (2011). Anatomy and Physiology of the Retina. In J. Reynolds & S. Olitsky (Éds.), *Pediatric Retina* (p. 39-65). Springer Berlin Heidelberg.

Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs : From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23(1), 1-21.

Hinrichs, K. H., Easter, R. E., Angers, K., Pester, B., Lai, Z., Marshall, D. F., Kamali, M., McInnis, M., Langenecker, S. A., & Ryan, K. A. (2017). Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder : Findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disorders*, 19(1), 50-59.

Hidroğlu, C., Torres, I. J., Er, A., Işık, G., Yalın, N., Yatham, L. N., Ceylan, D., & Özerdem, A. (2015). Response inhibition and interference control in patients with bipolar I disorder and first-degree relatives. *Bipolar Disorders*, 17(7), 781-794.

Ho, W.-L., Leung, Y., Tsang, A. W.-T., So, K.-F., Chiu, K., & Chang, R. C.-C. (2012). Review : Tauopathy in the retina and optic nerve: does it shadow pathological changes in the brain? *Molecular Vision*, 18, 2700-2710.

Hobby, A. E., Kozareva, D., Yonova-Doing, E., Hossain, I. T., Katta, M., Huntjens, B., Hammond, C. J., Binns, A. M., & Mahroo, O. A. (2018). Effect of varying skin surface electrode position on electroretinogram responses recorded using a handheld stimulating and recording system. *Documenta Ophthalmologica*, 137(2), 79-86.

Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., & Wong, R. O. L. (2014). Functional architecture of the retina : Development and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 42, 44-84.

Horiguchi, M., Suzuki, S., Kondo, M., Tanikawa, A., & Miyake, Y. (1998). Effect of glutamate analogues and inhibitory neurotransmitters on the electroretinograms elicited by random sequence stimuli in rabbits. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 39(11), 2171-2176.

Horton, J. C. (2006). Ocular integration in the human visual cortex. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 41(5), 584-593.

Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia : An update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 97-115.

- Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope, H. G., & Kessler, R. C. (2007). The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological Psychiatry*, *61*(3), 348-358.
- Hunt, G. E., Malhi, G. S., Cleary, M., Lai, H. M. X., & Sitharthan, T. (2016). Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990–2015 : Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *206*, 321-330.
- Inder, M. L., Crowe, M. T., Luty, S. E., Carter, J. D., Moor, S., Frampton, C. M., & Joyce, P. R. (2015). Randomized, controlled trial of Interpersonal and Social Rhythm Therapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *17*(2), 128-138.
- Isaac, C. (2018). *Élaboration d'un programme de remédiation cognitive au profit des patients bipolaires : Approche clinique et neuropsychologique* [These de doctorat, Paris 8]. <https://www.theses.fr/2018PA080014>
- Iuvone, P. M., Galli, C. L., Garrison-Gund, C. K., & Neff, N. H. (1978). Light Stimulates Tyrosine Hydroxylase Activity and Dopamine Synthesis in Retinal Amacrine Neurons. *Science*, *202*(4370), 901-902.
- Jackson, J. G., Diaz, F. J., Lopez, L., & de Leon, J. (2015). A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disorders*, *17*(6), 575-597.
- Jagfeld, G., Lobban, F., Marshall, P., & Jones, S. H. (2021). Personal recovery in bipolar disorder : Systematic review and “best fit” framework synthesis of qualitative evidence—a POETIC adaptation of CHIME. *Journal of affective disorders*, *292*, 375-385.
- Jägle, H., Heine, J., & Kurtenbach, A. (2006). L:M-cone ratio estimates of the outer and inner retina and its impact on sex differences in ERG amplitudes. *Documenta Ophthalmologica*, *113*(2), 105-113.
- Jamison, J. A., Bush, R. A., Lei, B., & Sieving, P. A. (2001). Characterization of the rod photoresponse isolated from the dark-adapted primate ERG. *Visual Neuroscience*, *18*(3), 445-455.
- Jamrozinski, K. (2010). Do euthymic bipolar patients have normal cognitive functioning. *Current Opinion in Psychiatry*, *23*(3), 255-260.
- Jeantet, C. (2016). *Evaluation du traitement visuel précoce des visages chez les usagers de cannabis : Étude par potentiels évoqués* [PhD Thesis, Université de Lorraine]. <https://theses.hal.science/tel-01557545/>
- Jen, A., Saunders, E. F., Ornstein, R. M., Kamali, M., & McInnis, M. G. (2013). Impulsivity, anxiety, and alcohol misuse in bipolar disorder comorbid with eating disorders. *International Journal of Bipolar Disorders*, *1*(1), 13.
- Jensen, J. H., Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V., & Miskowiak, K. W. (2016). Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder : Associations with functional abilities. *Journal of Affective Disorders*, *205*, 378-386.
- Johnson, K. R., & Johnson, S. L. (2014). Cross-national prevalence and cultural correlates of

bipolar I disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(7), 1111-1117.

Johnson, S. L., & Roberts, J. E. (1995). Life events and bipolar disorder : Implications from biological theories. *Psychological Bulletin*, 117(3), 434-449.

Jones, L., Metcalf, A., Gordon-Smith, K., Forty, L., Perry, A., Lloyd, J., Geddes, J. R., Goodwin, G. M., Jones, I., Craddock, N., & Rogers, R. D. (2015). Gambling problems in bipolar disorder in the UK : Prevalence and distribution. *The British Journal of Psychiatry*, 207(4), 328-333.

Jones, S. (2004). Psychotherapy of bipolar disorder : A review. *Journal of Affective Disorders*, 80(2), 101-114.

Joseph, B., Nandakumar, A. L., Ahmed, A. T., Gopal, N., Murad, M. H., Frye, M. A., Tobin, W. O., & Singh, B. (2021). Prevalence of bipolar disorder in multiple sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Mental Health*, 24(2), 88-94.

Joukal, M. (2017). Anatomy of the Human Visual Pathway. In K. Skorkovská (Éd.), *Homonymous Visual Field Defects* (p. 1-16). Springer International Publishing.

Joyce, K., Thompson, A., & Marwaha, S. (2016). Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(1), 19.

Kalenderoglu, A., Sevgi-Karadag, A., Celik, M., Egilmez, O. B., Han-Almis, B., & Ozen, M. E. (2016). Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Comprehensive Psychiatry*, 67, 66-72.

Kantrowitz, J., & Javitt, D. C. (2012). Glutamatergic transmission in schizophrenia : From basic research to clinical practice. *Current opinion in psychiatry*, 25(2), 96-102.

Kaplan, E. (2014). The M, P and K pathways of the primate visual system revisited. *The new visual neurosciences* (Werner JS, Chalupa LM, eds.). Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology.

Kaplan, H. J. (2007). Anatomy and function of the eye. *Immune Response and the Eye*, 92, 4-10.
Kar, S. K., Borasi, M., Kumar, D., & Gupta, S. K. (2015). Carbamazepine induced optic neuropathy in an adolescent boy with conduct disorder : A rare case report. *Indian Journal of Psychiatry*, 57(4), 437.

kazilek. (2017, mai 31). *Bâtonnets et cônes* [Text]. <https://askabiologist.asu.edu/batonnets-et-cones>

Kempton, M. J., Geddes, J. R., Ettinger, U., Williams, S. C., & Grasby, P. M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, 65(9), 1017-1032.

Kennedy, N., Boydell, J., Kalidindi, S., Fearon, P., Jones, P. B., Van Os, J., & Murray, R. M. (2005). Gender Differences in Incidence and Age at Onset of Mania and Bipolar Disorder Over a 35-Year Period in Camberwell, England. *American Journal of Psychiatry*, 162(2), 257-262.

Kerr, N. (2003). Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 73(3), 253-259.

- Kerr, N., Dunbar, R. I., & Bentall, R. P. (2003). Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *Journal of affective disorders*, 73(3), 253-259.
- Kessing, L. V., Søndergård, L., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2008). Lithium treatment and risk of dementia. *Archives of general psychiatry*, 65(11), 1331-1335.
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., Deitz, A. C., Hudson, J. I., Shahly, V., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M. C., Benjet, C., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., de Graaf, R., Haro, J. M., Kovess-Masfety, V., O'Neill, S., Posada-Villa, J., Sasu, C., Scott, K., ... Xavier, M. (2013). The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys. *Biological psychiatry*, 73(9), 904-914.
- Khalil, M. A., Saleh, A. A., Gohar, S. M., Khalil, D. H., & Said, M. (2017). Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 218, 115-122.
- Kim, J. T., Yun, C. M., Kim, S.-W., Oh, J., & Huh, K. (2016). The effects of alcohol on visual evoked potential and multifocal electroretinography. *Journal of Korean medical science*, 31(5), 783-789.
- Kimelberg, H. K. (2010). Functions of mature mammalian astrocytes: A current view. *The Neuroscientist*, 16(1), 79-106.
- Kimhy, D., Corcoran, C., Harkavy-Friedman, J., Ritzler, B., Javitt, D., & Malaspina, D. (2007). Visual Form Perception: A Comparison of Individuals at High Risk for Psychosis, Recent Onset Schizophrenia and Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia research*, 97(1-3), 25-34.
- Kliegl, O., & Bäuml, K.-H. T. (2021). Buildup and release from proactive interference—Cognitive and neural mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 120, 264-278.
- Knott, S., Forty, L., Craddock, N., & Thomas, R. H. (2015). Epilepsy and bipolar disorder. *Epilepsy & Behavior*, 52, 267-274.
- Koenders, M. A., Giltay, E. J., Spijker, A. T., Hoencamp, E., Spinhoven, P., & Elzinga, B. M. (2014). Stressful life events in bipolar I and II disorder: Cause or consequence of mood symptoms? *Journal of Affective Disorders*, 161, 55-64.
- Kolb, H. (2011a). *Glial Cells of the Retina*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11516>
- Kolb, H. (2011b). *Neurotransmitters in the retina*. <https://europepmc.org/books/nbk11546>
- Kolb, H., Fernandez, E., & Nelson, R. (2005). The organization of the retina and visual system. *Webvision-the organization of the retina and visual system*. <https://europepmc.org/books/n/webvision/?extid=21413386&src=med>
- Kothari, R., Bokariya, P., Singh, S., & Singh, R. (2016). A comprehensive review on methodologies employed for visual evoked potentials. *Scientifica*, 2016. <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2016/9852194/abs/>
- Kraiss, J. T., Ten Klooster, P. M., Chrispijn, M., Stevens, A. W. M. M., Kupka, R. W., & Bohlmeijer, E. T. (2019). Measuring personal recovery in people with bipolar disorder and exploring its relationship with well-being and social role participation. *Clinical Psychology &*

Psychotherapy, 26(5), 540-549.

Kriss, A. (1994). Skin ERGs : Their effectiveness in paediatric visual assessment, confounding factors, and comparison with ERGs recorded using various types of corneal electrode. *International Journal of Psychophysiology*, 16(2-3), 137-146.

Kronfol, Z. (2000). Cytokines and the Brain : Implications for Clinical Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 683-694.

Kroon, J. S., Wohlfarth, T. D., Dieleman, J., Sutterland, A. L., Storosum, J. G., Denys, D., De Haan, L., & Sturkenboom, M. C. (2013). Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population : A population-based cohort study. *Bipolar Disorders*, 15(3), 306-313.

Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness : Profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, 23(5), 551-562.

Lahera, G., Montes, J. M., Benito, A., Valdivia, M., Medina, E., Mirapeix, I., & Sáiz-Ruiz, J. (2008). Theory of mind deficit in bipolar disorder : Is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Research*, 161(3), 309-317.

Lam, D. H., Hayward, P., Watkins, E. R., Wright, K., & Sham, P. (2005). Relapse prevention in patients with bipolar disorder : Cognitive therapy outcome after 2 years. *The American Journal of Psychiatry*, 162(2), 324-329.

Lam, R. W., Allain, S., Sullivan, K., Beattie, C. W., Remick, R. A., & Zis, A. P. (1997). Effects of chronic lithium treatment on retinal electrophysiologic function. *Biological Psychiatry*, 41(6), 737-742.

Lan, M. J., McLoughlin, G. A., Griffin, J. L., Tsang, T. M., Huang, J. T. J., Yuan, P., Manji, H., Holmes, E., & Bahn, S. (2009). Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 14(3), 269-279.

Landry, Y., & Gies, J.-P. (2003). Pharmacologie. *Des cibles vers l'indication thérapeutique*. ed. Dunod. <https://www.dunod.com/sites/default/files/atoms/files/9782100706860/Feuilletage.pdf>

Latalova, K., Prasko, J., Diveky, T., & Velartova, H. (2011). Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 155(1), 19-26.

Lau, C., Ettinger, A. B., Hamberger, S., Fanning, K., & Reed, M. L. (2012). Do mood instability symptoms in epilepsy represent formal bipolar disorder? *Epilepsia*, 53(2), e37-e40.

Lauder, J. M. (2016). Serotonin as a differentiation signal. *Developmental neuroscience*, 38(4), 239-240.

Lavoie, J., Beaulieu, J.-M., & Hébert, M. (2012). Electroretinogram Anomalies In Psychiatric Disorders : The Possible Implication Of GSK3. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(14), 5733-5733.

Lavoie, J., Hébert, M., & Beaulieu, J.-M. (2015). Looking beyond the role of glycogen synthase kinase-3 genetic expression on electroretinogram response : What about lithium? *Biological Psychiatry*, 77(3), e15-e17.

- 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(6), 479-486.
- Lavoie, J., Maziade, M., & Hébert, M. (2014). The brain through the retina : The flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 48, 129-134.
- Lavoie, M.-P., Lam, R. W., Bouchard, G., Sasseville, A., Charron, M.-C., Gagné, A.-M., Tremblay, P., Filteau, M.-J., & Hébert, M. (2009). Evidence of a Biological Effect of Light Therapy on the Retina of Patients with Seasonal Affective Disorder. *Biological Psychiatry*, 66(3), 253-258.
- Leamy, M., Bird, V., Le Boutillier, C., Williams, J., & Slade, M. (2011). Conceptual framework for personal recovery in mental health : Systematic review and narrative synthesis. *The British journal of psychiatry*, 199(6), 445-452.
- Leboyer, M. (2005). *Troubles bipolaires : Pratiques, recherches et perspectives*. John Libbey Eurotext.
- Lee, J., Lee, C. W., Jang, Y., You, J. S., Park, Y. S., Ji, E., Yu, H., Oh, S., Ryoo, H. A., Cho, N., Park, J. Y., Yoon, J., Baek, J. H., Park, H. Y., Ha, T. H., & Myung, W. (2022). Efficacy and safety of daily home-based transcranial direct current stimulation as adjunct treatment for bipolar depressive episodes : Double-blind sham-controlled randomized clinical trial. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 969199.
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Naismith, S. L., Lagopoulos, J., Jones, A., Scott, J., Chitty, K. M., White, D., Robillard, R., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2015). Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders : A longitudinal cohort study. *Translational Psychiatry*, 5, e555.
- Leo, R. J., & Singh, J. (2016). Migraine headache and bipolar disorder comorbidity : A systematic review of the literature and clinical implications. *Scandinavian Journal of Pain*, 11, 136-145.
- Leonhard, K., Elowe, J., Foucher, J., & Berna, F. (2020). *Classification des psychoses endogènes*. Elsevier Health Sciences.
https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=tSntDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=classification+des+psychoses+endog%C3%A8nes+de+Leonhard,+Kleist+et+Wernicke&ots=9KsBSyUTI8&sig=VUm9Uzxd-Ifh_qSahWls7sMCC8w
- Levin, L. A. (2011). *Adler's Physiology of the Eye* (11th Edition).
<https://cir.nii.ac.jp/crid/1130000795434245248>
- Lewandowski, K. E., Sperry, S. H., Cohen, B. M., & Öngür, D. (2014). Cognitive variability in psychotic disorders : A cross-diagnostic cluster analysis. *Psychological medicine*, 44(15), 3239-3248.
- Lewy, A. J., Nurnberger, J. I., Wehr, T. A., Pack, D., Becker, L. E., Powell, R. L., & Newsome, D. A. (1985). Supersensitivity to light : Possible trait marker for manic-depressive illness. *The American Journal of Psychiatry*, 142(6), 725-727.

- Li, H., Zhang, Z., Blackburn, M. R., Wang, S. W., Ribelayga, C. P., & O'Brien, J. (2013). Adenosine and dopamine receptors coregulate photoreceptor coupling via gap junction phosphorylation in mouse retina. *Journal of Neuroscience*, *33*(7), 3135-3150.
- Li, Y., Zhang, F., Xu, Y., Hu, J., & Li, H. (2018). Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lamotrigine Chewable/Dispersible Tablet Following Repeat-Dose Administration in Healthy Chinese Volunteers. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, *7*(6), 627-633.
- Lima, F., Rabelo-da-Ponte, F. D., Bücken, J., Czepielewski, L., Hasse-Sousa, M., Telesca, R., Solé, B., Reinares, M., Vieta, E., & Rosa, A. R. (2019). Identifying cognitive subgroups in bipolar disorder : A cluster analysis. *Journal of Affective Disorders*, *246*, 252-261.
- Lima, L., & Urbina, M. (1998). Serotonergic projections to the retina of rat and goldfish. *Neurochemistry International*, *32*(2), 133-141.
- 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*(1), Article 1.
- Low, N. C. P., Du Fort, G. G., & Cervantes, P. (2003). Prevalence, clinical correlates, and treatment of migraine in bipolar disorder. *Headache*, *43*(9), 940-949.
- Luperdi, S. C., Tabarés-Seisdedos, R., Livianos, L., Vieta, E., Cuesta, M. J., & Balanzá-Martínez, V. (2019). Neurocognitive endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder : A systematic review of longitudinal family studies. *Schizophrenia Research*, *210*, 21-29.
- Lysaker, P. H., Irrázaval, L., Gagen, E. C., Armijo, I., Ballerini, M., Mancini, M., & Stanghellini, G. (2018). Metacognition in schizophrenia disorders : Comparisons with community controls and bipolar disorder: Replication with a Spanish language Chilean sample. *Psychiatry research*, *267*, 528-534.
- Machón, R. A., Mednick, S. A., & Huttunen, M. O. (1997). Adult Major Affective Disorder After Prenatal Exposure to an Influenza Epidemic. *Archives of General Psychiatry*, *54*(4), 322-328.
- Maekawa, T., Katsuki, S., Kishimoto, J., Onitsuka, T., Ogata, K., Yamasaki, T., Ueno, T., Tobimatsu, S., & Kanba, S. (2013). Altered visual information processing systems in bipolar disorder : Evidence from visual MMN and P3. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*.
- Maffei, L., Fiorentini, A., Bisti, S., & Holländer, H. (1985). Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve. *Experimental Brain Research*, *59*(2).
- Maletic, V., & Raison, C. (2014). Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *5*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2014.00098>
- Malhi, G. S., Lagopoulos, J., Das, P., Moss, K., Berk, M., & Coulston, C. M. (2008). A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *10*(8), 943-956.
- Manji, H. K., Quiroz, J. A., Payne, J. L., Singh, J., Lopes, B. P., Viegas, J. S., & Zarate, C. A. (2003). The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*, *2*(3), 136.
- Manjur, S. M., Hossain, M.-B., Constable, P. A., Thompson, D. A., Marmolejo-Ramos, F., Lee, I. O., Skuse, D. H., & Posada-Quintero, H. F. (2022). Detecting Autism Spectrum Disorder Using Spectral Analysis of Electroretinogram and Machine Learning : Preliminary results. *Annual*

International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2022, 3435-3438.

Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder : An update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders, 13*(4), 334-342.

Mansour, H., Monk, T., & Nimgaonkar, V. (2005). Circadian genes and bipolar disorder. *Annals of medicine, 37*, 196-205.

Marcus, M., Cabael, L., & Marmor, M. F. (2004). Are Circadian Variations in the Electroretinogram Evident on Routine Testing? *Documenta Ophthalmologica, 108*(2), 165-169.

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, 69*(3), 255-261.

Marmor, M. F., Holder, G. E., Seeliger, M. W., & Yamamoto, S. (2004). Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Documenta ophthalmologica, 108*, 107-114.

Martin, D. J., & Smith, D. J. (2013). Is there a clinical prodrome of bipolar disorder? A review of the evidence. *Expert Review of Neurotherapeutics, 13*(1), 89-98.

Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martinez, V., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Benabarre, A., & Colom, F. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *The Journal of clinical psychiatry.*

Martinez-Aran, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Torrent, C., Goikolea, J. M., Corbella, B., Sanchez-Moreno, J., & Salamero, M. (2002). Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology, 46*(Suppl. 1), 16-21.

Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J. M., Brugue, E., & Daban, C. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients : Implications for clinical and functional outcome. *Bipolar disorders, 6*(3), 224-232.

Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J. M., Comes, M., & Salamero, M. (2004). Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry, 161*(2), 262-270.

Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., Malhi, G. S., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., & Alvarez-Grandi, S. (2007). Functional outcome in bipolar disorder : The role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disorders, 9*(1-2), 103-113.

Martino, D. J., Strojilevich, S. A., Fassi, G., Marengo, E., & Igoa, A. (2011). Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research, 189*(3), 379-384.

Martino, D. J., Strojilevich, S. A., Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. D., & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders, 109*(1-2), 149-156.

- Martiny, M. (1964). *Hippocrate et la médecine*. FeniXX.
- Masland, R. H. (2012). The neuronal organization of the retina. *Neuron*, 76(2), 266-280.
- Massey, S. C. (1990). Cell types using glutamate as a neurotransmitter in the vertebrate retina. *Progress in retinal research*, 9, 399-425.
- Masson, J. (2019). Serotonin in retina. *Biochimie*, 161, 51-55.
- Maziade, M., Paccalet, T., Gagné, A.-M., Gilbert, E., Lussier, D., Hébert, M., Jomphe, V., & Gingras, N. (2018). 7.2 electroretinographic anomalies seen in patients affected by schizophrenia or bipolar disorder are detectable early in children born to an affected parent : implications for the staging of risk status in childhood-adolescence. *Schizophrenia bulletin*, 44(suppl_1), s11-s11.
- Maziade, M., & Silverstein, S. M. (2020). The place of the retina in psychiatry : Uniting neurobiological and neurodevelopmental research with clinical research in psychiatric disorders. *Schizophrenia Research*, 219, 1-4.
- Mazza, M., Di Nicola, M., Della Marca, G., Janiri, L., Bria, P., & Mazza, S. (2007). Bipolar disorder and epilepsy : A bidirectional relation? Neurobiological underpinnings, current hypotheses, and future research directions. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 13(4), 392-404.
- Mazzocco, J. (2017). *Métabolisme des plasmalogènes dans les cellules gliales rétiniennes : Interactions cellule-cellule au cours du développement vasculaire rétinien normal ou pathologique* [PhD Thesis, Université Bourgogne Franche-Comté]. <https://theses.hal.science/tel-02084862/>
- 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. Advances in Ophthalmology*, 130(1), 1-12.
- McDonald, C. E., Rossell, S. L., & Phillipou, A. (2019). The comorbidity of eating disorders in bipolar disorder and associated clinical correlates characterised by emotion dysregulation and impulsivity : A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 259, 228-243.
- McElroy, S. L., Crow, S., Blom, T. J., Biernacka, J. M., Winham, S. J., Geske, J., Cuellar-Barboza, A. B., Bobo, W. V., Prieto, M. L., Veldic, M., Mori, N., Seymour, L. R., Bond, D. J., & Frye, M. A. (2016). Prevalence and correlates of DSM-5 eating disorders in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 191, 216-221.
- McElroy, S. L., Frye, M. A., Helleman, G., Altshuler, L., Leverich, G. S., Suppes, T., Keck, P. E., Nolen, W. A., Kupka, R., & Post, R. M. (2011). Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 128(3), 191-198.
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblatt, J. D., & Majeed, A. (2020). Bipolar disorders. *The Lancet*, 396(10265), 1841-1856.
- McIntyre, R. S., Danilewitz, M., Liauw, S. S., Kemp, D. E., Nguyen, H. T. T., Kahn, L. S., Kucyi, A., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Lachowski, A., Kim, B., Nathanson, J., Alsuwaidan,

- M., & Taylor, V. H. (2010). Bipolar disorder and metabolic syndrome : An international perspective. *Journal of Affective Disorders, 126*(3), 366-387.
- McMahon, D. G., Iuvone, P. M., & Tosini, G. (2014). Circadian organization of the mammalian retina : From gene regulation to physiology and diseases. *Progress in retinal and eye research, 39*, 58-76.
- Meador, K. J., Loring, D. W., Huh, K., Gallagher, B. B., & King, D. W. (1990). Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology, 40*(3_part_1), 391-391.
- Mehraban, A., Samimi, S. M., Entezari, M., Seifi, M. H., Nazari, M., & Yaseri, M. (2016). Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie, 254*(2), 365-371.
- Melo, M. C. A., Abreu, R. L. C., Linhares Neto, V. B., de Bruin, P. F. C., & de Bruin, V. M. S. (2017). Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder : A systematic review. *Sleep Medicine Reviews, 34*, 46-58.
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of general psychiatry, 64*(5), 543-552.
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., & Karam, E. G. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry, 68*(3), 241-251.
- Merikangas, K. R., & Lamers, F. (2012). The 'true' prevalence of bipolar II disorder. *Current opinion in psychiatry, 25*(1), 19-23.
- Metrovision—Electrophysiologie visuelle.* (s. d.). Consulté 9 janvier 2024, à l'adresse <https://metrovision.fr/electrophysiology-fr.html>
- Metrovision—Sensibilité au contraste.* (s. d.). Consulté 9 janvier 2024, à l'adresse <https://metrovision.fr/mv-sc-notice-fr.html>
- Miklowitz, D. J. (2010). *Bipolar disorder : A family-focused treatment approach.* Guilford Press.
- Miller, J., & Black, D. (2020). Bipolar Disorder and Suicide : A Review. *Current Psychiatry Reports, 22*.
- Moghimi, P., Jimenez, N. T., McLoon, L. K., Netoff, T. I., Lee, M. S., MacDonald III, A., & Miller, R. F. (2020). Electoretinographic evidence of retinal ganglion cell-dependent function in schizophrenia. *Schizophrenia research, 219*, 34-46.
- Moore, G. J., Cortese, B. M., Glitz, D. A., Zajac-Benitez, C., Quiroz, J. A., Uhde, T. W., Drevets, W. C., & Manji, H. K. (2009). A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *Journal of Clinical Psychiatry, 70*(5), 699.
- Moore, N. C., Tucker, K. A., Jann, M. W., Hostetler, R. M., & Coburn, K. L. (1995). Flash P2

delay in primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 19(3), 403-410.

Moorhead, T. W. J., McKirdy, J., Sussmann, J. E. D., Hall, J., Lawrie, S. M., Johnstone, E. C., & McIntosh, A. M. (2007). Progressive Gray Matter Loss in Patients with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 62(8), 894-900.

Moschos, M. M. (2014). Physiology and psychology of vision and its disorders : A review. *Medical hypothesis, discovery and innovation in ophthalmology*, 3(3), 83.

Moualla, A. (2020). *These AliaaMoualla (1)*.

Mühleisen, T. W., Leber, M., Schulze, T. G., Strohmaier, J., Degenhardt, F., Treutlein, J., Mattheisen, M., Forstner, A. J., Schumacher, J., & Breuer, R. (2014). Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nature communications*, 5(1), 3339.

Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., & Vieta, E. (2008). Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder : A 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(5), 712-719.

Murphy, R., O'Donoghue, S., Coughlin, T., McDonald, C., Calabresi, P. A., Ahmed, M. A., Kaplin, A., & Hallahan, B. (2017). Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(8), 697-708.

Mustafa, A., & Turgay, U. (2022). Optical coherence tomography angiography in patients with euthymic bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 317, 15-21.

Mutz, J., & Kiebs, M. (2023). Associations between non-invasive brain stimulation and cognitive function in patients with major depressive disorder or bipolar depression : A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 16(1), 357.

NAKAGAWA, T., KURASAKI, S., MASUDA, T., UKAI, K., KUBO, S., & KADONO, H. (1988). Effects of some psychotropic drugs on the b-wave of the electroretinogram in isolated rabbit retina. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 46(1), 97-100.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA : A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.

Nazhvani, A. D., Boostani, R., Afrasiabi, S., & Sadatnezhad, K. (2013). Classification of ADHD and BMD patients using visual evoked potential. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115(11), 2329-2335.

Newman, E. A., & Zahs, K. R. (1998). Modulation of neuronal activity by glial cells in the retina. *The Journal of Neuroscience*, 18(11), 4022-4028. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-11-04022.1998>

Nguyen, T. D., Hieronymus, F., Lorentzen, R., McGirr, A., & Østergaard, S. D. (2021). The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 279, 250-255.

- Nguyen-Legros, J., Simon, A., Caille, I., & Bloch, B. (1997). Immunocytochemical localization of dopamine D1 receptors in the retina of mammals. *Visual neuroscience*, *14*(3), 545-551.
- Nguyen-Legros, J., Versaux-Botteri, C., & Vernier, P. (1999). Dopamine receptor localization in the mammalian retina. *Molecular Neurobiology*, *19*(3), 181-204.
- Nicol Ferrier, I., Chowdhury, R., Thompson, J. M., Watson, S., & Young, A. H. (2004). Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder : A preliminary report. *Bipolar Disorders*, *6*(4), 319-322.
- Nivoli, A. M., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., Bonnin, C. M., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients : The role of predominant polarity. *Journal of affective disorders*, *133*(3), 443-449.
- Nunes, P. V., Forlenza, O. V., & Gattaz, W. F. (2007). Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *190*(4), 359-360.
- Nurnberger, J. I., Adkins, S., Lahiri, D. K., Mayeda, A., Hu, K., Lewy, A., Miller, A., Bowman, E. S., Miller, M. J., Rau, L. N., Smiley, C., & Davis-Singh, D. (2000). Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Archives of General Psychiatry*, *57*(6), 572-579.
- O'Connell, K., Shadrin, A. A., Bahrami, S., Smeland, O. B., Bettella, F., Frei, O., Krull, F., Askeland, R. B., Walters, B., Davíðsdóttir, K., Haraldsdóttir, G., Guðmundsson, Ó., Stefánsson, H., Fan, C. C., Steen, N. E., Reichborn-Kjennerud, T., Dale, A., Stefánsson, K., Djurovic, S., & Andreassen, O. A. (2019). Identification of genetic overlap and novel risk loci for attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*.
- O'Bryan, R. A., Brenner, C. A., Hetrick, W. P., & O'Donnell, B. F. (2014). Disturbances of visual motion perception in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *16*(4), 354-365.
- O'Connell, K. S., & Coombes, B. J. (2021). Genetic contributions to bipolar disorder : Current status and future directions. *Psychological Medicine*, *51*(13), 2156-2167.
- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Mizota, A., Tormene, A. P., & Vision, I. S. for C. E. of. (2016). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials:(2016 update). *Documenta Ophthalmologica*, *133*, 1-9.
- Oedegaard, K. J., & Fasmer, O. B. (2005). Is migraine in unipolar depressed patients a bipolar spectrum trait? *Journal of Affective Disorders*, *84*(2), 233-242.
- Ogawa, Y., Tajika, A., Takeshima, N., Hayasaka, Y., & Furukawa, T. A. (2014). Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: A systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus monotherapy. *CNS Drugs*, *28*(11), 989-1003.
- Öngür, D., Drevets, W. C., & Price, J. L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(22), 13290-13295.
- Otto, M. W., Perlman, C. A., Wernicke, R., Reese, H. E., Bauer, M. S., & Pollack, M. H. (2004). Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder : A review of prevalence, correlates, and treatment strategies. *Bipolar Disorders*, *6*(6), 470-479. <https://doi.org/10.1111/j.1399->

5618.2004.00151.x

Otto, T., & Bach, M. (1996). Retest variability and diurnal effects in the pattern electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica*, 92(4), 311-323.

Oud, M., Mayo-Wilson, E., Braidwood, R., Schulte, P., Jones, S. H., Morriss, R., Kupka, R., Cuijpers, P., & Kendall, T. (2016). Psychological interventions for adults with bipolar disorder : Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 208(3), 213-222.

Pachet, A. K., & Wisniewski, A. M. (2003). The effects of lithium on cognition : An updated review. *Psychopharmacology*, 170(3), 225-234.

Palmier-Claus, J. E., Berry, K., Bucci, S., Mansell, W., & Varese, F. (2016). Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder : Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 209(6), 454-459.

Palo, O. M., Antila, M., Silander, K., Hennah, W., Kilpinen, H., Soronen, P., Tuulio-Henriksson, A., Kiesepää, T., Partonen, T., & Lönnqvist, J. (2007). Association of distinct allelic haplotypes of DISC1 with psychotic and bipolar spectrum disorders and with underlying cognitive impairments. *Human molecular genetics*, 16(20), 2517-2528.

Pantelis, C., Yücel, M., Bora, E., Fornito, A., Testa, R., Brewer, W. J., Velakoulis, D., & Wood, S. J. (2009). Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia : The search for a moving target. *Neuropsychology Review*, 19(3), 385-398.

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*, 112(10), 1860-1867.

Park, J. S., Sharma, R. A., & Sharma, V. (2020). Ophthalmic adverse effects of lithium. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(2), 69-73.

Patenaude, R., & Baillargeon, J. (1996). Executive function deficits and the performance of non-demented parkinsonians on the California Verbal Learning Test (CVLT). *REVUE DE NEUROPSYCHOLOGIE*, 6(4), 443-469.

Peachey, N. S., Alexander, K. R., Derlacki, D. J., & Fishman, G. A. (1992). Light adaptation, rods, and the human cone flicker ERG. *Visual Neuroscience*, 8(2), 145-150.

Pepe, I. M. (2001). Recent advances in our understanding of rhodopsin and phototransduction. *Progress in Retinal and Eye Research*, 20(6), 733-759.

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(6), 453-457.

Peredo, R., Gagné, A.-M., Gilbert, E., Hébert, M., Maziade, M., & Mérette, C. (2020). Electroretinography may reveal cognitive impairment among a cohort of subjects at risk of a major psychiatric disorder. *Psychiatry Research*, 291, 113227.

Peredo, R., Hébert, M., & Mérette, C. (2022). Developing a clinical decision tool based on electroretinogram to monitor the risk of severe mental illness. *BMC Psychiatry*, 22(1), 718.

- Peredo, R., Jomphe, V., Maziade, M., Paccalet, T., & Merette, C. (2018). Cluster analysis identifies two cognitive profiles among offspring of patients with a major psychiatric disorder : The healthy and impaired profiles. *J Child Adolesc Psychiatry*, 2(2), 6-11.
- Peronnet, F., & Farah, M. (1999). Implication du système visuel dans l'imagerie mentale. Etude électrophysiologique. In *Psychologie et cerveau* (p. 93-120). Presses Universitaires de France.
- Perry, A., Gordon-Smith, K., Di Florio, A., Forty, L., Craddock, N., Jones, L., & Jones, I. (2016). Adverse childhood life events and postpartum psychosis in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 205, 69-72.
- Phurailatpam, J. (2014). Evoked potentials : Visual evoked potentials (VEPs): Clinical uses, origin, and confounding parameters. *Journal of Medical Society*, 28(3), 140-144.
- Pini, S., De Queiroz, V., Pagnin, D., Pezawas, L., Angst, J., Cassano, G. B., & Wittchen, H.-U. (2005). Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 425-434.
- Pinto, J. V., Medeiros, L. S., Santana da Rosa, G., Santana de Oliveira, C. E., Crippa, J. A. de S., Passos, I. C., & Kauer-Sant'Anna, M. (2019). The prevalence and clinical correlates of cannabis use and cannabis use disorder among patients with bipolar disorder : A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 101, 78-84.
- Pistillo, F., Clementi, F., Zoli, M., & Gotti, C. (2015). Nicotinic, glutamatergic and dopaminergic synaptic transmission and plasticity in the mesocorticolimbic system : Focus on nicotine effects. *Progress in neurobiology*, 124, 1-27.
- Polich, J. (2007). Updating P300 : An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148.
- Polli, L., Schwan, R., Albuissou, E., Malbos, L., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., & Schwitzer, T. (2021). Oscillatory potentials abnormalities in regular cannabis users : Amacrine cells dysfunction as a marker of central dopaminergic modulation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 108, 110083.
- Polyak, S. L., & Klüver, H. (1957). *The Vertebrate Visual System : Its Origin, Structure, and Function and its Manifestations in Disease with an Analysis of its Role in the Life of Animals and in the Origin of Man, Preceded by a Historical Review of Investigations of the Eye, and of the Visual Pathways and Centers of the Brain.* (No Title).
- Popova, E., & Kuppenova, P. (2013). Effects of dopamine receptor blockade on the intensity-response function of ERG b- and d-waves in dark adapted eyes. *Vision Research*, 88, 22-29.
- Porciatti, V., Alesci, R., Bagnoli, P., Signorini, G., & Raffaelli, A. (1989). Serotonin depletion modifies the pigeon electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica*, 72(1), 93-100.
- Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J. P., Webster, J. P., & McConkey, G. A. (2011). The Neurotropic Parasite *Toxoplasma Gondii* Increases Dopamine Metabolism. *PLOS ONE*, 6(9), e23866.
- Preti, A., Vrublevska, J., Veroniki, A. A., Huedo-Medina, T. B., & Fountoulakis, K. N. (2016). *Prevalence, impact and treatment of generalised anxiety disorder in bipolar disorder : A*

systematic review and meta-analysis. <https://dspace.rsu.lv/jspui/handle/123456789/5038>

Preuss, U. W., Schaefer, M., Born, C., & Grunze, H. (2021). Bipolar Disorder and Comorbid Use of Illicit Substances. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(11), 1256.

Princet, P. (2009). Historique des classifications : De la folie circulaire aux troubles bipolaires. *Psy Cause*, 53, 11-16.

Purves, D., Beau Lotto, R., Mark Williams, S., Nundy, S., & Yang, Z. (2001). Why we see things the way we do : Evidence for a wholly empirical strategy of vision. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1407), 285-297.

Qarni Fadi, A., Hazabbah Wan Hitam, W., Ab Razak, A., & Faruque Reza, M. (2020). Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Visual Evoked Potential in Patients with Bipolar Disorder. *Malaysian Journal of Psychiatry*, 29(1), 43.

Quental, N. B. M., Brucki, S. M. D., & Bueno, O. F. A. (2013). Visuospatial function in early Alzheimer's disease—The use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PLoS one*, 8(7), e68398.

Quintero, H., Shiga, Y., Belforte, N., Alarcon-Martinez, L., El Hajji, S., Villafranca-Baughman, D., Dotigny, F., & Di Polo, A. (2022). Restoration of mitochondria axonal transport by adaptor Disc1 supplementation prevents neurodegeneration and rescues visual function. *Cell Reports*, 40(11).

Quraishi, S., & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder : A review. *Journal of Affective Disorders*, 72(3), 209-226.

Rabesandratana, O. (2019). *Les cellules ganglionnaires rétiniennes dérivées de cellules souches pluripotentes humaines : De la caractérisation à la transplantation* [These de doctorat, Sorbonne université]. <https://www.theses.fr/2019SORUS322>

Rady, A., Elsheshai, A., Elkholy, O., ABOU-EL-WAFA, H., & RAMADAN, I. (2011). Visual Evoked Potential (VEP) in schizophrenia and psychotic depression. *World Journal of Life Sciences and Medical Research*, 1(2), 11-14.

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.

Ratheesh, A., Hammond, D., Watson, M., Betts, J., Siegel, E., McGorry, P., Berk, M., Cotton, S., Chanen, A., Nelson, B., & Bechdolf, A. (2023). Bipolar At-Risk Criteria and Risk of Bipolar Disorder Over 10 or More Years. *JAMA Network Open*, 6(9), e2334078.

Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., Kaplan, Z., & Davidson, M. (2002). A Population-Based Cohort Study of Premorbid Intellectual, Language, and Behavioral Functioning in Patients With Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Nonpsychotic Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159(12), 2027-2035.

Reilly-Harrington, N. A., Feig, E. H., & Huffman, J. C. (2018). Bipolar Disorder and Obesity : Contributing Factors, Impact on Clinical Course, and the Role of Bariatric Surgery. *Current Obesity Reports*, 7(4), 294-300.

- Reppas, J. B., Niyogi, S., Dale, A. M., Sereno, M. I., & Tootell, R. B. (1997). Representation of motion boundaries in retinotopic human visual cortical areas. *Nature*, *388*(6638), 175-179.
- Rigaudière, F. (2010). V-5 : Les potentiels évoqués visuels corticaux (PEV). *Oeil et physiologie de la vision*, *12*.
- Rigaudière, F. (2016). *Oeil et Physiologie de la Vision*. Nom de l'éditeur non identifié.
- Rigaudière, F., & Le Gargasson, J.-F. (2007). Explorations électrophysiologiques sensorielles : Électrorétinogramme, électro-oculogramme, potentiels évoqués visuels. *EMC - Ophtalmologie*, *4*(1), 1-23.
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *93*(1-3), 105-115.
- Robson, A. G., Frishman, L. J., Grigg, J., Hamilton, R., Jeffrey, B. G., Kondo, M., Li, S., & McCulloch, D. L. (2022). ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update). *Documenta Ophthalmologica*, *144*(3), 165-177.
- Romani, A., Zerbi, F., Mariotti, G., Callieco, R., & Cosi, V. (1986). Computed tomography and pattern reversal visual evoked potentials in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *73*(5), 566-573.
- Rosa, A. R., Magalhães, P. V. S., Czepielewski, L., Sulzbach, M. V., Goi, P. D., Vieta, E., Gama, C. S., & Kapczinski, F. (2014). Clinical Staging in Bipolar Disorder : Focus on Cognition and Functioning. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(5), 450-456.
- Rosenblat, J. D., Kakar, R., & McIntyre, R. S. (2016). The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder : A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(2).
- Roshanaei-Moghaddam, B., & Katon, W. (2009). Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder : A Review. *Psychiatric Services*, *60*(2), 147-156.
- Rossom, R. C., Hooker, S. A., O'Connor, P. J., Crain, A. L., & Sperl-Hillen, J. M. (2022). Cardiovascular Risk for Patients With and Without Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, or Bipolar Disorder. *Journal of the American Heart Association*, *11*(6), e021444.
- Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *8*(9), 251-269.
- Rowland, T., Perry, B. I., Upthegrove, R., Barnes, N., Chatterjee, J., Gallacher, D., & Marwaha, S. (2018). Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder : Systematic review and meta-analyses. *The British Journal of Psychiatry*, *213*(3), 514-525.
- Roy, A., Roy, M., & Smelson, D. A. (1998). Risperidone, ERG, and cocaine craving. *The American Journal on Addictions*, *7*(1), 90-90.

- Roy, S., & Field, G. D. (2019). Dopaminergic modulation of retinal processing from starlight to sunlight. *Journal of Pharmacological Sciences, 140*(1), 86-93.
- Ruberto, G., Vassos, E., Lewis, C. M., Tatarelli, R., Girardi, P., Collier, D., & Frangou, S. (2011). The cognitive impact of the ANK3 risk variant for bipolar disorder : Initial evidence of selectivity to signal detection during sustained attention. *PLoS One, 6*(1), e16671.
- Rueckert, E. H., Barker, D., Ruderfer, D., Bergen, S. E., O'Dushlaine, C., Luce, C. J., Sheridan, S. D., Theriault, K. M., Chambert, K., & Moran, J. (2013). Cis-acting regulation of brain-specific ANK3 gene expression by a genetic variant associated with bipolar disorder. *Molecular psychiatry, 18*(8), 922-929.
- Sackeim, H. A., Prudic, J., Fuller, R., Keilp, J., Lavori, P. W., & Olfson, M. (2007). The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology, 32*(1), 244-254.
- Salem, A., Shah, N., Geraldi-Samara, D., Elangovan, N., & Krzyzak, M. (2018). Late-onset bipolar I disorder. *Cureus, 10*(8). <https://www.cureus.com/articles/12629-late-onset-bipolar-i-disorder.pdf>
- Salloum, I. M., & Brown, E. S. (2017). Management of comorbid bipolar disorder and substance use disorders. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 43*(4), 366-376.
- Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2012). Social cognition in euthymic bipolar disorder: Systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 125*(4), 266-280. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01808.x>
- Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder : A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders, 164*, 130-138.
- Sánchez-Morla, E. M., Barabash, A., Martínez-Vizcaíno, V., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Cabranes-Díaz, J. A., Baca-Baldomero, E., & Gómez, J. L. S. (2009). Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry research, 169*(3), 220-228.
- Sánchez-Morla, E. M., Fuentes, J. L., Miguel-Jiménez, J. M., Boquete, L., Ortiz, M., Orduna, E., Satue, M., & Garcia-Martin, E. (2021). Automatic Diagnosis of Bipolar Disorder Using Optical Coherence Tomography Data and Artificial Intelligence. *Journal of Personalized Medicine, 11*(8).
- Sanes, J. R., & Masland, R. H. (2015). The types of retinal ganglion cells : Current status and implications for neuronal classification. *Annual Review of Neuroscience, 38*, 221-246.
- Sato, T., Yoneyama, T., Kim, H. K., & Suzuki, T. A. (1987). Effect of dopamine and haloperidol on the c-wave and light peak of light-induced retinal responses in chick eye. *Documenta Ophthalmologica, 65*(1), 87-95.
- Savitz, J., & Drevets, W. C. (2009). Bipolar and major depressive disorder : Neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 33*(5), 699-771.
- Schaffer, A., Isometsä, E. T., Tondo, L., H Moreno, D., Turecki, G., Reis, C., Cassidy, F., Sinyor, M., Azorin, J., Kessing, L. V., Ha, K., Goldstein, T., Weizman, A., Beautrais, A., Chou, Y.,

Diazgranados, Zarate, C. A., Rihmer, Z., & Yatham, L. N. (2015). International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide : Meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *17*(1), 1-16.

Schiavone, S., Mhillaj, E., Neri, M., Morgese, M. G., Tucci, P., Bove, M., Valentino, M., Di Giovanni, G., Pomara, C., Turillazzi, E., Trabace, L., & Cuomo, V. (2017). Early Loss of Blood-Brain Barrier Integrity Precedes NOX2 Elevation in the Prefrontal Cortex of an Animal Model of Psychosis. *Molecular Neurobiology*, *54*(3), 2031-2044.

Schiweck, C., Arteaga-Henriquez, G., Aichholzer, M., Edwin Thanarajah, S., Vargas-Cáceres, S., Matura, S., Grimm, O., Haavik, J., Kittel-Schneider, S., Ramos-Quiroga, J. A., Faraone, S. V., & Reif, A. (2021). Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder : A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *124*, 100-123.

Schulze, T. G., Akula, N., Breuer, R., Steele, J., Nalls, M. A., Singleton, A. B., Degenhardt, F. A., Nöthen, M. M., Cichon, S., Rietschel, M., The Bipolar Genome Study, & McMahon, F. J. (2014). Molecular genetic overlap in bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *15*(3), 200-208.

SCHUSTER, C. (2007). Sites et mécanismes d'action de la mélatonine chez les Mammifères : Les récepteurs MT1 et MT2 : LA mélatonine : de la biologie cellulaire et moléculaire à la physiopathologie et aux avancées thérapeutiques. *Sites et mécanismes d'action de la mélatonine chez les Mammifères : les récepteurs MT1 et MT2 : LA mélatonine : de la biologie cellulaire et moléculaire à la physiopathologie et aux avancées thérapeutiques*, *201*(1), 85-96.

Schwitzer, T. (2016). *Évaluation de l'impact de l'usage régulier de cannabis sur le fonctionnement rétinien par la mesure de l'électrorétinogramme* [PhD Thesis, Université de Lorraine]. <https://theses.hal.science/tel-01501693/>

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., Le Cam, S., Cosker, E., Vinsard, H., Leguay, A., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., Ranta, R., Schwan, R., & Dorr, V. L. (2022). Retinal electroretinogram features can detect depression state and treatment response in adults : A machine learning approach. *Journal of Affective Disorders*.

Schwitzer, T., Leboyer, M., Laprevote, V., Dorr, V. L., & Schwan, R. (2022). Using retinal electrophysiology toward precision psychiatry. *European Psychiatry*, *65*(1).

Schwitzer, T., Robert, M. P., Giersch, A., Angioi-Duprez, K., Ingster-Moati, I., Pon-Monnier, A., Schwan, R., & Laprevote, V. (2016). Transient Retinal Dysfunctions after Acute Cannabis Use. *European Addiction Research*, *22*(6), 287-291.

Schwitzer, T., Schwan, R., Albuisson, 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.

Scott, J., Leboyer, M., Hickie, I., Berk, M., Kapczinski, F., Frank, E., Kupfer, D., & McGorry, P. (2013). Clinical staging in psychiatry : A cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *202*(4),

243-245.

Semkovska, M., & McLoughlin, D. M. (2010). Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression : A systematic review and meta-analysis. *Biological psychiatry*, 68(6), 568-577.

Seron, X., & Van der Linden, M. (2000). *Traité de neuropsychologie clinique. Tome 1*. Solal, Marseille, France. <https://orbi.uliege.be/handle/2268/246060>

Serretti, A., & Mandelli, L. (2008). The genetics of bipolar disorder : Genome ‘hot regions,’ genes, new potential candidates and future directions. *Molecular Psychiatry*, 13(8), Article 8.

Sève, R. (2009). *Science de la couleur*. Marseille, France: Chalagam.

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., 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. *Journal of clinical psychiatry*, 59(20), 22-33.

Sherwood, L. (2015). *Human physiology : From cells to systems*. Cengage learning.

Shigeto, H., Tobimatsu, S., Yamamoto, T., Kobayashi, T., & Kato, M. (1998). Visual evoked cortical magnetic responses to checkerboard pattern reversal stimulation : A study on the neural generators of N75, P100 and N145. *Journal of the neurological sciences*, 156(2), 186-194.

Shoshina, I. I., Hovis, J. K., Felisberti, F. M., Santos, N. A., Adreeva, A., Butler, P. D., & Fernandes, T. P. (2021). Visual processing and BDNF levels in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 305, 114200.

Sierra, P., González, M. F., Buesa, J., Cardozo, J. C., Matamoros, J. M., García-Blanco, A., & Livianos, L. (2022). A Possible Trait and Status Marker in Bipolar Disorder : The Electroretinogram-Pattern. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 50(1), 42-50.

Sigitova, E., Fišar, Z., Hroudová, J., Cikánková, T., & Raboch, J. (2017). Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder : Hypotheses of bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(2), 77-103.

Silva, T., Nunes, C., Ribeiro, A., Santana, I., & Cerejeira, J. (2023). *White Matter Hyperintensities in Bipolar Disorder : Systematic Review and Meta-Analysis* (SSRN Scholarly Paper 4577478).

Simanek, A. M., & Meier, H. C. S. (2015). Association Between Prenatal Exposure to Maternal Infection and Offspring Mood Disorders : A Review of the Literature. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 45(11), 325-364.

Simon, E. (2012). *Participation des facteurs nutritionnels et environnementaux au vieillissement de la rétine et aux rétinopathies liées à l'âge*.

Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Hansen, C. F., Jónsdóttir, H., Ringen, P. A., Opjordsmoen, S., & Friis, S. (2008). Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder : Differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar disorders*, 10(2), 245-255.

- Singh, M. K. (2015). Is there validity to the bipolar prodrome? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(5), e655-656.
- Sinha, A., Shariq, A., Said, K., Sharma, A., Jeffrey Newport, D., & Salloum, I. M. (2018). Medical Comorbidities in Bipolar Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 20(5), 36.
- Sinn, R., & Wittbrodt, J. (2013). An eye on eye development. *Mechanisms of development*, 130(6-8), 347-358.
- Skirrow, C., Hosang, G. M., Farmer, A. E., & Asherson, P. (2012). An update on the debated association between ADHD and bipolar disorder across the lifespan. *Journal of Affective Disorders*, 141(2), 143-159.
- Sklar, P., Ripke, S., Scott, L. J., Andreassen, O. A., Cichon, S., Craddock, N., Edenberg, H. J., Nurnberger, J. I., Rietschel, M., & Blackwood, D. (2012). Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature Genetics*, 44(9), 1072.
- Snell, R. S. (2011). *Clinical Anatomy by Regions*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Soeiro-de-Souza, M. G., Bio, D. S., Dias, V. V., Vieta, E., Machado-Vieira, R., & Moreno, R. A. (2013). The CACNA1C risk allele selectively impacts on executive function in bipolar type I disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(5), 362-369.
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Reinares, M., Bonnin, C. D. M., Torres, I., Varo, C., Grande, I., Valls, E., Salagre, E., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Carvalho, A. F., & Vieta, E. (2017). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder : Treatment and Prevention Strategies. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 670-680.
- Solomon, S. G., & Lennie, P. (2007). The machinery of colour vision. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(4), 276-286.
- Song, J., Bergen, S. E., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Landén, M., & Lichtenstein, P. (2015). Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders : A family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disorders*, 17(2), 184-193.
- Song, P., Zha, M., Yang, Q., Zhang, Y., Li, X., & Rudan, I. (2021). The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder : A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 11, 04009.
- Spironelli, C., Romeo, Z., Maffei, A., & Angrilli, A. (2019). Comparison of automatic visual attention in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression : Evidence from P1 event-related component. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(6), 331-339.
- SPORTICHE, S., NIETO, I., & LEPINE, J.-P. (2011). Les données épidémiologiques et médico-économiques : Troubles bipolaires. *Concours médical (Paris)*, 133(7), 520-522.
- Steardo, L., Luciano, M., Sampogna, G., Zinno, F., Saviano, P., Staltari, F., Segura Garcia, C., De Fazio, P., & Fiorillo, A. (2020). Efficacy of the interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT) in patients with bipolar disorder : Results from a real-world, controlled trial. *Annals of General Psychiatry*, 19(1), 15.

- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028.
- 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.
- Straiker, A. J., Maguire, G., Mackie, K., & Lindsey, J. (1999). Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina. *Investigative ophthalmology & visual science*, 40(10), 2442-2448.
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., DelBello, M. P., Frangou, S., McIntosh, A., Phillips, M. L., Sussman, J. E., & Townsend, J. D. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder : A consensus model. *Bipolar Disorders*, 14(4), 313-325.
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Mills, N. P., Ret, J., Shear, P., & Adler, C. M. (2002). Ventricular and Periventricular Structural Volumes in First- Versus Multiple-Episode Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159(11), 1841-1847.
- Strauss, O. (2005). The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. *Physiological Reviews*, 85(3), 845-881.
- Sung, K., Gordon, B., Vannorsdall, T. D., Ledoux, K., & Schretlen, D. J. (2013). Impaired retrieval of semantic information in bipolar disorder : A clustering analysis of category-fluency productions. *Journal of abnormal psychology*, 122(3), 624.
- Swartz, H. A., Levenson, J. C., & Frank, E. (2012). Psychotherapy for bipolar II disorder : The role of interpersonal and social rhythm therapy. *Professional Psychology: Research and Practice*, 43(2), 145-153.
- Szentagotai, A., & David, D. (2010). The efficacy of cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder : A quantitative meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(1), 66-72.
- Takaesu, Y. (2018). Circadian rhythm in bipolar disorder : A review of the literature. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(9), 673-682.
- Tan, A., Schwitzer, T., Conart, J.-B., & Angioi-Duprez, K. (2020). Study of retinal structure and function in patients with major depressive disorder, bipolar disorder or schizophrenia : A review of the literature. *Journal Francais D'ophtalmologie*, 43(5), e157-e166.
- Tarricone, P. (2011). *The taxonomy of metacognition*. Psychology Press. https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=c1p6AgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=tarricone+2011&ots=7nDwUK0bC7&sig=k0gRLGERPSG_bLU0pIZU0jc1S8I
- Tas, C., Brown, E. C., Aydemir, O., Brüne, M., & Lysaker, P. H. (2014). Metacognition in psychosis : Comparison of schizophrenia with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 219(3), 464-469.
- Tavares, D. F., Suen, P., Rodrigues Dos Santos, C. G., Moreno, D. H., Lane Valiengo, L. D. C., Klein, I., Borrione, L., Marques Forte, P., Brunoni, A. R., & Alberto Moreno, R. (2021). Treatment of mixed depression with theta-burst stimulation (TBS) : Results from a double-blind, randomized, sham-controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 46(13), 2257-2265.

- Teleanu, R. I., Niculescu, A.-G., Roza, E., Vladăcenco, O., Grumezescu, A. M., & Teleanu, D. M. (2022). Neurotransmitters—Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 5954.
- Thompson, J. M., Gallagher, P., Hughes, J. H., Watson, S., Gray, J. M., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (2005). Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 186(1), 32-40.
- Tobimatsu, S., Celesia, G. G., & Cone, S. B. (1988). Effects of pupil diameter and luminance changes on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Clinical Vision Sciences*, 2(4), 293-302.
- Tondo, L., Isacsson, G., & Baldessarini, R. J. (2003). Suicidal Behaviour in Bipolar Disorder : Risk and Prevention. *CNS Drugs*, 17(7), 491-511.
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., Rosa, A. R., Tabarés-Seisdedos, R., Popovic, D., Salamero, M., & Vieta, E. (2012). Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(7), e899-905.
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder : A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(s434), 17-26.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2009). *Éléments d'anatomie et de physiologie*. ERPI.
- Tosini, G., & Dirden, J. C. (2000). Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina : In vitro evidence. *Neuroscience letters*, 286(2), 119-122.
- Trotta, A., Murray, R., & Maccabe, J. (2014). Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-Analysis. *Psychological medicine*, 45, 1-14.
- Tse, S., Murray, G., Chung, K.-F., Davidson, L., Ng, K.-L., & Yu, C. H. (2014). Exploring the recovery concept in bipolar disorder : A decision tree analysis of psychosocial correlates of recovery stages. *Bipolar Disorders*, 16(4), 366-377.
- Tsuchiya, K. J., Byrne, M., & Mortensen, P. B. (2003). Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder : A systematic review. *Bipolar Disorders*, 5(4), 231-242.
- Tursini, K., Remy, I., Le Cam, S., Louis-Dorr, V., Malka-Mahieu, H., Schwan, R., Gross, G., Laprévote, V., & Schwitzer, T. (2023). Subsequent and simultaneous electrophysiological investigation of the retina and the visual cortex in neurodegenerative and psychiatric diseases : What are the forecasts for the medicine of tomorrow? *Frontiers in Psychiatry*, 14.
- Upthegrove, R., Chard, C., Jones, L., Gordon-Smith, K., Forty, L., Jones, I., & Craddock, N. (2015). Adverse childhood events and psychosis in bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 206(3), 191-197.
- Uranova, N. A., Vostrikov, V. M., Orlovskaya, D. D., & Rachmanova, V. I. (2004). Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders : A study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophrenia research*, 67(2-3), 269-275.
- Valstad, M., Roelfs, D., Slapø, N. B., Timpe, C. M. F., Rai, A., Matziorinis, A. M., Beck, D.,

Richard, G., Sæther, L. S., Haatveit, B., Nordvik, J. E., Hatlestad-Hall, C., Einevoll, G. T., Mäki-Marttunen, T., Haram, M., Ueland, T., Lagerberg, T. V., Steen, N. E., Melle, I., ... Elvsåshagen, T. (2021). Evidence for Reduced Long-Term Potentiation-Like Visual Cortical Plasticity in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 47(6), 1751-1760.

Van Camp, L., Sabbe, B. G. C., & Oldenburg, J. F. E. (2019). Metacognitive functioning in bipolar disorder versus controls and its correlations with neurocognitive functioning in a cross-sectional design. *Comprehensive Psychiatry*, 92, 7-12.

Van Rheenen, T. E., Lewandowski, K. E., Bauer, I. E., Kapczinski, F., Miskowiak, K., Burdick, K. E., & Balanzá-Martínez, V. (2020). Current understandings of the trajectory and emerging correlates of cognitive impairment in bipolar disorder: An overview of evidence. *Bipolar Disorders*, 22(1), 13-27.

Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C. U., Mitchell, A. J., De Herdt, A., Sienaert, P., Probst, M., & De Hert, M. (2013). Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Rates and Moderators. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 265-274.

van Enkhuizen, J., Janowsky, D. S., Olivier, B., Minassian, A., Perry, W., Young, J. W., & Geyer, M. A. (2015). The catecholaminergic–cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *European journal of pharmacology*, 753, 114-126.

van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C., Wilkins, J., & Dixon, W. (1998). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: A preliminary study. *Archives of general psychiatry*, 55(1), 41-46.

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.

Varo, C., Murru, A., Salagre, E., Jiménez, E., Solé, B., Montejo, L., Carvalho, A., Stubbs, B., Grande, I., Martínez-Arán, A., Vieta, E., & Reinares, M. (2019). Behavioral addictions in bipolar disorders: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 29(1), 76-97.

Verleger, R., Talamo, S., Simmer, J., Śmigasiewicz, K., & Lencer, R. (2013). Neurophysiological sensitivity to attentional overload in patients with psychotic disorders. *Clinical Neurophysiology*, 124(5), 881-892.

Veruki, M. L., & Wässle, H. (1996). Immunohistochemical Localization of Dopamine D Receptors in Rat Retina. *European Journal of Neuroscience*, 8(11), 2286-2297.

Vieta, E., Salagre, E., Grande, I., Carvalho, A. F., Fernandes, B. S., Berk, M., Birmaher, B., Tohen, M., & Suppes, T. (2018). Early Intervention in Bipolar Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 175(5), 411-426.

Volkert, J., Kopf, J., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., Kittel-Schneider, S., & Reif, A. (2015). Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 192-202.

Wachtmeister, L. (1998). Oscillatory potentials in the retina: What do they reveal. *Progress in retinal and eye research*, 17(4), 485-521.

Wallin, M. T., Culpepper, W. J., Nichols, E., Bhutta, Z. A., Gebrehiwot, T., Vos, T., Feigin, V. L., & Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016 : A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *18*(3), 269-285.

Wandell, B. A., & Winawer, J. (2011). Imaging retinotopic maps in the human brain. *Vision research*, *51*(7), 718-737.

Wang, J., Mojumder, D. K., Yan, J., Xie, A., Standaert, R. F., Qian, H., Pepperberg, D. R., & Frishman, L. J. (2015). In vivo electroretinographic studies of the role of GABAC receptors in retinal signal processing. *Experimental Eye Research*, *139*, 48-63.

Wang, Y., Lyu, H.-L., Tian, X.-H., Lang, B., St Clair, D., Wu, R., & Zhao, J. (2022). The similar eye movement dysfunction between major depressive disorder, bipolar depression and bipolar mania. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *23*(9), 689-702.

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*(9), 1138-1142.

Warrington, E. K., & James, M. (1991). A New Test of Object Decision : 2D Silhouettes Featuring a Minimal View. *Cortex*, *27*(3), 377-383.

Wassef, A., Baker, J., & Kochan, L. D. (2003). GABA and schizophrenia : A review of basic science and clinical studies. *Journal of clinical psychopharmacology*, *23*(6), 601-640.

Wässle, H. (2004). Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(10), 747-757.

Wässle, H., Puller, C., Müller, F., & Haverkamp, S. (2009). Cone Contacts, Mosaics, and Territories of Bipolar Cells in the Mouse Retina. *The Journal of Neuroscience*, *29*(1), 106-117.

Watson, S., Gallagher, P., Dougall, D., Porter, R., Moncrieff, J., Ferrier, I. N., & Young, A. H. (2014). Childhood trauma in bipolar disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *48*(6), 564-570.

Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-IV)*. APA PsycTests.

Wei, Y., Wang, X., & Wang, L. (2009). Presence and regulation of cannabinoid receptors in human retinal pigment epithelial cells. *Molecular vision*, *15*, 1243.

Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H.-G., Joyce, P. R., Karam, E. G., Lee, C.-K., & Lellouch, J. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*, *276*(4), 293-299.

Westall, C. A., Dhaliwal, H. S., Panton, C. M., Sigesmun, D., Levin, A. V., Nischal, K. K., & Héon, E. (2001). Values of electroretinogram responses according to axial length. *Documenta Ophthalmologica Advances in Ophthalmology*, *102*(2), 115-130.

Wheeler, J., Jecha, J., Kottegoda, M., Teo, S., & Larson, E. C. (2018). Bipolar Mania Eye Image

Classification. *SMU Data Science Review*, 1(1), 1.

White, C. E., & Olabisi, R. M. (2017). Scaffolds for retinal pigment epithelial cell transplantation in age-related macular degeneration. *Journal of Tissue Engineering*, 8, 204173141772084.

WHITE, C., WHITE, C., & HINTZE, R. (2012). CORTICAL VS SUB-CORTICAL COMPONENTS OF THE. *Slow Potentials and Microprocessor Applications: Proceedings of the 20th ISCEV Symposium Iowa City, Iowa, USA, October 25–28, 1982*, 37, 401.

Wiechmann, A. F., & Sherry, D. M. (2013). Role of melatonin and its receptors in the vertebrate retina. *International review of cell and molecular biology*, 300, 211-242.

Wiechmann, A. F., & Summers, J. A. (2008). Circadian rhythms in the eye : The physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues. *Progress in Retinal and Eye Research*, 27(2), 137-160.

Wilcox, J. A., & Nasrallah, H. A. (1987). Childhood head trauma and psychosis. *Psychiatry Research*, 21(4), 303-306.

Wingo, A., Baldessarini, R., Holtzheimer, P., & Harvey, P. (2010). Factors Associated with Functional Recovery in Bipolar Disorder Patients. *Bipolar disorders*, 12, 319-326.

Witkovsky, P. (2004). Dopamine and retinal function. *Documenta ophthalmologica*, 108(1), 17-39.

Wotton, C. J., & Goldacre, M. J. (2014). Record-linkage studies of the coexistence of epilepsy and bipolar disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(9), 1483-1488.

WRIGHT, C. E., DRASDO, N., & HARDING, G. F. (1987). Pathology of the optic nerve and visual association areas : Information given by the flash and pattern visual evoked potential, and the temporal and spatial contrast sensitivity function. *Brain*, 110(1), 107-120.

Wright, C. E., Williams, D. E., Drasdo, N., & Harding, G. F. A. (1985). The influence of age on the electroretinogram and visual evoked potential. *Documenta Ophthalmologica*, 59(4), 365-384.

Wu, R. H., O'Donnell, T., Ulrich, M., Asghar, S. J., Hanstock, C. C., & Silverstone, P. H. (2004). Brain choline concentrations may not be altered in euthymic bipolar disorder patients chronically treated with either lithium or sodium valproate. *Annals of General Hospital Psychiatry*, 3(1), 13.

Wu, S. M., & Maple, B. R. (1998). Amino acid neurotransmitters in the retina : A functional overview. *Vision Research*, 38(10), 1371-1384.

Wu, X., Niu, Z., Zhu, Y., Shi, Y., Qiu, H., Gu, W., Liu, H., Zhao, J., Yang, L., Wang, Y., Liu, T., Xia, Y., Yang, Y., Chen, J., & Fang, Y. (2022). Peripheral biomarkers to predict the diagnosis of bipolar disorder from major depressive disorder in adolescents. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 272(5), 817-826.

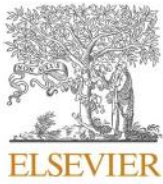
Xie, X., Feng, K., Wang, J., Zhang, M., Hong, J., & Zhang, H. (2022). Comprehensive visual electrophysiological measurements discover crucial changes caused by alcohol addiction in humans : Clinical values in early prevention of alcoholic vision decline. *Frontiers in Neural Circuits*, 16, 912883.

- Xu, H., & Chen, M. (2022). Immune response in retinal degenerative diseases—Time to rethink. *Progress in Neurobiology*, 219, 102350.
- Xu, N., Huggon, B., & Saunders, K. E. A. (2020). Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder : Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*, 34(1), 29-46.
- Yang, X.-L. (2004). Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons. *Progress in neurobiology*, 73(2), 127-150.
- Yapici Eser, H., Kacar, A. S., Kilciksiz, C. M., Yalçınay-Inan, M., & Ongur, D. (2018). Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder : A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Frontiers in Psychiatry*, 9.
- Yates, D. B., Dittmann, S., Kapczinski, F., & Trentini, C. M. (2011). Cognitive abilities and clinical variables in bipolar I depressed and euthymic patients and controls. *Journal of Psychiatric Research*, 45(4), 495-504.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97-170.
- Yeap, S., Kelly, S. P., Reilly, R. B., Thakore, J. H., & Foxe, J. J. (2009). Visual sensory processing deficits in patients with bipolar disorder revealed through high-density electrical mapping. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 34(6), 459-464.
- Yeap, S., Kelly, S. P., Sehatpour, P., Magno, E., Garavan, H., Thakore, J. H., & Foxe, J. J. (2008). Visual sensory processing deficits in Schizophrenia and their relationship to disease state. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(5), 305-316.
- 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(11), 1180-1188.
- Yucel, K., McKinnon, M. C., M., Young, L. T., & MacQueen, G. M. (2007). Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder : A longitudinal MRI study. *Psychopharmacology*, 195(3), 357-367.
- Zarate, C. A., Tohen, M., Land, M., & Cavanagh, S. (2000). Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *The Psychiatric Quarterly*, 71(4), 309-329.
- Zimmerman, M., & Morgan, T. A. (2013). The relationship between borderline personality disorder and bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(2), 155-169.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2004). A test battery for attentional performance. In *Applied neuropsychology of attention* (p. 124-165). Psychology press.
- Zovetti, N., Rossetti, M. G., Perlini, C., Brambilla, P., & Bellani, M. (2023). Brain ageing and neurodegeneration in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 323, 171-175.

Annexes

1. Annexe 1 : Article publié dans Biobehavioral and Neuroscience Reviews

Tursini, K., Le Cam, S., Schwan, R., Gross, G., Angioi-Duprez, K., Conart, J. B., ... & Schwitzer, T. (2022). Visual electrophysiology and neuropsychology in bipolar disorders: a review on current state and perspectives. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104764.



Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

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

Visual electrophysiology and neuropsychology in bipolar disorders: A review on current state and perspectives

Katelyne Tursini^{a,b}, Steven Le Cam^d, Raymund Schwan^{a,c,e,g}, Grégory Gross^{a,c,e,g},
Karine Angioi-Duprez^h, Jean-Baptiste Conart^h, Irving Remy^{b,f}, Florent Bernardin^{c,f},
Vincent Laprévotte^{c,e,f}, Eléa Knobloch^{c,g}, Tiphaine Ricaud^{c,g}, Aline Rahnema^{c,g},
Valérie Louis-Dorr^d, Thomas Schwitzer^{a,c,e,g,*}

^a INSERM U1254, Université de Lorraine, IADI, 54000 Nancy, France

^b BioSerenity, 20 Rue Berbier du Mets, 75013 Paris, France

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

^d CRAN, CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, 54000 Nancy, France

^e Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandœuvre-les-Nancy, France

^f INSERM U1114, Neuropsychologie Cognitive et Physiopathologie de la Schizophrénie, 67000 Strasbourg, France

^g Fondation FondaMental, 94000 Créteil, France

^h Service d'Ophthalmologie, CHRU Nancy, Nancy, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Electroretinogram
Visual Evoked Potential
Bipolar disorder
Neuropsychology
Cognitive impairment
Biomarker
Retina

ABSTRACT

Bipolar disorder is a lifelong condition. Today, there is a urgent need to find indicators of the disease. Specifically, they could be useful to improve the diagnosis and the early detection, the prognosis, to estimate the treatment response and to create homogeneous subgroups of patients based on similar pathophysiological mechanisms. Here, we assume that visual electrophysiology in combination with a neuropsychological assessment can give additional data to routine practice, especially to precise specific damages and pathophysiological characteristics of these patients. Visual electrophysiology is characterized by an electroretinogram and the delivery of visual evoked potentials, which measure retinal and visual cortical neuronal functioning in response to visual stimulations. This review highlights the interest of visual electrophysiology and neuropsychology performed in isolation and to present the benefits of combining these measures. We will review the results based on these measures in patients with bipolar disorders. Finally, we argue for the use of innovative techniques such as signal processing and artificial intelligence techniques for routine care and precision medicine in bipolar disorders.

1. Introduction

Bipolar disorders (BD) affect 1–4% of the world's population and are classified among the 10 most disabling pathologies, according to the

World Health Organization (WHO) (Collins et al., 2011; World Health Organization, 2008). Today, the BD diagnosis remains clinical and the delay from the onset of the first symptoms to the initiation of appropriate treatment is approximately 10 years (Conus et al., 2008). One

Abbreviation: ANN, Artificial Neural Networks; BD, Bipolar Disorders; BD1, Bipolar Disorders type 1; BD2, Bipolar Disorders type 2; CAMCOG, Cambridge Cognition Examination; CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CNS, Central Nervous System; CPT, Continuous Performance Test; CVEP, Cortical Visual Evoked Potentials; CVLT, California Verbal Learning Test; ECG, Electrocardiogram; EEG, Electroencephalogram; EF, Executive Functions; ERG, Electroretinogram; ERP, Event Related Potentials; fERG, Flash-Electroretinogram; GABA, Gamma-Aminobutyric Acid; GBS, Gottfries-Bråne-Steen; GDS, Global Deterioration Scale; HC, Healthy Controls; ISCEV, International Society for Clinical Electrophysiology of Vision; MDD, Major Depressive Disorder; MMN, Mismatch Negativity; MMSE, Mini Mental State Evaluation; NART, National Adult Reading Test; PERG, Pattern-Electroretinogram; RAVLT, Ray Auditory Verbal Learning Test; SZ, Schizophrenia; TAP, Test of Attentional Performance; TOM, Theory Of Mind; TMT, Trail Making Test; VEP, Visual Evoked Potentials; WAIS, Weschler Adult Intelligence Scale; WAIS-R, Weschler Adult Intelligence Scale-Revised; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; WHO, World Health Organization; WMS-R, Weschler Memory Scale-Revised; YMRS, Young Mania Rating Scale.

* Correspondence to: Centre Psychothérapique de Nancy, 1, rue du Docteur Archambault, Laxou F-54 521, France.

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

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104764>

Received 29 April 2022; Received in revised form 21 June 2022; Accepted 1 July 2022

Available online 2 July 2022

0149-7634/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

brake is the lack of objective biological validation, mostly due to a scarcity of direct access to brain functioning. The need for indicators is crucial for the development of precision medicine in psychiatry. The field of precision psychiatry is designed to address these clinical problems. It leads to the development of very specific categories to better characterize the different forms of a pathology to define precise subgroups of patients and adapt care as precisely as possible. This clinical validation could be valuable in several clinical cases: diagnosis, prognosis, early detection, treatment response and for creating homogeneous subgroups of bipolar patients. For example, the first episode is often depressive and may lead to a misdiagnosis of unipolar disorder. Comorbidities such as substance use disorder can also mislead clinicians. The challenge consists in early detection of the disorder since BD can occur during adolescence. Also, it is difficult to adapt the medication treatment, where only one third of the subjects treated with lithium are considered "good responders" (Rybakowski, 2011).

Among the wide choice of techniques available, we assume that visual electrophysiology is an appropriate candidate for the identification of biomarker signatures in BD (Schwitzer et al., 2022b). Visual electrophysiological investigation includes an electroretinogram (ERG) examination and Cortical Visual Evoked Potentials (CVEP). The ERG is an ophthalmological examination to record the response of the layers of retinal neurons to light stimulation. CVEP are luminous visual stimuli which allow a recording of the evoked response of the visual cortex at the level of the occipital lobe (Elvsåshagen et al., 2012; Odom et al., 2010). Interestingly, these techniques can be combined to investigate the visual pathways, from the input of the signal to its processing by the brain. Studying these variables is relevant in isolation, but the robustness of the results may be greater when studying them in combination.

The electrophysiological measurements ERG/CVEP are disturbed in bipolar patients. The techniques enable us to study an electrical signal of the visual low-level function. Low-level vision is underpinned by basic low-level neural circuits, which process features such as contrast and motion detection. This information is then relayed to more complex neural networks (Herzog et al., 2016). Interestingly, high-level cognitive functions are also impaired in BD and there are relationships between electrophysiological abnormalities and cognitive disturbances, mainly in electroencephalography (EEG), and also recently in ERG (Bernardin et al., 2021; El-Badri et al., 2001). It is even more important to combine high and low cognitive functions given that cognitive impairments have been characterized as a core feature and a major issue in BD (Etkin et al., 2013; Keefe, 1995). These deficits are present throughout the acute phases of the disease and persist across the euthymic phase (Krabbendam et al., 2005; MacQueen et al., 2001; A. Martínez-Arán et al., 2004; Torres et al., 2007). However, no clear conclusion can be drawn, mainly due to confounding factors which make it difficult to identify a specific cognitive marker in BD, as may be the case with comorbidities, treatments or clinical variables (Goodwin et al., 2008). Already integrated into the standardized care for BD, the neuropsychological assessment could be complemented by ERG and CVEP in order to identify electrophysiological indicators of the disorder and provide clinicians with critical additional and complementary information on the disorder, especially in terms of CNS damage and pathophysiological mechanisms.

In this non-systematic review, we argue that the combination of neuropsychological and electrophysiological techniques provides different and complementary cognitive information. These data could provide support for clinical decisions in daily practice. The aim of this review is to present the relevance of investigating neuropsychology and visual electrophysiology separately, as well as to discuss the relevance of combining these measures. Then, neuropsychological and visual electrophysiology results in BD will be reviewed. Next, looking to the future, we will present the possible perspectives for precision psychiatry thanks to these methods, with arguments for the implementation of artificial intelligence and deep-learning algorithms in tomorrow's mental healthcare.

2. Method

We conducted a non-systematic review. In order to thoroughly explore the literature about visual electrophysiology and neuropsychology assessments in BD, a search for relevant articles was conducted in the Pubmed and Google Scholar databases using the following keywords: ("flash electroretinogram" OR "pattern electroretinogram" OR "retinal electrophysiological measurements" OR "electroencephalography" OR "visual evoked potentials" OR "visual electrophysiology") AND ("bipolar disorders" OR "mood disorders") AND ("neurocognition" OR "cognitive impairments" OR "neuropsychology"). All results up to April 1st 2022 were examined for the selection process. Relevant publications were chosen through an individual independent selection of titles by the following authors: KT, TS, IR. The articles selected had to be written in English and be related to the topic of the review. Additionally, a manual search was performed on the bibliography of each selected article.

3. Neuropsychological assessment in bipolar disorders

Cognitive impairments have been identified in BD and can therefore indicate a particular psychopathological state. Interestingly, cognitive deficits persist beyond the mood episodes and are often present during clinical stability (Krabbendam et al., 2005; MacQueen et al., 2001; A. Martínez-Arán et al., 2004; Torres et al., 2007). Cognitive functions that are impaired independently of the clinical state of bipolar subjects can thus serve as indicators of the state of the disorder.

The persistence of cognitive problems often occurs despite symptomatic remission, which means that symptomatic remission is faster than functional remission (Sanchez-Moreno et al., 2018; Balanzá Martínez et al., 2005; Purdon et al., 2000). One major issue is that neurocognitive deficits are more predictive of functional outcome than clinical variables (Duarte et al., 2016; Etkin et al., 2013; Martínez-Arán et al., 2004; Millan et al., 2012). Indeed, enduring cognitive impairments have been identified as a main cause of functional disability and can lead to a worsening of the progression of BD (Bowie et al., 2010). It should be understood that the focus needs to be on cognitive deficits in order to limit the functional impact. For example, work performance, quality of life, psychosocial functioning and self-esteem are critically reduced in BD (Bowie et al., 2006). It has also been shown that cognitive disorders are associated with poor pharmacological compliance and treatment nonadherence (Fuentes et al., 2016; Jamison and Akiskal, 1983). A crucial concern is that poor adherence to treatment can have serious consequences and can worsen the course of the illness (Etkin et al., 2013; Millan et al., 2012). For example, verbal memory performance was significantly worse in BD patients with low treatment compliance compared to those with high treatment compliance. A clearer appreciation of cognitive deficits could be key to targeting adapted treatments as quickly as possible, and hence improving clinical outcome, functional disability and quality of life for these patients (McGorry et al., 2006; Bowie et al., 2010). No clear conclusion can be drawn regarding the existence of neuropsychological subgroups in BD (Van Rheenen et al., 2017). Most studies show global rather than specific alterations of cognitive functions, and the variability mainly concerns the magnitude of the deficits (Bo et al., 2019; McTeague et al., 2016). A major challenge would be the creation of subgroups according to the severity of cognitive impairment or functional impairment. This is essential for targeting the needs of these patients and developing treatments, such as functional remediation.

However, even if the neuropsychological assessment is promising, these data remain imperfect and the conclusions of these studies are insufficient. The establishment of these subgroups will only be possible if additional parameters are included, such as electrophysiological data of the visual function. Electrophysiological data can be used alongside neuropsychological results to provide information about the neurobiological correlates regarding the disorder. In that sense, retinal and

cortical abnormalities may be linked to the presence of cognitive impairments (Gagné et al., 2020; Bernardin et al., 2021; El-Badri et al., 2001). Combining neuropsychology with other indicators of BD could enhance the sensibility and the specificity of these variables for a better appreciation of the diagnosis and the prognosis, to evaluate the treatment response and to create BD patients' subgroups. Indeed, investigating other kind of endophenotypes would allow a better appraisal of neurobiological mechanisms of vulnerability, and better understanding of the foundations of cognitive alterations (Nieman, 2020).

4. Anatomical and technical considerations of visual electrophysiology

The retina is formed by several types of neurons, all connected to each other via synapses and organized according to a layered architecture. The first stratum is composed of two types of photoreceptors, cones and rods, involved in high perception and colour vision and in low-light vision, respectively (McCulloch et al., 2015; Kondo et al., 2022). When a light source strikes the retina, it initiates a cascade reaction called phototransduction. The light information is then captured by the photoreceptors to be transformed into electrical information. Then, the signal is sent to the synapse and is forwarded to the bipolar cells, the second neuron layer of the retina (Hoon et al., 2014). The retina has other types of nerve cells called interneurons such as horizontal and amacrine cells, which have glial functions, like Müller's cells (Hoon et al., 2014). The third and last layer is composed of ganglion cells, which are responsible for the interconnection between brain and retina. The axons of ganglion cells form the optic nerve and send the visual information to the cortex (Famiglietti and Kolb, 1976; Schwitzer et al., 2017). These cells imply several neurotransmitters that can also be found in the brain, such as glutamate, dopamine, serotonin, and γ -aminobutyric acid (GABA) (Wässle, 2004).

Retinal function can be assessed using the ERG techniques such as flash-ERG (fERG), pattern-ERG (PERG) and multifocal ERG (mfERG). The goal of these functional examinations is to explore the retinal cells' response to light stimulations (McCulloch et al., 2015). The ERG can be combined with an electrophysiological investigation of visual cortex, known as CVEP. ERG and CVEP can therefore be performed simultaneously and share the same visual stimulations. CVEP provides post-synaptic potentials of the occipital lobe in response to visual stimulations which reflect averaged and synchronized EEG signals (Elsåshagen et al., 2012) and are relevant in exploring the integrity of the visual information along the entire visual pathway. CVEP recordings are done using multiple electrodes over the occipital surface of the scalp, connected to a recording device which ensures a high temporal resolution, on a millisecond time scale. This technique is already considered as fundamental in the fields of neurophysiology and neuroscience in the search for biomarkers and phenotypes (Sokhadze et al., 2017). Thanks to standardized protocols from the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), these examinations offer good reproducibility and reliable findings (Tan et al., 2020) (Holder et al., 2010; Marmor et al., 2009). In addition to being economical, rapid and non-invasive, ERG -mostly flash and pattern-ERG- and CVEP share the same visual stimulations, such as flashes and black-and-white reversing checkerboards, and can be performed simultaneously (Bach et al., 2013; Holder et al., 2010; Jaworska and Protzner, 2013; John et al., 2007; Odom et al., 2010). These two methods can provide neurotransmission activity data for retina and visual cortex functioning and allow understanding of anomalies in the visual pathways in BD.

5. Visual electrophysiology in bipolar disorders

The retina shares a developmental and anatomical origin with the brain (Dowling, 2012; Hoon et al., 2014). Therefore, the retina is considered as an extension of the Central Nervous System (CNS) (Hoon et al., 2014; London et al., 2013; Schwitzer et al., 2017). Disturbances of

the low-level visual sensory system have been demonstrated in BD patients whether the mood state, such as a higher threshold of visual contrast and an increased contrast discrimination for low and high spatial frequencies, which possibly reveal neurophysiological abnormalities (Fernandes et al., 2019, 2017; O'Bryan et al., 2014; Oliveira et al., 2022). More precisely, O'Bryan et al. (2014) included euthymic, hypomanic, manic, depressed and mixed subjects without finding significative differences between symptomatic and euthymic BD patients. Oliveira et al. (2022) included euthymic and manic bipolar patients but there were no evaluation for the depressive symptomatology. Finally, Fernandes et al., (2017, 2019) included manic BD1 subjects. Visual electrophysiology can reflect the neurophysiological basis of neuropsychological processes in the brain. The ERG provides information about retinal function and allows assumptions to be made about the functioning of cerebral neurotransmission. Interestingly, all the pathophysiological processes are expressed in the retina, including those that are potentially involved in BD like inflammatory, immune and neurodegenerative processes. These processes, which are classically known to be of cerebral origin, give details about the pathophysiological mechanisms implicated (Ho et al., 2012; London et al., 2013). For example, these data can help with the characterization of a subtype of bipolar patient. As for the visual cortex, it can provide vital information on the continuation of early sensory processing in visual modality. Thus, it can also reflect more integrated processes, with the involvement of cognitive functions (Duncan et al., 2009; Polich, 2007). That is why it can be worthwhile coupling these measurements in order to investigate the entire visual system functioning, from the retina to the cortical regions. ERG and CVEP can distinguish where the functional visual anomalies are located since each stage of the retinal neurons can be isolated to measure its own functioning (Schwitzer et al., 2019).

Given the relevance of ERG and CVEP findings in neuropsychiatric diseases, the combination of these measures will bring robustness to the results obtained, but also increase the sensitivity and specificity of the measurements. ERG and CVEP give "low-level" information but represent objective neuronal activity. Like CVEP measurements, ERG metrics are independent of language, age or even the socio-cultural environment of individuals (Bernardin, 2019). These elements plead in favour of the high specificity and sensitivity of these two methods (Kondacs and Szabó, 1999). Substantial results have already been achieved in the investigation of the retina and visual cortex in Central Nervous System (CNS) disorders (London et al., 2013; Schwitzer et al., 2017, 2016a, 2015; Silverstein et al., 2020; Yeap et al., 2009). Visual electrophysiology is particularly suited to bipolar subjects. Previous works already highlighted ERG and CVEP abnormalities in this population (Hébert et al., 2020; Yeap et al., 2009). All of these elements lead to the conclusion that visual electrophysiology is a good model for an investigation of neurotransmission abnormalities in neuropsychiatric illnesses, in the hope of improving our understanding of their pathophysiology (Bernardin et al., 2017; Hoon et al., 2014; Lavoie et al., 2014; London et al., 2013; Schwitzer et al., 2016b, 2015). Coupling visual electrophysiology will undoubtedly advance research to find strong neurobiological markers that will allow us to develop precision psychiatry. Ultimately, the clinical applications of this work are intended to highlight biomarkers of BD, which will help us to solve the current clinical problems in terms of diagnosis, differential diagnosis, early detection, prediction of response to treatment or clustering of clinical populations in homogeneous groups (McLoughlin et al., 2014).

6. Relevance of combined visual electrophysiology and neuropsychology in bipolar disorders

The previous sections of this review emphasized the relevance of neuropsychology and visual electrophysiology, investigated separately. In future clinical practice, there is clear value in combining different and complementary measures. In this section, we will discuss why it is relevant to combine several variables for more persuasive clinical

research.

Neuropsychology and visual electrophysiology are complementary. Indeed, both assessments reflect complex neuronal responses which, on the one hand, are highly integrated with neuropsychology, and on the other, involve low-level cognitive functions in electrophysiology. Nevertheless, neuropsychological evaluations aim to study cognitive functions while electrophysiology focuses on the analysis of molecular pathophysiological mechanisms such as neurotransmission and inflammatory and immune processes (London et al., 2013). Moreover, electrophysiology is considered as a complementary examination -and not a substitute for the clinical and neuropsychological investigation- while neuropsychology can be part of the clinical practice. To carry out a neuropsychological evaluation, the motivation and the ability of the patient to mobilize their cognitive functions are necessary, while the electrophysiological examination can be done without requiring these subjects' capacities. In addition, the subjective aspect of the cognitive evaluation can be overcome by the electrophysiology and its more objective measurements. On the one hand, ERG makes it possible to isolate an electrophysiological response devoid of any cognitive processing, because this electrophysiological measurement extracts an electrical response from the different retinal levels, in response to light stimulation that does not interfere with cerebral processes. Thus, the electrical information is not yet arrived at the cortical level. On the other hand, CVEP record the electrical response of visual cortical neuronal networks. Thus, ERG and CVEP studies are likely to indicate disturbances in neurotransmission and therefore may be linked to disturbed cognitive function (Gonthier and Hot, 2013; Schwitzer et al., 2022b). In this way, visual electrophysiology can render the electrical expression of neuropsychological disturbances and hence serve as an indicator of probable cognitive impairment. The complementarity of these two approaches also lies in the similarity of the mode of stimuli. Visual electrophysiology and neuropsychology both present stimuli in visual

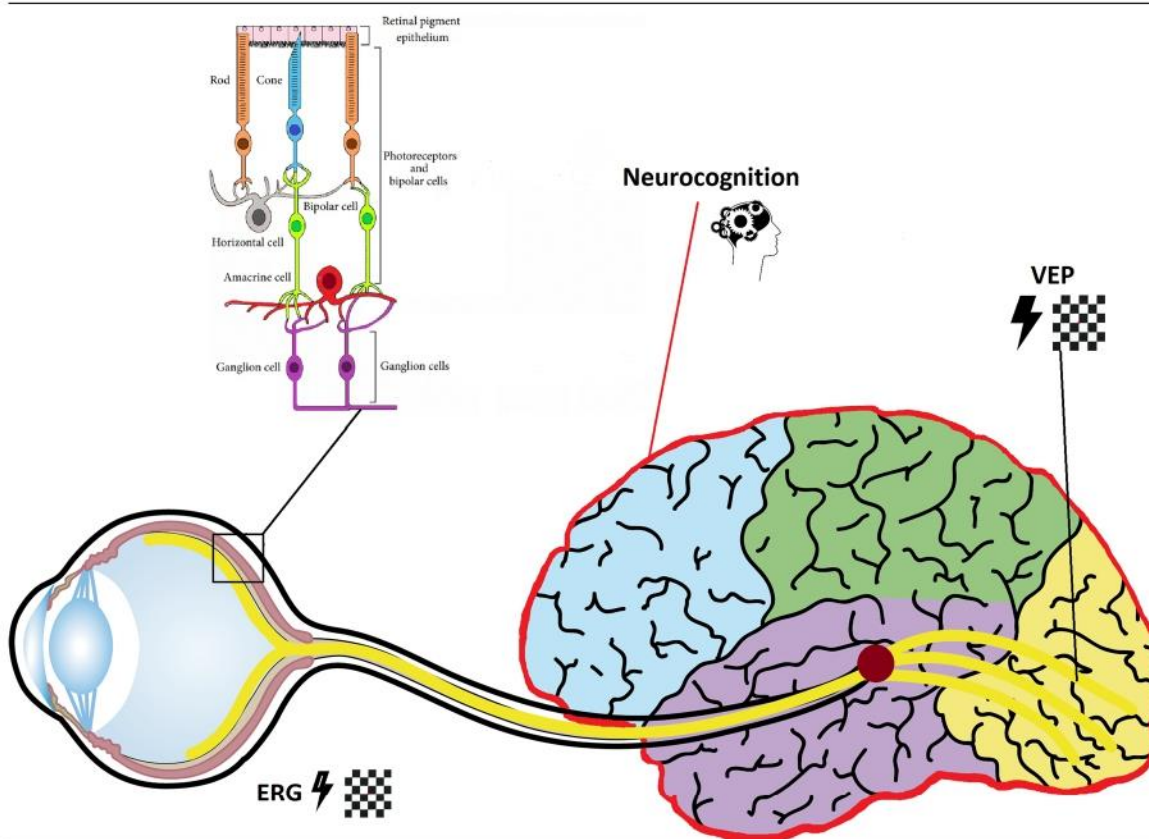
modality. The numerous visual stimuli used in neuropsychological tests can be seen as additional data providing more information for the investigation of visual function. All of these arguments reinforce the complementary aspect of these measurements, which provide different information but which remain nevertheless related and share similar properties.

In the literature, data suggest that correlations exist between the presence of cognitive disorders and electrophysiological abnormalities (Andersson et al., 2008). For example, Andersson showed that cognitive impairments in BD subjects were linked with EEG disturbances in the first stages of information processing, like increased latencies or reduce amplitudes of frontal waves. Although most of the results concern EEG, a recent work presents interesting findings in ERG where a link between functional retinal disturbance and poorer cognition has been found (Bernardin et al., 2021). In an ERG study, schizophrenia patients exhibiting visual hallucinations showed a difference in the rod b-wave latency on the flash ERG protocol in scotopic conditions, compared to those without visual hallucinations. These patients performed significantly worse on the visual cognition test, suggesting deficits in visual processing (Bernardin et al., 2021). (Table 1).

The preliminary results in the literature are promising, which is hopeful for the relevance of coupling of these examinations to reinforce the power of these investigations. We are probably at the beginning of investigations in this field; nevertheless, the use of coupled markers would make it possible to increase diagnosis, prognosis and therapeutic power for clinicians (Schwitzer et al., 2019). Considering that there is probably no single biomarker that can define a psychiatric disorder as defined in international classifications, it is crucial to develop alternative approaches (Fernandes et al., 2017). Coupling the different variables would be worthwhile as it would provide information on the different CNS damage and their associated pathophysiological mechanisms. The development of new technologies and artificial intelligence

Table 1

Schematic representation of the interest of studying ERG, EEG and neurocognition in neuroscience research.



techniques will enable the analysis of a large data sets, with the prospect of identifying biomarkers of BD. In sum, we have hopes of developing more personalized management of BD for patients and of taking a step towards precision psychiatry (Fernandes et al., 2017). The following image highlights the interconnected character of brain, retina and neurocognition and hence emphasizes the relevance of a coupled investigation of these three functions:

7. Results

7.1. Bipolar disorders and neuropsychological assessment

Cognitive impairments present throughout the acute phases of the disease and persist across the euthymic phase could represent potential trait markers of the illness (Krabbendam et al., 2005; MacQueen et al., 2001; A. Martínez-Arán et al., 2004; Torres et al., 2007). Most of the studies made during the acute phases of the illness report impairments in verbal memory, sustained attention and executive functions (EF) (Aminoff et al., 2013; Quraishi and Frangou, 2002; Robinson and Ferrier, 2006; Sweeney et al., 2000), with a specific alteration in verbal fluency which seems to be exclusive to acute moods (Kurtz and Gerraty, 2009; Martínez-Arán et al., 2004). Social cognition may also be impaired but appears to be secondary to nonsocial cognitive impairments (Bora et al., 2005; Keir, 2003; Lahera et al., 2008). Euthymic BD usually manifest significant deficits in verbal memory, psychomotor speed, attention and executive functions (Altshuler et al., 2004; Krabbendam et al., 2005; MacQueen et al., 2001; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007; Ferrier et al., 1999; Thompson et al., 2005; van Gorp et al., 1998; Clark et al., 2002; Glahn et al., 2007). Nevertheless, these impairments are not shared by every euthymic BD patient (Altshuler et al., 2004; Aminoff et al., 2013; Martino et al., 2008). According to Volkert's study, 58.6% showed significant cognitive deficits while 41.4% had intact cognition (Volkert et al., 2015). Current clinical subgroups hardly explain cognitive heterogeneity and the interindividual variability is probably due to other factors (Bora, 2018). This may be due to a difficulty in assessing deficits, which would be linked to a lack of agreement in the literature on defining a specific deficit profile. In addition, many confounding factors may cause the results to vary, as may be the case with comorbidities, treatments, or clinical variables (Goodwin et al., 2008). Variability of cognitive impairments appears to be significantly related to clinical heterogeneity and mood state and in parallel, bipolar clinical subtype seems to influence cognitive outcome (Bora, 2018; Martínez-Arán et al., 2007). For instance, studies report more significant cognitive deficits in BDI than in BDII, especially in verbal memory, executive functions and processing speed (Bora, 2018; Bora et al., 2010; Simonsen et al., 2008; Torrent et al., 2006). The number of episodes could play a significant role: multiple episodes seem to be significantly associated with more impaired cognition, compared to a single-mood episode (Burdick et al., 2014; Kessing, 1998; Martínez-Arán et al., 2004; Robinson and Ferrier, 2006; Thompson et al., 2005; van Gorp et al., 1998). Moreover, a negative relationship has been found between neurocognition and duration of illness (Clark et al., 2002; Thompson et al., 2005; Torrent et al., 2012), the number of hospitalizations (Martínez-Arán et al., 2004; Robinson and Ferrier, 2006; Thompson et al., 2005) or even sleep disorder (Volkert et al., 2015). The most important clinical feature that may influence neuropsychological test scores in BD seems to be the presence of psychotic features (Aminoff et al., 2013; Bora, 2018; Bora et al., 2011; Glahn et al., 2007). Interestingly, BD patients with psychotic features are more impaired in verbal memory and working memory (Bora, 2018; Glahn et al., 2007; Martínez-Arán et al., 2008; Simonsen et al., 2011) but no significant association with specific cognitive deficits has been found (Bora, 2018). More than clinical symptoms, persistent cognitive deficits are one of the best predictors of functional disability (Jensen et al., 2016; Martínez-Arán et al., 2004; Torrent et al., 2012; Tse et al., 2014), and may partly explain why a high average of BD patients do not reach

functional recovery after symptomatic remission (Harrow et al., 1990). Discrete cognitive subgroups are drawn rather than relying on clinical diagnosis (Bora, 2016; Burdick et al., 2014; Jensen et al., 2016; Lee et al., 2015; Lewandowski et al., 2014; Martino et al., 2008; Volkert et al., 2015). Most studies identify three subgroups: a group with normal cognitive functioning, similar to the control group, a group with selective cognitive impairment and a last group with severe cognitive disorders. A major challenge would be to identify a cognitive trait marker, which should be present both in the acute and remission phase of BD (Bora et al., 2009). The three main candidates are verbal memory, sustained attention and, to a lesser extent, executive functions, but there are no conclusive results (Aminoff et al., 2013; Bora et al., 2009; Quraishi and Frangou, 2002; Savitz et al., 2009).

In BD, the literature reports visual alterations, particularly in colors discrimination (Fernandes et al., 2017). Fernandes et al. (2017) used a visual assessment involving several tasks to evaluate colour discrimination (Fernandes et al., 2017). The objective was to determine to what extent colour processing was disrupted with regard to BD and to assess the clinical and cognitive links. Existing data in the literature show a reduction and thinning of visual fibers as well as cortical thinning in bipolar subjects (Lyoo et al., 2006). In this sense, occipital thinning of the visual cortex may affect visual processing in this population. Furthermore, a link between cognitive functioning and visual tasks (such as contour grouping) has been established, showing that cognitive processing may be partially impaired by visual perception deficits (Keane et al., 2014). The authors' hypothesis was that there is an association between visual tasks and performance on neuropsychological assessments. Deficits of the visual system may influence the performance of cognitive tests and consequently initiate cognitive impairments.

Poor colour discrimination was demonstrated in subjects with BD when compared to control subjects. Moreover, performance in visual discrimination was related to the intensity of manic symptoms assessed by the YMRS, whereas no significant differences were found between colour discrimination and the neuropsychological results. Nevertheless, the lack of differences could be explained because only colour was studied. We note that there is indeed a link between neuropsychology and the visual system. This reinforces our opinion that a complementary investigation of the functional visual system can specify and shed light on the neuropsychological profile of BD patients. Thus, questions arise about the link between BD and low cognitive function such as visual electrophysiology. All results presented here are synthesized in Table 2.

7.2. Bipolar disorders and visual electrophysiology

To date, few studies have focused on visual electrophysiology in BD but preliminary findings suggest the existence of several alterations with the disease. In her pilot study, Balogh compared the retinal function in patients with BD against healthy controls and did not find any discrepancies between them (Balogh et al., 2008). However, taking into account that only cone response was assessed, these results are likely to be due to the absence of rod examination. In contrast, Hébert et al. identified ERG discrepancies between BD subjects and healthy controls. Their study also focused on ERG differences across pathologies. On the basis of the retinal function traces, it was possible to distinguish between schizophrenia patients and BD patients. There were many similarities between these disorders, such as a reduction of cone a-wave and mixed rod-cone a- and b-wave amplitudes and an increased b-wave implicit time (Hébert et al., 2020). These results raise the question of the developmental origin of the disorder and are encouraging since they show it is possible to identify indicators for differential diagnosis.

A genetic component seems to be involved since these electrophysiological deficits were also found in high-risk offspring, who are subjects for whom there is a strong danger of evolving towards schizophrenia or BD (Rasic et al., 2014). The deficits seem to be present even before the appearance of prodromal symptoms, specifically cone response (Gagné et al., 2020). These findings back Hébert's results, as he found reduced

Table 2
comprehensive results of cognitive domains affected in the BD population.

N (BD/HC)	Phase	Tests	Cognitive functions	Anomalies observed	References
20 SZ, 40 BD, 22 HC	Euthymic	National Adult Reading Test (NART), California Verbal Learning Test (CVLT), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), verbal fluency test, Rey figure test, Trail Making Test (TMT), bloc design, vocabulary (WAIS-R), Stroop test, Star mirror tracing task, Pursuit rotor test	premorbid IQ, verbal memory, problem solving, verbal fluency, visuospatial constructional and visual memory, mental flexibility, inhibition	SZ had a more global and more intense cognitive impairments VS BD. BD were the most impaired in EF and verbal memory.	Altshuler et al. (2004)
128 BD1, 71 BD2	Euthymic and acute	National Adult Reading Test, CVLT-II, Bergen n-back test, Symbols (WAIS-III), Delis-Kaplan Executive Function Scale, verbal fluency test, Color-word Interference Test	Premorbid IQ, verbal learning and memory, working memory, processing speed, executive functions (EF), verbal fluency, inhibition	Important overlap between BD subgroups. Common impairments are located in verbal memory and semantic verbal fluency.	Aminoff et al. (2013)
81 BD, 61 HC	Not specified	Groningen Intelligence Test (mental rotation, word analogies, mental arithmetic), Visual/verbal learning test, Continuous Performance Task (CPT), Tapping speed test, Digit span (WAIS-III)	Intellectual functioning, verbal learning, sustained attention, selective visual control of attention, motor speed and manual dexterity, attention and working memory	BD performed worse than controls on every cognitive domain, but varied over time (2 years follow-up) except for sustained attention and motor speed which were stable over time.	
43 BD, 30 HC	Euthymic	Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), verbal fluency, TMT, WCST, Stroop, CPT-II, Benton facial recognition test, eyes test, hinting task	verbal learning and memory, psychomotor speed, EF, sustained attention, social cognition (Theory of Mind (ToM), facial recognition emotions, intention recognition)	BD were impaired in several cognitive tasks, including sustained attention and theory of mind.	Bora et al. (2005)
Meta-analysis	Euthymic	/	/	Verbal memory and executive functions (inhibition, set shifting) could represent potential endophenotypes in BD patients	Bora et al. (2009)
Review	Euthymic	/	/	BD type I seem to have more intense episodic memory and semantic fluency impairments compared to BD type II (mediated by psychotic features)	Bora et al. (2010)
Meta-analysis	Euthymic, symptomatic	/	Global cognition, processing speed, visual memory, attention, executive function, working memory	Cognitive impairment in BDI is as severe as in BDII. Memory and semantic fluency are more impaired in BDI than in BDII.	Bora et al. (2011)
97 SZ or BD, 27 HC	Stable/ euthymic	Stroop, WCST, reading the mind in the eyes test, hinting task	EF, ToM	4 cognitive subgroups were identified: "neuropsychologically normal" cluster, a severe global impairment cluster	

(continued on next page)

Table 2 (continued)

N (BD/HC)	Phase	Tests	Cognitive functions	Anomalies observed	References
Meta-analysis				characterized with severe theory of mind impairments (mostly SZ patients) and two clusters of intermediate cognitive profiles. Neurocognitive impairments are greater in patients with a history of psychosis and full-manic episode. Cognitive variation whether BD subtype is subtle and cannot be distinguish.	
136 BD, 148 HC	Euthymic	MATRICES consensus battery	Processing speed, Attention/vigilance, working memory, Verbal learning, Visual learning, Reasoning and problem solving, Social cognition	3 cognitive subgroups were identified: a first group with intact cognition and better social cognition than HC, an intermediate group with selective moderate impairment in memory, attention, processing speed, and social cognition, and a third group with global severe impairment in every cognitive domains	Burdick (2014)
30 BD, 30 HC	Euthymic	CANTAB, NART, block design subtest (WAIS), Iowa Gambling task, CVLT	EF, sustained attention, premorbid IQ, verbal memory	BD were impaired on attention set shifting, verbal memory and sustained attention but when controlling residual symptoms, only sustained attention was still significant.	Clark et al. (2002)
41 BD, 20 HC	Euthymic	/	Attention, working memory, learning and EF	BD patients performed poorly on several cognitive tests. When age and subdepressive symptoms were controlled, executive functions were still impaired.	Ferrier et al. (1999)
Review	Not mentioned	/	/	Cognitive impairments seem to be highly linked to psychosocial functioning	Goodwin et al. (2008)
69 BD1, 35 HC	Depressed, manic, euthymic	verbal fluency, digital symbol coding (WAIS), TMT, digital span forward, identical pairs continuous performance test, spatial and object delayed response task, abstraction/inhibition/memory test, penn conditional exclusion test, CVLT, digital symbol recall, test of non-verbal intelligence, wechsler test of adult reading	processing speed, EF, working memory, verbal learning and memory, attention, general intellectual functioning	Severe impairments in attention and processing speed tasks. Moderate deficits in episodic memory and EF. History of psychosis was associated with greater EF impairments.	Glahn et al. (2007)
193 BD, 110 HC	Euthymic	TMT, RAVLT, letter/number sequencing subtest (WAIS-III), Digit span forward, verbal fluency	processing speed, verbal fluency, working memory, verbal memory and learning, EF	3 cognitive subgroups were identified: a first group without cognitive impairment (46.1%), one group with selective impairments (deficits in processing speed) (32.6%), and one last group globally impaired across verbal memory, working memory, and EF (21.2%).	Jensen et al. (2016)
			Social cognition		Kerr (2003)

(continued on next page)

Table 2 (continued)

N (BD/HC)	Phase	Tests	Cognitive functions	Anomalies observed	References
20 manic, 15 depressed, 13 euthymic BD, 15 HC	Depressed, manic, euthymic	Frith and Corcoran (1996) Theory of Mind task		Acute BD (depressed and manic) were impaired in Theory of Mind, but not in euthymic BD.	
118 MDD, 28 BD, 58 HC	Euthymic	The Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG), The Gottfries-Bråne-Steen (GBS) Scale, The Global Deterioration Scale (GDS), The Mini Mental State Examination (MMSE)	Mild cognitive impairments, dementia symptoms	Number of mood episodes is associated with more impaired cognitive functions, compared to single episodes and HC. MDD and BD show no difference in the intensity of impairments.	Kessing (1998)
Review				Usually, BD perform better than SZ, but the effect sizes showed important heterogeneity.	Krabbendam et al. (2005)
Meta-analysis 75 BD, 48 HC	Euthymic	Theory of Mind Advanced Test by Happé (1994), Asarnow's Span of Apprehension Test, WCST	ToM, sustained attention, EF	ToM performance was significantly reduced in BD (with and without an history of psychosis) compared to controls. BD also present impaired sustained attention and EF.	Kurtz and Gerraty, (2009) Laheza et al. (2008)
61 BD, 35 SZ, 71 MDD, 63 HC	Not clear	CANTAB, TMT A, Wechsler Test of Adult Reading, Logical Memory I & II	Premorbid IQ, psychomotor speed, verbal learning and memory, verbal fluency, sustained attention, visual learning, memory, conceptual flexibility	3 cognitive subgroups have been highlighted respectively characterized by a reduced psychomotor speed, good performances in sustained attention and good performances in verbal memory.	Lee et al. (2015)
Review	Euthymic			30–60% of BD fail to reach full social and occupational functioning	MacQueen et al. (2001)
30 depressed, 34 manic/hypomanic, 44 euthymic BD, 30 HC	Depressed, Hypomanic/manic, Euthymic	WAIS vocabulary subtest, WCST, Stroop test, Controlled Oral Word Association Test, animal-naming subtests, WAIS digit subtest, TMT, CVLT, Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)	premorbid IQ, EF, attention/concentration and mental tracking, verbal and non-verbal learning and memory	All of the BD group display impairments in verbal memory and EF compared to controls. An association was found between verbal memory and the duration of illness and the numbers of previous manic episodes, hospitalizations, and suicide attempts.	Martinez-Aran et al., (2004a) cognitive function
BD, 30 HC	Euthymic	WAIS (vocabulary subtest, digital span subtest), WCST, Stroop test, verbal fluency, TMT, CVLT	EF, premorbid IQ, attention, verbal memory and learning	Euthymic BD performed worse than controls in memory and EF. Verbal memory deficits was linked to a longer duration of illness, a higher number of manic episodes, and a history of psychosis.	Martinez-Aran et al., (2004b)
77 BD, 35 HC	Euthymic	Vocabulary subtest (WAIS), WCST, Stroop test, Controlled Oral Word Association test, digital span subtest, TMT, CVLT	Premorbid IQ, EF, attention, verbal learning and memory	Verbal memory is the best predictor of psychosocial functioning in BD. BD patients with a low psychosocial functioning had greater cognitive impairments than BD patients with a higher psychosocial functioning on executive functions and memory.	Martinez-Aran et al. (2007)
	Euthymic	/	Attention, psychomotor speed, verbal memory, and EF.	The history of psychotic features within the course of BD influence the cognitive profile of	Martinez-Aran et al. (2008)

(continued on next page)

Table 2 (continued)

N (BD/HC)	Phase	Tests	Cognitive functions	Anomalies observed	References
41 SZ, 53 schizoaffective, 73 BD	Stable, euthymic	TMT, Brief Visuospatial Memory test, Stroop, Hopkins Verbal Learning test, verbal fluency	Processing speed, EF, visual and verbal memory and learning, verbal fluency	euthymic bipolar patients. Mostly, they present enduring verbal memory and executive dysfunctions. 4 cognitive subgroups were identified: 'neuropsychologically normal' without cognitive deficits, a globally and severely impaired cluster, and two clusters of intermediate cognitive profiles.	Lewandowski et al. (2014)
50 BD, 30 HC	Euthymic	Digital span subtest (WAIS), TMT, CPT, memory battery of Signoret, Boston naming test, Simple and complex motor speed, verbal fluency, WCST, facial emotion recognition test (Ekman)	Attention, verbal learning and memory, language, psychomotor speed, EF, facial emotion recognition	3 cognitive subgroups: 38% of the sample did not have cognitive impairments, 40% had 1–2 impaired cognitive domains and 22% had 3–5.	Martino et al. (2008)
51 BD, 39 HC	Euthymic	Digital span and vocabulary subtest (WAIS), verbal fluency, TMT, WCST, memory battery of Signoret, Boston naming test	Premorbid IQ, attention, EF, verbal fluency, language, verbal memory	Cognitive performance did not change during the follow-up (mean 73.21 months). Performance in verbal memory and EF were associated with the number and the length of manic episodes	Martino et al., (2018)
Systematic review	Acute and euthymic		general intelligence, attention span, verbal and non- verbal memory, spatial ability, EF	Intellectual functions are preserved in BD. Verbal memory, sustained attention and inhibition are impaired in acute and euthymic phases. EF were globally impaired in symptomatic BD.	Quraishi and Frangou (2002)
Systematic review	Euthymic		EF and verbal learning and memory, attention and psychomotor speed	Large effect sizes for EF impairments. Moderate effect sizes for verbal memory, abstraction and set-shifting, sustained attention, inhibition and psychomotor speed.	Robinson et al. (2006) cognitive deficits in euthymic
Systematic review	Euthymic		EF, verbal fluency, verbal memory and learning, working memory, processing speed	Severe cognitive deficits are associated with the number of manic episodes, length of episodes and the number of hospitalization. A low performance in verbal memory is correlated with the number of manic episodes.	Robinson et al. (2006) evolution
25 BDI with psychotic features, 24 BDI without psychotic features, 61 HC	Euthymic, hypomanic and depressed	RAVLT, WCST, Controlled Oral Word Association Test, Stroop test, Digit span	Verbal memory and learning, verbal fluency, inhibition, working memory, EF	BD I with and without psychotic features may lie on a clinical and neuropsychological continuum mainly defined by verbal memory impairments.	Savitz et al. (2009)
42 BDI, 31 BDII, 124 HC	Euthymic and low symptoms	WMS-III, CVLT-II, Digital span test (WAIS-III), Working memory- mental arithmetic test, verbal fluency, colour word interference test	verbal learning and memory, attention, working memory, verbal fluency, EF	BDI have greater deficits, qualitatively and quantitatively than BD2, especially verbal memory	Simonsen et al. (2008)
102 SZ, 27 schizoaffective, 75 BD with history of psychotic	Euthymic and symptomatic	Logical Memory Test (Wechsler Memory Scale), California Verbal	Verbal learning and memory, working memory,	SZ, schizoaffective and BD with history of psychosis had poorer neuropsychological	Simonsen et al. (2011)

(continued on next page)

Table 2 (continued)

N (BD/HC)	Phase	Tests	Cognitive functions	Anomalies observed	References
features, 61 BD without history of psychotic feature, 280 HC		Learning Test (CVLT), Digit Symbol Test and Digital Span Test (WAIS-III), verbal fluency test, stroop test	EF, verbal fluency, processing speed	performances. History of psychosis among bipolar subjects seem to impact processing speed compared to bipolar subjects without an history of psychosis	
35 BD, 58 MDD, 51 HC	Manic, depressed, mixed	CANTAB	verbal and spatial memory, spatial and verbal working memory, EF, problem solving	Depressed BD and MDD had impairments in verbal memory while manic and mixed BD displayed severe impairments in verbal and working memory, attention and problem solving	Sweeney et al. (2000)
63 BD, 63 HC	Euthymic	CANTAB, TMT, vigil test, digit symbol substitution test, stroop, Tower of London, controlled oral word association test, digital backward subtest, RAVLT	Psychomotor performance, attention, EF, verbal and non-verbal memory	Significant cognitive impairments was observed in up to 42% of patients. The higher deficits are in attention, EF, memor and psychomotor speed.	Thompson et al. (2005)
38 BDI, 33 BDII, 35 HC	Euthymic	Vocabulary subtest and DigitSpan subtest (WAIS), WCST, Stroop test, TMT, CVLT	Estimated premord IQ EF Attention Verbal learning and memory	Enduring cognitive impairments in BDI and in BDII have been identified despite euthymia. BDI displayed more impairments than BDII. The presence of subclinical symptoms, an early onset of illness and a poor executive performance were the best predictors of poor psychosocial functioning in BDII.	Torrent et al. (2006)
68 BD, 45 HC	Euthymic	/	attention, psychomotor speed, verbal memory, and EF	This longitudinal study showed that attention significantly improved with time (1.5 year) and executive functions worsened, mostly due to subdepressive symptoms.	Torrent et al. (2012)
Meta-analysis	Euthymic		Premorbid IQ, EF, processing speed, attention, verbal memory and learning, verbal fluency, working memory	No deficit on premorbid IQ. BD were significantly impaired in the cognitive domains of attention, processing speed, episodic memory, and EF.	Torres et al. (2007)
Meta-analysis	/	/	/	Neurocognitive performance and the course of illness better explain the favorable employment outcome than symptomatology or sociodemographic factors	Tse et al. (2014)
25 BD, 22 HC	Euthymic	WAIS-R (vocabulary subtest, block design subtest), TMT, CVLT, Rey Osterreith Complex Figure, verbal fluency, Stroop test, WCST	Premorbid IQ, EF, verbal and visual memory and learning, verbal fluency, psychomotor speed	BD with an alcohol dependance performed more poorly than BD without alcohol dependance in several cognitive tasks such as verbal memory and executive functions.	Van Gorp et al., (1998)
70 BD, 70 HC	Euthymic	Stroop test, CVLT, verbal fluency test, tower of london, Test of Attentional Performance (TAP) (alertness, divided attention, working memory, shifting)	Inhibition, memory, verbal fluency, planning and problem solving, alertness, divided attention, shifting, processing speed	41% of the BD sample did not have cognitive impairments. They performed significantly worse than HC in psychomotor speed, divided attention, working and verbal memory, word	Volkert et al. (2015)

(continued on next page)

Table 2 (continued)

N (BD/HC)	Phase	Tests	Cognitive functions	Anomalies observed	References
				fluency and problem solving. Most of the cognitive impairments is linked to subsyndromal symptoms (mainly sleep disorder and residual depression)	

N.B: Studies where no tests are mentioned concern meta-analysis and reviews. The plurality of tests used is described in each primary study included in the meta-analysis or review.

rod b-wave amplitude in young genetic at-risk subjects (Hébert et al., 2010). These findings therefore lead to some conclusions, such as the fact that a common neurodevelopmental factor is shared across these major psychiatric illnesses (Hébert et al., 2020, 2017, 2015), and a putative endophenotype could be reflected by ERG anomalies.

For the CVEP, we chose to focus only on articles mentioning the use of visual stimuli such as flash and black-and-white checkerboards, and the majority of studies concern the early visual component P1, which reflects elementary visual processing (light, contrast) (Spironelli et al., 2019). In a small study of 12 BD patients, P1 was investigated in response to isolated grey images (control condition) and drawings of animals (2 animals were "target" animals and the rest were distractors). The CVEP recordings were made with a 72-electrode EEG headset, with a focus on those recording the lateral and dorsal occipital regions. Euthymic BD type 1 presented a reduced amplitude of P1 compared to control subjects, suggesting impairment in bottom-up visual mechanisms (Yeap et al., 2009). Other authors suggest that a decrease of P1 amplitude may also indicate selective attention deficits, according to a top-down mechanism (Maekawa et al., 2013; Spironelli et al., 2019). A more recent study by Verleger et al. (2013) including bipolar and schizophrenic subjects also demonstrated a decrease in P1 amplitude in these two populations of patients. No difference in latency was found between the groups. Although the results could not establish significance, it is likely that the component P1 is a trait indicator of vulnerability to psychosis (Verleger et al., 2013). These results are directly in line with previous findings which show a significant drop in the plasticity of CVEP in BD type 2 subjects compared to healthy controls (Elvsåshagen et al., 2012). Highlighting electrophysiological markers would provide an additional tool and contribute to diagnostic accuracy if subsequently integrated into regular clinical and neuropsychological practice. Visual electrophysiology added to data collection to identify biosignatures in BD may be a crucial step towards the development of precision psychiatry. All results presented here are synthesized in

Tables 3 and 4.

7.3. Future directions

The previous sections of this review outlined functional abnormalities of different layers of retinal neurons, as well as the neuronal networks of the primary visual cortex (Hébert et al., 2020; Yeap et al., 2009). In particular, these disturbances are manifested by a decrease in amplitude and/or latency of the waves being studied in these examinations. At the same time, it should be noted that the presence of cognitive disorders -although heterogeneous within this population- is frequent and that discrete cognitive subgroups can be identified among bipolar subjects, depending on the intensity of the impairments (Bora, 2016; Jensen et al., 2016; Lee et al., 2015; Lewandowski et al., 2014; Martino et al., 2008; Volkert et al., 2015). Links between electrophysiological alterations and cognitive disorders have once again reinforced the relevance of these investigations as a complement to increase the power of indicators and to identify the functional impairments underlying bipolar disorders (El-Badri et al., 2001; Bernardin et al., 2021). Coupling neuropsychological and electrophysiological measurements would be an opportunity to establish certain significances that could not be determined if the measurements were taken alone. Moreover, these data would provide information on the underlying pathological processes and mechanisms. For example, indicators on the state of the disease could be identified and thus provide additional indicators to those already applied separately.

Today, it is clear that we need to move towards precision psychiatry. The results previously cited highlight the robustness of these three indicators, in an unconnected manner. The anatomical, functional and developmental similarities of the cortex and the retina lead us to believe that it is highly likely that signature biomarkers can be found. These findings could help clinicians by providing reliable and objective markers for the diagnosis of BD and may also aid in their early detection

Table 3 comprehensive results of ERG disturbances in major psychiatric condition.

Retinal measurement	Anomalies observed	Population	Phase	Retinal system involved	References
Flash ERG (fERG)	No ERG anomalies in BD Decreased a-wave amplitude in SZ (resolution with symptoms reduction)	26 SZ VS 17 BD VS 20 healthy controls (HC)	Acute	Cones	Balogh et al. (2008)
fERG	Reduced cone a-wave amplitude and increased b-wave latency + decreased mixed rod-cone a- and b-wave amplitudes in SZ and BD Reduced cone b-wave amplitude only in SZ	150 SZ, 151 BD, 200 HC	Stabilized	Rods and cones	Hébert et al. (2020)
fERG	Increased cone b-wave latency, reduced rod b-wave amplitude and increased rod latency in offspring risk compared to controls	99 healthy risk offspring of SZ, BD and major depressive disorder (MDD), 223 HC	Healthy high-risk offspring	Rods and cones	Gagné et al. (2020)
fERG	Reduced rod b-wave amplitude No differences on cones	29 HR offspring, 29 HC	UHR	Rods and cones	Hébert et al. (2010)
fERG	Increased cone b-wave implicit time, decreased mixed rod-cone a-wave amplitudes	100 MDD, 100 HC	No information	Rods and cones	Hébert et al. (2017)
fERG	Reduced cones a-and b-wave amplitudes	105 SZ, 150 HC	No information	Rods and cones	Hébert et al. (2015)

Table 4
comprehensive results of VEP disturbances in major psychiatric conditions.

Waves	Number of electrodes	Paradigm	Anomalies observed	Population	Phase	References
P100 N100 P1-N1 peak	15	Visual (checkerboard)	Reduced VEP plasticity in BD (significantly impaired versus HC)	26 BD, 40 HC	Stabilized	Elvsåshagen et al. (2012)
P100 N100 P200 P300 Mismatch negativity (MMN)	128	Visual	BD patients displayed early visual information processing deficits, with a reduced amplitude and latency of P1. Subsequent visual processing stages are also impaired, such as MMN and P3, and linked to higher-level cognitive functions. An increased reaction time has also been recorded.	20 BD, 20 HC	Euthymic	Maekawa et al. (2013)
P100	38	Visual	SZ exhibit a higher P1 amplitude than other groups. BD showed the lowest P1 amplitude than other groups.	18 SZ, 20 BD, 28 MDD, 30 HC	Stabilized	Spironelli et al. (2019)
P100 N100 N2pc	26	Visual	T1 and T2 identification rates did not substantially differ between groups. However, T1- and T2-evoked N2pc components were reduced in both patient groups. VEPs were enlarged in response to the first stimulus of the fast series in healthy participants but not in patients. T2-evoked P3 was reduced in patients with schizophrenia only.	20 SZ, 20 BD, 21 HC	Mild psychopathological state	Verleger et al. (2013)
P100	72	Visual	BD show a significant reduced P1 amplitude	12 BD	Euthymic	Yeap et al. (2009)

if disease-specific elements can be identified in at-risk individuals. One of the major issues for BD subjects' healthcare is the implementation of adapted treatment. The response to lithium -the reference treatment for BD- is too low and it is now impossible to predict who will be a good or poor responder. Furthermore, the addition of objective indicators would make it possible to target the underlying pathophysiological mechanisms for the adaptation and better estimation of various drug therapy responses. Finally, the emergence of biomarkers may help with the creation of homogeneous subgroups of patients based on common features.

To this end, the search for markers is essential, using studies with large cohorts of patients on a multi-centre basis. The highly reproducible nature of electrophysiological measurements makes them very promising for advancing research into BD. There are already validated indicators for this condition, such as actimetry or electrocardiogram (ECG) (Sebela et al., 2019; Valenza et al., 2016, 2014), but there is now a need to focus on research into coupled investigations. Combined indicators are preferred to single ones to increase the relevance of the biomarker signatures and consequently improve the contribution to medical diagnosis. As previously mentioned, studies to identify indicators of BD have been carried out, with reference to control subjects but also by comparing different pathologies (Bora, 2016; Burdick et al., 2014; Hébert et al., 2020; Jensen et al., 2016; Lee et al., 2015; Lewandowski et al., 2014; Martino et al., 2008; Spironelli et al., 2019; Verleger et al., 2013; Volkert et al., 2015). For example, some tests have been carried out on subgroups of patients such as those comparing subjects with bipolar and unipolar depression (Redlich et al., 2014; Wollenhaupt-Aguiar et al., 2020). This illustrates the relevance of the coupling of variables in order to make a differential diagnosis.

It is highly probable that the ultimate goal of precision psychiatry can only be achieved with the aid of new equipment, which will provide us with more precise clinical details (Fernandes et al., 2017). The development of wearable and connected medical devices in an era of Medicine 2.0 would make these innovative practices accessible to healthcare professionals on the ground, and more widely to everyday clinical practice (Liao et al., 2012). Introducing new clinical decision support criteria will allow the expansion of these practices in specialized centres, and across the country. These innovative systems will allow the integration of visual electrophysiology into routine practice and the collection of new data to provide clinical decision support for BD. In this respect, it will be necessary to bring together a large amount of data, the integration of which would then require approaches such as artificial

intelligence. The development of innovative treatment in psychiatry also implies the implementation of these additional data into signal processing and artificial intelligence tools, to enable the generation of support models for a range of important mental health concerns. The use of these techniques in our combined marker study would help to establish bio-psycho-physiological models of BD, with the aim of better understanding the processes underlying this pathology. The development of signal processing tools for the extraction of biomarkers, combined with the development of machine learning methods to build reliable decision strategies, are crucial steps towards the objectives of precision psychiatry and the design of better medication strategies. Interest in the development of such methods based on EEG recordings has been growing this last decade, in particular in the context of MDD detection and prediction (Greco et al., 2021; Wollenhaupt-Aguiar et al., 2020; Yasin et al., 2021). Brain network analyses are also providers of depression biomarkers, consisting of graph metrics extracted from brain networks estimated using EEG measurements. Several concordant studies report a higher randomness of the brain network in case of MDD when compared to the control subjects (Li et al., 2018; Shim et al., 2018). Finally, the use of Artificial Neural Networks (ANN) and deep-learning models has also emerged as a way of detecting and classifying depressive disorders based on EEG, due to their ability to identify non-linear relationship between predictive variable and complex meaningful features within raw and large data-sets, and high accuracies have been reported (Wan et al., 2020; Yasin et al., 2021). Most of the studies are carried out based on resting-state EEG, with only a few works being based on the analysis of a well-controlled and high SNR ERP event. However, they have proven to be an efficient and promising way of extracting discriminative features for depression, in particular originating from visual stimulation protocols (Mumtaz et al., 2017). For example, signal processing and machine learning tools applied on PERG data provided discrimination between MDD patients and the control subjects at the inclusion (Schwitzer et al., 2022a).

When it comes to BD, and in particular to the challenging differential diagnosis between BD, MDD and schizophrenia, we are still at the very beginning of investigations. A recent study found higher clustering coefficients in the frontal lobe (Beta band) for patients suffering from schizophrenia and bipolar disorder, as well as discriminative clustering coefficients in the left inferior frontal cortex between both pathologies (Kim et al., 2020). Alpha asymmetry has been found to be an efficient discriminator of monopolar and bipolar disorders in one study (Nusslock et al., 2015), and features extracted from CVEP protocols have been

demonstrated to be helpful in classifying BD and schizophrenia (Alimardani et al., 2018). Very few works based on ANN could be found for BD detection and discrimination (Lei et al., 2022), partly due to the lack of sufficient amounts of available labelled data (Yasin et al., 2021).

The development of such tools on ERG for the detection of depressive states still remains to be explored. This field of investigation is currently based on the analysis of well-defined waves latency and amplitudes (Bubl et al., 2010; Schwitzer et al., 2022a, 2015). We can expect more from advanced analysis of such signals, as demonstrated in Schwitzer et al. (2022b) for the discrimination between MDD and healthy controls. In particular, we emphasize the fact that, beyond well-known wave characteristics picked up at specific instants on the signal, analysing the signal as a whole can provide additional information not only for differentiating between normality and abnormality, but also for patient follow-up throughout the period of treatment/medication. For example, signal processing and machine learning tools applied on PERG data reflected the efficacy of the treatment at the follow-up appointment at week 12 after treatment (Schwitzer et al., 2022a). These data suggest a normalization of the Mahalanobis distance between depressed and healthy people.

A major challenge is the development of methods for patient follow-up and medication prediction. A wide spectrum of EEG-based features have proven to hold valuable information for medication prediction (Mumtaz et al., 2017; Olbrich and Conradi, 2016), ranging from band power analysis, connectivity measures or event-related potentials to cite just a few. However, these findings still need to be consolidated for their effective clinical application (Widge et al., 2019). The main limitations preventing us from drawing decisive conclusions in this field are very certainly the lack of extended databases for various pathologies and conditions, recorded within a uniform setup so that the methods can be reproduced in clinical routine. A challenge lies in the acquisition of large enough sample sizes to address specific predictors related to cofactors such as gender, age and drug class, but also to overcome the lack of standardized and well-controlled conditions during acquisition. Most of the studies are carried out in a resting state, and the analysis would benefit from the well-controlled conditions brought about, for example, by visual stimulation protocols. The combination of ERG and EEG data in this context is of high interest, in particular for the characterization of changes in the organization of the visual pathway network, holding primary functions in the retina to more complex processing functions in visual regions of the anterior cortex. Future studies are required, with the recruitment of numerous patients, across different populations and in a multi-centre manner. In the long term, we hope to highlight markers that will allow us to develop precision psychiatry. These data will be crucial in the development of precision psychiatry and will be essential for developing clinical decision support models.

8. Conclusion

In brief, this review of the literature provides evidence that BD subjects have impaired visual perception, electroretinography, and response to visual evoked potentials in the visual cortex. The difficulty in finding specific biomarkers for a particular neuropsychiatric pathology leads us to believe that these measures need to be coupled to improve the power of techniques for exploring CNS disorders. Combined measurements of ERG and CVEP may provide information on the early and later localization of functional deficits in the visual system (Schwitzer et al., 2019). In addition, electrophysiology could help to better understand neuropsychological correlates. There is huge potential for improving the diagnosis and the prognostic, evaluating the pharmacological treatments response and finding neurocognitive phenotypes. For our work, among the existing indicators, we assume that visual electrophysiology and neuropsychology are relevant candidates for the future. Coupling these variables with one another, as well as combining them with other measurements, would help increase the power of the markers. This would be valuable for clinical applications, to reduce the problems

currently encountered in clinics in terms of diagnosis, differential diagnosis, early detection, evaluation of the response to treatment, or for the creation of homogeneous subgroups of bipolar patients, which could undoubtedly improve patients' lives.

Author contributions

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

Declaration of Competing Interest

The authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Acknowledgments

We would like to thank the Psychotherapeutic Center of Nancy, the FondaMental Foundation and the Adaptive Diagnostic and Interventional Imaging INSERM laboratory (IADI-U1254).

References

- Alimardani, F., Cho, J., Boostani, R., Hwang, H., 2018. Classification of bipolar disorder and schizophrenia using steady-state visual evoked potential based features. *IEEE Access* 6, 40379–40388. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2854555>.
- Altshuler, L.L., Ventura, J., van Gorp, W.G., Green, M.F., Theberge, D.C., Mintz, J., 2004. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol. Psychiatry* 56, 560–569. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.002>.
- Aminoff, S.R., Hellvin, T., Lagerberg, T.V., Berg, A.O., Andreassen, O.A., Melle, I., 2013. Neurocognitive features in subgroups of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 15, 272–283.
- Andersson, S., Barder, H.E., Hellvin, T., Løvdahl, H., Malt, U.F., 2008. Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 10, 888–899. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00638.x>.
- 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. *Doc. Ophthalmol.* 126, 1–7.
- Balanaz Martínez, V., Tabares-Seisdedos, R., Selva, G., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Salazar-Fraile, J., Leal, C., Vieta, E., Gomez-Beneyto, M., 2005. Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother. Psychosom.* 74, 113–119. <https://doi.org/10.1159/000083170>.
- Balogh, Z., Benedek, G., Kéri, S., 2008. Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 297–300. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.024>.
- Bernardin, F., 2019. Exploration du traitement de l'information visuelle au stade précoce et intégratif chez les patients souffrant de schizophrénie avec hallucinations visuelles (PhD Thesis). Université de Lorraine.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.03.002>.
- Bernardin, F., Schwitzer, T., Angioi-Duprez, K., Giersch, A., Ligier, F., Bourion-Bedes, S., Jansen, C., Schwan, R., Laprevote, V., 2021. Retinal ganglion cell dysfunction is correlated with disturbed visual cognition in schizophrenia patients with visual hallucinations. *Psychiatry Res.* 298, 113780.
- Bora, E., 2016. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: considering the role of heterogeneity. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 70, 424–433. <https://doi.org/10.1111/pcn.12410>.
- Bora, E., 2018. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: a meta-analysis. *J. Affect Disord.* 229, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.057>.
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., 2009. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J. Affect. Disord.* 113, 1–20.
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., 2010. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J. Affect Disord.* 127, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.117>.
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., Berk, M., 2011. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 123, 165–174. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01638.x>.
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, A.S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., Eryavuz, A., 2005. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 110–116. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00570.x>.
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Harvey, P.D., 2006. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects:

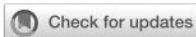
- correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am. J. Psychiatry* 163, 418–425.
- Bowie, C.R., Depp, C., McGrath, J.A., Wolyniec, P., Mausbach, B.T., Thornquist, M.H., Luke, J., Patterson, T.L., Harvey, P.D., Pulver, A.E., 2010. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 167, 1116–1124.
- Bubl, E., Kern, E., Ebert, D., Bach, M., Tebartz van Elst, L., 2010. Seeing gray when feeling blue? depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol. Psychiatry, Vasc. Funct. Depress Older Adults* 68, 205–208. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.009>.
- Burdick, K.E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R.J., Shanahan, M., Malhotra, A. K., 2014. *Psychol. Med* 44, 3083–3096. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000439>.
- Clark, L., Iversen, S.D., Goodwin, G.M., 2002. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 180, 313–319. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.4.313>.
- Collins, P.Y., Patel, V., Joestl, S.S., March, D., Insel, T.R., Daar, A.S., Bordin, I.A., Costello, E.J., Durkin, M., Fairburn, C., 2011. Grand challenges in global mental health. *Nature* 475, 27–30.
- Conus, P., Berger, G., Theodoridou, A., Schneider, R., Umbricht, D., Michaelis-Conus, K., Simon, A.E., 2008. In: *Forum Médical Suisse, E.M.H. Media (Ed.), Interv. précoce dans Les. Troubl. bipolaires* 316–319.
- Dowling, J.E., 2012. *The Retina, an Approachable Part of the Brain*. Harvard. Belknap Press.
- Duarte, W., Becerra, R., Cruise, K., 2016. The relationship between neurocognitive functioning and occupational functioning in bipolar disorder: a literature review. *Eur. J. Psychol.* 12, 659–678. <https://doi.org/10.5964/ejop.v12i4.909>.
- Duncan, C.C., Barry, R.J., Connolly, J.F., Fischer, C., Michie, P.T., Näätänen, R., Polich, J., Reinvang, I., Van Petten, C., 2009. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity. *P300, N400. Clin. Neurophysiol.* 120, 1883–1908.
- El-Badri, S.M., Ashton, C.H., Moore, P.B., Marsh, V.R., Ferrier, I.N., 2001. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord.* 3, 79–87. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.030206.x>.
- Elvsåshagen, T., Moberget, T., Boen, E., Boye, B., Englin, N.O.A., Pedersen, P.Ø., Andreassen, O.A., Dietrichs, E., Malt, U.F., Andersson, S., 2012. Evidence for impaired neocortical synaptic plasticity in bipolar II disorder. *Biol. Psychiatry, Mol. Substr. Neuroplast. Depress* 71, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.026>.
- Etkin, A., Gyurak, A., O'Hara, R., 2013. A neurobiological approach to the cognitive deficits of psychiatric disorders. *Dialog. Clin. Neurosci.* 15, 419–429.
- Famiglietti, E.V., Kolb, H., 1976. Structural basis for ON-and OFF-center responses in retinal ganglion cells. *Science* 194, 193–195.
- Fernandes, B.S., Williams, L.M., Steiner, J., Leboyer, M., Carvalho, A.F., Berk, M., 2017. The new field of 'precision psychiatry'. *BMC Med* 15, 80. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0849-x>.
- Fernandes, T.P., Silverstein, S.M., Almeida, N.L., Santos, N.A., 2019. Visual impairments in type 1 bipolar disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 20, 790–798. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1628302>.
- Ferrier, I.N., Stanton, B.R., Kelly, T.P., Scott, J., 1999. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 175, 246–251.
- Fuentes, I., Rizo-Méndez, A., Jarne-Esparcia, A., 2016. Low compliance to pharmacological treatment is linked to cognitive impairment in euthymic phase of bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 195, 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.005>.
- Gagné, A.-M., Moreau, I., St-Amour, I., Marquet, P., Maziade, M., 2020. Retinal function anomalies in young offspring at genetic risk of schizophrenia and mood disorder: The meaning for the illness pathophysiology. *Schizophr. Res.* 219, 19–24.
- Glahn, D.C., Bearden, C.E., Barguil, M., Barrett, J., Reichenberg, A., Bowden, C.L., Soares, J.C., Velligan, D.I., 2007. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol. Psychiatry, Bipolar Disord. OCD: Circuit Impuls. Compuls. Behav.* 62, 910–916. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.02.001>.
- Gonthier, C., Hot, P., 2013. Apports de l'électroencéphalographie à la compréhension de la mémoire. *Rev. De. Neuropsychol. Volume* 5, 243–254.
- Goodwin, G.M., Martínez-Arán, A., Glahn, D.C., Vieta, E., 2008. Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18, 787–793. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.005>.
- van Gorp, W.G., Altschuler, L., Theberge, D.C., Wilkins, J., Dixon, W., 1998. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 41–46.
- Greco, C., Matarazzo, O., Cordasco, G., Vincinelli, A., Callejas, Z., Esposito, A., 2021. Discriminative power of EEG-based biomarkers in major depressive disorder: a systematic review. *IEEE Access* 9, 112850–112870. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3103047>.
- Harrow, M., Goldberg, J.F., Grossman, L.S., Meltzer, H.Y., 1990. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. *Arch. Gen. Psychiatry* 47, 665–671.
- Hébert, M., Mérette, C., Paccalet, T., Gagné, A.-M., Maziade, M., 2017. Electrorétinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression: Tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 75, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.12.002>.
- 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. *Biol. Psychiatry* 67, 270–274. <https://doi.org/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. *Schizophr. Res* 162, 294–295. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.030>.
- Hébert, M., Mérette, C., Gagné, A.-M., Paccalet, T., Moreau, I., Lavoie, J., Maziade, M., 2020. The electroretinogram may differentiate schizophrenia from bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 87, 263–270. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.06.014>.
- Herzog, M.H., Thunell, E., Ögmen, H., 2016. Putting low-level vision into global context: why vision cannot be reduced to basic circuits. *Vis. Res., Quant. Approaches Gestalt Percept.* 126, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2015.09.009>.
- Ho, W.-L., Leung, Y., Tsang, A.W.-T., So, K.-F., Chiu, K., Chang, R.C.-C., 2012. Review: tauopathy in the retina and optic nerve: does it shadow pathological changes in the brain? *Mol. Vis.* 18, 2700–2710.
- Holder, G.E., Celesia, G.G., Miyake, Y., Tobimatsu, S., Weleber, R.G., 2010. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin. Neurophysiol.* 121, 1393–1409. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.010>.
- Hoon, M., Okawa, H., Della Santina, L., Wong, R.O.L., 2014. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog. Retin Eye Res* 42, 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.06.003>.
- Jamison, K.R., Akiskal, H.S., 1983. Medication compliance in patients with bipolar disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 6, 175–192.
- Jaworska, N., Protzner, A., 2013. Electroretinographic features of depression and their clinical utility in assessing antidepressant treatment outcome. *Can. J. Psychiatry* 58, 509–514.
- Jensen, J.H., Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L.V., Miskowiak, K.W., 2016. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: associations with functional abilities. *J. Affect. Disord.* 205, 378–386. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.018>.
- John, E.R., Prichep, L.S., Winterer, G., Herrmann, W.M., DiMichele, F., Halper, J., Bolwig, T.G., Cancro, R., 2007. Electrophysiological subtypes of psychotic states. *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 17–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00983.x>.
- Keefe, R.S., 1995. The contribution of neuropsychology to psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*.
- Kerr, N., 2003. Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J. Affect. Disord.* 73, 253–259. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00008-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00008-3).
- Kessing, L.V., 1998. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol. Med.* 28, 1027–1038. <https://doi.org/10.1017/S0033291798006862>.
- Kim, S., Kim, Y.-W., Shim, M., Jin, M.J., Im, C.-H., Lee, S.-H., 2020. Altered cortical functional networks in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a resting-state electroencephalographic study. *Front Psychiatry* 11, 661. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00661>.
- Kondacs, A., Szabó, M., 1999. Long-term intra-individual variability of the background EEG in normals. *Clin. Neurophysiol.* 110, 1708–1716.
- Krabbendam, L., Arts, B., van Os, J., Aleman, A., 2005. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr. Res.* 80, 137–149.
- Kurtz, M.M., Gerraty, R.T., 2009. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 23, 551–562. <https://doi.org/10.1037/a0016277>.
- Lahera, G., Montes, J.M., Benito, A., Valdía, M., Medina, E., Mirapeix, I., Sáiz-Ruiz, J., 2008. Theory of mind deficit in bipolar disorder: Is it related to previous history of psychotic symptoms. *Psychiatry Res.* 161, 309–317. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.009>.
- Lavoie, J., Maziade, M., Hébert, M., 2014. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 48, 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.020>.
- Lee, R.S.C., Hermens, D.F., Naismith, S.L., Lagopoulos, J., Jones, A., Scott, J., Chitty, K. M., White, D., Robillard, R., Scott, E.M., Hickie, I.B., 2015. Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. *Transl. Psychiatry* 5, e555. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.50>.
- Lei, Y., Belkacem, A.N., Wang, X., Sha, S., Wang, C., Chen, C., 2022. A convolutional neural network-based diagnostic method using resting-state electroencephalograph signals for major depressive and bipolar disorders. *Biomed. Signal Process. Control* 72, 103370. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103370>.
- Lewandowski, K.E., Sperry, S.H., Cohen, B.M., Öngür, D., 2014. Cognitive variability in psychotic disorders: a cross-diagnostic cluster analysis. *Psychol. Med* 44, 3239–3248. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000774>.
- Li, G., Rosbach, K., Zhang, A., Liu, P., Zhang, K., 2018. Resting-state functional changes in the precuneus within first-episode drug-naive patients with MDD. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 14, 1991–1998. <https://doi.org/10.2147/NDT.S168060>.
- Liao, L.-D., Lin, C.-T., McDowell, K., Wickenden, A.E., Gramann, K., Jung, T.-P., Ko, L.-W., Chang, J.-Y., 2012. Biosensor technologies for augmented brain-computer interfaces in the next decades. *Proc. IEEE* 100, 1553–1566.
- London, A., Benhar, I., Schwartz, M., 2013. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 9, 44–53. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.227>.
- Lyoo, I.K., Sung, Y.H., Dager, S.R., Friedman, S.D., Lee, J.Y., Kim, S.J., Renshaw, P.F., 2006. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 8, 65–74.
- MacQueen, G.M., Young, L.T., Joffe, R.T., 2001. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 103, 163–170.

- Maekawa, T., Katsuki, S., Kishimoto, J., Onitsuka, T., Ogata, K., Yamasaki, T., Ueno, T., Tobimatsu, S., Kanba, S., 2013. Altered visual information processing systems in bipolar disorder: evidence from visual MMN and P3. *Front. Hum. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00403>.
- Marmor, M.F., Fulton, A.B., Holder, G.E., Miyake, Y., Brigell, M., Bach, M., 2009. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc. Ophthalmol.* 118, 69–77.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Salamero, M., Malhi, G.S., González-Pinto, A., Daban, C., Álvarez-Grandi, S., 2007. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 9, 103–113.
- Martínez-Arán, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Colom, F., 2008. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J. Clin. Psychiatry.*
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugue, E., Daban, C., 2004a. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 6, 224–232.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., Salamero, M., 2004b. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *AJP* 161, 262–270. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262>.
- Martino, D.J., Streljevič, S.A., Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E.D., Perinot, L., 2008. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 109, 149–156.
- 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). *Doc. Ophthalmol.* 130, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>.
- McGorry, P.D., Hickie, I.B., Yung, A.R., Pantelis, C., Jackson, H.J., 2006. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 40, 616–622.
- McLoughlin, G., Makeig, S., Tsuang, M.T., 2014. In search of biomarkers in psychiatry: EEG-based measures of brain function. *Am. J. Med. Genet. Part B: Neurogenet. Psychiatr.* 165, 111–121. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32208>.
- McTeague, L.M., Goodkind, M.S., Etkin, A., 2016. Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *J. Psychiatr. Res.* 83, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.001>.
- Millan, M.J., Agid, Y., Brüne, M., Bullmore, E.T., Carter, C.S., Clayton, N.S., Connor, R., Davis, S., Deakin, B., DeRubeis, R.J., Dubois, B., Geyer, M.A., Goodwin, G.M., Gorwood, P., Jay, T.M., Joels, M., Mansuy, I.M., Meyer-Lindenberg, A., Murphy, D., Rolls, E., Saletu, B., Spedding, M., Sweeney, J., Whittington, M., Young, L.J., 2012. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 11, 141–168. <https://doi.org/10.1038/nrd3628>.
- Mumtaz, W., Xia, L., Ali, S.S.A., Yasin, M.A.M., Hussain, M., Malik, A.S., 2017. Electroencephalogram (EEG)-based computer-aided technique to diagnose major depressive disorder (MDD). *Biomed. Signal Process. Control* 31, 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2016.07.006>.
- Nieman, D.H., 2020. Protocol Across study: longitudinal transdiagnostic cognitive functioning. *Psychiatr. symptoms, Biol. Parameters Patients a Psychiatr. Disord.* 9.
- Nusslock, R., Walden, K., Harmon-Jones, E., 2015. Asymmetrical frontal cortical activity associated with differential risk for mood and anxiety disorder symptoms: An RDoC perspective. *Int. J. Psychophysiol., Psychophysiological Sci. Res. Domain Criteria* 98, 249–261. <https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2015.06.004>.
- O'Bryan, R.A., Brenner, C.A., Hetrick, W.P., O'Donnell, B.F., 2014. Disturbances of visual motion perception in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 16, 354–365. <https://doi.org/10.1111/bdi.12173>.
- Odom, J.V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G.E., McCulloch, D.L., Tormene, A.P., 2010. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc. Ophthalmol.* 120, 111–119.
- Olbrich, S., Conradi, J., 2016. Future of clinical EEG in psychiatric disorders: shifting the focus from diagnosis to the choice of optimal treatment. *Clin. Neurophysiol.* 127, 17–18. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.06.018>.
- Oliveira, M.E.C., Almeida, N.L., Fernandes, T.P., Santos, N.A., 2022. Relation between smoking and visual processing in bipolar disorder. *J. Addict. Dis.* 40, 71–77. <https://doi.org/10.1080/10550887.2021.1927445>.
- Polich, J., 2007. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>.
- Purdon, S.E., Jones, B.D., Stip, E., Labelle, A., Addington, D., David, S.R., Breier, A., Tollefson, G.D., 2000. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 249–258.
- Quraishi, S., Frangou, S., 2002. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J. Affect. Disord.* 72, 209–226. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00091-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00091-5).
- Rasic, D., Hajek, T., Alda, M., Uher, R., 2014. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr. Bull.* 40, 28–38. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt114>.
- Redlich, R., Almeida, J.R., Grotegerd, D., Opel, N., Kugel, H., Heindel, W., Arolt, V., Phillips, M.L., Dannlowski, U., 2014. Brain morphometric biomarkers distinguishing unipolar and bipolar depression: a voxel-based morphometry–pattern classification approach. *JAMA Psychiatry* 71, 1222–1230. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1100>.
- Robinson, L.J., Ferrier, I.N., 2006. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord.* 8, 103–116. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x>.
- Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., Moore, P.B., 2006. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>.
- Rybakowski, J.K., 2011. Lithium in neuropsychiatry: a 2010 update. *World J. Biol. Psychiatry* 12, 340–348. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.559274>.
- Sánchez-Moreno, J., Bonnín, C.M., González-Pinto, A., Amann, B.L., Solé, B., Balanzá-Martínez, V., Arango, C., Jiménez, E., Tabarés-Seisdedos, R., García-Portilla, M.P., Ibáñez, A., Crespo, J.M., Ayuso-Mateos, J.L., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Vieta, E., 2018. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables (CIBERSAM Functional Remediation Group). *Acta Psychiatr. Scand.* 138, 145–154. <https://doi.org/10.1111/acps.12894>.
- Savitz, J., van der Merwe, L., Stein, D.J., Solms, M., Ramesar, R., 2009. Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis. *Br. J. Psychiatry* 194, 243–251.
- Schwitzer, T., Lavoie, J., Giersch, A., Schwan, R., Laprevote, V., 2015. The emerging field of retinal electrophysiological measurements in psychiatric research: a review of the findings and the perspectives in major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 70, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.09.003>.
- Schwitzer, T., Leboyer, M., Laprevote, V., Dorr, V.L., Schwan, R., 2022b. Using retinal electrophysiology toward precision psychiatry. *Eur. Psychiatry* 65. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.3>.
- Schwitzer, T., Schwan, R., Bernardin, F., Jeantet, C., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., 2016b. Commentary: anatomical constitution of sense organs as a marker of mental disorders. *Front. Behav. Neurosci.* 10. <https://doi.org/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. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 76, 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.008>.
- Schwitzer, T., Schwan, R., Angioi-Duprez, K., Lalanne, L., Giersch, A., Laprevote, V., 2019. Cannabis use and human retina: The path for the study of brain synaptic transmission dysfunctions in cannabis users. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 106, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.001>.
- Schwitzer, T., Schwan, R., Albuissou, E., Giersch, A., Lalanne, L., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., 2016a. *Assoc. Regul. Cannabis Use Ganglion Cell Dysfunct.* 7.
- Schwitzer, T., Le Cam, S., Cosker, E., Vinsard, H., Leguay, A., Angioi-Duprez, K., Laprevote, V., Ranta, R., Schwan, R., Dorr, V.L., 2022a. Retinal electroretinogram features can detect depression state and treatment response in adults: a machine learning approach. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.025>.
- Sebela, A., Kolenic, M., Farkova, E., Novak, T., Goetz, M., 2019. Decreased need for sleep as an endophenotype of bipolar disorder: an actigraphy study. *Chronobiol. Int.* 36, 1227–1239. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1630631>.
- Shim, M., Im, C.-H., Kim, Y.-W., Lee, S.-H., 2018. Altered cortical functional network in major depressive disorder: a resting-state electroencephalogram study. *NeuroImage: Clin.* 19, 1000–1007. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.012>.
- Silverstein, S.M., Demmin, D.L., Schallek, J.B., Fradkin, S.I., 2020. Measures of retinal structure and function as biomarkers in neurology and psychiatry. *Biomark. Neurophysiol.* 2, 100018. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2020.100018>.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A.B., Engh, J.A., Hansen, C.F., Jónsdóttir, H., Ringen, P.A., Opjordsmoen, S., Friis, S., 2008. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord.* 10, 245–255.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A.B., Engh, J.A., Færden, A., Jónsdóttir, H., Ringen, P.A., Opjordsmoen, S., Melle, I., 2011. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr. Bull.* 37, 73–83.
- Sokhadze, E.M., Casanova, M.F., Casanova, E.L., Lamina, E., Kelly, D.P., Khachidze, I., 2017. Event-related Potentials (ERP) in cognitive neuroscience research and applications, 14–14 *NeuroRegulation* 4. <https://doi.org/10.15540/nr.4.1.14>.
- Spirorelli, C., Romeo, Z., Maffei, A., Angrilli, A., 2019. Comparison of automatic visual attention in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression: Evidence from P1 event-related component. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 73, 331–339. <https://doi.org/10.1111/pcn.12840>.
- Sweeney, J.A., Kmiec, J.A., Kupfer, D.J., 2000. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol. Psychiatry* 48, 674–684. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00910-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00910-0).
- Tan, A., Schwitzer, T., Conart, J.-B., Angioi-Duprez, K., 2020. Study of retinal structure and function in patients with major depressive disorder, bipolar disorder or schizophrenia: A review of the literature. *J. Fr. d'Ophthalmologie* 43, e157–e166. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.04.004>.
- Thompson, J.M., Gallagher, P., Hughes, J.H., Watson, S., Gray, J.M., Ferrier, I.N., Young, A.H., 2005. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br. J. Psychiatry* 186, 32–40. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.1.32>.
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., Daban, C., Sánchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J.M., Salamero, M., Vieta, E., 2006. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br. J. Psychiatry* 189, 254–259.
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., del Mar Bonnín, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., Rosa, A.R., Tabarés-Seisdedos, R., Popovic, D., Salamero, M., Vieta, E., 2012. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 73, e899–e905. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07471>.

- Torres, I.J., Boudreau, V.G., Yatham, L.N., 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 17–26.
- Tse, S., Chan, S., Ng, K.L., Yatham, L.N., 2014. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 16, 217–229. <https://doi.org/10.1111/bdi.12148>.
- Valenza, G., Nardelli, M., Lanata, A., Gentili, C., Bertschy, G., Paradiso, R., Scilingo, E.P., 2014. Wearable monitoring for mood recognition in bipolar disorder based on history-dependent long-term heart rate variability analysis. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 18, 1625–1635. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2013.2290382>.
- Valenza, G., Nardelli, M., Lanata, A., Gentili, C., Bertschy, G., Kosel, M., Scilingo, E.P., 2016. Predicting mood changes in bipolar disorder through heartbeat nonlinear dynamics. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 20, 1034–1043. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2016.2554546>.
- Van Rheenen, T.E., Lewandowski, K.E., Tan, E.J., Ospina, L.H., Ongur, D., Neill, E., Gurvich, C., Pantelis, C., Malhotra, A.K., Rossell, S.L., Burdick, K.E., 2017. *Charact. Cogn. Heterog. Schizophr. -Bipolar Disord. Spectr.* <https://doi.org/10.1017/S0033291717000307>.
- Verleger, R., Talamo, S., Simmer, J., Śmigajewicz, K., Lencer, R., 2013. Neurophysiological sensitivity to attentional overload in patients with psychotic disorders. *Clin. Neurophysiol.* 124, 881–892. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.11.003>.
- Volkert, J., Kopf, J., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K.C., Schiele, M.A., Kittel-Schneider, S., Reif, A., 2015. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *Eur. Neuropsychopharmacol., Cogn. a Target Schizophr., Bipolar Disord. Depress* 25, 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.017>.
- Wan, Z., Huang, J., Zhang, H., Zhou, H., Yang, J., Zhong, N., 2020. HybridEEGNet: a convolutional neural network for EEG feature learning and depression discrimination. *IEEE Access* 8, 30332–30342. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.2971656>.
- Wässle, H., 2004. Parallel processing in the mammalian retina. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 747–757.
- Widge, A.S., Bilge, M.T., Montana, R., Chang, W., Rodriguez, C.I., Deckersbach, T., Carpenter, L.L., Kalin, N.H., Nemeroff, C.B., 2019. Electroencephalographic biomarkers for treatment response prediction in major depressive illness: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 176, 44–56. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121358>.
- Wollenhaupt-Aguilar, B., Librenza-Garcia, D., Bristot, G., Przybylski, L., Stertz, L., Kubiachi Burque, R., Ceresér, K.M., Spanemberg, L., Caldieraro, M.A., Frey, B.N., Fleck, M.P., Kauer-Sant'Anna, M., Passos, I.C., Kapczinski, F., 2020. Differential biomarker signatures in unipolar and bipolar depression: a machine learning approach. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 54, 393–401. <https://doi.org/10.1177/0004867419888027>.
- World Health Organization, 2008. *The global burden of disease: 2004 update.* World Health Organization, Geneva, Suisse.
- Yasin, S., Hussain, S.A., Aslan, S., Raza, I., Muzammel, M., Othmani, A., 2021. EEG based major depressive disorder and bipolar disorder detection using neural networks: a review. *arXiv* 2009, 13402 [cs, eess, q-bio].
- Yeap, S., Kelly, S.P., Reilly, R.B., Thakore, J.H., Foxe, J.J., 2009. Visual sensory processing deficits in patients with bipolar disorder revealed through high-density electrical mapping. *J. Psychiatry Neurosci.* 34, 459–464.

2. Annexe 2 : Article publié dans *Frontiers in Psychiatry*

Tursini, K., Remy, I., Le Cam, S., Louis-Dorr, V., Malka-Mahieu, H., Schwan, R., ... & Schwitzer, T. (2023). Subsequent and simultaneous electrophysiological investigation of the retina and the visual cortex in neurodegenerative and psychiatric diseases: what are the forecasts for the medicine of tomorrow?. *Frontiers in Psychiatry*, *14*, 1167654.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Leanne Chan,
City University of Hong Kong,
Hong Kong SAR, China

REVIEWED BY

Stephen K. Agadagba,
Centre for Eye and Vision Research Limited
(CEVR), Hong Kong SAR, China
Alexander Hunold,
Ilmenau University of Technology, Germany

*CORRESPONDENCE

Thomas Schwitzer
✉ thomas.schwitzer@univ-lorraine.fr

†These authors have contributed equally to this work

RECEIVED 17 March 2023

ACCEPTED 18 May 2023

PUBLISHED 02 June 2023

CITATION

Tursini K, Remy I, Le Cam S, Louis-Dorr V,
Malka-Mahieu H, Schwan R, Gross G,
Laprévotte V and Schwitzer T (2023)
Subsequent and simultaneous
electrophysiological investigation of the retina
and the visual cortex in neurodegenerative and
psychiatric diseases: what are the forecasts for
the medicine of tomorrow?
Front. Psychiatry 14:1167654.
doi: 10.3389/fpsy.2023.1167654

COPYRIGHT

© 2023 Tursini, Remy, Le Cam, Louis-Dorr,
Malka-Mahieu, Schwan, Gross, Laprévotte and
Schwitzer. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The
use, distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in this
journal is cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does not
comply with these terms.

Subsequent and simultaneous electrophysiological investigation of the retina and the visual cortex in neurodegenerative and psychiatric diseases: what are the forecasts for the medicine of tomorrow?

Katelyne Tursini^{1,2,3†}, Irving Remy^{1,2,4†}, Steven Le Cam⁵,
Valérie Louis-Dorr⁵, Hélène Malka-Mahieu²,
Raymund Schwan^{1,3,6}, Grégory Gross^{1,3}, Vincent Laprévotte^{1,4,6}
and Thomas Schwitzer^{1,3,6*}

¹Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France, ²BioSerenity, Paris, France, ³INSERM U1254, Université de Lorraine, IADI, Nancy, France, ⁴INSERM U1114, Université de Strasbourg, Strasbourg, France, ⁵CRAN, CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, Nancy, France, ⁶Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Visual electrophysiological deficits have been reported in neurodegenerative disorders as well as in mental disorders. Such alterations have been mentioned in both the retina and the cortex, notably affecting the photoreceptors, retinal ganglion cells (RGCs) and the primary visual cortex. Interestingly, such impairments emphasize the functional role of the visual system. For this purpose, the present study reviews the existing literature with the aim of identifying key alterations in electroretinograms (ERGs) and visual evoked potentials electroencephalograms (VEP-EEGs) of subjects with neurodegenerative and psychiatric disorders. We focused on psychiatric and neurodegenerative diseases due to similarities in their neuropathophysiological mechanisms. Our research focuses on decoupled and coupled ERG/VEP-EEG results obtained with black-and-white checkerboards or low-level visual stimuli. A decoupled approach means recording first the ERG, then the VEP-EEG in the same subject with the same visual stimuli. The second method means recording both ERG and VEP-EEG simultaneously in the same participant with the same visual stimuli. Both coupled and decoupled results were found, indicating deficits mainly in the N95 ERG wave and the P100 VEP-EEG wave in Parkinson's, Alzheimer's, and major depressive disorder. Such results reinforce the link between the retina and the visual cortex for the diagnosis of psychiatric and neurodegenerative diseases. With that in mind, medical devices using coupled ERG/VEP-EEG measurements are being developed in order to further investigate the relationship between the retina and the visual cortex. These new techniques outline future challenges in mental health and the use of machine learning for the diagnosis of mental disorders, which would be a crucial step toward precision psychiatry.

KEYWORDS

ERG=electroretinogram, EEG, VEP=visual evoked potential, psychiatry, neurodegenerative disease, retina, visual cortex (V1)

1. Introduction

Recent advances in neuroscience and psychiatry focus on the search and the development of relevant indicators that can accurately reflect brain condition in pathological states such as in neurodegenerative and psychiatric disorders. These indicators need to be sensitive to the pathophysiological processes and damage underlying neurodegenerative such as Parkinson and Alzheimer diseases as well as psychiatric disorders such as schizophrenia and bipolar disorders. Furthermore, both types of illnesses displayed dysfunctions in neurotransmission, inflammation, autoimmunity, and neurodegeneration (1). Of all the areas of interest, the use of visual electrophysiological methods to evaluate visual function is of particular relevance. Visual electrophysiology, including retinal and cortical measurements, provides information about the functional properties of neural networks in the visual pathway from the retina to the brain. Visual pathway neurons display similarities to brain neurons in terms of function, damage, and response. Thus, examining the neural functioning of the visual pathway can help in the understanding of pathophysiological brain conditions including psychiatric disorders. Accordingly, the next part of this review will describe the potential value and the evidence for combining several electrophysiological indicators.

2. Potential value and evidence for combining several electrophysiological indicators

2.1. Anatomy of the visual pathway and relevant indicators for investigating neuropsychiatric disorders

The study of visual function is of particular interest for several reasons. Interestingly, both retina and brain share the same neurodevelopmental origin at embryological stage. Indeed, both structures have the same embryonic origin and derive from the diencephalon (2). Moreover, the retina and the visual cortex share an anatomical link with the optic nerve (3). The retina and the brain also share the same main neurotransmitters, such as glutamate, dopamine, serotonin, and γ -aminobutyric acid (GABA) (4). Interestingly, the pathophysiological processes expressed in the brain such as neurotransmission anomalies, neuroinflammation and neurodegeneration, also occur in the retina in cases of neurodegenerative and psychiatric disorders (5). In view of all these developmental, anatomical and functional similarities between the retina and the brain, some authors claim that the retina is considered to be a window onto the brain and is relevant in neuroscience research (2).

Each layer of the retina has a specific importance in visual processing. The first layer is made up of photoreceptors, named rods and cones. Rods are specialized for night vision and spatial contrast whereas cones are responsible for daylight and color vision (6). The second layer is composed of bipolar cells, divided into cone bipolar cells and rod bipolar cells. Interneurons such as horizontal cells are also located between photoreceptors and bipolar cells (2). Other interneurons called amacrine cells may also act as local integrators and modulate the signal transmitted by bipolar cells to retinal ganglion

cells (RGCs), which form the final layer of retinal neurons. RGCs are divided into M and P cells. M cells represent about 15% of retinal RGCs while P cells can represent up to 80% of all RGCs (7, 8). The distribution of M cells is mainly present in the peripheral retina, whereas the distribution of P cells is mainly present in the central retina and superimposed on that of the cones (9). Thus, P cells are sensitive to color while M cells are more specialized in contrast. These cells will give, respectively, the magnocellular and parvocellular pathways in the lateral geniculate nucleus LGN (10).

Interestingly, the phototransduction takes place in the retinal photoreceptor cells and this process enables us to study the electrical activity of the retina. For this, we can use electrophysiological methods such as an electroretinogram (ERG), which records the electrical response of different retinal layers. Such activity is recorded in response to the projection of visual stimuli such as flashes with the flash-ERG (fERG) or alternating black-and-white checkerboards with the pattern-ERG (PERG) (6). Use of this method sheds light on the physiological and pathological processes present in the retina. That is why the retina may offer an insight of what is happening downstream in the brain. One of its major advantages resides in the fact that the response of different retinal cells can be isolated from the fERG and the PERG. For instance, rod response can be explored with the Dark-Adapted 0.01 exam, using the b-wave (6). This procedure allows the projection of a sequence of 16 low intensity flashes in dark conditions in order to investigate in more detail the scotopic system, i.e., the rods and the associated bipolar cells (6). Similarly, the PERG examination is particularly suitable for investigating the N95 and the P50 waves. The N95 wave corresponds to a negative wave which appears at approximately 95 ms post-stimulation. The P50 wave corresponds to a positive wave which appears at approximately 50 ms post-stimulation. These waves correspond to the activity of the RGCs, notably with regards to the N95 wave (11).

The M and P RGCs project to the magnocellular and parvocellular layers which form the optic nerve. Both layers transmit visual information to the subsequent brain structure in the thalamus, the LGN, which is the first-order relay of visual information to the cortex (12). Unlike ERG, which targets the activity of various retinal layers, it is almost impossible to isolate the activity of the LGN in electrophysiology (13). However, LGN axons form neural projections called optic radiations, which create the connection between the LGN and the primary visual cortex (V1). Thus, V1 activity can be investigated using visual evoked potentials (VEP) in EEG (VEP-EEG) with the same stimuli as for ERG. Hence, electrophysiological biomarkers in the visual cortex focus on early components, such as P100 in VEP-EEG. This wave reflects primary visual characteristics such as brightness and contrast and also emphasizes V1 activity. By extension from the retina to the brain, this wave also makes a functional link with the RGCs and the N95 wave (14, 15).

Investigation of retinal and cortical electrophysiological biomarkers would appear to be a powerful tool for the diagnosis of neurodegenerative disorder such as Parkinson and Alzheimer diseases as well as psychiatric disorders such as schizophrenia and bipolar disorders. For instance, major retinal outcomes in psychiatric disorders showed that photoreceptor and retinal ganglion cell response in patients with neurodegenerative diseases such as Huntington's disease, Alzheimer's disease (AD) and schizophrenia was delayed compared to control subjects (16–18). Such results highlight a gradual reduction in the transmission of visual information in

patients under both scotopic and photopic conditions (19). In the visual cortex, visual sensory processing during low-level visual tasks such as spatial frequency gratings, flashes and visual contour tasks has been highlighted in neurodegenerative disorder such as Alzheimer and psychiatric diseases such as schizophrenia and bipolar disorders with substantially reduced amplitude of the P100 wave (20–23). That is why, visual dysfunctions are considered as one of early symptoms in neurodegenerative diseases (24) and also in psychiatric disease (25). All in all, such results provide continuity between retinal and cortical abnormalities in neurodegenerative and psychiatric disorders and also bring to light relevant research perspectives regarding the potential value of combining several indicators in clinical research (Figure 1).

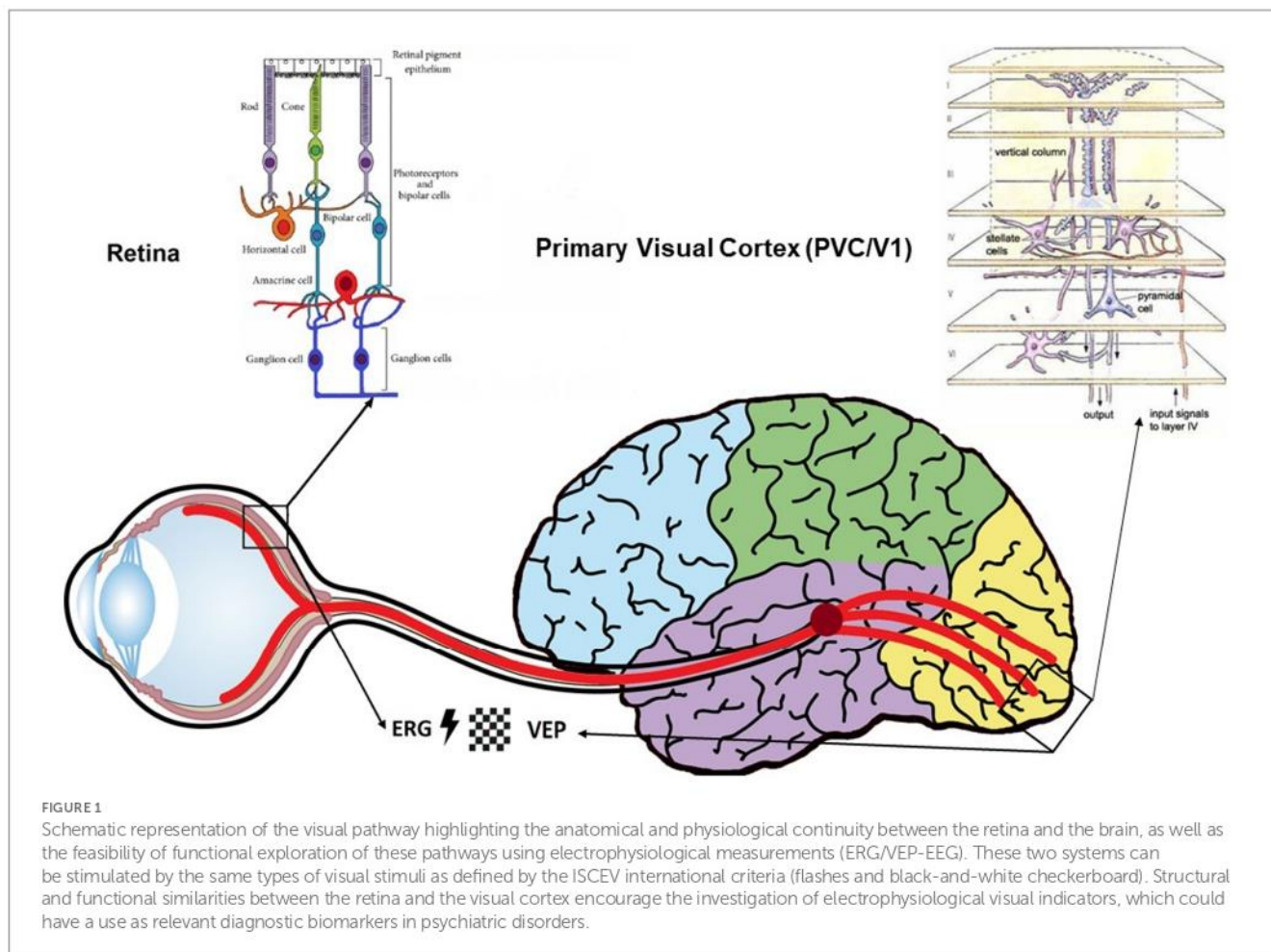
2.2. Potential value of gathering various visual indicators in clinical research

At present time, one of the major problems identified in routine clinical practice is the lack of objectivity in diagnosis. For this reason, the addition of new approaches such as electrophysiological indicators to routine clinical assessments facilitates diagnosis and ultimately improves data robustness *via* the development of additional and specific biomarkers of a psychiatric illness (1). Furthermore, electrophysiological visual indicators such as ERG and VEP-EEG offer a high level of objectivity, specificity and sensitivity (26). Moreover,

they could provide a multitude of endophenotypes which, in addition to other techniques, would enable the creation of homogeneous subgroups of patients within a pathology or even the differentiation of one disease from another (27–29).

From a methodological and practical point of view, the use of electrophysiological indicators is relatively cost-effective, easy to record compared to other research methods, such as imaging, which often take up a lot of space and are of limited use in clinical practice. Moreover, they have the advantage of reflecting the objective measurement of normal biological or pathological processes, being valid, specific, and measured in a way that is easily reproducible between different categories of subjects (30). Although there is intra- and inter-individual variability, electrophysiological measurements benefit from a standardized methodology that allows the collection of similar plots between different subjects. Linked to the visual system, electrophysiology can map the flow of the visual signal extending from the retina to cortical regions. In short, both electrophysiological methods such as ERG and VEP-EEG are relevant because they reflect the neurophysiological underpinnings of pathophysiological processes, making it possible to isolate relevant indicators at the retinal and the visual cortical stages (31).

Such arguments underline that both ERG and VEP-EEG approaches could pave the way for creating new indicators in research, and hence contribute to the development of precision medicine in psychiatry. This would enable the creation of a



personalized medical model and improve clinical decisions, treatments, or practices for subgroups of patients in place of a single medication model. In the future, one of the scientific and clinical challenges would be to contribute to the medical diagnosis of patients, which would allow, in addition to other preclinical signs, to make an earlier diagnosis (32).

For this purpose, our research focused on ERG and VEP-EEG measurements performed in neurodegenerative and psychiatric disorders. Indeed, there is a frequent transition from psychiatric disorders to neurodegenerative disorders. Moreover, the pathophysiological hypothesis of neurodegeneration remains within the realms of psychiatric conditions when many psychiatric symptoms are part of the clinical picture of neurodegenerative disorders. The literature mentions two methods for recording ERG and VEP-EEG. The first involves decoupling, which means recording first the ERG, then the VEP-EEG in the same subject with the same stimuli, for instance with flashes or black-and-white checkerboards. The second is a coupled approach, where both ERG and VEP-EEG are recorded simultaneously in the same participant with the same stimuli. The advantage of coupled measurements allows to investigate the continuity of the visual signal along the visual pathways from the retina to V1 and thus to precisely localize the deficits. Optionally, it is possible thanks to coupled measurements to isolate the time response between the retina and the visual cortex. That is why the goal of this present review is to discover the main indicators found in ERG and VEP-EEG, in both coupled and decoupled measurements and to determine the main components affected in neurodegenerative and psychiatric diseases. Finally, we will address the potential value of adding such measurements, in combination with advanced machine-learning algorithms, to routine clinical assessments with the aim of creating new biomarkers for clinical research.

3. Materials and methods

In order to thoroughly explore the literature on visual electrophysiological (retinal and cortical) indicators in psychiatric disorders, a search for relevant articles was conducted in the Pubmed and Google Scholar databases using the following keywords (“flash electroretinogram” OR “pattern electroretinogram” OR “retinal electrophysiological measurements” OR “electroencephalogram” OR “visual evoked potentials” OR “visual electrophysiology”) AND (“psychiatric disorders” OR “mental disorders” OR “schizophrenia” OR “psychotic disorders” OR “mood disorders” OR “bipolar disorders” OR “depressive disorders” OR “Alzheimer’s” OR “Parkinson’s disease”). All results up to April 1st, 2023, were examined for the selection process. Relevant publications were chosen *via* individual independent selection of titles by the authors: IR, KT, TS and VL. The articles selected had to be written in English and be related to the topic of the review. Additionally, a manual search was performed on the bibliography of each selected article.

4. Results

One of the first articles which investigated decoupled ERG and VEP-EEG techniques was Nightingale et al. (33) in 36 patients aged 63 years with Parkinson’s disease (PD) compared to 28 matched

control subjects. Interestingly, the patients showed a significant reduction in PERG responses as reflected in the positive peak (PP1), which corresponds nowadays to the P50 ERG wave, and the second negative peak (PN2), which corresponds nowadays to the N95 ERG wave. Reductions were also found with regards to the P100 wave in VEP-EEG. Moreover, there was a significant inverse correlation between P100 latency and PERG amplitude independent of the age or sex of the patients. Thus, retinal disorders can affect the characteristics of the VEP-EEG at cortical level. According to the authors, PERG measurement may be particularly relevant to the investigation concerning a retinal origin of an abnormal VEP-EEG in PD (33).

Similarly, with coupled ERG and VEP-EEG measurements, Calzetti et al. (34) investigated the N95 ERG wave, the P50 ERG wave and the P100 VEP-EEG wave in 9 patients aged 64 years with early-stage PD of 6 months’ duration compared to 12 healthy controls. Stimuli were either transient PERG/VEP-EEG presented at different spatial and temporal frequencies. Authors showed a significant increase in PERG latency in the patients compared to the controls, with stimuli presented at 2.44c/d spatial frequency and 5.4 reversals per second. They also found reductions in VEP-EEG amplitudes and increased VEP-EEG latencies under the same condition between patients and controls. This VEP-EEG result was also found with transient and steady-state visual responses at different spatial frequencies. The authors suggested that PERG and VEP-EEG abnormalities can be highlighted in early-stage PD and appear to be stimulus-feature dependent. These changes in electrophysiological waves at both retinal and visual cortical level could provide a suitable basis for representing pathophysiological indicators of this neurodegenerative disorder (34).

With regards to Alzheimer’s disease, research using ERG and VEP-EEG is more recent. For instance, Krasodomska et al. (35) measured left eye activity using PERG and VEP-EEG measurements in 30 early-stage AD patients with a mean age of 73 years compared to 30 controls. Interestingly, they explored the retino-cortical time (RCT), which corresponds to the time difference between the cortical response and the retinal response. Firstly, patients displayed retinal ganglion cell dysfunctions, reflected by an increase in P50 ERG latency and reductions in P50 and N95 ERG amplitudes. Secondly, they reported an increase in P100 VEP-EEG latency as well as a significant increase in RCT in patients compared to controls (35). According to the authors, beta-amyloid and amyloid deposits in the retina and the optic nerve partly explain the cause of such electrophysiological deficits observed in Alzheimer’s patients. These deficits could also be provoked by deficits in retinal neurotransmitters, notably acetylcholine.

A more recent study by Ngoo et al. (36) investigated decoupled retinal and visual cortical electrophysiological measurements, studying right eye activity using PERG and VEP-EEG in 25 AD patients and 25 healthy controls. They also used optical coherence tomography (OCT) to investigate whether structural anomalies were present in the Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL). Interestingly, the P50 ERG latency, the P50 ERG amplitude and the N95 ERG amplitude were correlated with RNFL thickness reduction in the average, superior and inferior quadrant in patients compared to controls. Results also indicated significant reduction of VEP-EEG amplitude and increased P100 and N130 VEP-EEG latencies in the visual cortex. According to the authors, the use of ERG and VEP-EEG combined

with OCT would provide a better understanding of visual dysfunctions early in the visual pathway in AD patients (36).

In psychiatric disorders, only one study investigated both retinal and cortical electrophysiological measurements. This study was conducted by Bubl et al. (37) who investigated ERG and VEP-EEG responses in 40 patients with major depressive disorder (MDD) and 28 healthy controls. The analysis was performed not in the spatial domain but in the frequency domain, using a Fast Fourier Transform (FFT). The authors used checkerboard visual stimuli of 0.51° check size with 12.5 reversals per second (12.5 Hz) and a contrast of 3 to 80%. The results showed a reduction in VEP-EEG amplitude compared to healthy subjects. PERG amplitude and VEP-EEG amplitude were reduced to approximately 50 and 75%, respectively, in patients compared to controls. Interestingly, these results were correlated with the intensity of the depression, suggesting that deficits in electrophysiological measurements are correlated with the clinical symptomatology of the pathology, at both retinal and cortical level (37). Despite the relevant findings of this study, the frequency domain analysis poses a limitation for comparison with other results in the spatial domain.

Overall, the studies show increases in latency and decreases in amplitude, both in the ERG and in the VEPs. Indeed, we find decreases in P50 and N95 amplitudes at the retinal level and decreases in P100 amplitude at the cortical level in Parkinson's and Alzheimer's disease. All these results have been summarized in Table 1.

5. Discussion

Using coupled and decoupled ERG and VEP-EEG studies, this review investigated which electrophysiological visual indicators are relevant in neurodegenerative and psychiatric diseases. Major results indicated deficits in both retinal and cortical measurements obtained using a decoupled technique. Such abnormalities are reflected in a decrease in PERG amplitude in the retina, such as in the N95 and the P50 ERG waves, and increased VEP-EEG latency in the visual cortex, such as in the P100 VEP-EEG wave, which could reflect retinal and cortical visual abnormalities. However, there are some factors that may influence the reproducibility of the electrophysiological waves.

5.1. Influence of several factors on electrophysiological parameters

5.1.1. Neurodegeneration

Some pathophysiological mechanisms linked to the disease can be mapped in electrophysiological plots, thereby improving predictions about the disease. For example, a drop in the level of neurotransmitters initiates a neurodegenerative process and could have an incidence on the electrophysiological waves in psychiatric diseases (37–40). By way of illustration, electrophysiological

TABLE 1 Summary of the coupled and decoupled PERG and VEP-EEG results found in the literature for pattern stimulation.

Coupled (C) Decoupled (D)	Population	Results for patients compared to HC					Comments	Authors
		PERG		VEP – EEG				
		P50	N95	P100	N1	N135		
D	36 PD patients 28 HC	↓AMP	↓AMP	↓AMP ↑LAT	NA	NA	Inverse correlation between P100 latency and P50 amplitude/ N95 amplitude	Nightingale et al. (33)
C	9 PD patients 12 HC	↑LAT	↑LAT	↓AMP ↑LAT	↓AMP ↑LAT	NA	↓VEP-EEG with transient and steady-state responses at different spatial frequencies	Calzetti et al. (34)
D	30 AD patients 30 HC	↓AMP ↑LAT	↓AMP	↑LAT	NA	NA	↑RCT in patients compared to controls	Krasodomska et al. (35)
D	15 AD patients 15 HC	↓AMP ↑LAT	↓AMP	↓AMP ↑LAT	NA	↓AMP ↑LAT	Combined OCT and ERG/VEP-EEG recording ↓RNFL thickness correlated with PERG measurements	Ngoo et al. (36)
D	40 MDD patients 28 HC	↓AMP (~75%)		↓AMP (~50%)			Fast Fourier Transform analysis (FFT) Checkerboards visual stimuli at High Frequency	Bubl et al. (37)

AD, Alzheimer's Disease; PD, Parkinson's Disease; MDD, Major Depressive Disorder; HC, Healthy Controls; FFT, Fast Fourier Transform; PERG, Pattern Electroretinogram; VEP-EEG, Visual Evoked Potentials in EEG; RCT, Retino-Cortical-Time; N, sample size; NA, non-Applicable.

alterations in AD are probably due to fibrillar neurodegeneration and the deposit of amyloid proteins, which causes degeneration of the optic nerve and therefore impacts the function of the RGCs. Parisi et al. (18) also argued that neural toxicity and RGCs dysfunction in ERG studies were mediated by abnormalities in neurotransmitters such as acetylcholine in AD. Similarly, PD is characterized by electrophysiological anomalies which can be caused by the destruction of dopamine neurons in the retina and the brain. The reverse is true where dopaminergic treatments such as L-Dopa can also influence retinal function (41–43). Such assumptions were also supported in dementia with Lewy body disease, where reduced a-wave and b-wave amplitude appears to be linked to a loss in dopamine cells (44). In sum, electrophysiological measurements could act as functional biosignatures for investigation of neurodegeneration and neural network activity (1).

5.1.2. Medication

The influence of medication such as dopaminergic antagonists may have an impact on electrophysiological measurements and could be of use as a treatment response indicator in psychiatric diseases. Indeed, in schizophrenia, antipsychotics play an important role in the ERG waves, with studies such as that by Bernardin et al. (26) having pointed out the link between ERG parameters and dopaminergic implication. Similarly, dopamine treatment, in particular D2-class dopamine antagonists, could change the amplitude and suprathreshold of the components of the fERG exam such as the b-wave (45). In mice models, the knockout of dopaminergic type 1 and type 2 receptors indicated a decrease in b-wave amplitude (46). Interestingly, the model was developed to suggest the role of GABA (including GABA-dopamine interactions) in schizophrenia (47). Many studies also confirmed the role of genetic deletion of various receptors such as GABAR and their potential impact on the ERG components such as the b-wave (48). Similarly, glutamate is one of the main neurotransmitters involved in vertical retinal neurotransmission (49). In the psychiatric field, antipsychotics for schizophrenia emphasize glutamatergic treatment (50, 51), which may also have an impact on the ERG waves (52, 53).

However, these theories remain controversial since various studies have shown that alterations in the cone response and in other ERG waves were independent of medication or the dose of antipsychotic medication (42, 54, 55), particularly in the acute stage of the disease (56). Furthermore, other studies using dopaminergic antagonists, serotonergic antagonists and dopaminergic administration had no effect on ERG waves (57, 58), which could suggest that electrophysiological anomalies are present above and beyond the effect of medication (59).

5.1.3. Variation factors on electrophysiological measurements

Although electrophysiological abnormalities were identifiable in psychiatric diseases, it is important to bear in mind that such findings could be influenced in a minor way by other factors unrelated to the pathology, which is also represent a limitation. Age or sex gender may be a consideration in the influence of these electrophysiological parameters (33). For instance, age might impact the perception of spatial frequency as early as the retina and upstream to the visual cortex (60) due to the loss of visual cells (61). Similarly, sex gender and

notably hormones could influence retinal and cortical visual function (62–64).

5.2. Why is it important to add new indicators in clinical research?

Adding electrophysiological indicators such as ERG and VEP-EEG to routine medical assessments would improve the prognosis in psychiatric disorders. Furthermore, such measurements could enhance data robustness, improve the performance of current pathophysiological biomarkers, and increase our understanding of the localization and timing of potential electrophysiological deficits along the entire visual pathway. In short, finding strong biomarkers that will allow clinicians and psychiatrists to develop precision psychiatry will undoubtedly advance research (1, 2, 65).

Secondly, ERG and VEP-EEG visual dysfunctions would also exist in a more comprehensive spectrum of psychosis (66, 67) encompassing addictive substance use and subgroups of subjects at high risk for mental disorders (29, 68–70). Accordingly, adding further indicators such as coupled ERG and VEP-EEG measurements would predict vulnerabilities for later transition to a psychiatric disorder, particularly for bipolar disorders and schizophrenia (1, 71). Thus, the clinical applications of combined ERG and VEP-EEG methods are intended to highlight biomarkers of mental disorders, which will be useful in solving current clinical problems in terms of differential diagnosis, early detection, prediction of response to treatment, or clustering of clinical populations into homogeneous groups (72). One of the perspectives will be to orient the diagnosis towards electrophysiological signatures in mental health, while considering the patient's care pathway in terms of personalized, predictive, participative, and preventive medicine. In fact, studies emphasize the strong link between the retina and the brain. Moreover, ophthalmologic manifestations often precede symptoms in the brain, indicating that eye investigations could offer a means of early diagnosis in many diseases (5). Coupled ERG and VEP-EEG methods could offer the possibility of strengthening the link between visual retinal and visual cortical measures, instead of recording these parameters alone. In addition, coupled ERG and VEP-EEG measurements could prevent the loss of important information between the retinal and cortical stages along the visual pathways. This point is in accordance with the study of Ceesia et al. (61) and Krasodomska et al. (35) with regards to the RCT which could bring more precise information about the neuronal communication at the level of visual pathways between the retina and the visual cortex. Today, considerable and growing research efforts are therefore being made to improve current indicators and also to identify new ones in psychiatric illnesses.

In the future, the simultaneous acquisition of ERG and VEP-EEG measurements will undoubtedly provide additional information. This kind of combined data integrates both the very early retinal level as well as the primary visual brain areas in the occipital cortex. These two visual levels carrying different but complementary information on the same phenomena. Rather than such integrative treatment consisting of analyzing each modality, separately and combining the results at a second stage, it is more efficient to consider the data set as a whole to capture in full more complex relationships within the data. This could be resumed by the assumption of Aristotle who said that “the whole is greater than the sum of the parts.” Such fusion methodologies have

already been proven to increase the sensitivity of the methods in various fields (73) and in particular in medical applications (74). In this perspective, the fusion of data acquired in response to different stimuli, each revealing different signatures of alterations in the system under examination, are likely to be helpful in discriminating disorders (75). Such advances are also possible thanks to signal processing and machine learning, which are tools of particular interest for the extraction of robust biomarkers from multimodal data, due to their ability to collate and combine information.

This review concerning coupled electrophysiological measurements has many strengths. To the best of our knowledge, this is the first review which summarized coupled and decoupled results of visual electrophysiological parameters in neurodegenerative and psychiatric diseases. Previously, only studies presenting ERG or VEP-EEG results alone were published. Second, although these methods are relatively old, the development of precision psychiatry on these measures may bring to light interesting new research perspectives regarding this current research topic in psychiatry. This review has also limitations. For instance, there were very few results regarding coupled or decoupled results and methodology associated to the results are outdated. In the same way, we noticed that some parameters can influence the electrophysiological measurements, but it also can be a strength by providing evidence of the effect of the medication treatments in various psychiatric disorders.

6. Conclusion

Electrophysiological measures related to the visual system are of particular interest for mental health, especially if added to other indicators in routine clinical assessments. The literature mainly showed deficits in N95 ERG wave and P100 VEP-EEG wave obtained with coupled and decoupled ERG/VEP-EEG measurements in PD, AD, and major depressive disorder. Although several factors — such as age, sex gender and medication — influence electrophysiological

data, the present results reveal the challenge of including additional electrophysiological indicators associated with the visual system in clinical research. For instance, coupled ERG and VEP-EEG measurements with the help of machine learning techniques are also required to improve precision medicine and to accurately establish the location of abnormalities along the visual pathway. The advantages they offer will improve patient management in healthcare services and optimize the clinical diagnosis of various neurodegenerative and psychiatric pathologies such as PD, AD, schizophrenia and bipolar disorders to create precision medicine.

Author contributions

TS, VL, VL-D, and RS were responsible for the research concept and design. KT, IR, HM-M, and GG participated in all bibliographic research. KT, IR, TS, and SC drafted the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Conflict of interest

KT, IR, and HM-M were employed by BioSerenity.

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

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Schwitzer T, Leboyer M, Lapr vate V, Louis Dorr V, Schwan R. Using retinal electrophysiology toward precision psychiatry. *Eur Psychiatry*. (2022) 65:e9. doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.3
- Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res*. (2014) 42:44–84. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.06.003
- Famiglietti EV, Kolb H. Structural basis for ON- and OFF-center responses in retinal ganglion cells. *Science*. (1976) 194:193–5. doi: 10.1126/science.959847
- Wässle H. Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci*. (2004) 5:747–57. doi: 10.1038/nrn1497
- London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. (2013) 9:44–53. doi: 10.1038/nrneurol.2012.227
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. (2015) 130:1–12. doi: 10.1007/s10633-014-9473-7
- Dacey DM. The mosaic of midget ganglion cells in the human retina. *J Neurosci*. (1993) 13:5334–55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-12-05334.1993
- Perry VH, Oehler R, Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*. (1984) 12:1101–23. doi: 10.1016/0306-4522(84)90006-x
- Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol*. (1992) 318:147–87. doi: 10.1002/cne.903180204
- Croner LJ, Kaplan E. Receptive fields of P and M ganglion cells across the primate retina. *Vis Res*. (1995) 35:7–24. doi: 10.1016/0042-6989(94)E0066-T
- Froehlich J, Kaufman DI. The pattern electroretinogram: N95 amplitudes in normal subjects and optic neuritis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. (1993) 88:83–91. doi: 10.1016/0168-5597(93)90059-x
- Milner AD, Goodale MA. Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*. (2008) 46:774–85. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.005
- DeValois RL, DeValois KK. *Spatial Vision*. New York, NY: OUP (1990). 396 p.
- Hubel DH, Wiesel TN. Ferrier lecture - functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc. R. Soc. B: Biol. Sci.* (1977) 198:1–59. doi: 10.1098/rspb.1977.0085
- Kremers J, McKeefry DJ, Murray IJ, Parry NRA. Developments in non-invasive visual electrophysiology: a review. *Vis Res*. (2020) 174:50–6. doi: 10.1016/j.visres.2020.05.003
- Silverstein SM, Fradkin SI, Demmin DL. Schizophrenia and the retina: towards a 2020 perspective. *Schizophr Res*. (2020) 219:84–94. doi: 10.1016/j.schres.2019.09.016
- Pearl JR, Heath LM, Bergey DE, Kelly JP, Smith C, Laurino MY, et al. Enhanced retinal responses in Huntington's disease patients. *J Huntingtons Dis*. (2017) 6:237–47. doi: 10.3233/JHD-170255
- Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol*. (2001) 112:1860–7. doi: 10.1016/s1388-2457(01)00620-4

19. Bernardin F, Schwitzer T, Angioi-Duprez K, Giersch A, Jansen C, Schwan R, et al. Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophr Res.* (2020) 219:47–55. doi: 10.1016/j.schres.2019.07.007
20. Butler PD, Martinez A, Foxe JJ, Kim D, Zemon V, Silipo G, et al. Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain.* (2007) 130:417–30. doi: 10.1093/brain/awl233
21. Yeap S, Kelly SP, Reilly RB, Thakore JH, Foxe JJ. Visual sensory processing deficits in patients with bipolar disorder revealed through high-density electrical mapping. *J Psychiatry Neurosci.* (2009) 34:1180–4882.
22. Knebel J-F, Javitt DC, Murray MM. Impaired early visual response modulations to spatial information in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res.* (2011) 193:168–76. doi: 10.1016/j.psychres.2011.02.006
23. Kirby E, Bandelow S, Hogervorst E. Visual impairment in Alzheimer's disease: a critical review. *J Alzheimers Dis.* (2010) 21:15–34. doi: 10.3233/JAD-2010-080785
24. Leruez S, Annweiler C, Etcharry-Bouyx F, Verny C, Beauchet O, Milea D. Les troubles visuels au cours de la maladie d'Alzheimer. *J Fr Ophtalmol.* (2012) 35:308–11. doi: 10.1016/j.jfo.2011.11.003
25. Bernardin F, Schwitzer T, Angioi-Duprez K, Giersch A, Ligier F, Bourion-Bedes S, et al. Retinal dysfunctions in a patient with a clinical high risk for psychosis and severe visual disturbances: a single case report. *Early Interv Psychiatry.* (2020) 15:1784–8. doi: 10.1111/eip.13103
26. Bernardin F, Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Ligier F, Bourion-Bedes S, et al. Altered central vision and amacrine cells dysfunction as marker of hypodopaminergic activity in treated patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* (2022) 239:134–41. doi: 10.1016/j.schres.2021.11.049
27. Tursini K, Le Cam S, Schwan R, Gross G, Angioi-Duprez K, Conart J-B, et al. Visual electrophysiology and neuropsychology in bipolar disorders: a review on current state and perspectives. *Neurosci Biobehav Rev.* (2022) 140:104764. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104764
28. Hébert M, Mérette C, Gagné A-M, Paccalet T, Moreau I, Lavoie J, et al. The Electroretinogram may differentiate schizophrenia from bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* (2020) 87:263–70. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.06.014
29. Youssef P, Nath S, Chaimowitz GA, Prat SS. Electroretinography in psychiatry: a systematic literature review. *Eur Psychiatry.* (2019) 62:97–106. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.09.006
30. Sunderland T, Gur RE, Arnold SE. The use of biomarkers in the elderly: current and future challenges. *Biol Psychiatry.* (2005) 58:272–6. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.016
31. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol.* (2009) 120:1883–908. doi: 10.1016/j.clinph.2009.07.045
32. Williams LM. *Precision Psychiatry: Using Neuroscience Insights to Inform Personally Tailored, Measurement-Based Care.* Washington, DC: American Psychiatric Pub (2021). 302 p.
33. Nightingale S, Mitchell KW, Howe JW. Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (1986) 49:1280–7. doi: 10.1136/jnnp.49.11.1280
34. Calzetti S, Franchi A, Taratufolo G, Groppi E. Simultaneous VEP and PERG investigations in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (1990) 53:114–7. doi: 10.1136/jnnp.53.2.114
35. Krasodomska K, Lubiński W, Potemkowski A, Honczarenko K. Pattern electroretinogram (PERG) and pattern visual evoked potential (PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol.* (2010) 121:111–21. doi: 10.1007/s10633-010-9238-x
36. Ngoo QZ, Wan Hitam WH, Ab RA. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness, Electroretinogram and visual evoked potential in patients with Alzheimer's disease. *J Ophthalmol.* (2019) 2019:6248185–7. doi: 10.1155/2019/6248185
37. Bubl E, Kern E, Ebert D, Riedel A, Tebartz van Elst L, Bach M. Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* (2015) 265:343–50. doi: 10.1007/s00406-014-0573-x
38. Castrogiovanni P, Di Muro A, Marammani I, Perossini M, Marazziti D. Interaction between the serotonin and dopamine systems in humans: preliminary findings. *Brain Res.* (1989) 504:129–31. doi: 10.1016/0006-8993(89)91608-9
39. Hanitzsch R, Küppers L, Flade A. The effect of GABA and the GABA-uptake-blocker NO-711 on the b-wave of the ERG and the responses of horizontal cells to light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* (2004) 242:784–91. doi: 10.1007/s00417-004-0919-6
40. Porciatti V, Alesci R, Bagnoli P, Signorini G, Raffaelli A. Serotonin depletion modifies the pigeon electroretinogram. *Doc Ophthalmol.* (1989) 72:93–100. doi: 10.1007/BF00155218
41. Gottlob I, Weghaupt H, Vass C, Auff E. Effect of levodopa on the human pattern electroretinogram and pattern visual evoked potentials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* (1989) 27:421–7. doi: 10.1007/BF02172892
42. Marmor MF, Hock P, Schechter G, Pfefferbaum A, Berger PA, Maurice R. Oscillatory potentials as a marker for dopaminergic disease. *Doc Ophthalmol.* (1988) 69:255–61. doi: 10.1007/BF00154406
43. Peppe A, Stanzione P, Pierelli F, Stefano E, Rizzo PA, Tagliati M, et al. Low contrast stimuli enhance PERG sensitivity to the visual dysfunction in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* (1992) 82:453–7. doi: 10.1016/0013-4694(92)90051-i
44. Devos D, Tir M, Maurage CA, Waucquier N, Defebvre L, Defoort-Dhellemmes S, et al. ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* (2005) 65:1107–10. doi: 10.1212/01.wnl.0000178896.44905.33
45. Popova E, Kuppenova P. Effects of dopamine receptor blockade on the intensity-response function of ERG b- and d-waves in dark adapted eyes. *Vis Res.* (2013) 88:22–9. doi: 10.1016/j.visres.2013.06.004
46. Chen G, Henter ID, Manji HK. Looking ahead: electroretinographic anomalies, glycogen synthase kinase-3, and biomarkers for neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* (2014) 76:86–8. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.005
47. Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol.* (2003) 23:601–40. doi: 10.1097/01.jcp.0000095349.32154.a5
48. Wang J, Mojumder DK, Yan J, Xie A, Standaert RF, Qian H, et al. In vivo electroretinographic studies of the role of GABA_A receptors in retinal signal processing. *Exp Eye Res.* (2015) 139:48–63. doi: 10.1016/j.exer.2015.07.002
49. Wu SM, Maple BR. Amino acid neurotransmitters in the retina: a functional overview. *Vis Res.* (1998) 38:1371–84. doi: 10.1016/S0042-6989(97)00296-4
50. Falkenberg IE, Westerhausen R, Craven AR, Johnsen E, Kroken RA, Loberg E-M, et al. Impact of glutamate levels on neuronal response and cognitive abilities in schizophrenia. *NeuroImage.* (2014) 4:576, 576–84. doi: 10.1016/j.nicl.2014.03.014
51. Kantrowitz J, Javitt DC. Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice. *Curr Opin Psychiatry.* (2012) 25:96–102. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835035b2
52. Lee IO, Skuse DH, Constable PA, Marmolejo-Ramos F, Olsen LR, Thompson DA. The electroretinogram b-wave amplitude: a differential physiological measure for attention deficit hyperactivity disorder and autism Spectrum disorder. *J Neurodev Disord.* (2022) 14:30. doi: 10.1186/s11689-022-09440-2
53. Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, Tanikawa A, Miyake Y. Effect of glutamate analogues and inhibitory neurotransmitters on the electroretinograms elicited by random sequence stimuli in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (1998) 39:2171–6.
54. Warner R, Laugharne J, Peet M, Brown L, Rogers N. Retinal function as a marker for cell membrane omega-3 fatty acid depletion in schizophrenia: a pilot study. *Biol Psychiatry.* (1999) 45:1138–42. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00379-5
55. Moghimi P, Torres Jimenez N, McLoon LK, Netoff TI, Lee MS, MacDonald A, et al. Electroretinographic evidence of retinal ganglion cell-dependent function in schizophrenia. *Schizophr Res.* (2020) 219:34–46. doi: 10.1016/j.schres.2019.09.005
56. Balogh Z, Benedek G, Kéri S. Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* (2008) 32:297–300. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.08.024
57. Roy A, Roy M, Smelson DA. Risperidone, ERG, and cocaine craving. *Am J Addict.* (1998) 7:90–0. doi: 10.1111/j.1521-0391.1998.tb00473.x
58. Sato T, Yoneyama T, Kim HK, Suzuki TA. Effect of dopamine and haloperidol on the c-wave and light peak of light-induced retinal responses in chick eye. *Doc Ophthalmol.* (1987) 65:87–95. doi: 10.1007/BF00162724
59. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, Gagné A-M, Maziade M. Electroretinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression: tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* (2017) 75:10–5. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.12.002
60. Tomoda H, Celesia GG, Brigell MG, Toleikis S. The effects of age on steady-state pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol.* (1991) 77:201–11. doi: 10.1007/BF00161368
61. Celesia GG, Kaufman D, Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* (1987) 68:161–71. doi: 10.1016/0168-5597(87)90023-2
62. Boyes WK, Degn L, George BJ, Gilbert ME. Moderate perinatal thyroid hormone insufficiency alters visual system function in adult rats. *Neurotoxicology.* (2018) 67:73–83. doi: 10.1016/j.neuro.2018.04.013
63. Chaychi S, Polosa A, Lachapelle P. Differences in retinal structure and function between aging male and female Sprague-Dawley rats are strongly influenced by the estrus cycle. *PLoS One.* (2015) 10:e0136056. doi: 10.1371/journal.pone.0136056
64. Jägle H, Heine J, Kurtenbach A. L:M-cone ratio estimates of the outer and inner retina and its impact on sex differences in ERG amplitudes. *Doc Ophthalmol.* (2006) 113:105–13. doi: 10.1007/s10633-006-9019-8
65. Lavoie J, Maziade M, Hébert M. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* (2014) 48:129–34. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.020
66. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, Émond C, Gagné A-M, Sasseville A, et al. Light evoked potentials measured by electroretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia. *Schizophr Res.* (2015) 162:294–5. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.030

67. Hébert M, Gagné A-M, Paradis M-E, Jomphe V, Roy M-A, Mérette C, et al. Retinal response to light in young nonaffected offspring at high genetic risk of neuropsychiatric brain disorders. *Biol Psychiatry*. (2010) 67:270–4. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.016
68. Remy I, Schwitzer T, Albuisson É, Schwan R, Krieg J, Bernardin F, et al. Impaired P100 among regular cannabis users in response to magnocellular biased visual stimuli. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. (2022) 113:110437. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110437
69. Adams SA, Nasrallah HA. Multiple retinal anomalies in schizophrenia. *Schizophr Res*. (2018) 195:3–12. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.018
70. Gagné A-M, Moreau I, St-Amour I, Marquet P, Maziade M. Retinal function anomalies in young offspring at genetic risk of schizophrenia and mood disorder: the meaning for the illness pathophysiology. *Schizophr Res*. (2020) 219:19–24. doi: 10.1016/j.schres.2019.06.021
71. Maziade M, Raynaud J-P. Transformer les pratiques entre la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent et la psychiatrie de l'adulte pour une réelle prévention. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. (2021) 69:401–9. doi: 10.1016/j.neurenf.2021.10.003
72. McLoughlin G, Makeig S, Tsuang MT. In search of biomarkers in psychiatry: EEG-based measures of brain function. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. (2014) 165:111–21. doi: 10.1002/ajmg.b.32208
73. Lahat D, Adali T, Jutten C. Multimodal data fusion: an overview of methods, challenges, and prospects. *Proc IEEE*. (2015) 103:1449–77. doi: 10.1109/JPROC.2015.2460697
74. James AP, Dasarthy BV. Medical image fusion: a survey of the state of the art. *Inf Fusion*. (2014) 19:4–19. doi: 10.1016/j.inffus.2013.12.002
75. Cai H, Qu Z, Li Z, Zhang Y, Hu X, Hu B. Feature-level fusion approaches based on multimodal EEG data for depression recognition. *Inf Fusion*. (2020) 59:127–38. doi: 10.1016/j.inffus.2020.01.008

3. Annexe 3 : Article publié dans *Frontiers in Psychiatry*

Gross, G., Tursini, K., Albuissou, E., Angioi-Duprez, K., Conart, J. B., Louis Dorr, V., ... & Schwitzer, T. (2022). Bipolar disorders and retinal electrophysiological markers (BiMAR): Study protocol for a comparison of electroretinogram measurements between subjects with bipolar disorder and a healthy control group. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 960512.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Murat Ilhan Atagün,
Çanakkale Onsekiz Mart
University, Turkey

REVIEWED BY
Abhishek Mahesh Appaji,
BMS College of Engineering, India
Paul Alexander Constable,
Flinders University, Australia

*CORRESPONDENCE
Grégory Gross
gregory.gross@cpn-laxou.com

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Mood Disorders,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

RECEIVED 03 June 2022
ACCEPTED 11 August 2022
PUBLISHED 08 September 2022

CITATION
Gross G, Tursini K, Albuissou E,
Angioi-Duprez K, Conart J-B, Louis
Dorr V, Schwan R and Schwitzer T
(2022) Bipolar disorders and retinal
electrophysiological markers (BiMAR):
Study protocol for a comparison of
electroretinogram measurements
between subjects with bipolar disorder
and a healthy control group.
Front. Psychiatry 13:960512.
doi: 10.3389/fpsy.2022.960512

COPYRIGHT
© 2022 Gross, Tursini, Albuissou,
Angioi-Duprez, Conart, Louis Dorr,
Schwan and Schwitzer. This is an
open-access article distributed under
the terms of the Creative Commons
Attribution License (CC BY). The use,
distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution
or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Bipolar disorders and retinal electrophysiological markers (BiMAR): Study protocol for a comparison of electroretinogram measurements between subjects with bipolar disorder and a healthy control group

Grégory Gross^{1,2,3,4*}, Katelyne Tursini², Eliane Albuissou⁵,
Karine Angioi-Duprez⁶, Jean-Baptiste Conart⁶,
Valérie Louis Dorr⁷, Raymund Schwan^{1,2,3,4} and
Thomas Schwitzer^{1,2,3,4}

¹Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapeutique de Nancy, Laxou, France, ²INSERM U1254, Unité d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle, Nancy, France, ³Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Nancy, France, ⁴Fondation FondaMental, Créteil, France, ⁵DRCI, Unité de Méthodologie, Data Management et Statistique UMDS, CHRU de Nancy, Nancy, France, ⁶Département d'Ophtalmologie, CHRU de Nancy, Nancy, France, ⁷UMR CNRS 7039, CRAN Neurosciences, Nancy, France

Background: Bipolar disorders (BD) is a common, chronic and disabling psychiatric condition. In addition to being characterized by significant clinical heterogeneity, notable disturbances of sleep and cognitive function are frequently observed in all phases of the disease. Currently, there is no readily available biomarker in current clinical practice to help diagnose or predict the disease course. Thus, identification of biomarkers in BD is today a major challenge. In this context, the study of electrophysiological biomarkers based on electroretinogram (ERG) measurements in BD seems highly promising. The BiMAR study aims to compare electrophysiological data measured with ERG between a group of euthymic patients with BD and a group of healthy control subjects. Secondly, we will also describe the existing potential relationship between clinical, sleep and neuropsychological phenotypes of patients and electrophysiological data.

Methods: The BiMAR study is a comparative and monocentric study carried out at the Expert Center for BD in Nancy, France. In total, 70 euthymic adult patients with BD and 70 healthy control subjects will be recruited. Electrophysiological recordings with ERG and electroencephalogram (EEG) will be performed with a virtual reality headset after a standardized clinical evaluation to all participants. Then, an actigraphic monitoring of 21 consecutive days will be carried out. At the end of this period a neuropsychological evaluation will be performed during a second visit. The primary outcome will be electrophysiological measurements with ERG flash

and pattern. Secondary outcomes will be EEG data, sleep settings, clinical and neuropsychological assessments. For patients only, a complementary ancillary study, carried out at the University Hospital of Nancy, will be proposed to assess the retinal structure and microvascularization using Optical Coherence Tomography. Recruitment started in January 2022 and will continue until the end of July 2023.

Discussion: The BiMAR study will contribute to identifying candidate ERG electrophysiological markers for helping the diagnosis of BD and identify subgroups of patients with different clinical profiles. Eventually, this would allow earlier diagnosis and personalized therapeutic interventions.

Clinical trial registration: The study is registered at [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), NCT05161546, on 17 December 2021 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05161546>).

KEYWORDS

bipolar disorder, biomarkers, electroretinogram, electroencephalogram, neuropsychology, actigraphy

Introduction

Background

Bipolar disorder (BD) is a chronic and common psychiatric pathology, which can be particularly disabling. The disease has a global prevalence rate of 1–4% (1), begins at an early age, i.e. predominantly between 15 and 25 years old and persists throughout the life of patients (2). BD is characterized by a recurrence of mood depressive episodes (pathological decrease in mood and energy), hypomanic or manic episodes (pathological increase in mood and energy), or even mixed episodes (simultaneous presence of depressive and manic symptoms). These thymic episodes are interspersed with phases of clinical remission, known as “euthymic” episodes. The disease is associated with a high morbidity and mortality rate and due to the significant functional impact it induces, including during euthymic periods, BD is the cause of poor quality of life and is one of the ten most disabling diseases according to the World Health Organization (3). The diagnosis of BD is mainly

clinical and can be supported using scales or questionnaires. The diagnostic delay is estimated at around 10 years. This delay is clearly related to the heterogeneity of the clinical expression of the disease (4). The study of the literature shows that this delay in treatment seriously affects the prognosis, particularly on the functional level, and constitutes a major public health problem (5). In addition, there are no biomarkers, easily usable in current practice, to help the clinical decision for the diagnosis or for predicting the course or prognosis of the disease.

Sleep disturbances and sleep/wake rhythms are major in BD. These disturbances are observed during the different phases of the disease and are major symptoms of mood episodes and belong to the diagnostic criteria for depression, hypomania and mania (6). In addition, these anomalies are also found during euthymic phases (7). Indeed, patients suffering from BD would

Abbreviations: AASM, American Academy of Sleep Medicine; AIM, Affective Instability Measure; ALS, Affective Liability Scale; ALTMAN, Altman Self-Rating Mania Scale; BD, Bipolar Disorder; BDHI, Buss-Durkee Hostility Inventory; BIS-10, Barrat Impulsivity Scale; CGI, Global Impression Scale; CHRU, Regional University Hospital of Nancy; CPT, Conners' Continuous Performance Test; CSM, Composite Scale of Morningness; CTI, Circadian Type Inventory; CTQ, Childhood Trauma Questionnaire; CVLT, California Verbal Learning Test; D, Day; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EEG, Electroencephalogram; EHI, Edinburgh Handedness Inventory; ERG, Electroretinogram; FAST, Functioning Assessment Short Test;

fERG, electroretinogram flash; FI, Fragmentation Index; IS, Inter-daily Stability; ISCEV, International Society for Clinical Electrophysiology of Vision; IV, Intra-daily Variability; MADRS, Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; MARS, Medication Adherence Rating; MATHYS, Multidimensional Assessment of Thymic States; MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; OSA, Obstructive Sleep Apnea syndrome; OCT, Optical Coherence Tomography; OCT-A, Optical Coherence Tomography-Angiography; PERG, Electroretinogram pattern; PRISE-M, Patient Rated Inventory of Side Effects; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; QIDS-SR, Quick Inventory of Depressive Symptomatology self-report; STAI-A, State Trait Inventory Anxiety; SD-OCT, Optical Coherence Tomography Spectral Domain; TAP, Test of Attentional Performance; VEP, Visual Evoked Potential; VOSP, Visual Object and Spatial Perception; WASO, Wake After Sleep Onset; WURS, Wender Utah Rating Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale.

be more likely to present a more evening chronotype and a more languid and rigid circadian type than healthy subjects as well as a decrease in the efficiency of their sleep, an increase in sleep duration, an increased sleep latency and a prolongation of the duration of awakenings after the onset of sleep (7, 8). These disturbances in sleep and wake/sleep rhythms are associated, among other things, with more frequent relapses, an alteration in quality of life and cognitive disorders (9).

Additionally, neurocognitive deficits are frequently associated with BD. Most typical deteriorations found are an impairment of episodic verbal memory, executive functions, processing speed and sustained attention (10). These troubles can be present during mood episodes but also in around 30% of patients during euthymic phases (11). Cognitive deficits of patients with BD have a direct impact on their psychosocial functioning, on the risk of relapse, on treatment adherence or even on their ability to insight (12). Their early detection associated with the identification of prognostic and predictive biomarkers of the response to cognitive and functional remediation tools is essential in order to be able to offer early and appropriate treatment.

Due to its embryological origin, the retina is an integral part of the central nervous system. The retina is a complex neural tissue, consisting of several layers of retinal neurons. They have structural and functional properties similar to cerebral neurons (13). In addition, molecules involved in brain neurotransmission such as dopamine, serotonin, glutamate or GABA, are also involved in retinal neurotransmission (14). The retina is now considered as a relevant candidate for the study of neurotransmission abnormalities in neuropsychiatric pathologies (15). The function of retinal neurons can be measured using the electroretinogram (ERG). ERG is a simple, fast, inexpensive and non-invasive process which aims to measure the electrical activity of retinal neurons in response to light stimulation and provides indicators of synaptic transmission. This technique can represent an important electrophysiological measurement in biomarker research within psychiatric diseases (16). However, studies evaluating retinal function with ERG in BD are very few (15). In addition to the electrophysiological anomalies mentioned above, structural anomalies at the retinal level have been described. Indeed, several studies carried out in optical coherence tomography (OCT) have shown that subjects with BD present a thinning of the layers of retinal neurons (17). Additionally, results also seem to suggest that retinal thinning may be related to disease progression (18).

As previously described, retinal neurons and cortical neurons have similar properties. It should be noted that measurements of retinal function with ERG and measurements of cortical function with visual evoked potentials (VEP) share the same characteristics. Indeed, both can be performed using light flash stimulation and using luminous black and white reversing checkerboard (pattern stimulation) (13). In addition, they are complementary measures for the analysis

of dysfunctions of the central visual pathways (19). Thus, the combined study of VEP using EEG could be relevant and complementary to ERG for a study of all visual neural pathways in neuropsychiatric pathologies.

In this context, highlighting biomarkers in BD is now a major challenge for neuroscience research. Thus, performing electrophysiological measurements provides a unique opportunity to objectively study neurophysiology and a number of electrophysiological parameters altered in BD, could constitute markers of the disease, allowing earlier diagnosis and a guide in medical management.

Study aims and hypotheses

The aim of the BiMAR study is to analyse the differences in the electrophysiological data measured with ERG pattern (PERG) and flash (fERG) between a group of subjects with BD in euthymic phase and a group of healthy control subjects.

Secondarily, we also want to:

- Compare combined electrophysiological measurements with ERG and EEG between the two groups.
- Identify relations between clinical, neuropsychological and circadian phenotypes in patients with BD and electrophysiological measurements measured with ERG and EEG.

Our main hypothesis is that differences exist in the ERG and EEG measurements between subjects with BD and healthy subjects. Those differences could be identified as candidate markers for BD which, if confirmed in later studies, could be used in current practice to guide the management of patients with BD.

Methods

Study design

The BiMAR study is an exploratory, open-label and non-randomized comparative moncentric study applied in psychiatry and neuroscience. This research included two groups of adult subjects: a group of patients with BD in the euthymic phase and a group of healthy control subjects. No blinding procedure is planned in this research.

The BiMAR study protocol was reviewed and approved by the French ethics committee (Comité de Protection des Personnes, Ile de France IV) under the reference 2021/60. The study is also registered at [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) under the number NCT05161546. All participants in this research will give their written informed consent before the start of any clinical interview, assessment or measurement.

Setting and participants

This study will include two groups of participants. A group of euthymic patients with BD and a group of healthy control subjects. Patients eligible for the study will be recruited from the outpatient population followed at the Expert Center for BD in Nancy (France) or followed on an outpatient basis in consultation services of the Psychotherapeutic Center of Nancy. Healthy subjects eligible for the study will be recruited locally from the general population, after a call for volunteers using posters and flyers. A first telephone contact, at least 15 days before the first visit, with interested participants will allow them to present the study in more detail, to verify the main eligibility criteria and to set an appointment for the inclusion visit.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria for patients were as follows: (1) been diagnosed with BD according to DSM-IV diagnostic criteria using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (20); (2) been currently euthymic for at least 3 months prior to the study, as defined by a score below 10 on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) which assesses depression (21) and by a score below 8 on the Young Mania Rating Scale (YMRS) which assesses mania (22); (3) age 18 or more. Healthy volunteers must not suffer from a personal psychiatric pathology verified with the MINI and be at least 18 years old (20).

Non-inclusion criteria for all participants (patients and healthy subjects) are suffering from psychiatric pathology or substance use disorders according to DSM-IV criteria measured with the MINI (20), excluding BD for the patient group; suffering from neurological or retinal pathology; having a shift work or a jet-lag in the last 15 days; criteria incompatible with the use of the virtual reality headset (Retinaute[®], BioSerenity) like having an allergy to one of the components of the textile. We will also not include persons treated by sismotherapy during the past year, persons with an uncorrected visual impairment or disabling hearing impairment that does not allow neuropsychological tests to be performed. Finally, pregnant or breastfeeding women will also be excluded as well as subjects with an intellectual disability making it difficult to participate in the study or to understand and follow informations provided to them, adults legally protected, subjects already participating in another interventional trial.

Procedure

Inclusion visit

See Figure 1 for a flow diagram of the BiMAR study and following sections for details of interventions and evaluations.

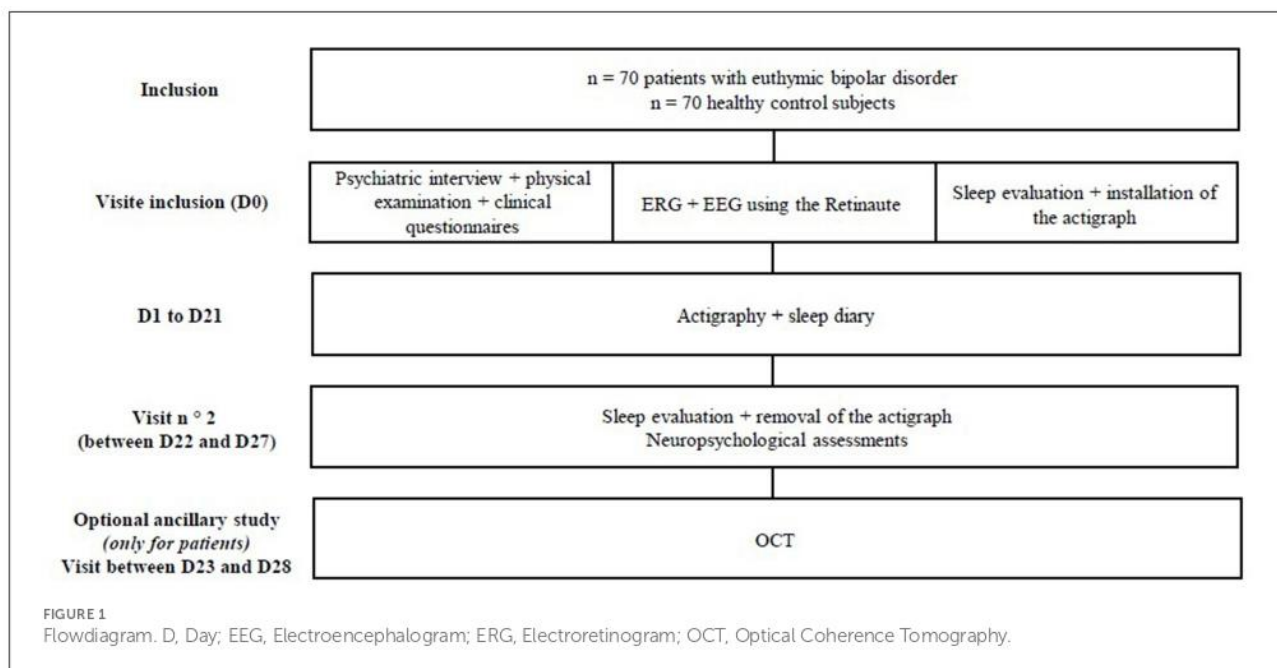
During the inclusion visit and before any examination or act specific to the study, all participants will be informed about objectives and progress of the study and their free, informed and written consent will be obtained. Then, an interview and a clinical examination (including the measurement of height, weight and neck circumference, measurement of visual acuity) will be carried out in order to collect socio-demographic (Date of birth, gender, education level, current occupation) and clinical data (medical history, search for addictive behavior, treatment). The mood will be assessed using MADRS and YMRS (21, 22). In women of childbearing age, a urine pregnancy test will be performed to verify the absence of a current pregnancy. The clinical assessment is based on an interview of approximately 3 h for patients with BD in order to characterize the disorders. This interview will be conducted by a trained psychiatrist or clinical psychologist. The clinical evaluation of patients will be carried out as part of a follow-up visit to the Expert Center for BD in Nancy. Clinical self-questionnaires evaluating “trait” and “state” markers of the disease will also be submitted to patients. For healthy subjects, the interview will be shorter and last an average of 1 h. It will be used to verify inclusion criteria and to eliminate exclusion criteria, in particular the absence of psychiatric disorder. In a second step, all participants will perform an ERG and EEG recording, made with a virtual reality headset and 4 EEG channels (Retinaute[®], BioSerenity). The duration of this exam is approximately 1 h. The visit will end with an evaluation of sleep of all participants by questionnaires then by the installation of an actigraph (MotionWatch8[®], CamNtech). The duration of the initial visit will be 1 day for the group of patients and ½ day for the group of healthy control subjects.

Between the inclusion visit and the second visit

All participants will wear an actigraph for 21 consecutive days and nights. It measures arm movements in order to assess the quality and quantity of sleep as well as the sleep/wake rhythm. This will be done under the usual living conditions of all participants. They will also complete a sleep diary daily, in the morning after waking up and in the evening before going to bed.

Second visit

After the 21 days of recording in actigraphy, a second visit will be offered between day 22 and day 27. First, the actigraph will be removed and a new self-administered questionnaire assessment of sleep and circadian rhythms will be performed. All participants should also bring back the completed sleep diary. Secondly, mood will again be assessed using MADRS and YMRS in order to ensure that all participants are euthymic and neuropsychological evaluations will be carried out with a trained neuropsychologist to assess cognitive function (21, 22). These evaluations will last approximately 2:30 h. The duration of the



second visit will be ½ day for all participants. At the end of the second visit, participation in this study (main study) will be over.

Optional ancillary study

Patients with BD participating in the study will be offered to participate in an optional ancillary study. They will be informed during the initial visit about the optional ancillary study by the investigator. If they agree to participate, the investigator will obtain informed and written consent on a specific form for this ancillary study. The aim of the ancillary study will be to assess the impact of BD on the retinal structure and microvasculature using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) and OCT-Angiography (OCT-A). SD-OCT and OCT-A are non-invasive imaging techniques that allow to obtain, in a few minutes, cross-sectional images of the retina and an analysis of its vascularity. This will allow us to measure in particular the central macular thickness, the foveal avascular zone area in the superficial capillary plexus, as well as the vessel density of global superficial capillary plexus, deep capillary plexus and choriocapillaris plexus. These examinations will be carried out between day 23 and day 28 (after the second visit) at the Regional University Hospital of Nancy in the ophthalmology department by an experienced ophthalmologist and will last about 10 min.

Devices

Retinaute® (BioSerenity)

The Retinaute® is a portable medical device developed by BioSerenity, France, for performing an ERG. It comes in the

form of a virtual reality headset, which can be used in outpatient facilities. It is non-invasive and uses skin electrodes for the collection of parameters. Electrodes will be positioned on the lower eyelid, on the temple and on the forehead, 1 cm above the eyebrows, according to the recommendations of the developer (BioSerenity). fERG allows to study the retina in a global way thanks to a light flash delivered over the entire surface of the retina. The two main analysis parameters are the a-wave and the b-wave with two main components: the amplitude measured in microvolts and the implicit time measured in milliseconds. This allows the study of photoreceptors with the a-wave and bipolar cells with the b-wave. The Retinaute® also allows the realization of a PERG to precisely study the macular area of the retina. The two main parameters are the P50 and N95 waves with two main components: the amplitude measured in microvolts and the implicit time measured in milliseconds. The P50 wave allows the study of the retinal first two layers (photoreceptors and bipolar cells). The N95 wave specifically studies ganglion cells.

PERG and fERG are performed according to the standards of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) (23, 24). For the PERG measurements, the stimulus is a black and white contrast reversible checkerboard, with 0.8° check size, 93.3% contrast level, 100 cd/m² constant luminance white area, and 4 reversals per second. Dark-adapted 0.01 fERG, dark-adapted 3.0 fERG and dark-adapted oscillatory potentials, are performed after 20 min of dark adaptation. The stimulus in each case was a flash with a strength of 0.01 and 3.0 candela*s/m², respectively. Oscillatory potentials are recorded to the 3 candela*s/m² flash stimuli. Then, after 10 min of light adaptation with a light background set at 30 cd/m², light-adapted 3.0 fERG and light-adapted

3.0 flicker fERG are recorded. The stimulus is a flash with a strength of 3.0 candela*s/m². These signals will be supplemented with 4 EEG channels, *via* cup electrodes applied to the skull and allowing the concomitant performance of an EEG.

Patients will keep their ocular correction for the pattern protocol. They will then remove their correction for the flash protocols. Visual acuity will be measured before the ERG using the Monoyer scale. Averaged retinal responses will first be obtained for each eye, then the parameters (implicit time and amplitude) will be averaged over both eyes for analysis. It is this average result that will be used for the statistical analyses. The examination is painless, non-invasive and takes ~1 h.

Actigraphy

Actigraphy is an ecological and non-invasive method allowing a reliable characterization of the sleep/wake cycle. It is a portable system for continuously measuring the motor activity of an individual and appreciating the alternation of activity periods (wakefulness) and rest periods (sleep). An actigraph (MotionWatch8[®], CamNtech) looks like a wristwatch that will be worn continuously, by convention on the wrist of the non-dominant hand, over periods ranging from several days to several weeks (here 21 days). The actigraph has a button that subjects are invited to press at bedtime and when they wake up, indicating visual markers that will be used during signal analysis (MotionWare[®] software, CamNtech). This technique is considered the most relevant of the objective, non-invasive measures of sleep disturbances and circadian rhythms currently available and is recommended by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) in the study of the sleep/wake cycle. All participants will be able to continue all the usual activities except sea bathing. Actigraphy does not present a known risk.

Optical coherence tomography

The SD-OCT is a modern ocular imaging process using infrared radiation and allowing to obtain in a few seconds, and in a non-invasive way, images in section of the eye. It thus generates images of the retina, the optic nerve, the cornea, the anterior chamber, and the iridocorneal angle. The OCT-A module increments on the OCT. It can detect the movement of the blood elements from sequential SD-OCT slices taken at the same location of the retina and obtain a map of the retinal and choroidal vessels, without injection of fluorescent dye. The device used for both exams will be the OCT spectral RS 3,000 Advance 2 + Angioscan (NIDEK, Gamagori, Japan). The images obtained are displayed on a screen and then analyzed using the built-in NIDEK software. SD-OCT and OCT-A examinations are fast, painless, non-contact and last less than a minute. There is no particular risk.

Measures and outcomes

Primary outcomes: ERG measurements

An electrophysiological measurement with fERG and PERG will be carried out to all participants using the Retinaute[®] device (BioSerenity). The fERG allows the retina to be studied globally. The main analysis parameters recorded will be the amplitude (microvolts) and implicit time (milliseconds) of the a-wave (cones and rods) and the b-wave (bipolar cells). The PERG is used to study the macular area of the retina. Main parameters recorded will be the amplitude (microvolts) and the implicit time (milliseconds) of the P50 (photoreceptors and bipolar cells) and N95 (ganglion cells) waves.

Secondary outcomes

EEG measurements

With using 4 EEG electrodes connected to the Retinaute[®] (BioSerenity), we will measure the latency and amplitude of the P100, N170 and N200 waves.

Sleep and activity settings

Self-assessment questionnaires

Subjective quality of sleep will be assessed by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (25) which is a 19-item self-assessment questionnaire that investigates the subjective sleep quality during the past month. The daytime sleepiness and severity of insomnia will be evaluated using respectively the Epworth sleepiness scale (ESS) and the Insomnia Severity Index (ISI) (26, 27).

All participants will also complete circadian self-administered questionnaires such as the Horne and Ostberg circadian typology questionnaire, the Composite Scale of Morningness (CSM) and Circadian Type Inventory (CTI) which characterize the phase, amplitude and stability of sleep/wake rhythms (28–30). Finally, the Berlin Questionnaire will be used to estimate the risk of Obstructive Sleep Apnea syndrome (OSA) (31).

Actigraphy and sleep diary

All participants will continuously wear on the wrist of their non-dominant hand for 21 consecutive days and nights an actigraph to characterize the sleep/wake cycles and estimate the quantity and quality of sleep. The main sleep parameters measured will be: sleep duration, sleep latency, Wake After Sleep Onset (WASO), sleep efficiency, Fragmentation Index (FI). The main activity parameters recorded will be: Inter-daily Stability (IS), Intra-daily Variability (IV), the relative amplitude of activity and the L5 onset and the M10 onset which corresponds to the onset time of the 5 hours least active and the 10 most active hours during the 24-h cycle. Concomitantly with actigraphy, all participants will complete a sleep diary during these 21 days on which they will register the time they turned off the light to go

to sleep, their subjective estimates of sleep latency and the time they got up the next morning.

Neuropsychological assessments

The purpose of this assessment is to establish a cognitive profile for each participant. It uses a series of tests widely described in the literature and commonly used today. Several tests would evaluate cognitive functions, including an assessment of verbal episodic memory (California Verbal Learning Test), usually impaired in BD (32). Other cognitive functions such as executive functions would be evaluated thanks to the Test of Attentional Performance (TAP) through the working memory, flexibility and incompatibility subtests (33). In order to complete the executive assessment, the verbal fluency test would be provided (34). Sustained attention is frequently impaired in euthymic BD and will be investigated with the Conners' Continuous Performance Test 3rd Edition (CPT-III) (35). Since aging subjects could be included in the study, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) will be dispensed to detect the presence of mild cognitive impairment (36). Finally, a visual perception test using the Visual Object and Spatial Perception (VOSP) will be performed to inspect visual cognition (37).

Clinical assessments

The aim of the clinical evaluation is to characterize the disease in the group of patients. We will therefore look for: family psychiatric history, lifetime comorbidities, number and characteristics of manic, hypomanic and depressive episodes, the age of the first mood episode, the polarity of the first episode and the dominant polarity, the presence of a history suicide attempt, the presence of rapid cycling, mood episodes induced by treatments. We will also characterize the type of BD and research prescribed psychotropic treatments and assess their tolerance and drug response.

Other outcomes

As part of the usual management of patients with BD at the Expert Center for BD in Nancy, self-questionnaires evaluating "trait" and "state" markers of the disease will be submitted to patients. Data collected in these questionnaires will perhaps make it possible to identify relations with electrophysiological markers. The "state" questionnaires include an assessment of mood with the Quick Inventory of Depressive Symptomatology self-report (QIDS-SR) and the Altman Self-Rating Mania Scale (ALTMAN), anxiety will be assessed by the State Trait Inventory Anxiety (STAI-A), emotional reactivity will be assessed by the Multidimensional Assessment of Thymic States (MATHYS) and tolerance and adherence to treatments will be assessed by the Patient Rated Inventory of Side Effects (PRISE-M) and the Medication Adherence Rating (MARS) (38–43). Patients treated with lithium will complete the Alda Scale to assess response

to treatment (44). The patient's functioning will be assessed using the Functioning Assessment Short Test (FAST) and the Clinical Global Impression Scale (CGI), allowing an assessment of symptom severity and response to treatment (45, 46).

The "trait" questionnaires include an assessment of intensity and emotional lability assessed by the Affective Instability Measure (AIM) and the Affective Lability Scale (ALS), impulsivity and hostility by the Buss-Durkee Hostility Inventory (BDHI) and the Barrat Impulsivity Scale (BIS-10), the search for an antecedent of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder will be done using the Wender Utah Rating Scale (WURS) and finally, the search for trauma in childhood will be carried out with the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (47–52).

Finally, all participants will complete the Fagerström Test to evaluate tobacco dependence and the Edinburgh Handedness Inventory (EHI), which assesses manual preference for determining the wearing side of the actigraph (53, 54).

Ancillary study outcomes

This evaluation will only be offered to patients with BD who have given their consent for the ancillary study during a specific visit organized between day 23 and day 28 (after visit n° 2). SD-OCT will measure central retinal thickness as well as nerve fiber and ganglion cell layer thickness. OCT-A will measure the size of the central avascular zone as well as measure the fractal dimension and vascular density and skeletal density of the global superficial capillary plexus, deep capillary plexus and choriocapillaris plexus.

All measurements performed during this study are summarized in Figure 2.

Sample size

Since 2010, analysis of the literature, by synthesizing the results of comparable studies, shows that the ratio between the variability and the clinical difference between healthy subjects and subjects with similar pathologies is generally around 0.5 (for delta/standard deviation or around 2 for standard deviation/delta). With an alpha risk of 5% and a statistical power of 80%, such an effect size leads to a number of 64 subjects per group. With 10% lost to follow-up and/or non-exploitable data, the number of subjects to be recruited in each group is 70. From these elements we therefore set the number of participants to be recruited at 140 subjects: 70 subjects in the patient group and 70 subjects in the healthy control group.

Statistical analysis

Both descriptive and comparative analyses will be conducted by accounting for the nature and distribution

TIME POINT	STUDY PERIOD				
	At least 15 days before inclusion	Inclusion visit D0	From D1 to D21	Visit n ° 2 (between D22 and D27)	Visit between D23 and D28
ENROLMENT					
Project information	X				
Written informed consent <i>Main study: patients with BD and healthy subjects</i> <i>Ancillary study: patients with BD only</i>		X			
Eligibility assessment		X			
ASSESSMENTS					
Baseline assessments					
Medical interview, MINI		X			
Physical examination (height, weight, neck circumference, visual acuity, pregnancy test)		X			
MADRS, YMRS		X		X	
Primary outcome					
ERG measurements <i>fERG and PERG</i>		X			
Secondary outcomes					
EEG		X			
Sleep and activity settings <i>Self-assessment questionnaires</i> <i>Actigraphy and sleep diary</i>		X	X	X	
Neuropsychological assessments <i>CVLT, VOSP, MoCA, Verbal fluency test, CPT-III, TAP</i>				X	
Clinical assessments*		X			
Other measures					
Self-assessment questionnaires "trait" and "state"*		X			
Fagerström Test, EHI		X			
Ancillary study outcomes*					
OCT*					X

FIGURE 2

Schedule of enrolment, interventions and assessments. *, Only concerns patients; BD, Bipolar Disorder; CPT, Conners' Continuous Performance Test; CVLT, California Verbal Learning Test; D, Day; EEG, Electroencephalogram; EHI, Edinburgh Handedness Inventory; ERG, Electroretinogram; fERG, electroretinogram flash; MADRS, Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; OCT, Optical Coherence Tomography; PERG, electroretinogram pattern; TAP, Test of Attentional Performance; VOSP, Visual Object and Spatial Perception; YMRS, Young Mania Rating Scale.

of the variables. Qualitative variables will be described with frequencies and percentage; quantitative variables with the mean \pm SD (standard deviation) or with the median (Inter Quartile Range). For quantitative variables, the Student's *t*-test or the Mann-Whitney U test will be used and for qualitative variables, the chi-square test with, if necessary, the exact calculation of Fisher. The Pearson's coefficient or

the Spearman's rho will allow analysis of the correlations. A multivariate analysis will be conducted according to the results of univariate analysis. Regarding the analysis of ERG parameters, after checking the distribution, these will be analyzed *via* generalized estimating equations (GEE) in case of gamma distribution. This is a robust statistical method relevant in the analysis of repeated measures with

non-normal response variables (55). Finally, a receiver operating characteristic curve (RoC) will be generated for variables that differed between groups in order to dichotomize the variables of interest and calculate the associated sensitivity and specificity values.

An intermediate data analysis is planned 9 months (mid-term study) after the start of inclusions. The statistical significance level is set at 1% for the interim analysis and 4% for the final analysis. IBMTM SPSS Statistics v23 will be used for the data analysis.

Data management

Data collection and management will be carried out according to French law. Study data will be collected during the various visits by the investigator, or any designated person, directly into a research-specific observation notebook for each participant. All information collected as part of this study will be pseudonymized. The data are then entered into a database dedicated to the study, hosted on the secure internal network of the Psychotherapeutic Center of Nancy and accessible only to investigators. At the end of the study, all paper documents are archived and then kept for 15 years. At the end of the study and after analysis of the data relating to this research, all participants can be informed of the overall results. Data presented in publications will be completely anonymous.

Safety monitoring

The participation in the BiMAR study does not involve any particular risk expected. Indeed, this study includes only safe tests and evaluations. Therefore, no research-specific event or adverse effect is expected. The investigators have a good experience in the use of the different devices. Subjects with epilepsy will be excluded from the study because of the repeated light stimulation with the Retinaute[®] (BioSerenity). We do not expect an effect of the study on the course of BD for patients. However, the natural course of BD may expose patients to the occurrence of an acute decompensation of the illness. In this case, their participation will be stopped and an adapted treatment will be proposed. The investigators will systematically question all participants during various visits in order to look for possible adverse events. The presence or absence of adverse events will be recorded in the study's case report form at each study visit. If an adverse event has occurred from the date of inclusion and throughout the duration of the study, it will be declared without delay according to the French usual reporting's procedure to the concerned health vigilance institution. Anyone with an adverse event will receive treatment appropriate to their condition and will be followed until the event is resolved or until the end of the research. If necessary, the experienced device or test will be stopped for that person.

Duration of the study and stopping rules

All participants are volunteers and have given their written consent after receiving information on the objectives and progress of the study. All participants are informed that they are free to accept or decline to participate in this study, just as they are free to terminate their participation at any time during the research. This will not influence the quality of care that will be provided to patients and will not affect their medical care. Note that evaluations do not require interrupting or modifying treatments in progress. The BiMAR study consists of two visits and a 21-day outpatient period. At the end of the second visit, participation in this study will be terminated except for patients who have agreed to participate in the ancillary study who will benefit from a third visit. Given the nature of our research, no particular follow-up is necessary at the end of the participation. Any participant can stop participating in the study at any time and for any reason. The investigator may temporarily or permanently discontinue an individual's participation in this research for any reason which could affect patient safety or would be in the best interests of the patient. In the event of drop-out, the participant is replaced by another of the same category (patient vs. healthy subject).

Study status

Recruitment of participants began in January 2022 and will continue over a period of 18 months until July 2023. The latest data collection is scheduled for the end of July 2023, after the last visit of the last included participant. We plan to disseminate our findings through oral and poster presentations at national and international conferences, as well as through international publications.

Discussion

The aim of the BiMAR study is to compare electrophysiological data measured with ERG between subjects with BD in the euthymic phase and healthy control subjects. Secondly, we will also study the existing potential relationship between clinical, circadian and neuropsychological phenotypes of patients and electrophysiological data measured with EEG and ERG. To our knowledge, this study will be the first one with these objectives and with a specific methodology in a population of patients with BD.

We hypothesize that electrophysiological data measured with ERG associated with EEG data could help to identify candidate markers. These will then need to be confirmed in subsequent studies with larger samples. If they are validated they could be used in current practice in order to improve the diagnosis and management of patients. Thus, these measures could be integrated in the course of care of patients with BD and contribute to personalized precision psychiatry. One

other feature of this research is to use a portable ERG device (Retinaute[®], BioSerenity), the usability and distribution of which on an outpatient basis would allow good accessibility.

The identification of biomarkers in BD represents a major diagnostic and prognostic challenge in psychiatry. Thus, electrophysiological measurements, in particular with ERG, could be candidate markers of interest in order to be able to improve the diagnosis of patients suffering from BD and in the identification of patient clusters. This will make it possible to improve the diagnosis and to offer earlier and more appropriate therapeutic interventions, thereby reducing the functional impact and the morbidity and mortality of BD.

Regarding the recruitment of healthy control subjects, the population base of the city of Nancy should allow us without much difficulty. For patients, we rely on the active file of the Expert Center for BD in Nancy and on the outpatient consultations of the Psychotherapeutic Center of Nancy. As this research does not offer long-term follow-up, we expect a low rate of drop out or lost to follow-up. The different interventions should have good acceptability since they are based exclusively on non-invasive devices. In addition, the two visits and all the interventions will be carried out on a single site at the Psychotherapeutic Center of Nancy or at home for recording by actigraphy. Only the ancillary study offered exclusively to patients will take place in a different place, at the Regional University Hospital of Nancy.

Evaluations, interventions, and measurements carried out in this research, such as electrophysiological parameters of ERG, EEG, actigraphy and OCT, are done using routine, inexpensive, non-invasive, painless and very well tolerated examinations. Thus, this study does not represent any particular risk. Moreover, it will not cause any change in the care and treatment of patients.

Certain limitations inherent in the interventions are known and described. They will be considered in this study. Indeed, several conditions may be associated with changes in the function and/or retinal structures. We can cite certain medical comorbidities such as obesity, diabetes, OSA, the consumption of certain toxic substances including tobacco, as well as the taking of certain medications (15). However, these comorbidities are frequently associated with BD and the disease requires long-term treatment. We know that these factors can have an impact on the ERG signal or even EEG. This is the reason why we will take it into account when processing and analyzing the data. Recording in actigraphy requires all participants to remember to press the button on the watch when going and getting out of bed. It may nevertheless be compensated through the sleep diary that will correct missing data. Also note that participants with time awake during the night by staying completely still could be counted as sleep by the device and thus overestimate sleep duration. We

know that performing neuropsychological tests can require a significant attentional load, especially for patients who may have residual cognitive impairment associated with BD. This will be offset by the organization of breaks during the execution of the tests.

The ancillary study will consist of carrying out an OCT examination for the group of patients. This complementary module will allow the study of retinal structural changes within a significant sample with regard to data from the literature (56). We will also carry out a study of the retinal microvasculature, for which there is no data in the literature, to our knowledge, in patients with BD.

Finally, one of the specificities and strengths of the BiMAR study is to concomitantly combine the study of several electrophysiological markers and to associate a search for a relationship with circadian, sleep and neuropsychological markers.

Data availability statement

All the data collected during this research and the statistical analyzes carried out are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics statement

The study has been reviewed and approved by the French Agency for the Safety of Medicines and Health Products and by the French ethics committee (Comité de Protection des Personnes, Ile de France IV; protocol number 2021/60). All participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

TS and GG were the main contributor to the design of the study. KT contributed to the study design. GG, KT, and TS contributed substantially to the writing of the manuscript. RS and VL contributed to revising the study protocol. EA contributed to the conception of the data analysis of the study and the writing of the data analysis section of the manuscript. KA-D and J-BC contributed to the design of the ancillary study and the writing of the parts presenting the OCT and the ancillary study. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study is supported by the Psychotherapeutic Center of Nancy and BioSerenity. The funders has not be involved

in the design of the study or in the data collection, analysis or interpretation of the data, and nor in writing of the present manuscript.

Acknowledgments

The authors wish to thank the Psychotherapeutic Center of Nancy, in particular, Tatiana Dabrowski, for her methodological support. We also thank BioSerenity, with special thanks to the innovation team, for logistical support in this study and for the provision of Retinaute® (BioSerenity).

References

- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. (2007) 64:543–52. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.543
- Geoffroy PA, Etain B, Scott J, Henry C, Jamain S, Leboyer M, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: importance of the time of onset. *J Physiol Paris*. (2013) 107:278–85. doi: 10.1016/j.jphysparis.2013.03.006
- Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS. Grand challenges in global mental health. *Nature*. (2011) 475:27–30. doi: 10.1038/475027a
- Conus P, Berger G, Theodoridou A, Schneider R, Umbricht D, Michaelis-Conus K, et al. Intervention précoce dans les troubles bipolaires. *Forum Médical Suisse*. (2008) 8:316–9. doi: 10.4414/fms.2008.06469
- Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M, Souery D. Le trouble bipolaire: une affection bien complexe. *Revue Médicale de Liège*. (2012) 67: 366–73.
- Boland EM, Alloy LB. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clin Psychol Rev*. (2013) 33:33–44. doi: 10.1016/j.cpr.2012.10.001
- Geoffroy PA, Scott J, Boudebese C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand*. (2015) 131:89–99. doi: 10.1111/acps.12367
- Boudebese C, Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C, Folkard S, Leboyer M, et al. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol Int*. (2014) 31:698–704. doi: 10.3109/07420528.2014.895742
- Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. (2011) 21(Suppl 4):S676–682. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.007
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*. (2002) 72:209–26. doi: 10.1016/S0165-0327(02)00091-5
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. (2007) 434:17–26. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x
- Gitlin MJ, Miklowitz DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *J Affect Disord*. (2017) 209:147–54. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.021
- Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: a review of evidences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. (2017) 76:155–62. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.03.008
- Hoon M, Okawa H, Santana LD, Wong ROL. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res*. (2014) 42:44–84. doi: 10.1016/j.preteyres.2014.06.003
- Silverstein SM, Demmin DL, Schallek JB, Fradkin SI. Measures of retinal structure and function as biomarkers in neurology and psychiatry. *Biomarkers in Neuropsychiatry*. (2020) 2:100018. doi: 10.1016/j.bionps.2020.100018
- Tan A, Schwitzer T, Conart J-B, Angioi-Duprez K. Study of retinal structure and function in patients with major depressive disorder, bipolar disorder or schizophrenia: a review of the literature. *J Fr Ophthalmol*. (2020) 43:e157–66. doi: 10.1016/j.jfo.2020.04.004
- Garcia-Martin E, Gavin A, Garcia-Campayo J, Vilades E, Orduna E, Polo V, et al. DISORDER. *Retina*. (2019) 39:2012–21. doi: 10.1097/IAE.0000000000002252
- Polo V, Satue M, Gavin A, Vilades E, Orduna E, Cipres M, et al. Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. *Eye*. (2019) 33:549–56. doi: 10.1038/s41433-018-0261-6
- Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res*. (2001) 20:531–61. doi: 10.1016/S1350-9462(00)00030-6
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. (1998) 59(Suppl 20):22–33.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. (1979) 134:382–9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. (1978) 133:429–35. doi: 10.1192/bjp.133.5.429
- Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, et al. standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. (2013) 126:1–7. doi: 10.1007/s10633-012-9353-y
- Robson AG, Frishman LJ, Grigg J, Hamilton R, Jeffrey BG, Kondo M, et al. Standard for full-field clinical electroretinography (2022 update). *Doc Ophthalmol*. (2022) 144:165–77. doi: 10.1007/s10633-022-09872-0
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. (1989) 28:193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. (1991) 14:540–5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
- Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. (2011) 34:601–8. doi: 10.1093/sleep/34.5.601
- Smith CS, Reilly C, Midkiff K. Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *J Appl Psychol*. (1989) 74:728–38. doi: 10.1037/0021-9010.74.5.728
- Smith PA, Brown DF, di Milia L, Wragg C. The use of the Circadian Type Inventory as a measure of the circadian constructs of vigour and rigidity. *Ergonomics*. (1993) 36:169–75. doi: 10.1080/00140139308967869

Conflict of interest

The authors declare that they have a scientific collaboration with BioSerenity in this study using the Retinaute® (BioSerenity).

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

30. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* (1976) 4:97–110. doi: 10.1037/t02254-000
31. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* (1999) 131:485–91. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002
32. Elwood RW. The California verbal learning test: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev.* (1995) 5:173–201. doi: 10.1007/BF02214761
33. Leclercq M, Zimmermann P. *Applied Neuropsychology of Attention: Theory, Diagnosis and Rehabilitation.* London: Psychology Press (2004). p. 415.
34. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurol Belg.* (1990) 90:207–17.
35. Ord AS, Miskey HM, Lad S, Richter B, Nagy K, Shura RD. Examining embedded validity indicators in Conners continuous performance test-3 (CPT-3). *Clin Neuropsychol.* (2020) 35:1–16. doi: 10.1080/13854046.2020.1751301
36. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* (2005) 53:695–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
37. Rapport LJ, Millis SR, Bonello PJ. Validation of the warrington theory of visual processing and the visual object and space perception battery. *J Clin Exp Neuropsychol.* (1998) 20:211–20. doi: 10.1076/jcen.20.2.211.1169
38. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry.* (2003) 54:573–83. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01866-8
39. Altman EG, Hedeker D, Peterson JL, Davis JM. The altman self-rating mania scale. *Biol Psychiatry.* (1997) 42:948–55. doi: 10.1016/S0006-3223(96)00548-3
40. Henry C, M'Bailara K, Mathieu F, Poinot R, Falissard B. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States). *BMC Psychiatry.* (2008) 8:82. doi: 10.1186/1471-244X-8-82
41. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* CA: Consulting Psychologists Press Palo Alto (1983).
42. Rush AJ, O'Neal BL. *Patient Rated Inventory of Side Effects (PRISE): unpublished rating scale.* Dallas: University of Texas Southwestern Medical Center (1999).
43. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new medication adherence rating scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res.* (2000) 42:241–7. doi: 10.1016/S0920-9964(99)00130-9
44. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry.* (2002) 63:942–7. doi: 10.4088/JCP.v63n1013
45. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* (2007) 3:5. doi: 10.1186/1745-0179-3-5
46. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* (2007) 4:28–37.
47. Larsen RJ, Diener E. A multitrait-multimethod examination of affect structure: hedonic level and emotional intensity. *Pers Individ Dif.* (1985) 6:631–6. doi: 10.1016/0191-8869(85)90013-3
48. Harvey PD, Greenberg BR, Serper MR. The affective lability scales: development, reliability, and validity. *J Clin Psychol.* (1989) 45:786–93.
49. Buss AH, Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol.* (1957) 21:343–9. doi: 10.1037/h0046900
50. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* (1995) 51:768–74.
51. Ward ME, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* (1993) 150:885–90. doi: 10.1176/ajp.150.6.885
52. Bernstein DP, Ahluvalia T, Pogge D, Handelsman L. Validity of the childhood trauma questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* (1997) 36:340–8. doi: 10.1097/00004583-199703000-00012
53. Fagerström KO. Towards better diagnoses and more individual treatment of tobacco dependence. *Br J Addict.* (1991) 86:543–7. doi: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01805.x
54. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* (1971) 9:97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
55. Pekár S, Brabec M. Generalized estimating equations: a pragmatic and flexible approach to the marginal GLM modelling of correlated data in the behavioural sciences. *Ethology.* (2018) 124:86–93. doi: 10.1111/eth.12713
56. Lizano P, Bannai D, Lutz O, Kim LA, Miller J, Keshavan M, et al. Meta-analysis of retinal cytoarchitectural abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull.* (2020) 46:43–53. doi: 10.1093/schbul/sbz029

4. Annexe 4 : Article actuellement en processus de reviewing soumis au journal *Psychiatry and Clinical Neuroscience*

Tursini, K., Gross, G., Louis-Dorr, V., Schwan, R., Schwitzer, T. (2024). Electrophysiological investigation of the retina and the primary visual cortex in subjects with bipolar disorders. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*. (Under review)

Disturbances of visual electrophysiological parameters by ERG and VEP in euthymic bipolar disorder

Katelyne TURSINI^{1,2}, Grégory GROSS^{1,3}, Raymund SCHWAN^{2,3}, Irving REMY⁴, Valérie LOUIS-DORR⁵, Thomas SCHWITZER^{2,3}

¹ INSERM U1254, Université de Lorraine, IADI, 54000 Nancy, France

² Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie du Grand Nancy, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou, France

³ Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

⁴ INSERM U1114, Université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

⁵ CRAN, CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, 54000 Nancy, France

Abstract : Bipolar disorder (BD) is a chronic and disabling psychiatric disorder with complex pathophysiological underpinnings. Its diagnostic delay is about ten years and there is an urgent need to help clinicians to make the diagnosis. Visual electrophysiology can indirectly explore Central Nervous System (CNS) dysfunctions and would be a useful tool to identify objective indicators of the pathology.

Method: Electroretinogram (ERG) with Cortical Visual Evoked Potentials (CVEP) with flash and pattern visual stimulations were recorded in 30 BD subjects and 27 healthy controls. Amplitude and implicit time of a- and b-waves for flash ERG, and N2-P2 and P100 for flash and pattern CVEP have been analyzed.

Results: BD group displayed increased D.A 0.01 and L.A 3.0 b-wave implicit time as well as a reduced D.A 3.0 a-wave amplitude on ERG results ($p=0.014$, $p=0.033$ and $p=0.018$, respectively; Mann-Whitney U test) compared to the control group. Pattern CVEP and flash results showed a significant decreased P100 amplitude and increased D.A 3.0 P2 implicit time in the BD group ($p<0.001$ and $p=0,029$, respectively; Mann-Whitney U test) compared to the control group.

Conclusion: To our knowledge, this is the first study to carry out an ERG and CVEP flash and pattern investigation in subjects with BD. Although most retinal and cortical functional alterations are likely shared with MDD and schizophrenia, this study exhibits new findings in the context of bipolar disorders. Limitations of this study concerns inadequate luminance for visual stimulations, which is not in line with the ISCEV standards and may limit comparison of the results.

Keywords : Visual electrophysiology, retina, visual cortex, electroretinogram, visual evoked potential, biomarker

I. Introduction

Bipolar disorder (BD) is one of the most serious mental health illness, ranking among the World Health Organization's top 10 most incapacitating (Grande et al., 2016; Organization, 2002). What's more, its diagnosis can be highly complex and is delayed by an average of 10 years (1,2). Today, it is now necessary to identify objective biomarkers of BD in order to facilitate diagnosis and enable earlier treatment by mental health services (4). The rapid advance of new technologies allows the development of innovative devices which are a unique opportunity to identify relevant indicators and thus improve care.

Research to indirectly study human brain function is booming. The retina is considered as a developmental extension of the brain, since these two structures emanate from the same tissue embryologically, the diencephalon (5). The cortex and the retina also share a number of similarities, such as an anatomical link that connects them and is represented by the optic nerve, which is composed of the collection of axons from retinal ganglion cells (5). Finally, these structures share an architecture composed of different layers of nerve cells. From a functional point of view, neurotransmitters found in the brain are also expressed in the retina, the main ones being glutamate, dopamine and acetylcholine (6). Thus, it is hypothesized that since dysfunctions in brain networks characterize mental health pathologies, such as bipolar disorders, these disturbances could be present and detectable in retinal function (7). For this reason, many studies on retinal function consider the retina as a window on the brain (8,9).

The electroretinogram (ERG) is a non-invasive diagnostic test which measures the electrical activity generated by neuronal and non-neuronal cells of the retina, and has proved useful in the evaluation of psychiatric illnesses (4,10,11). Also, some animal studies have concluded that electroretinographic dysfunctions correspond to those found in the brain of rats due to neurotransmitters dysregulations (12).

The electroretinogram is a functional investigation of the retina that measures the electrical activity of the various retinal stages in response to light stimuli. This examination can be supplemented by the measurement of Cortical Visual Evoked Potentials (CVEP) to obtain a measure of the electrical activity of the primary visual cortex in response to light stimuli (13). These two techniques can be performed together to investigate the rest of the visual information conduction along the visual pathways, i.e. simultaneously, as is it possible with certain medical devices, and we therefore speak of visual electrophysiology (14). These two areas of interest are investigated non-invasively, by placing electrodes around the eyes and on the primary visual cortex. These combined examinations (ERG and CVEP) have been used in a number of neuroscience studies for which the relevance of their use in the assessment of neuropsychiatric and neurodegenerative illnesses was outlined by researchers (15,16).

The flash ERG (fERG) corresponds to different sequences of brief achromatic flashes, delivered at different intensities and in scotopic (dark) and photopic (light) environments. The responses correspond to the activity of the entire surface of the retina. Depending on the stimulation conditions, the fERG traces consists of two components, the a-wave and the b-wave. The a-wave reflects the activity of photoreceptors, and the b-wave mainly corresponds to the activity of bipolar cells. Each fERG examination makes it possible to isolate the response of photoreceptors and bipolar cells in scotopic and photopic conditions (11).

The pattern-ERG (PERG) tests the macular pathways from the macular to the primary visual areas, using an black and white pattern-reversal checkerboard stimulation (13). In both flash and pattern stimulation protocols, responses are also generated in the primary visual cortex by macular amplification of the visual pathways, known as CVEP (17). Some studies have shown that in the context of BD, some fERG and PERG parameters were disturbed (18,19). Interestingly, disturbances of CVEPs have also been demonstrated in this population (20).

We hypothesize that subjects with BD exhibit disturbances in the functioning of Central Nervous System (CNS) networks that are visible in the visual electrophysiology exams. In other words, we believe that subjects with this pathology show differences to both ERG and CVEP parameters compared to the control group. The interest of this study is to carry out coupled ERG and CVEP measurements, simultaneously. This innovation makes it possible to investigate the relationship that can maintain the retina and the visual cortex. These data could initiate larger studies to help the diagnosis of BD in everyday practice. This article presents the preliminary visual electrophysiological results of the BIMAR study.

2. Material and methods

2.1 Population and ethic statement

30 people with BD and 27 gender-, age- and education-matched control subjects were recruited. People with BD were recruited at the Psychotherapeutic Center of Nancy in Laxou, France, in the Expert Center for Bipolar Disorders (FondaMental Foundation) or were followed as outpatient in external consultations services of the Psychotherapeutic Center of Nancy. Control subjects were recruited among the general population after a call for volunteers with posters, flyers and through publications on social medias. Data were collected from April 2022 to June 2023.

This study is part of a wider one called BIMAR: study of Bipolar disorders and retinal electrophysiological MARKers (NCT05161546) which also research actigraphic and neuropsychological disturbances among people who have BD. The protocol has been detailed in a study protocol article (21). As compensation for their participation in the study, a €50 voucher was given to all participants. This research protocol respects the Declarations of Helsinki and has been reviewed and approved by the French ethics committee (Ile de

France IV) under the reference 2021/60. PERG data for all participants were excluded due to the poor signal-to-noise ratio, making these data too uncertain to use.

2.2 Inclusion criteria and clinical

Inclusion criteria for patients were as follows : Patients underwent a full psychiatric assessment by the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) in French version and being diagnosed with a bipolar disorder according to the diagnosis criteria of the axis 1 of the DSM-IV, with no other psychiatric disorders except anxiety disorders (22); patients had to be euthymic for at least 3 months before the day of the first appointment for the study, as defined by a score below 10 at the depression scale score assessed by the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), and by a score below 8 at the manic symptoms scale assessed by the Young Mania Rating Scale (YMRS).

Inclusion criteria for the control group were as follows: Participants from the control group underwent a full psychiatric assessment by the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) in French version to certify that they did not suffer from any psychiatric disorder of the axis 1 of the DSM-IV-TR (22).

Exclusion criteria for both groups were the existence of a retinal or a neurological pathology ; the existence of an history of severe head trauma or seizure disorder ; suffering from substance use disorders according to DSM-IV criteria assessed with the MINI ; having a shift work or a jet-lag in the past 2 weeks ; finally, persons treated by electroconvulsive therapy during the past year, persons with an uncorrected visual impairment.

Participants of both groups underwent a visual acuity test using the Monoyer scale and had binocular vision greater than 7/10. All of these data have been collected during a medical

interview with a psychiatrist, where participants signed consent forms detailing all aspect of the study with the psychiatrist.

2.3 Experimental protocol

2.3.2 Electrophysiological measurements (ERG and CVEP)

An innovative, portable and connected medical device called Retinaute® developed by Bioserenity and the University of Lorraine was used to perform all the stimulations. Luminance delivered by this device was not as expected by specification. Real values of luminance for ERG and CVEP recordings are mentioned in the subsequent visual stimulations parts for each exam, in comparison with the one from the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) standards (11,13,23). This headset is a class IIa device according to Directive 93/44/EEC and Directive 2017/745. PERG, fERG and flash and pattern-CVEP were performed and recorded simultaneously. Data were saved on a Cloud via WiFi connection with the laptop of Retinaute® headset. The electrophysiological signal is collected simultaneously from both eyes using skin electrodes (Natus – Disposable Disc Electrode Set – REF 019-414200) after cleansing the skin with OCuSOFT Lidscrub PLUS wipes and scrubbing the electrode areas with a single-use abrasive pad (MEI FRANCE). CVEP signal is collected using Ag/AgCl cup electrodes, placed on O1, O2 and a reference electrode on Fz according to the international 10-20 system after skin preparation with NuPrep skin preparation gel (Weaver and Company) and application of Ten20 neurodiagnostic electrode paste (Weaver and Company). Electrical signals were recorded on non-dilated eyes and pupil size was not taken into consideration.

2.3.3 Visual stimulations parameters

2.3.3.1 For PERG and pattern-CVEP

A black-and-white reversal checkerboard was used, with 0.8° check size, 93.3% contrast level, 81,1 candela/m² (cd/m²) constant luminance white area, and 4 reversals per second (4Hz) meanwhile the ISCEV recommends 100 cd/m², with a minimum of 80 cd/m². Participants who have refractive disorders must keep their ocular correction during this examination. A red fixing point is placed in the center of the checkerboard that participants must fix throughout the exam. At least 220 responses are recorded and the average is made on this same number of responses (23).

2.3.3.2 For fERG and flash-CVEP

Participants are adapted to darkness for 10 minutes before the scotopic flash protocol. Ocular correction must be removed for flash sequences. The first flash examination is the Dark-Adapted 0.01 to assess the rod-system response. The stimulus is a weak white flash of 0.010 photopic cd.s/m² with a scotopic strength of 0.010 scotopic cd/m², compared to 0.025 cd.s/m² expected in the ISCEV standards. The minimum interval between flashes is 2 seconds. The second flash examination is the Dark-Adapted 3.0 to assess combined rod and cone system responses (mixed response) and is recorded immediately after the DA 0.01. The stimulus is stronger with standard flash is 3.0 photopic cd/m² with a scotopic strength of 3.12 cd/m², compared to 7.5 scotopic cd/m² expected in the ISCEV standards. The interval between 2 flash is 10 seconds. Participants are then adapted to brightness for 5 minutes before the photopic flash protocol compared to 10 minutes in the ISCEV standards. Light adaptation maximizes the response of the cone system and minimizes that of the rod system. Parameters of the full-field background luminance is 14.4 cd/m² photopic cd/m² in with a photopic strength of 1.25 cd/m², compared to compared to 30 cd/m² and 3 cd/m² in the ISCEV standards, respectively. The Light-Adapted 3.0 examination is

to assess the cones and cone bipolar ON cells responses. The flashes are delivered with at least half a second between flashes, on the light-adapting background (11,24).

2.3.4 Analysis and signal processing

Analyses were carried out with the Dashboard application of Bioserenity for ERG data. Data from the CVEPs were processed with MATLAB® software. The two software carry out an automatic extraction of the peaks making it possible to obtain the implicit time and the amplitude of the waves of each electrophysiological component. For the ERG, values of peak times and amplitudes of the waves were extracted over both eyes and been averaged for analysis. For CVEP, an averaging of the epochs recorded on O1 and O2 was performed. For flash CVEP, the extraction of epochs was done over the time interval from -50ms to +300ms. For all the recordings, data were analyzed by applying baseline correction from -50ms to 0ms and by setting an automatic artifact rejection according to the Principal Component Analysis (PCA) method. A Notch filter was applied at 50 Hz and 57 Hz. Missing data in our analysis corresponds to non-identified components by the automatic algorithms.

2.3.4.2 fERG

Two main waves of interest are usually outlined in a typical fERG trace: the a-wave, reflecting the retinal photoreceptors response and the b-wave, which refers to retinal bipolar cells response, described in terms of amplitude, measured in microvolts (μV) and peak time, expressed in milliseconds (ms). By convention, the amplitude of the a-wave is measured from baseline to the maximum intensity of the wave amplitude, and the amplitude of the b-wave is measured peak-to-peak from the maximum amplitude of the a-wave to the maximum intensity of the b-wave. The culmination time of these two waves is measured from the onset of the flash to the maximum intensity of the wave's culmination (11). The a-wave and the b-wave are

extracted from the DA 3.0 and LA 3.0 exams, while only a b-wave characterizes the DA 0.01 exam (the a-wave is not visible) (11).

2.3.4.3 pattern-CVEP

Three waves can be identified for the pattern-CVEP: N75, P100 and N135. N75 is a negative wave arriving at around 75 ms, P100 a positive wave arriving at around 100 ms and finally N135 a negative wave arriving at around 135 ms. The P100 wave amplitude is measured from the preceding N75 peak (13). The pattern-CVEP waves can be affected by differences in contrast and luminance, as well as by the patient's age and refractive error, pupil size and ability to fixate the central point in the middle of the checkerboard during recording (13). Pattern-CVEP reflects a sectorial measure of macular pathways, thanks to signals carried mainly by the parvocellular pathway (25,26). The most robust component of the pattern-CVEP is P100, due to its low inter-individual, intra-individual and inter-eye variability (27). Therefore, only the P100 component will be analyzed in this article.

2.3.4.4 flash-CVEP

Waves from flash-CVEPs are identified by their polarity and order of appearance: N1, P1, N2, P2, N3 and P3 (13). Most of these waves are considered inconstant except N2-P2, qualified as more robust (13). P2 amplitude (peaking at around 120 ms) is measured peak-to-peak from the maximum amplitude of N2 (peaking at around 90 ms). Peak times are indicative, as they vary in particular with flash luminance (24). Flash-CVEP responses reflect the transmission of the information along the visual pathways to the primary visual areas (28). In this study, only N2-P2 waves have been analyzed. CVEPs have no clear physiological basis. They arise from variations in potentials along the macular pathways, the amplitude of which depends on the number of retinal cones, i.e. mainly a response from the foveolar areas (29). These responses result from

the transmission of the parvocellular pathways for pattern CVEPs, whose P100 is thought to reflect the primary visual cortex (28,30). In short, flash- and pattern-CVEPs depend on the functional integrity of the foveolar and macular pathways, and on the functioning of primary cortical areas. The flash-CVEPs reflect the overall macular function of the central 10 degrees while the checkerboard CVEPs help to clarify their function (24).

2.3.4 Statistical analysis

Due to the non-parametric nature of the electrophysiological data in the study, Mann-Whitney U-tests were performed in order to test ERG and CVEP differences between the BD group and the control group. Association between these variables have been tested by Spearman rank correlation tests. Gender differences between the two groups were analyzed using a Chi-Square test. Statistics were performed using Statistica, 7th version (StatSoft Inc.)

3. Results

3.1 Sociodemographic, substance use and mood characteristics

Table I : Socio-demographic, substance use and mood characteristics of the participants

	BD group	Control group	p
Gender (n woman/n men)	22/9	21/10	p=0,783
Age	49 (42,5 ; 58)	38 (30 ; 58)	p=0,281
Education year	14 (11 ; 15)	14 (12,5 ; 16)	p=0,202
Alcohol use per week (standard unit)	1 (0 ; 3,5)	2 (0,5 ; 3)	p=0,334
<i>Number of cigarettes/day*</i>	<i>0 (0 ; 10)</i>	<i>0 (0 ; 0)</i>	<i>p=0,022</i>
<i>MADRS score*</i>	<i>2 (1 ; 9)</i>	<i>0 (0 ; 0,5)</i>	<i>p<0,010</i>
YMRS score	0 (0 ; 0,5)	0 (0 ; 0)	p=0,074

Data on sex are presented in terms of numbers for each gender in each group according to the chi-square test ($\chi^2 = 0.076$; $df=1$). Other data are presented in terms of median and interquartile ranks according to the following model: median (1st quartile – 3rd quartile) using the Mann-Whitney U test between groups. Significantly different data appear in italics with * ($p<0.05$).

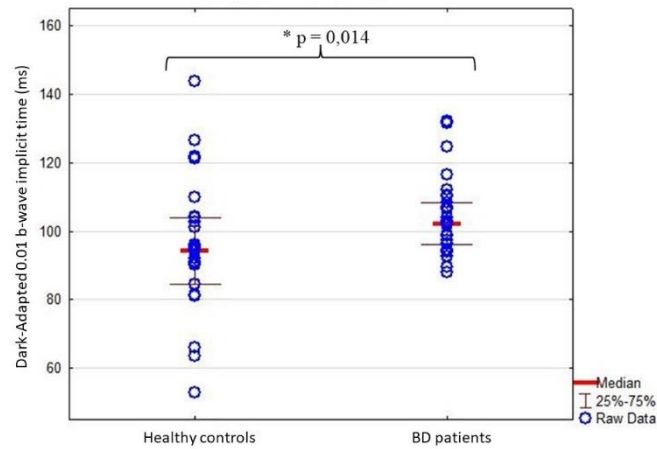
Abbreviations: BD= Bipolar Disorder; MADRS= Montgomery Åsberg Depression Rating Scale ; YMRS= Young Mania Rating Scale.

Sociodemographic, alcohol and tobacco use as well as mood characteristics of the participants are described in Table 1. There was no significant difference between BD group and the control group for gender (BD group: 22 women and 9 men ; control group: 21 women and 10 men ; $p=0,783$), age (BD group, median 49 years (InterQuartile Range (IQR) 42,5 ; 58) ; control group, median 38 years (IQR 30 ; 58) ; $p=0,281$) and in terms of years of education (BD group, median 14 years (IQR 11 ; 15) ; control group median 14 years (IQR 12,5 ; 16) ; $p=0,202$). There was no significant difference either between bipolar patients and the control group for the average number Standard Unit (SU) of alcohol per week (BD group median 1 SU (0 ; 3,5) ; control group median 2 SU (0,5 ; 3); $P = 0,334$). However, the number of cigarettes per day is significantly different between groups (BD group median 0 (IQR 0 ; 10) ; control group median 0 (IQR 0 ; 0) ; $p=0,022$). The MADRS score assessing depressive symptoms was significantly different between the two groups (BD group median 2 (IQR 1 ; 9) ; control group, median 0 (IQR 0 ; 0,5) ; $p<0,010$) while the YMRS score assessing manic symptoms show no difference between groups (BD group median 0 (IQR 0 ; 0,5) ; control group median 0 (IQR 0 ; 0) ; $p=0,074$).

3.2 ERG flash parameters

The analysis showed an increase in Dark-Adapted 0.01 b-wave implicit time in the 30 BD subjects (median 102 ms (IQR 96.1 ; 108)) compared to the 27 subjects from the control group (median 94.3 ms (IQR 87.3 ; 103)). This difference is statistically significant between the groups ($p=0.014$; Mann-Whitney U test) (Figure 1). There was no difference in D.A 0.01 b-wave amplitude between the BD group (median 14,7 μV (IQR 9,71 ; 20,2)) and the control group (median 15 μV (IQR 12,6 ; 21,8)) ($p=0.336$, Mann-Whitney U test).

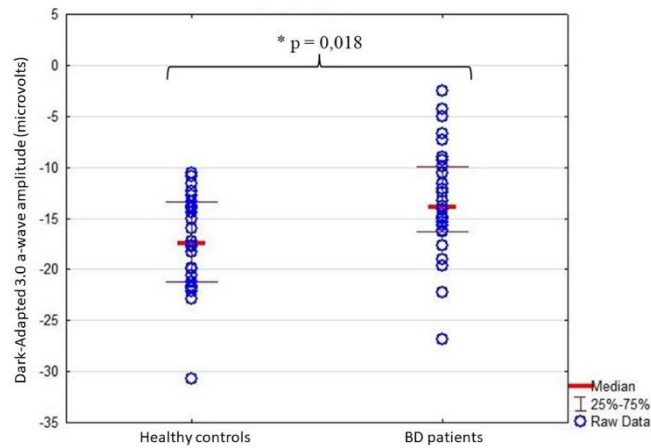
Figure 1. Dot plot of Dark-Adapted 0.01 b-wave implicit time for BD group and the control group



* = indicates a significant difference ; ms= milliseconds ; BD= bipolar disorder

The analysis showed an decrease in Dark-Adapted 3.0 a-wave amplitude in the 30 BD subjects (median $-13,9 \mu\text{V}$ (IQR $-16,2 ; -10,1$) compared to the 27 subjects from the control group (median $-17,4 \mu\text{V}$ (IQR $-21,1 ; -13,5$)). This difference is statistically significant between the groups ($p=0.018$; Mann-Whitney U test) (Figure 2). There was no difference in D.A 3.0 a-wave implicit time between the BD group (median 21 ms (IQR 19,6 ; 21,9)) and the control group (median 20 ms (IQR 17,8 ; 21,8))($p=0.298$, Mann-Whitney U test).

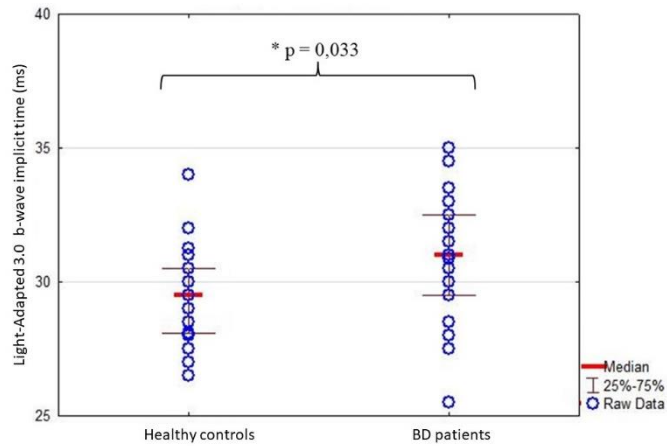
Figure 2. Dot plot of Dark-Adapted 3.0 a-wave amplitude for BD group and the control group



* = indicates a significant difference ; BD= bipolar disorder

The analysis showed an increase in Light-Adapted 3.0 b-wave implicit time in the 30 BD subjects (median 31 ms (IQR 29,5 ; 32,5)) compared to the 27 subjects from the control group (median 29,5 ms (IQR 28,3 ; 30,5)). This difference is statistically significant between the groups ($p=0.033$; Mann-Whitney U test) (Figure 3). There was no difference in LA 3.0 b-wave amplitude between the BD group (median 11,4 μV (IQR 9,47 ; 13,6)) and the control group (median 11,6 μV (IQR 10,8 ; 14,2))($p=0.640$, Mann-Whitney U test).

Figure 3. Dot plot of Light-Adapted 3.0 b-wave implicit time for BD group and the control group



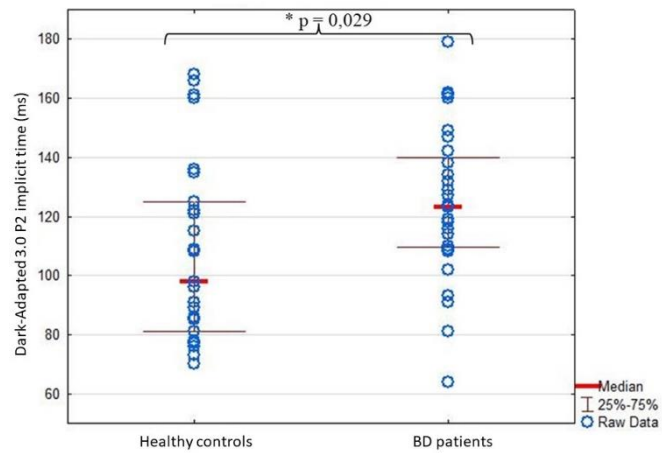
* = indicates a significant difference ; ms= milliseconds ; BD= bipolar disorder

3.3 CVEP flash parameters

The analysis showed an increase in Dark-Adapted 3.0 P2 implicit time in the 28 BD subjects (median 123 ms (IQR 110 ; 139)) compared to the 27 subjects from the control group (median 98 (IQR 83 ; 124)). This difference is statistically significant between the groups ($p=0.029$; Mann-Whitney U test) (Figure 4). There was no difference in D.A 3.0 P2 amplitude between the BD group (median 19,1 μV (IQR 14,5 ; 28,2)) and the control group (median 23,5 μV (19,3 ; 27,6)) ($p=0.161$, Mann-Whitney U test).

Spearman rank correlations among all participants between CVEP Flash P2 implicit time and the number of cigarettes per day was 0,147 ($p=0,284$). Spearman rank correlations among all participants CVEP Flash P2 implicit time and MADRS score was 0.154 ($p=0,263$). These results are not statistically significant.

Figure 4. Dot plot of Dark-Adapted 3.0 P2 implicit time for BD group the control group

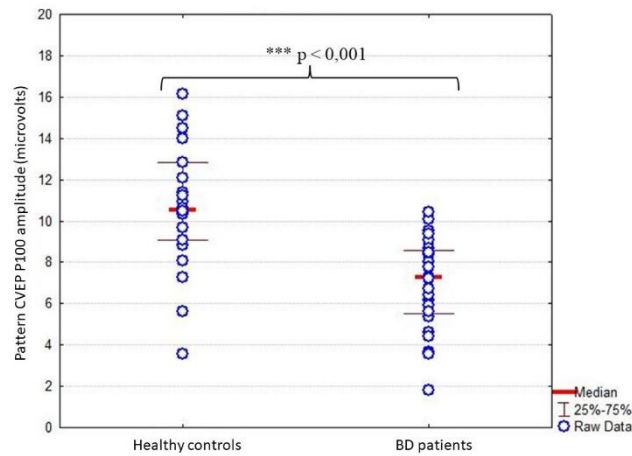


* = indicates a significant difference ; ms= milliseconds ; BD= bipolar disorder

3.3 Pattern CVEP parameters

The analysis showed an decreased in Pattern CVEP P100 amplitude in the 28 BD subjects (median 7,25 μ V (IQR 5,57 ; 8,53)) compared to the 27 subjects from the control group (median 10,5 μ V (IQR 9,37 ; 12,4)). This difference is statistically significant between the groups ($p < 0,001$; Mann-Whitney U test) (Figure 5). There was no significant difference for Pattern CVEP P100 implicit time between the BD group (median 109 ms (IQR 99,8 ; 120)) and the control group (median 104 ms (IQR 97,5 ; 112))($p = 0.252$, Mann-Whitney U test).

Figure 5. Dot plot of Pattern CVEP P100 amplitude for BD group and the control group



* = indicates a significant difference ; BD= bipolar disorder

Table 2 : ERG and CVEP parameters of participants.

	BD group	HC group	p
ERG			
Dark-Adapted 0.01 b-wave			
Amplitude (μV)	14,7 (9,71 ; 20,2)	15 (12,6 ; 21,8)	p=0,336
Implicit time (ms)*	102 (96,1 ; 108)	94,3 (87,3 ; 103)	p=0,014
Dark-Adapted 3.0 a-wave			
Amplitude (μV)*	-13,9 (-16,2 ; -10,1)	-17,4 (-21,1 ; -13,5)	p=0,018
Implicit time (ms)	21 (19,6 ; 21,9)	20 (17,8 ; 21,8)	p=0,298
Light-Adapted 3.0 b-wave			
Amplitude (μV)	11,4 (9,47 ; 13,6)	11,6 (10,8 ; 14,2)	p=0,640
Implicit time (ms)*	31 (29,5 ; 32,5)	29,5 (28,3 ; 30,5)	p=0,033
CVEP			
Dark-Adapted 3.0 P2			
Amplitude (μV)	19,1 (14,5 ; 28,2)	23,5 (19,3 ; 27,6)	p=0,161
Implicit time (ms)*	123 (110 ; 139)	98 (83 ; 124)	p=0,029
Pattern-CVEP P100			
Amplitude (μV)*	7,25 (5,57 ; 8,53)	10,5 (9,37 ; 12,4)	p<0,001
Implicit time (ms)	109 (99,8 ; 120)	104 (97,5 ; 112)	p=0,252

Data are presented in terms of median and interquartile ranks according to the following model:

median (1st quartile – 3rd quartile) using the Mann-Whitney U test between groups.

Significantly different data appear in italics with * ($p < 0.05$). For ERG data $n=30$ for the BD group and $n=27$ for the control group. For CVEP, $n=28$ for the BD group and $n=27$ for the control group.

3.4 Association between variables

Spearman rank correlation tests were carried out on data that were significantly different between the group of subjects with BD and the group of control subjects for socio-demographic, clinical criteria and (tobacco consumption in cigarettes per day and MADRS score). No significant correlation between our two groups and socio-demographic data, drug treatments in relation to electrophysiological and neuropsychological variables were found ($p > 0.05$).

Spearman rank correlations among all participants between significant results in ERG flash and significant results in CVEP flash in order to explore the link shared by these measures. Spearman rank correlations among all participants showed no significant correlation between ERG flash D.A 0.01 b-wave implicit time, D.A 3.0 a-wave amplitude, L.A 3.0 b-wave implicit time and CVEP D.A 3.0 P2 implicit time, with respectively 0,236 ($p=0,083$), 0,149 ($p=0,283$) and -0,021 ($p=0,879$).

4. Discussion

Our results indicates that BD group display an increase in D.A 0.01 and L.A 3.0 b-wave implicit time as well as a reduce in D.A 3.0 a-wave amplitude on ERG results, compared to the control group. Pattern CVEP and Flash results showed a significant decrease of P100 amplitude and an increase of D.A 3.0 P2 implicit time in the BD group groups, in reference to the control group. D.A 0.01 b-wave implicit time provides evidence for a delay of approximately 7 milliseconds in the transmission of membrane potentials between rods to scotopic ON bipolar cells for patients. To our knowledge, this is the first time that this result has been noted in subjects suffering from BD. This significant ERG parameter could be related to the reduction of the amplitude of the a-wave of the D.A 3.0 of approximately 3.5 microvolts among BD group group. This latest result

reflects a decrease in the intensity of the hyperpolarization of both types of photoreceptors but mainly rods, in patients compared to the control group (Jamison et al., 2001). Since the processing of visual information seems to be disrupted in the photoreceptors, we can hypothesize that these dysfunctions are reflected in subsequent retinal levels. Since the processing of visual information seems to be disrupted in the photoreceptors, we hypothesize that these dysfunctions are reflected in subsequent retinal levels. Consequently, a disruption in the response of rod bipolar cells may be reflected by an increase in the peak time at the b-wave of Dark-Adapted 0.01. The absence of significant difference for Dark-Adapted 3.0 b-wave could be explained by its mixed response nature, reflecting both cones and rods systems, albeit with a preponderant involvement of the scotopic system. We hypothesize that the participation of the cone system in the response of the D.A 3.0 b-wave could mask a disturbance of the rod system, as shown by the result on the Dark-Adapted 0.01 examination, which reflects a pure rod system response. The L.A 3.0 b-wave increased implicit time reflects additional time for depolarization of ON bipolar cells of the S, M, and L cones by approximately 1.5 ms in BD. This result has previously been demonstrated in the context of BD (36). This disturbance has also been found to be shared between schizophrenia and BD (18) and has been noted in MDD and schizophrenia (18,32,35,37). As this signal is transmitted along the visual pathway via the optic nerve and lateral geniculate nucleus to the visual cortex, these anomalies could be detected in CVEP exams.

CVEP Flash result indicate that DA 3.0 P2 implicit time is delayed by approximately 25 milliseconds compared to the control group. This finding has never been highlighted in the context of BD. The P2 increased implicit time has been previously emphasized in mild cognitive impairment and Alzheimer populations (38–41). The implicit wave is known to be sensitive to cognitive decline and even suggest that this parameter may be an early marker for the appearance of a neurodegenerative disorder (38). Cognitive disorders can be displayed by BD

group and often persists during euthymia (42). This result could therefore suggest the presence of residual cognitive disorders or be suggestive of a probable risk factor towards a transition to a neurodegenerative disorder (43). Finally, Pattern CVEP P100 reduced amplitude of more than 3 microvolts in the BD group suggest an alteration in the intensity of information transmission and provides a good indicator of the conduction speed in the CNS (44). The origin of this wave is located in the primary visual cortex (Shigeto 1998). This results has never been highlighted before with this type of visual stimuli in people with BD (black and white checkerboard), but have been demonstrated in MDD and schizophrenia (15,45,46) (Bubl 2015, Rady 2011, Romani 1986). In his MDD study, Bubl (2015) also reported PERG abnormalities, which preceded cortical visual alterations (15). The data from the PERG of our study being unusable due to a poor signal-to-noise ratio, it would be interesting to reproduce these measurements in another study involving a larger sample of subjects with BD, and simultaneously measuring PERG and Pattern CVEP measurements.

5. Limitations

This study has several limitations. First, this is a pilot study which used a prototypal medical device Retinaute®. The luminance values of visual stimulations are below the minimum luminance limits set by the ISCEV. Therefore, it is complicated to compare these results with other studies, which use devices validated according to the international standards. Second, this study involves a small number of participant and need to be replicated in a larger cohort. Third, the ERG pattern measurements could not be used due to impossible signal processing on the data. It would have been relevant to be able to explore the parameters of this examination, including the N95 wave providing information on the functioning of retinal ganglion cells. Thus, correlation studies with data from Pattern CVEPs could have been carried out.

6. Conclusion

To our knowledge, this is the first study to carry out an ERG and CVEP flash and pattern investigation in subjects with BD. Although most retinal and cortical functional alterations are likely shared with other psychiatric pathologies such as MDD and schizophrenia, this study exhibits new findings in the context of BD. This concerns the increase in the implicit time of the b-wave of DA 0.01 in ERG and the increase in the implicit time of the P2 wave of DA 3.0 in CVEP flash. Finally, the drop in amplitude of the P100 wave highlighted by pattern reversal black and white checkerboards stimulation is a completely new result. If confirmed by further replication studies, visual electrophysiology could reflect CNS dysfunctions and be an interesting tool for acquiring new knowledge in understanding the neurobiological context of BD. Moreover, the help of signal processing and artificial intelligence techniques applied to visual electrophysiologic data would allow the extraction of markers to identify biosignatures and would participate in the development of precision psychiatry (47).

7. Conflicts of interest

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

8. Authors contributions

Mrs Tursini, Drs Schwitzer and Gross had full access to all the data of the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All the authors contributed to write the manuscript, concurred with the submission, and have approved the final manuscript.

9. Acknowledgements

The authors would like to thank the Psychotherapeutic Center of Nancy, the FondaMental Foundation and the Adaptive Diagnostic and Interventional Imaging INSERM laboratory (IADI-U1254) for their contribution to this work. The authors also thank all members of the BiMAR study group: Aline Rahnema, Centre Expert pour les Troubles Bipolaires, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou ; Eléa Knobloch, Centre Expert pour les Troubles Bipolaires, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou ; Tiphaine Ricaud, Centre Expert pour les Troubles Bipolaires, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou ; Emilie Bardin, Centre Expert pour les Troubles Bipolaires, Centre Psychothérapique de Nancy, Laxou ; Irving Remy, INSERM 1114, Strasbourg, France ; Vincent Laprévotte, INSERM 1114, Strasbourg, France ; Florent Bernardin, INSERM 1114, Strasbourg, France ; Eliane Albuissou, Université de Lorraine, CNRS, IECL, Nancy, France ; Karine Angioi-Duprez, Département d'ophtalmologie, CHRU Nancy, France.

3. Bibliography

1. Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, De Castella AR, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *Journal of Affective Disorders*. nov 2007;103(1-3):181-6.
2. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1561-72.
3. Organization WH. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life [Internet]. *World Health Organization*; 2002 [cité 30 nov 2023].
4. Lavoie J, Maziade M, Hébert M. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 janv 2014;48:129-34.
5. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retin Eye Res*. sept 2014;42:44-84.

6. Kolb H. Neurotransmitters in the retina. 2011 [cité 1 déc 2023]; Disponible sur: <https://europepmc.org/books/nbk11546>
7. Youssef P, Nath S, Chaimowitz GA, Prat SS. Electroretinography in psychiatry: A systematic literature review. *European Psychiatry*. oct 2019;62:97-106.
8. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*. janv 2013;9(1):44-53.
9. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. juin 2017;76:155-62.
10. Brown KT. The electroretinogram: Its components and their origins. *Vision Research*. 1 juin 1968;8(6):633-IN6.
11. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. févr 2015;130(1):1-12.
12. Lavoie J, Illiano P, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, Hébert M. The Electroretinogram as a Biomarker of Central Dopamine and Serotonin: Potential Relevance to Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry*. 15 mars 2014;75(6):479-86.
13. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol*. août 2016;133(1):1-9.
14. Tursini K, Le Cam S, Schwan R, Gross G, Angioi-Duprez K, Conart JB, et al. Visual electrophysiology and neuropsychology in bipolar disorders: A review on current state and perspectives. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. sept 2022;140:104764.
15. Bubl E, Kern E, Ebert D, Riedel A, van Elst LT, Bach M. Retinal dysfunction of contrast processing in major depression also apparent in cortical activity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015;265(4):343-50.
16. Tursini K, Remy I, Le Cam S, Louis-Dorr V, Malka-Mahieu H, Schwan R, et al. Subsequent

and simultaneous electrophysiological investigation of the retina and the visual cortex in neurodegenerative and psychiatric diseases: what are the forecasts for the medicine of tomorrow?

Frontiers in Psychiatry [Internet]. 2023 [cité 11 juill 2023];14.

17. Rigaudière F. V-5: Les potentiels évoqués visuels corticaux (PEV). *Oeil et physiologie de la vision*. 2010;12.

18. Hébert M, Mérette C, Gagné AM, Paccalet T, Moreau I, Lavoie J, et al. The Electroretinogram May Differentiate Schizophrenia From Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 01 2020;87(3):263-70.

19. Sierra P, González MF, Buesa J, Cardozo JC, Matamoros JM, García-Blanco A, et al. A Possible Trait and Status Marker in Bipolar Disorder: The Electroretinogram-Pattern. *Actas Esp Psiquiatr*. 1 janv 2022;50(1):42-50.

20. Yeap S, Kelly SP, Reilly RB, Thakore JH, Foxe JJ. Visual sensory processing deficits in patients with bipolar disorder revealed through high-density electrical mapping. *J Psychiatry Neurosci*. nov 2009;34(6):459-64.

21. Gross G, Tursini K, Albuissou E, Angioi-Duprez K, Conart JB, Louis Dorr V, et al. Bipolar disorders and retinal electrophysiological markers (BiMAR): Study protocol for a comparison of electroretinogram measurements between subjects with bipolar disorder and a healthy control group. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2022 [cité 11 juill 2023];13.

22. Sheehan DV. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. :12.

23. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Documenta Ophthalmologica*. 2013;126(1):1-7.

24. Rigaudière F, Le Gargasson JF. Explorations électrophysiologiques sensorielles : électrorétinogramme, électro-oculogramme, potentiels évoqués visuels. *EMC - Ophtalmologie*. janv 2007;4(1):1-23.

25. Murray, I. J, Parry, N. R. A. Generating VEPs specific to parvo and magno pathways in

- humans. Pergamon Oxford. *Seeing contour and colour*. 1989;467-73.
26. Valberg A, Rudvin I. Possible contributions of magnocellular- and parvocellular-pathway cells to transient VEPs. *Visual Neuroscience*. janv 1997;14(1):1-11.
27. Chiappa KH. *Evoked potentials in clinical medicine*. 1997 [cité 30 nov 2023];
28. Baseler HA, Sutter EE. M and P Components of the VEP and their Visual Field Distribution. *Vision Research*. 1 mars 1997;37(6):675-90.
29. Dow BM. Nested Maps in Macaque Monkey Visual Cortex. In: Leibovic KN, éditeur. *Science of Vision* [Internet]. New York, NY: Springer; 1990 [cité 11 juill 2023]. p. 84-124.
30. Arroyo S, Lesser RP, Poon WT, Robert W, Webber S, Gordon B. Neuronal generators of visual evoked potentials in humans: visual processing in the human cortex. *Epilepsia*. 1997;38(5):600-10.
31. Bernardin F, Schwitzer T, Angioi-Duprez K, Giersch A, Jansen C, Schwan R, et al. Retinal ganglion cells dysfunctions in schizophrenia patients with or without visual hallucinations. *Schizophrenia Research*. 1 mai 2020;219:47-55.
32. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, Gagné AM, Maziade M. Electroretinographic anomalies in medicated and drug free patients with major depression: Tagging the developmental roots of major psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. avr 2017;75:10-5.
33. Jamison JA, Bush RA, Lei B, Sieving PA. Characterization of the rod photoresponse isolated from the dark-adapted primate ERG. *Visual Neuroscience*. mai 2001;18(3):445-55.
34. Demmin DL, Davis Q, Roché M, Silverstein SM. Electroretinographic anomalies in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*. mai 2018;127(4):417-28.
35. Hébert M, Mérette C, Paccalet T, Émond C, Gagné AM, Sasseville A, et al. Light evoked potentials measured by electroretinogram may tap into the neurodevelopmental roots of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1 mars 2015;162(1):294-5.
36. Dorfman AL, Malienko A, Gauvin M, Little JM, Cervantes P, Lachapelle P. Bringing light to bipolar disorder: peering through the window to the brain. *Investigative Ophthalmology & Visual*

Science. 2018;59(9):5026-5026.

37. Cosker E. *Étude du fonctionnement rétinien par la mesure de l'électrorétinogramme chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé* [Internet] [PhD Thesis]. Université de Strasbourg; 2021 [cité 30 nov 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03591275/>
38. Arruda JE, McInnis MC, Steele J. The flash visual evoked potential-P2 and the detection of amnesic mild cognitive impairment: A review of empirical literature. *International Journal of Psychophysiology*. 2020;155:162-7.
39. Bajalan AA, Wright CE, Van der Vliet VJ. Changes in the human visual evoked potential caused by the anticholinergic agent hyoscine hydrobromide: comparison with results in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1986;49(2):175-82.
40. Givre SJ, Schroeder CE, Arezzo JC. Contribution of extrastriate area V4 to the surface-recorded flash VEP in the awake macaque. *Vision research*. 1994;34(4):415-28.
41. Harding GFA, Daniels R, Panchal S, Drasdo N, Anderson SJ. Visual evoked potentials to flash and pattern reversal stimulation after administration of systemic or topical scopolamine. *Doc Ophthalmol*. mars 1994;86(3):311-23.
42. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. oct 2007;116(s434):17-26.
43. Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *European Neuropsychopharmacology*. 1 nov 2008;18(11):787-93.
44. Fotiou F, Fountoulakis KN, Iacovides A, Kaprinis G. Pattern-reversed visual evoked potentials in subtypes of major depression. *Psychiatry research*. 2003;118(3):259-71.
45. Rady A, Elsheshai A, Elkholy O, ABOU-EL-WAFA H, RAMADAN I. Visual Evoked Potential (VEP) in schizophrenia and psychotic depression. *World Journal of Life Sciences and Medical Research*. 2011;1(2):11-4.

46. Romani A, Zerbi F, Mariotti G, Callieco R, Cosi V. Computed tomography and pattern reversal visual evoked potentials in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* mai 1986;73(5):566-73.
47. Schwitzer T, Leboyer M, Lapr v te V, Dorr VL, Schwan R. Using retinal electrophysiology toward precision psychiatry. *European Psychiatry* [Internet]. ed 2022 [cité 28 mars 2022];65(1).

Abstract :

Diagnostic of bipolar disorder remains clinical and is made with a significant delay, estimated at around 10 years. Clinicians are challenged with difficulties in accessing brain function and in parallel with a lack of objective markers available in routine practice. The retina is now considered as a window to the brain, thanks to their common developmental, anatomical and functional properties. Cognitive disorders are often found in subjects with bipolar disorder, and frequently persist during euthymia. Interestingly, some studies have shown correlations between visual electrophysiological abnormalities and poorer scores on neuropsychological assessments, suggesting a link between the functioning of the visual pathway and that of cognitive functions. The aim of this study was to investigate the functioning of (1) the retina by electroretinogram (2) the visual cortex by cortical visual evoked potentials (3) cognitive functions by a neuropsychological assessment, in euthymic bipolar disorder subjects in reference to control subjects. Compared to the latter, the results showed that subjects with bipolar disorder exhibit impaired joint hyperpolarization of photoreceptors and a prolonged response time of retinal bipolar cells allocated to scotopic and photopic vision compared to control subjects. Moreover, continued electrophysiological investigation using visual evoked potentials revealed that subjects with bipolar disorder display altered macular response or conduction of visual pathways, as well as evidence of a slowing in early visual processing. The results of the neuropsychological assessment revealed that people with bipolar disorder have poorer performance in the areas of sustained attention, executive functions and processing speed than control subjects. Thus, this study highlights altered visual pathway functioning and cognitive performance, suggesting that these techniques are relevant tools for accessing brain function and enabling a better understanding of the neurobiology underlying bipolar disorders. In addition, the exploration of the functioning of these structures contributes to the identification of diagnostic markers. The use of artificial intelligence techniques can enhance the clinical relevance of these measures.

Keywords : retina, visual electrophysiology, visual evoked potential, electroretinogram, bipolar disorder, cognitive impairment

Résumé :

Le diagnostic des troubles bipolaires est essentiellement clinique et se fait avec un retard important, estimé à environ 10 ans. Les cliniciens sont confrontés à des difficultés d'accès au fonctionnement cérébral et au manque de marqueurs objectifs disponibles en pratique courante. La rétine est aujourd'hui considérée comme une fenêtre sur le cerveau par ses propriétés développementales, anatomiques et fonctionnelles communes avec cette structure. Des troubles cognitifs sont fréquemment retrouvés chez les sujets ayant un trouble bipolaire et peuvent persister lors des phases d'euthymie. De manière intéressante, certaines études mettent en évidence la présence de corrélations entre anomalies électrophysiologiques visuelles et scores aux évaluations neuropsychologiques, suggérant un lien entre le fonctionnement de la voie visuelle et celui des fonctions cognitives. Cette étude a pour objectif d'étudier le fonctionnement (1) de la rétine par l'électrorétinogramme (2) du cortex visuel à l'aide de potentiels évoqués visuels corticaux (3) des fonctions cognitives par une évaluation neuropsychologique, chez des sujets ayant un trouble bipolaire en phase d'euthymie en comparaison à des sujets témoins. En comparaison à un groupe de sujets témoins, les résultats ont montré que les personnes avec un trouble bipolaire présentent une altération de l'hyperpolarisation conjointe des photorécepteurs et un allongement du temps de réponse des cellules bipolaires rétiniennes allouées à la vision scotopique et photopique. La continuité de l'investigation électrophysiologique à l'aide de potentiels évoqués visuels corticaux a révélé une altération de la réponse maculaire ou de la conduction des voies visuelles ainsi que des éléments évocateurs d'un ralentissement du traitement visuel précoce. Les résultats de l'évaluation neuropsychologique ont révélé que les personnes ayant un trouble bipolaire ont des performances plus faibles que les sujets témoins dans les domaines de l'attention soutenue, des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement. Ainsi, cette étude a donc permis de mettre en évidence une altération du fonctionnement de la voie visuelle et des performances cognitives, suggérant que ces techniques sont des outils pertinents pour accéder au fonctionnement cérébral et nous permettent de mieux comprendre la neurobiologie sous-jacente aux troubles bipolaires. De plus, l'exploration du fonctionnement de ces structures contribue à l'identification de marqueurs d'aide au diagnostic. L'utilisation de techniques d'intelligence artificielle peut permettre de renforcer la pertinence de ces mesures dans des perspectives cliniques.

Mots-clés : rétine, électrophysiologie visuelle, potentiel évoqué visuel, électrorétinogramme, trouble bipolaire, trouble cognitif