HAL
open science

Étude comparative du calibre des vaisseaux rétiniens en optique adaptative et tomographie en cohérence optique chez les patients schizophrènes avec corrélations en imagerie nucléaire

Jérémie Benichou

To cite this version:

Jérémie Benichou. Étude comparative du calibre des vaisseaux rétiniens en optique adaptative et tomographie en cohérence optique chez les patients schizophrènes avec corrélations en imagerie nucléaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01957775

HAL Id: dumas-01957775

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01957775

Submitted on 17 Dec 2018

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

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

Faculté de Médecine
Aix*Marseille Université

Etude comparative du calibre des vaisseaux rétiniens en optique adaptative et tomographie en cohérence optique chez les patients schizophrènes avec corrélations en imagerie nucléaire

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 Juin 2018

Par Monsieur Jérémie BENICHOU

Né le 26 février 1989 à Marseille 08ème (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' OPHTALMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MATONTI Frédéric	**Président**
Madame le Professeur DENIS Danièle	**Assesseur**
Monsieur le Professeur HOFFART Louis	**Assesseur**
Monsieur le Professeur GUEDJ Eric	**Assesseur**
Madame le Docteur FAGET-AGIUS Catherine	**Assesseur**

Faculté de Médecine
Aix*Marseille Université

Etude comparative du calibre des vaisseaux rétiniens en optique adaptative et tomographie en cohérence optique chez les patients schizophrènes avec corrélations en imagerie nucléaire

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 Juin 2018

Par Monsieur Jérémie BENICHOU

Né le 26 février 1989 à Marseille 08ème (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' OPHTALMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MATONTI Frédéric	**Président**
Madame le Professeur DENIS Danièle	**Assesseur**
Monsieur le Professeur HOFFART Louis	**Assesseur**
Monsieur le Professeur GUEDJ Eric	**Assesseur**
Madame le Docteur FAGET-AGIUS Catherine	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :
* aux Etudes : Jean-Michel VITON
* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
* DU-DIU : Véronique VITTON
* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
* Relations Internationales : Philippe PAROLA
* Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :
* Communication : Laetitia DELOUIS
* Examens : Caroline MOUTTET
* Logistique : Joëlle FRAVEGA
* Maintenance : Philippe KOCK
* Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy

CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
FARNARIER Georges
FAVRE Roger
FIECHI Marius

MM FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLIN Robert Surnombre
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DESSEIN Alain Surnombre
DESSI Patrick
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain Surnombre
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre

FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRILLO Jean-Marie Surnombre
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique Surnombre
MARTIN Claude Surnombre
MATONTI Frédéric
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE *A TEMPS PARTIEL*

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VALLI Marc
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Frédéric MATONTI

Tu me fais l'honneur et le plaisir de présider cette thèse. Je te sais gré également d'avoir dirigé ce travail de thèse.

Je te remercie pour tout l'enseignement que tu m'as prodigué au cours de ces années, pour ta patience, ta bienveillance et ta disponibilité à mon égard.

Tu m'as beaucoup appris par la transmission de ton savoir à l'oral mais aussi par le fait de te côtoyer au quotidien. J'ai eu cette chance de voir combien de temps tu dépensais pour expliquer et réexpliquer à chaque malade ce qu'il avait et la thérapeutique adaptée, le temps que tu prenais pour enseigner à tous les étudiants y compris les externes ou les étudiants en orthoptie, toujours avec la même exhaustivité en n'hésitant pas à reprendre avec eux les choses les plus élémentaires, le profond respect que tu témoignais à tes patients, aux membres du personnel, et à tes collègues, ta curiosité sans limite qui faisait de toi un interlocuteur passionnant, et tes heures de travail incalculables .

Tu m'as permis d'observer ce qu'étaient l'excellence et le prodige.

Merci pour tout.

Veuille bien trouver à travers ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

Madame le Professeur Danièle DENIS

Vous me faites un grand honneur d'accepter de siéger dans ce Jury.

Vous m'avez accueilli dans votre service dès mes débuts, nous n'avez pas hésité à me donner votre confiance, et votre bienveillance à mon égard m'a toujours touché. Nous avons eu cette chance de profiter et d'apprendre de votre expérience et expertise en ophtalmopédiatrie reconnues nationalement.

Merci pour l'humanité dont vous faites preuve avec vos internes, de prendre le temps de discuter avec chacun d'eux, de les aider lorsque vous le pouvez, de vous être démenée pour nous assurer la transmission du savoir à travers les cours que vous avez mis en place.

L'ophtalmologie marseillaise vous doit beaucoup par l'énergie que vous y apportez depuis tant d'années.

Merci, Madame, de m'avoir accompagné jusqu'ici.

Veuillez trouver à travers ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Louis Hoffart

Vous me faites un grand honneur d'accepter de siéger dans mon Jury de Thèse

Merci Louis pour votre enseignement, votre gentillesse et votre disponibilité.

J'ai passé des moments forts et riches avec vous. J'ai eu cette chance de vous côtoyer de près et longtemps en étant votre binôme pendant un an. J'ai pu observer à vos côtés la prise en charge de pathologies cornéennes avec un niveau de compétence d'excellence au niveau nationale et internationale. Votre sang froid, votre audace et votre expertise au bloc m'ont montré comment pratiquer de lourdes chirurgies et sortir des sentiers battus tout en restant serein.

Je vous sais gré de m'avoir donné votre confiance au niveau médical et chirurgical par toutes les responsabilités que vous me déléguiez et qui m'ont permis de beaucoup avancer dans ma formation.

Merci enfin d'avoir pensé à moi et de m'avoir mis en contact avec le Pr Labetoulle.

Veuillez trouver à travers ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Éric GUEDJ

Vous nous faites un grand honneur d'accepter de siéger dans ce Jury.

Je vous remercie pour vos conseils avisés, votre disponibilité, votre réactivité et votre intérêt pour mon travail de thèse.

Veuillez trouver à travers ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Catherine FAGET-AGIUS

Tu me fais un grand honneur de siéger dans mon Jury de thèse

Je te remercie pour ce beau projet de travail de thèse que nous avons mené ensemble. Merci pour ta disponibilité, ton expertise, tes conseils et ta bonne humeur.

Veuille bien trouver à travers ce travail l'expression de ma profonde gratitude

- Merci à tous mes professeurs de la faculté et chefs de l'hôpital, pour avoir pris le temps de m'enseigner l'ophtalmologie et la médecine en général et d'avoir toléré mes erreurs (et mes retards ☺)
  Ma pensée va aux Pr Brue et son équipe, Pr Gaucher et son équipe, Pr Ridings, Dr Jean Paul De Cuttoli, François Antonini, Marina Cihannek, Antoine Khalil, Hugo Castejon, Nacer Blalta, Hélène Proust, Emilie Zanin, Corinne Benso, Isabelle Rendu, Geneviève Darrason, Magali Sampo, Aurore Aziz, JCC, Alban Comet, Benjamin Donnadieu, Emilie Granget, Helena Guigue, Sylvia Soare, Laurent Ballonzoli, Pauline Heitz, Omar Fakhoury et Gaëlle Ho Wang Yin.

- A tous mes co internes : J'ai eu le plaisir de travailler avec vous pendant ces nombreuses années. J'ai pu apprécier chacun de vous pour les qualités qui lui sont propres. Merci pour les moments partagés ensemble, les rires et les galères. Vous m'avez supporté toutes ces années et ce n'est pas une mince affaire. Je souhaite à chacun de vous beaucoup de réussite dans tous les domaines de la vie.

- Aux infirmières de consult', d'hospit' et de bloc, aux orthoptistes, aides-soignants et secrétaires de tous les services dans lesquels je suis passé. Merci de m'avoir accueilli avec beaucoup de gentillesse et de disponibilité dans vos services. Vous êtes souvent modestes et ce n'est pas vous que l'on met en avant mais pourtant vous être un pilier du fonctionnement de l'hôpital. J'ai passé beaucoup de bons moments avec vous et vous avez contribué à faire des moments passés à l'hôpital un véritable plaisir.

- A tous les patients. Merci de m'avoir donné votre confiance et le droit à l'erreur.

Chère famille, je ne m'étendrai pas, vous n'en êtes pas moins essentiels.

- A vous mes très chers parents ! Quelle histoire ! Mais quelle histoire ! Ces études furent un périple long et difficile mais beau et passionnant. Vous les avez vécues avec moi de bout en bout. Merci d'avoir été là du début à la fin ! Cette réussite, elle est aussi la vôtre.

- A mon frère Yonathan et à mon frère Raphael, les 100

- A ma sœur Myriam, ma Princesse

- A Papi et Mamie

- A Papa André et Maman Shirley. Merci Maman Shirley de me soutenir au jour le jour. Ta force et ta bonne humeur sont un exemple pour moi.

- A mon oncle Meyer/Michel

- A ma tante Laurence. Merci pour ta gentillesse et pour tes cours d'optique m'ont beaucoup aidé dans mes études

- A tous mes oncles et tantes

- A toute ma famille

- A mes Amis ! Halala mes amis ! Je sais que vous l'attendez votre petit mot, tout bien mijoté pour vous, avec une petite biographie commune et quelques mots pathétiques. Mais je n'aime pas trop l'idée. Merci à chacun de vous d'avoir été là au cours de ces années, de près ou de loin, dans les moments difficiles comme dans les bons moments. Vous avez eu un rôle essentiel pour moi. A vos côtés j'ai vécu des expériences très fortes et j'espère que nous aurons l'occasion d'en vivre encore de nombreuses. Merci à vous tous, un à un !

A celle qui sera un jour ma femme

… La pauvre ☺ ...

Sommaire

INTRODUCTION **3**
HISTORIQUE 5
CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE 6
PHYSIOPATHOLOGIE 8
GENETIQUE 8
ASPECTS GENERAUX ET DIAGNOSTIQUES 9
Dimension positive 11
Dimension négative 11
Dimension de désorganisation 12
Troubles neurocognitifs 12
CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DSM-V 13
Principaux symptômes 13
Répercussions générales 13
Durée 14
Elimination d'autres maladies psychiatriques 14
Absence d'affection médicale 14
Cas particulier 14
ELEMENTS PRONOSTIQUES 15
EXAMENS COMPLEMENTAIRES 15
APPORT DE LA TOMOGRAPHIE COMPUTERISEE PAR EMISSION MONOPHOTONIQUE DANS LA SCHIZOPHRENIE 17
TRAITEMENT 18

SIMILITUDE ENTRE L'ŒIL ET LE CERVEAU **19**
EMBRYOLOGIE 19
D'une origine embryologique commune du cerveau et de la rétine **Erreur ! Signet non défini.**
Embryologie vasculaire rétinienne 21
Embryologie vasculaire cérébrale 20
ANATOMIE DE LA VASCULARISATION RETINIENNE 23
Généralités 23
Réseau artériel rétinien 23
Réseau veineux rétinien 24
HISTOLOGIE 25
Artères rétiniennes 25
Veines rétiniennes 26

OBJECTIFS **27**

MATERIEL ET METHODES **28**
Techniques d'imagerie 28
Optique adaptative 28
Tomographie en cohérence optique (OCT) 29
Sujets malades 30
Sujets sains 31
Imagerie nucléaire 32
Analyses statistiques 32

RESULTATS **40**
Résultats en Optique adaptative 41
Résultats en OCT 45
Analyses complémentaires 47

ETUDE DE CAS EN IMAGERIE NUCLEAIRE **48**

DISCUSSION **50**

CONCLUSION **55**

BIBLIOGRAPHIE **56**

INTRODUCTION

La schizophrénie est une maladie mentale qui touche près de 1 % de la population (1) et peut entraîner un handicap psychique majeur. Sa fréquence et sa gravité en font un problème de santé publique important.

Son individualisation et sa description sont récentes puisqu'elles remontent à un siècle environ. Cette maladie reste à l'heure actuelle une des grandes énigmes de la psychiatrie. Son étiologie et sa physiopathologie n'ont pas encore été déterminées de manière claire, aucun signe clinique ou paraclinique spécifique n'a été retrouvé à ce jour, et les traitements actuels restent symptomatiques. Tout ceci fait que les contours de la maladie restent flous et qu'il est difficile d'en donner une définition claire. Le cadre nosographique de la schizophrénie évolue continuellement, selon ce que Henri Ey appelait « l'histoire des idées »(2), et son unité nosographique même est remise en cause. Il est donc possible que dans quelques années, notre façon de diagnostiquer, de traiter, voire de nommer cette maladie et le spectre des troubles qu'elle englobe aujourd'hui, soient totalement différents. Il s'agit d'un défi pour notre siècle que de définir et d'expliquer au mieux les troubles cliniques observés chez les patients atteints, d'étoffer et d'affiner la gamme des examens complémentaires afin de mieux décrire les anomalies organiques et génétiques de la schizophrénie, et de découvrir les thérapeutiques qui permettront de prévenir ou guérir la maladie.

L'œil est souvent décrit comme une fenêtre sur le corps. Cette assertion retrouve sans cesse sa justification à travers les nombreuses publications qui établissent que certaines anomalies rétiniennes peuvent être corrélées à la présence d'anomalies dans d'autres organes et en particulier le cerveau (3).

Des anomalies vasculaires et de perfusion cérébrales ont été décrites dans la schizophrénie (4). Meier et Al (5) ont trouvé récemment, sur la base de rétinophotographies, la présence d'anomalies vasculaires rétiniennes chez les patients schizophrènes. L'ophtalmologie dispose actuellement d'outils permettant une étude fine des vaisseaux rétiniens, avec une résolution quasiment histologique, qui peuvent donc nous permettre de mieux décrire et discerner les altérations vasculaires rétiniennes chez ces patients afin de mieux comprendre les mécanismes vasculaires qui peuvent sous-tendre la maladie.

Après avoir fait un rappel sommaire sur l'état de nos connaissances actuelles sur la schizophrénie, nous rappellerons la proximité entre la rétine et le cerveau puis exposerons les résultats de notre étude comparative sur les vaisseaux rétiniens, par imagerie rétinienne multimodale, chez des sujets schizophrènes versus des sujets sains.

RAPPELS SUR LA SCHIZOPHRENIE

HISTORIQUE

Le terme de « schizophrénie » a été introduit par Eugen Bleuler en 1911 ; celui-ci provenant du grec « σχίζειν » (*schizein*), qui signifie scission, et « φρήν » (*phrèn*), désignant l'esprit. (6)

Emil Kraepelin, psychiatre allemand, considéré comme le père de la psychiatrie moderne, fut un des premiers à créer le cadre nosologique de cette maladie, en 1899, sous le nom de « démence précoce ». Une maladie qui évoluerait vers ce qu'il appelle un affaiblissement mental ; évolution qui serait la caractéristique fondamentale de cette maladie. Il la corrélait à la présence de lésions cérébrales.

Quelques années plus tard, Bleuler jugea utile de changer le nom de la maladie, car ni la démence, ni la précocité n'étaient des caractéristiques typiques de la schizophrénie.

Bleuler, contrairement à Kraepelin, ne considère pas que l'évolution de la maladie vers l'affaiblissement mental est ce qui la caractérise. Elle se définirait plutôt par un ensemble de symptômes fondamentaux qui sont, dans son propre langage, les troubles du cours de la pensée, les perturbations de l'affectivité, l'ambivalence (affects ou pensées contraires qui coexistent) et l'autisme (perte de contact avec la réalité). Ces symptômes reflèteraient la désintégration de la vie psychique et la perte d'unité de la personnalité. Les autres symptômes comme les hallucinations ne sont que secondaires selon lui (7) .

Bleuler pose le problème de l'unité du groupe. S'il emploie le mot "schizophrénie" au singulier c'est par commodité, car le groupe comporterait vraisemblablement plusieurs maladies (8). Pour Bleuler, ce groupe des schizophrénies a une évolution moins nettement démentielle, essentiellement autistique.

Cent ans plus tard, l'unicité de ce trouble n'est toujours pas établie, de nombreux auteurs ayant même proposé d'abolir le concept (9). La schizophrénie ne constitue pas en effet une entité nosographique au sens stricte, puisque d'une part ses causes et ses mécanismes restent incomplètement caractérisés et d'autre part ses frontières avec d'autres troubles psychiatriques ou avec des pathologies somatiques à expressions psychiatriques sont imprécises. Le fait que l'étiologie de la schizophrénie soit imparfaitement comprise explique qu'aucun symptôme ni marqueur paraclinique (biologique ou morphologique) spécifique n'ait pu être défini à ce jour (10).

CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

Une revue systématique de plus de cent études épidémiologiques ayant porté sur 32 pays retrouve une incidence globale estimée de la schizophrénie à 15.2 pour 100 000 personnes et par an (11).

Sa prévalence a été estimée à 4,6 pour 1000 personnes (12).

Le début de la première phase psychotique survient en général chez le grand adolescent ou l'adulte jeune, entre 15 et 25 ans, cependant des formes de schizophrénie à début très précoces, avant 13 ans, ont été décrites. Ces patients avec un début très précoce de la maladie ont un fonctionnement prémorbide plus altéré, des symptômes négatifs et une désorganisation plus marquée et donc un pronostic moins favorable. L'émergence des symptômes est généralement précédée par des altérations cognitives et des symptômes prodromiques non spécifiques pouvant être présents 2 à 5 ans avant le début des troubles (7).

L'incidence de la schizophrénie serait à peu près aussi élevée chez les hommes que chez les femmes. Classiquement, le pic moyen d'entrée dans la maladie est plus tardif de cinq à sept ans chez les femmes (13). Cette émergence plus précoce de la maladie chez les hommes entraîne un profil d'évolution plus péjoratif. Il pourrait être lié à l'émergence de processus psychotiques lors de moments importants de construction identitaire ou d'acquisitions sociales, scolaires ou professionnelles.

Plusieurs anomalies génétiques (mutations de novo surtout ou variants hérités) seraient à l’origine d’une susceptibilité augmentée de développer la maladie.

En parallèle de cela, certains facteurs environnementaux augmenteraient le risque de développer une schizophrénie chez les individus présentant une prédisposition génétique (Modèle stress/vulnérabilité). Parmi ceux-ci on recense la consommation de cannabis, la migration, ou le fait de vivre en milieu urbain plutôt que rural avec un risque développer la schizophrénie qui serait corrélé au degré d'urbanisation et au temps de vie en milieu urbain (7,14).

Une étude finlandaise (15) a mis en évidence une diminution de l'incidence de la schizophrénie parallèlement à la diminution des risques d'infection durant la grossesse et à l'amélioration des soins obstétricaux.

La schizophrénie est fréquemment associée à des addictions, ainsi 70 % des patients schizophrènes fument du tabac, 50 % consomment du cannabis, 10 à 50 % présentent un abus voire une dépendance à l'alcool (7).

La schizophrénie est associée à une diminution de l'espérance de vie. Les schizophrènes ont une mortalité 2 à 3 fois plus élevée que celle de la population générale, principalement en raison d'une mortalité cardiovasculaire augmentée (16,17). Le suicide est également une autre cause importante de mortalité chez ces patients avec un risque de suicide 12 fois supérieure à celui de la population générale (18).

ETIOPATHOGENIE

Différentes hypothèses sont évoquées quant à l'origine de la maladie ; hypothèses qui seraient vraisemblablement complémentaires.

L'hypothèse prévalente pour expliquer les anomalies observées dans la schizophrénie est celle d'un trouble du neurodéveloppement (19) .La schizophrénie serait le point final d'altérations de processus neurodéveloppementaux qui débuteraient des années avant le début de la maladie. Le développement peut être perturbé de façon précoce (vie intra utérine ou période périnatale) ou tardive (au moment de l'adolescence), et pourrait être aussi d'origine génétique. Ces perturbations entraineraient des modifications de la maturation du cerveau (anomalie de migration ou de myélinisation), entrainant des dysfonctionnements responsables des signes cliniques de la maladie. On a pu montrer par exemple la présence d'anomalies de la connectivité des aires cérébrales entre elles chez les patients schizophrènes par rapport à des sujets sains(20).

L'implication de troubles de la perfusion cérébrale dans la pathogénie de la schizophrénie est depuis longtemps discutée, puisque Meynert et al. en 1884 (21) et Bleuler (6) évoquent la possibilité d'une pathologie vasculaire pour expliquer les lésions cérébrales menant à la schizophrénie. Fin du 20e siècle-début du 21e siècle, les recherches scientifiques mettent en évidence un faisceau d'argument impliquant la probable responsabilité d'anomalies vasculaires dans l'étiopathogénie de la schizophrénie, dont l'origine pourrait être génétique et inflammatoire (4,22–34).

PHYSIOPATHOLOGIE

Un nombre de travaux considérable a été consacré à la physiopathologie de la schizophrénie.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer les différents troubles observés dans la maladie.

Comme nous l'avons vu plus haut, des problèmes de connectivités cérébrales pourraient expliquer certains symptômes. Ainsi des altérations de connexions entre les régions frontales et temporales pourraient aboutir à un dysfonctionnement dans la régulation de ces régions. Moins contrôlées par les processus de haut niveau générés par les régions frontales, une activité aberrante des régions temporales, impliquées dans le traitement de l'information auditive, serait par exemple à l'origine de l'émergence des symptômes hallucinatoires auditifs (35,36).

L'hypothèse dopaminergique a également été avancée. Elle propose que les symptômes positifs pourraient être liés à une hyperactivation de la transmission dopaminergique au niveau mésolimbique et les symptômes négatifs à une hypoactivation de la voie dopaminergique au niveau mésocortical. D'autres neurotransmetteurs ont été aussi incriminés, et les perturbations dopaminergiques pourraient être secondaires à des altérations des systèmes glutamatergiques et GABAergiques.(14)

GENETIQUE

L'idée d'une participation génétique de la schizophrénie prend appui sur les nombreuses études de jumeaux. Des études retrouvent que si un frère est atteint de schizophrénie l'autre l'est dans 6 % des cas lorsqu'il est juste apparenté, 15 % s'il s'agit de jumeaux dizygotes, environ 50 % s'il s'agit de jumeaux monozygotes. Les résultats des études d'adoption vont dans le même sens: 6 % des frères biologiques d'un patient malade, qui seraient adoptés dans une famille saine, deviendraient schizophrènes. (7)

Cependant, même si l'on sait qu'elle joue un rôle important, la génétique de la schizophrénie reste à ce jour encore mal comprise. Si le gène de la schizophrénie n'existe pas, certains gènes semblent plus particulièrement impliqués dans certains processus qui peuvent mener à des dysfonctionnements synaptiques ou de connectivités tels que rencontrés dans la schizophrénie. Des données de séquençage de génomes et exons entiers confirment l'excès de mutations rares de novo.

Les gènes de vulnérabilité à la schizophrénie sont principalement les gènes codant pour *Cathechol O Methyl Transferase* (COMT), *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), les régulateurs de la signalisation des protéines G, la neuroréguline 1, *Disruped-in-schizophrenia* (DISC-1), la protéine prion, la neurotrophine 3 (20).

ASPECTS GENERAUX ET DIAGNOSTIQUES

Les connaissances les plus récentes conduisent à concevoir la schizophrénie comme un trouble ayant une expression phénotypique variable et une étiologie complexe et mal comprise, où interagissent une contribution génétique majeure et des facteurs environnementaux.(37)

Le diagnostic de la schizophrénie repose actuellement sur l'association de symptômes que l'on peut segmenter en trois grandes familles : positifs, négatifs et ceux témoignant d'une désorganisation psychique. Les signes appartenant à une quatrième dimension dite neurocognitive, décrite plus récemment, ne contribuent pas au diagnostic du fait de leur absence de spécificité, mais jouent en revanche un rôle important dans le handicap psychique et la perte d'autonomie liée à la maladie.(9)

Les symptômes positifs désignent des expériences intérieures ou des comportements pathologiques qui n'existent pas à l'état normal. Les signes négatifs correspondent eux à des expériences intérieures ou des comportements considérés comme normaux qui sont défaillants ou absents. La désorganisation se caractérise par l'incapacité à construire un comportement et/ou un discours adapté. Les troubles neurocognitifs correspondent à l'atteinte des processus mentaux permettant au sujet de traiter les informations de son environnement.

Aucun symptôme ne permet d'affirmer le diagnostic de schizophrénie. De plus, son expression clinique n'est pas stable dans le temps chez un patient donné et n'est pas spécifique de cette maladie. Les classifications existantes prennent en compte ce paramètre puisqu'elles requièrent non seulement une association de symptômes, leur persistance dans le temps, mais aussi la présence d'autres caractéristiques pour retenir ce diagnostic. En effet, tous les symptômes schizophréniques peuvent être observés dans différentes affections telles que des maladies neurologiques ou de système, des maladies métaboliques, des maladies endocriniennes, des anomalies microdélétionnelles, des intoxications. Les épisodes thymiques du trouble bipolaire peuvent également adopter des caractéristiques psychotiques (manie ou mélancolie délirante),

l'anamnèse permet alors de redresser le diagnostic car l'évolution des deux maladies est différente (continue pour la schizophrénie, cyclique pour le trouble bipolaire). Des résultats négatifs d'examens complémentaires chez un patient présentant un faisceau de symptômes typiques durant un temps suffisant permet de retenir le diagnostic de schizophrénie. Une résistance au traitement conduira cependant à approfondir les investigations. (10)

Dans de nombreux cas la symptomatologie du patient ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit d'un tableau schizophrénique, ce diagnostic n'étant finalement retenu qu'au vu de l'évolution clinique.

L'entrée dans la psychose peut se manifester par un tableau aigu (épisode psychotique aigu ou passage à l'acte), ou par un tableau d'emblée chronique, avec une installation progressive et insidieuse d'une symptomatologie psychotique ou d'une altération des performances cognitives.

La période de psychose non traitée (*Duration of Uuntreated Psychosis* ou DUP en anglais) s'étend de l'apparition des premiers symptômes de schizophrénie jusqu'au début de la prise en charge. Elle dure en moyenne 1 an, voire selon certains 5 à 10 ans, (38,39) et pourrait avoir une valeur pronostique (40). Le raccourcissement de la DUP est donc un enjeu de santé publique.

Lors de la phase d'état sont installés les symptômes schizophréniques appartenant aux trois dimensions principales (positive, négative et désorganisée). La prédominance de l'une des dimensions symptomatiques par rapport aux deux autres permettait autrefois de définir des sous-type de schizophrénie. Cependant, la classification en sous-type de forme clinique de la schizophrénie a disparu du DSM-5 (*Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders* en anglais, abrégé DSM).

L'évolution de la maladie est très variable d'un individu à l'autre et d'une forme clinique à l'autre. L'évolution se fait en général par poussées avec des périodes de rémissions. Les progrès réalisés dans les domaines médicamenteux, psychothérapiques et sociaux ont considérablement amélioré le pronostic de la maladie. Dans une majorité de cas les patients pourront conserver une qualité de vie satisfaisante. Cependant, dans certaines formes de schizophrénies, une symptomatologie négative peut persister, et qui, bien qu'atténuée, peut continuer à altérer le fonctionnement social et la qualité de vie du patient. Dans 25 % des cas la maladie peut évoluer vers un état déficitaire (7).

Dimension positive

Cette dimension comprend plusieurs phénomènes dont nous allons exposer les principaux.

Les idées délirantes sont très fréquentes, elles sont le plus souvent tues ou révélées avec une grande réticence, mais peuvent parfois être volontiers exprimées. Leur mécanisme est polymorphe, il peut être interprétatif, intuitif ou imaginatif. Les thèmes les plus souvent retrouvés sont persécutifs, mystiques ou mégalomaniaques. Le degré de conviction de ces idées est assez variable et peut parfois être élevé. Elles peuvent avoir des répercussions comportementales qui restent inconstantes et imprévisibles. Dans la schizophrénie, ces idées sont décrites comme paranoïdes car elles sont en générale floues, peu construites, et classiquement non systématisées contrairement au délire paranoïaque.

Les hallucinations, également très fréquentes, sont le plus souvent auditives (74 % des sujets), en particulier acousticoverbales. Les hallucinations olfactives ou cénesthésiques ne sont pas rares, contrairement aux hallucinations visuelles, tactiles et gustatives qui doivent toujours faire rechercher une cause somatique.

Enfin, les symptômes positifs comprennent tout un ensemble de phénomènes en rapport avec une perte des limites psychiques entre soi et autrui nommés *Symptômes de Premier Rang*.

Ils comprennent des phénomènes tels que des impressions de pensées imposées, de diffusion de la pensée, de vol de la pensée, d'automatisme mental, d'expériences psychiques ou corporelles d'influence. (10)

Dimension négative

Les symptômes de cette dimension traduisent un appauvrissement de la vie psychique. Ils sont observés chez une large majorité des patients souffrant de schizophrénie.

Ils touchent le domaine de l'affectivité. L'expression émotionnelle faciale, gestuelle, vocale est réduite voire absente et la réactivité émotionnelle diminuée donnant ainsi une impression de froideur. Le sujet peut paraître détaché et indifférent.

Ils affectent le domaine de la pensée se manifestant sous la forme d'un discours laconique, au contenu pauvre, parfois stéréotypé et répétitif. Des troubles de la fluence verbale tel qu'un ralentissement du débit verbal (fading) ou une interruption brusque lors du discours (barrage) peuvent aussi être retrouvés.

Une réduction marquée de l'activité, avec dans les cas les plus sévères un apragmatisme, une aboulie ou une incurie font partie du cortège des symptômes.

Les relations sociales sont très altérées, appauvries, le sujet s'investissant moins dans la relation à l'autre bien qu'il puisse en être très dépendant. Le retrait social est ainsi très fréquent sachant qu'il peut être aggravé par des idées délirantes de persécution.
Les traitements psychotropes et l'institutionnalisation prolongée peuvent aggraver ces signes. (10)

Dimension de désorganisation psychique

Elle se manifeste sous la forme de troubles de la pensée, du langage et du comportement.
Lors de l'élocution, le discours du sujet peut devenir incompréhensible, marqué par un trouble des associations qui sont floues, incongrues, et absurdes ; le sujet passant souvent du coq-à - l'âne. La formulation de néologismes est assez typique. Les troubles dans les cas les plus sévères aboutissent à la verbigération et la schizophasie.
Il existe également une dissociation émotionnelle caractérisée par une incohérence entre la nature et l'intensité des émotions du malade et ce qui les provoque.
Lorsqu'elle touche le comportement, la désorganisation peut se manifester sous la forme d'une hyperactivité motrice, de rituels stéréotypés, de maniérisme étrange, ou d'une non observance des conventions sociales. Le sujet peut agir de manière incohérente et irrationnelle. (7)

Troubles neurocognitifs ou dimension cognitive

Ils sont très invalidants et fréquents puisqu'ils toucheraient près de quatre patients sur cinq. Ces déficits, décrits comme primaires, seraient présents avant la première décompensation psychotique et persisteraient en dehors des phases d'exacerbation, ce qui fait tout leur handicap. Ils affectent préférentiellement la neurocognition (en particulier la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information), la cognition sociale (gestion des perceptions sociales, identification des émotions d’autrui, …), et la métacognition (ensemble des processus permettant de prendre en compte son propre fonctionnement psychique et cognitif et d'éventuellement corriger l'effet de certains biais cognitifs).
Ces troubles cognitifs ont des répercussions fonctionnelles importantes : ils peuvent affecter l'autonomie du patient au quotidien, ses possibilités relationnelles, professionnelles ou occupationnelles. Les troubles de la cognition sociale favoriseraient, en outre, l'émergence de certains symptômes positifs (les difficultés à saisir les émotions et intentions d'autrui favoriseraient, par exemple, l'émergence d'idées délirantes) et symptômes négatifs (les difficultés de relations sociales pouvant engendrer un retrait social). (10)

CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DSM-5

Le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (*Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders* en anglais, abrégé DSM) est un ouvrage de référence publié par l'association américaine de psychiatrie décrivant et classifiant les troubles mentaux. Largement utilisé, ce manuel fait toutefois l'objet de certaines critiques (41).

La 5ème édition datant de 2013, intitulée DSM-5, établie de nouveaux critères diagnostiques, pour la schizophrénie, que nous allons exposer. Un individu doit remplir plusieurs de ces critères pour qu'on lui pose le diagnostic de schizophrénie.

Principaux symptômes

Le sujet doit présenter deux ou plus des symptômes suivants pendant une partie significative du temps sur une période de 1 mois (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement). Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :

1.Idées délirantes
2.Hallucinations
3. Discours désorganisé (coq à l'âne ou incohérences)
4. Comportement désorganisé ou catatonique
5.Symptômes négatifs (réduction de l'expression émotionnelle, voire aboulie)

Répercussions générales

Le niveau de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines importants, tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels est nettement en dessous du niveau atteint avant le début des troubles, et pénalise le malade pendant une partie significative du temps depuis le début de la perturbation.

Durabilité

Des signes continus de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit inclure au moins un mois de symptômes (ou moins si traités avec succès) qui remplissent le premier critère de symptômes, et peut inclure des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de perturbations peuvent se manifester par des symptômes négatifs seulement ou par deux ou plus des symptômes énumérés au début.

Absence d'autres maladies psychiatriques

Le trouble schizo-affectif et le trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques doivent être écartés.

Absence d'affection médicale

La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre condition médicale.

Cas particulier

S'il y a des antécédents de troubles du spectre de l'autisme ou d'un trouble de la communication apparus dans l'enfance, le diagnostic supplémentaire de schizophrénie est posé uniquement si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées, en plus des autres symptômes requis de la schizophrénie, sont également présentes pendant au moins un mois ou moins si traitées avec succès. (42)

ELEMENTS PRONOSTIQUES

Des critères pronostiques de la schizophrénie ont été proposés. Ils doivent être considérés avec précaution, car ils émanent de recherches diverses, dont certaines sont antérieures à l'avènement des thérapeutiques biologiques modernes. Seraient de bon pronostic : le sexe féminin, une personnalité prémorbide adaptée, un environnement socio-familial de qualité, un fonctionnement social et professionnel prémorbide satisfaisant, des facteurs déclenchants manifestes, un début aigu et tardif de la maladie, un tableau clinique polymorphe et de durée brève, un bon niveau d'*insight* (conscience qu'a le sujet de sa maladie), un traitement antipsychotique institué précocement, une bonne observance au traitement, l'absence d'antécédents familiaux.

A l'inverse, le sexe masculin, une personnalité prémorbide inadaptée, une mauvaise adaptation prémorbide sociale et professionnelle, un bas niveau d'éducation, un milieu social défavorisé, un début insidieux, l'absence de facteurs déclenchant, des signes négatifs plus marqués, certaines caractéristiques symptomatiques (comme un émoussement affectif, un autisme), et la présence d'un dysfonctionnement cognitif important seraient défavorables. (10)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Aucun examen complémentaire paraclinique ne permet à l'heure actuel de poser le diagnostic de schizophrénie, celui-ci est clinique.

Cependant un bilan paraclinique doit être systématiquement réalisé pour éliminer un diagnostic différentiel. Il comporte des examens biologiques sanguins (Numération Formule Sanguine, *C Reactive Protein*, Fibrinogénémie, ionogramme sanguin, glycémie, calcémie, phosphorémie, magnésémie, bilan hépatique et rénal, bilan lipidique complet, bilan thyroïdien, recherche de toxiques), une analyse des urines (dont recherche de toxiques), des examens d'imagerie (Tomodensitométrie cérébrale voire Imagerie par résonnance magnétique), la réalisation d'un électroencéphalogramme et d'un électrocardiogramme (43). La réalisation d'autres explorations paracliniques dépend de cette première évaluation diagnostique et peut amener à des consultations spécialisées, notamment neurologique, endocrinologique ou génétique.

Les examens complémentaires biologiques ou d'imagerie sont actuellement recommandés au diagnostic de la maladie ou lors d'une modification de la symptomatologie ; ceci pour éliminer un diagnostic différentiel étiologique organique.

D’autre part, différentes anomalies biologiques, neurophysiologiques ou morphologiques ont été décrites chez les populations de sujets schizophrènes.

Plusieurs types d’anomalies anatomiques cérébrales ont été retrouvées avec régularité. Les anomalies les plus courantes comprennent un élargissement des ventricules latéraux, une diminution de volume des régions temporales, frontales, thalamiques, du système limbique, et des ganglions de la base, une réduction de l’asymétrie cérébrale (20,31,44–47). L’imagerie par résonnance magnétique (IRM) peut retrouver des altérations du volume et de la densité du cortex cérébral, localisées préférentiellement au niveau du cortex frontal (cingulaire antérieur) et temporal (gyrus temporal supérieur gauche, lobe temporo-médial gauche).(48,49)

Les techniques d'imagerie fonctionnelle ont mis en évidence dans certaines régions cérébrales, en particulier le cortex hippocampique, un hyper débit marqué pouvant être lié à des anomalies vasculaires ou une hyperactivité cellulaire. A l'inverse, le cortex frontal serait parfois le siège d'une hypoactivité en lien avec les symptômes négatifs de la maladie. Mais la simplicité du modèle symptômes positifs/hyperdébit, symptômes négatifs/hypodébit ne semble pas établie puisque certains symptômes positifs comme les idées délirantes ont pu être associés avec des hypodébits corticaux (50). Les variations du débit sanguin cérébral serait donc plus étroitement lié à un type de symptôme donnée qu’à la dimension à laquelle il appartient.

Par ailleurs, du fait de leur fréquence et de leurs retentissements, toutes les plaintes cognitives doivent être explorées et faire l'objet d'une évaluation neuropsychologique. Les difficultés du malade permettent de formuler des hypothèses et d'orienter des épreuves consistant à évaluer les processus attentionnels, mnésiques et exécutifs à l'aide de tâches standardisées afin de juger du handicap et des mesures appropriées pour y pallier.

APPORT DE LA TOMOGRAPHIE COMPUTERISEE PAR EMISSION MONOPHOTONIQUE DANS LA SCHIZO PHRENIE

La tomographie par émission monophotonique ou SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) est une technique d'imagerie qui repose sur le principe de la scintigraphie et qui permet d'effectuer des images d'organes ainsi que de leur métabolisme. Pour ce faire, il est nécessaire d'injecter au patient un produit radioactif émetteur de rayons gamma, appelé radiopharmaceutique, qui sera choisi en fonction de ses propriétés chimiques pour se fixer sélectivement dans les organes d'intérêt. Une gamma-caméra tournant autour du patient permet ensuite de mesurer la distribution du radiopharmaceutique dans l'organisme. Une reconstruction tomographique permet d'établir une cartographie de la distribution du radiotraceur.

Pour l'étude du cerveau, le scanner et l'IRM ne donnent qu'une image anatomique. Le SPECT permet d'en obtenir une imagerie de perfusion tissulaire. En effet, la fixation du radiotraceur augmente dans les zones cérébrales où l'activité cérébrale est la plus intense et diminue dans les régions cérébrales les moins actives.

Des études utilisant les techniques d'imagerie nucléaire ont permis d'étudier les maladies mentales et en particulier la schizophrénie.

Dans la schizophrénie, on observe fréquemment une diminution modérée du débit sanguin cérébral global à l'état basal.

Une réduction de l'activité du cortex frontale, objectivée par une diminution du flux sanguin cérébral régional (rCBF) est observée dans la schizophrénie mais également dans d'autres pathologies psychiatriques et le vieillissement physiologique. Ces anomalies ont pu être mises en évidence en image SPECT sous forme d'une hypoperfusion cérébrale dans le cortex préfrontal inférieur gauche et plus profondément dans le cortex cingulaire antérieur gauche. Une hypoactivité du lobe temporale gauche ressort également. Après rémission symptomatique, l'hypoperfusion s'améliore dans les régions frontales et peut même se normaliser dans les régions temporales.(51,52)

TRAITEMENT

Le traitement de la schizophrénie comporte deux volets, celui de la phase aiguë et celui du long cours. La prise en charge ne concerne pas seulement le patient mais aussi son entourage familial.

Les soins en phase aiguë visent à améliorer la symptomatologie psychotique, diminuer la souffrance du patient, et protéger l'individu et ses proches.

Les traitements antipsychotiques dits atypiques sont un pivot de cette prise en charge. Plusieurs molécules sont disponibles en France ; le choix du traitement reposera sur le profil clinique du patient, la tolérance au traitement, et les comorbidités somatiques. Une monothérapie suffit le plus souvent à équilibrer la maladie.

L'hospitalisation peut parfois être nécessaire, motivée pour des raisons diagnostiques, thérapeutiques, ou pour protéger le patient ou son entourage.

La prise en charge au long cours s'articule autour de deux points essentiels ; la diminution du risque de rechute et le rétablissement fonctionnel (réhabilitation psychosociale en particulier).

L'éducation thérapeutique, pour une bonne observance du traitement psychotrope au long cours et un suivi médicosocial ambulatoire, est fondamentale pour éviter le risque de rechute.

Le rétablissement fonctionnel passe par la réhabilitation psychosociale, la psychothérapie, la réinsertion socioprofessionnelle, la remédiation cognitive, le traitement des comorbidités et les aides au patient (financières, humaines ...). (10)

SIMILITUDES ENTRE L'ŒIL ET LE CERVEAU

La circulation rétinienne partage une anatomie, une physiologie et une embryologie commune avec la circulation cérébrale (53).

EMBRYOLOGIE

Embryologie des tissus nerveux rétinien et cérébral

La segmentation du zygote puis la gastrulation conduisent à la troisième semaine de fécondation à l'élaboration d'un embryon tridermique constitué par :

-L'ectoblaste ;

-Le mésoblaste ;

-L'endoblaste.

L'ectoblaste, dans sa partie crâniale, s'épaissit en plaque neurale, qui se creuse en gouttière neurale, limitée latéralement par les crêtes neurales.

La gouttière neurale se ferme après la quatrième semaine et sa partie antérieure va se scinder en trois parties distinctes :

-le prosencéphale ou cerveau antérieur ;

-le mésencéphale ou cerveau moyen ;

-le rhombocéphale ou cerveau postérieur.

Le prosencéphale se scinde en deux vésicules :

-le télencéphale ;

-le diencéphale.

La première ébauche oculaire se présente, avant la fermeture de la gouttière neurale, sous forme de deux dépressions symétriques : les fossettes optiques.

Lors de la fermeture de la gouttière neurale, ces fossettes vont se transformer en vésicules optiques arrondies et saillantes, unies au tube neural chacune par le pédicule optique. Du fait des divisions des vésicules cérébrales primitives, les vésicules optiques se trouvent situées à l'union du télencéphale et du diencéphale.

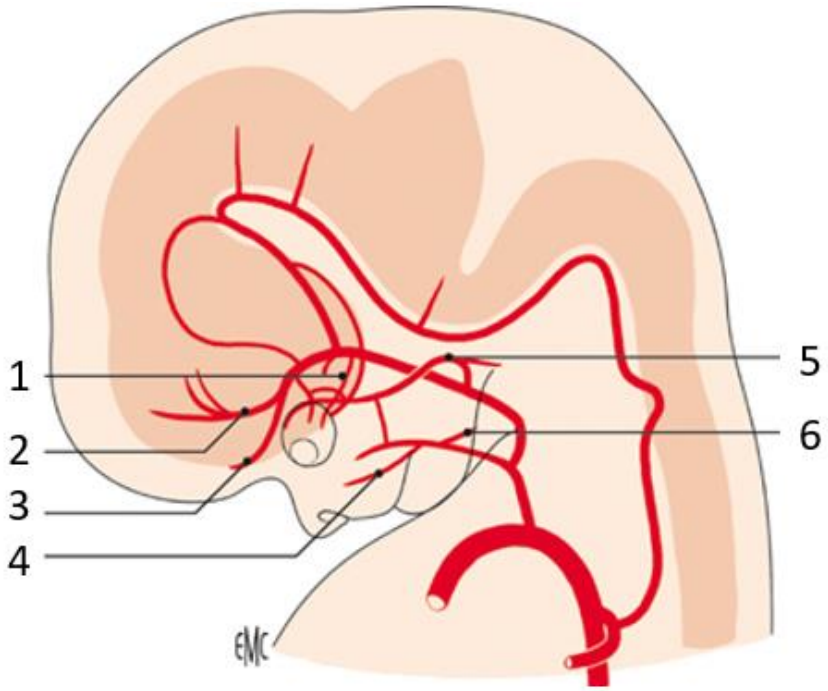
De la quatrième à la huitième semaine, la cupule optique va se former par aplatissement puis invagination de la face antérieure de la vésicule optique, qui va s'étendre le long de la tige optique. La cupule présente alors deux feuillets l'un externe qui va former l'épithélium pigmentaire, le feuillet interne se différenciera en rétine neurosensorielle.(54)
Le cerveau et la rétine dérivent donc tout deux du tissu ectodermique.

Embryologie vasculaire cérébrale

La circulation cérébrale est ébauchée dès la troisième semaine de développement avant même la fermeture de la gouttière neurale.

Le système carotidien, initié le premier, se dirige massivement vers le prosencéphale. Le système vertébro-basilaire se développe secondairement, en direction du mésencéphale et du rhombocéphale. La disposition quasi définitive est retrouvée vers le 45ème jour.

L'artère ophtalmique émerge de l'artère carotide interne vers le 40ème jour pour se diriger vers la vésicule optique. Elle atteint sa configuration définitive vers la fin du 2ème mois.



1. Artère ophtalmique
2. Artère cérébrale moyenne
3. Artère cérébrale antérieure
4. Artère faciale
5. Artère stapédienne
6. Artère occipitale

Figure 3 : Embryologie du système carotidien au 35e jour d'embryogénèse (55)

Embryologie vasculaire rétinienne

Issue de l'artère carotide interne, l'artère ophtalmique se ramifie pour donner l'artère hyaloïde qui s'incorpore dans la fissure optique. A son émergence de la cupule optique se forme un renflement, qui donnera naissance à deux bourgeons principaux, les futures branches supérieure et inférieure de l'artère centrale de la rétine. Avec la croissance de la cupule optique et la formation de la cavité vitréenne, l'artère hyaloïde traverse le corps vitré primitif, dans le canal hyaloïde ou canal de Cloquet, afin d'atteindre la surface postérieure du cristallin. La veine hyaloïde suit le même chemin en sens inverse. Au début du 4ème mois de développement, des bourgeons angiogéniques se ramifient à partir des vaisseaux hyaloïdes sur le disque optique par division cellulaire et intercalation. Ces bourgeons sont constitués d'abord de cellules endothéliales, puis accompagnés par des péricytes et des macrophages. Les cordons initiaux de cellules endothéliales se canalisent et forment de nouveaux vaisseaux qui longent la couche des fibres nerveuses vers la rétine périphérique et progressent à une vitesse d'environ 0,1 mm par jour, pour atteindre l'ora serrata vers le huitième mois (ceci explique que les grands prématurés puissent présenter des rétinopathies ischémiques secondaires à une immaturité du système vasculaire irrigant la rétine périphérique).(56)

Les bourgeons pénètrent également dans la profondeur de la rétine neurale jusqu'à la frontière extérieure de la couche nucléaire externe selon une cinétique qui se poursuit après la naissance. A ce niveau, ils forment un réseau polygonal de vaisseaux, le plexus rétinien externe. La partie de l'artère hyaloïde à l'intérieur de la rétine neurale donne l'artère centrale de la rétine, celle de la veine hyaloïde, la veine centrale.

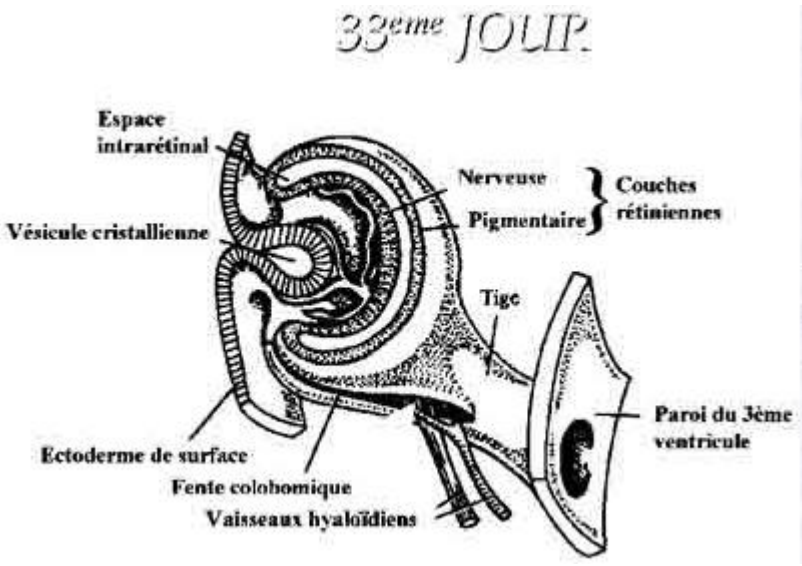


Figure 1 : Coupe histologique vers J33 passant la cupule optique montrant les vaisseaux hyaloïdiens (artères et veines) s'engouffrant dans la fissure optique (57)

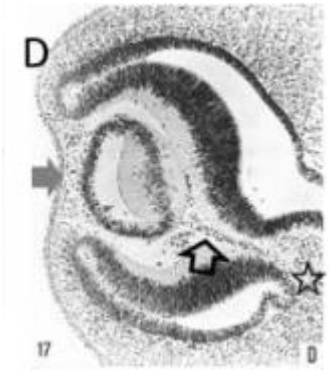


Figure 2 : Coupe histologique vers J42 passant la cupule et la fissure optique montrant les vaisseaux hyaloïdiens (flèche vide) (56)

La proximité embryologique tant au niveau du tissu nerveux que vasculaire entre le cerveau et la rétine explique donc pourquoi des anomalies rétiniennes peuvent être associées avec des atteintes cérébrales et vice-versa. Ce que nous allons essayer d'étayer dans cette étude concernant la schizophrénie.

ANATOMIE DE LA VASCULARISATION RETINIENNE

Généralités

Les besoins en oxygène et en nutriments du tissu rétinien sont assurés par deux systèmes vasculaires sans connexion.

Le réseau vasculaire rétinien vascularise les couches interne de la rétine tandis que le réseau vasculaire choroïdien subvient aux besoins de la rétine externe via l'épithélium pigmentaire par des mécanismes de diffusion actifs et passifs.

L'artère centrale de la rétine assure l'apport en sang dans le réseau artériolaire rétinien, les artères ciliaires postérieures courtes et récurrentes l'assurent pour le réseau artériel choroïdien. (58)

La vascularisation rétinienne étant une vascularisation termino-terminale, aucune anastomose ou réseau de suppléance n'existe.

Réseau artériel rétinien

La vascularisation de la rétine est assurée essentiellement par l'artère centrale de la rétine qui est une branche de l'artère ophtalmique, elle-même issue de l’artère carotide interne. Il s'agit habituellement de sa première branche, et elle naît aussitôt que cette dernière a pénétré dans l'orbite. De très nombreuses variations sont cependant possibles.

L'artère centrale de la rétine chemine d'abord en dehors et en dessous du nerf optique (en regard de la zone de fermeture de la fente embryonnaire) puis s'accole à sa face inférieure dans un dédoublement de la dure-mère. A 10 mm en arrière du globe, elle gagne l'axe du nerf optique qu'elle parcourt ensuite d'arrière en avant jusqu'à la papille. Elle présente donc quatre segments :

-intra orbitaire

-intradural

-intra neural

-rétinien

A la partie antérieure du nerf optique, l'artère traverse la lame criblée puis se divise typiquement en deux branches, supérieures et inférieures, qui donnent chacune aussitôt une branche nasale et temporale. Cependant toutes les variations sont possibles (artères divisées en 4 ou 8 rameaux à la papille ou se présentant sous la forme d'un tronc commun). Les artères s'étalent ensuite sur la rétine en se divisant dichotomiquement jusqu'à la périphérie.

Enfin, il existe souvent en sus de ces troncs, une ou plusieurs artères à destinée maculaire. Elles peuvent être issues de l'artère centrale de la rétine mais peuvent naitre aussi des branches du cercle artériel de Zinn, on parle alors d'artère cilio-rétinienne. Ces dernières sont bien reconnaissables à l'aspect en crochet qu'elles revêtent sur le bord de la papille et à leur injection dès le temps choroïdien en angiographie à la fluorescéine. (58)

Réseau veineux rétinien

La rétine est drainée essentiellement par la veine centrale de la rétine. Les veinules rétiniennes s'étendent à la périphérie où elles forment une arcade parallèle à l'ora serrata, un peu plus loin que les artérioles. Elles sont, dans cette région, distantes des artères. Dans la région centrale, elles sont au contraire au voisinage d'une artère, suivant son trajet pour la croiser de temps à autre, au-dessus ou au-dessous, bien que dans la majorité des cas les veines soient plus superficielles que les artères.

Typiquement, ces veines se réunissent en quatre troncs principaux, qui s'unissent au niveau de la papille en hémiveine supérieure et inférieure, qui fusionnent, à leur tour, pour donner la veine centrale de la rétine. Comme pour les artères il existe de nombreuses variations.

Une fois la lame criblée passée, la veine centrale suit l'axe du nerf optique, le plus souvent sur le versant temporal de l'artère centrale. Elle chemine ensuite dans l'orbite pour gagner le sinus caverneux en traversant comme une branche indépendante, la partie large de la fente sphénoïdale au-dessus de l'anneau de Zinn.(58)

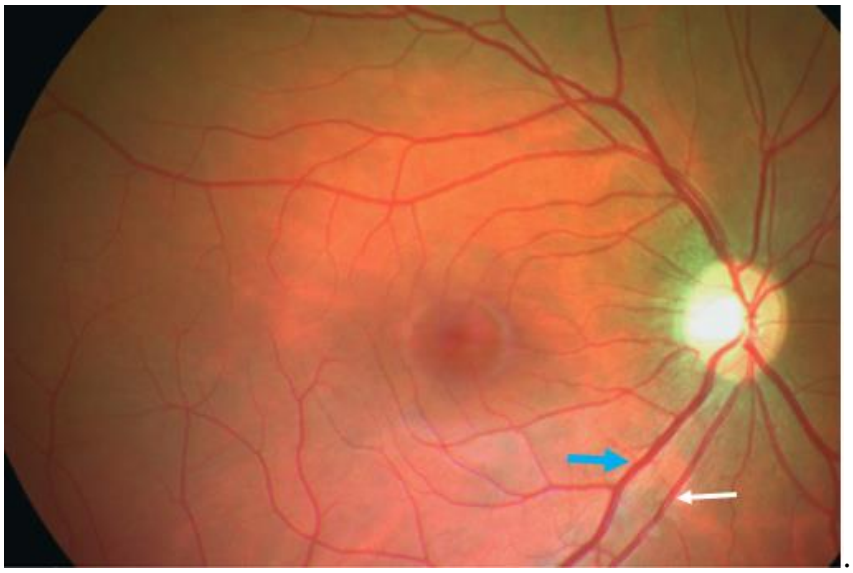


Figure 4 : Fond d'œil normal avec visualisation des veines (flèche bleue) et artères rétiniennes (flèche blanche) (59)

HISTOLOGIE

Artères rétiniennes

Ce sont de petites artères musculaires de 0.1 mm de diamètre à la papille et de 8 à 20 µm en périphérie. On leur décrit typiquement trois couches :

-une intima composée de cellules endothéliales disposées selon l'axe vasculaire et dont le noyau paraît faire saillie dans la lumière vasculaire. Cet endothélium repose sur une membrane basale complétée par une intrication de tissu conjonctif et élastique.

- La média est musculaire, les myocytes se disposant de façon annulaire. Le nombre de couche cellulaires diminue de la papille (5 à 7 couches) jusqu'à la périphérie (1 à 2 couches). Il n'existe pas de limitante élastique interne au niveau des artères rétiniennes, celle-ci disparaissant de l'artère centrale de la rétine après qu'elle ait traversé la lame criblée.

-L'adventice, la plus externe, est un tissu conjonctif qui est toujours séparé des éléments nerveux de la rétine par des cellules gliales et les cellules de Müller.

Veines rétiniennes

Leur diamètre décroit d'environ 0.2 mm au niveau de la papille, à entre 2 et 20 µm en périphérie rétinienne. Leur structure est identique à celle des artères :

- une intima constituée de cellules endothéliales ;

- une média formée de quelques couches de cellules musculaires (4 couches au maximum) parfois remplacées par des fibroblastes ;

-une adventice faite d'un tissu collagénique.

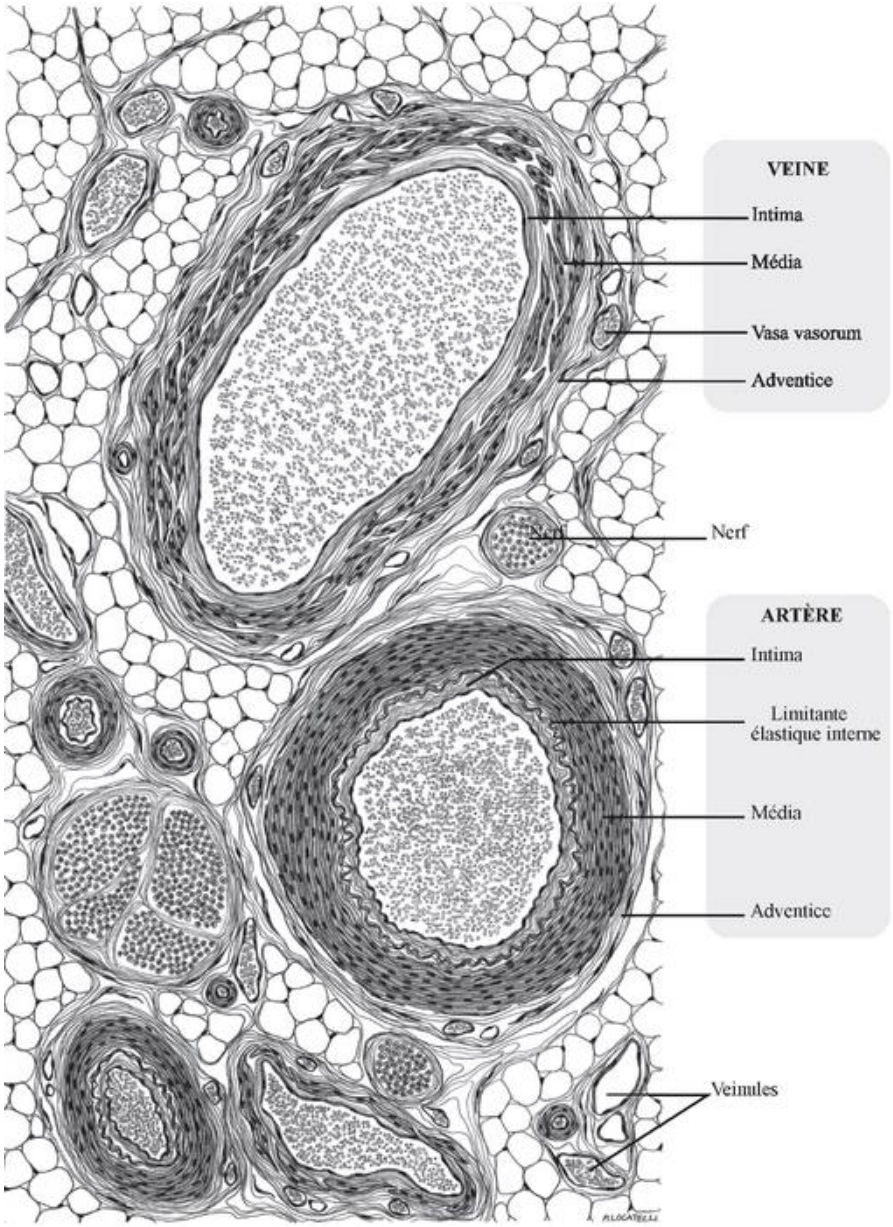


Figure 5 : Coupe histologie d'artères et de veines montrant les différentes composantes de la paroi vasculaire (60)

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les vaisseaux rétiniens peuvent être étudiés afin d'avoir un aperçu de la qualité de la microvascularisation cérébrale, en effet, mise à part l'origine embryologique commune de la rétine et du cerveau, la structure et le rôle fonctionnel de ces vaisseaux sont très semblables (53,61). Ainsi une étude a montré que chez des patients victimes d'affections cérébrovasculaires, les anomalies vasculaires histologiques du cerveau et de la rétine sont semblables (62). Un rétrécissement artériolaire rétinien serait corrélé à la présence d'atteintes vasculaires générales liée à l'hypertension artérielle (63,64), tandis qu'une dilatation veinulaire permettrait de prédire les risques d'accident vasculaire cérébrale ou de démence (65–70).

Une étude récente (5), basée sur la littérature établissant la présence d'anomalies vasculaires cérébrales chez les patients schizophrènes, a recherché et trouvé, sur des clichés de rétinophotographies, la présence de dilatations veinulaires significativement différentes chez les patients schizophrènes versus des sujets sains et ceci de manière indépendante de la présence ou non de facteurs de risque cardiovasculaires.

L'avantage de l'imagerie rétinienne est qu'elle est non invasive, indolore, peu coûteuse, reproductible et de réalisation souvent simple. Celle-ci peut donc être d'un intérêt majeur dans l'étude des anomalies vasculaires associées à la schizophrénie.

Cependant, la mesure des vaisseaux sur la base de rétinophotographies manque de précision car elle ne mesure que ce qui est visible, c'est-à-dire la colonne sanguine.

L'avènement de la tomographie en cohérence optique (OCT) puis de l'optique adaptative ont permis l'étude de l'architecture du tissu rétinien, nerveux et vasculaire, avec une précision inégalée par rapport aux autres techniques d'imagerie rétinienne (71). L'optique adaptative permettant d'obtenir une mesure plus fiable des artérioles que l'OCT (72).

Une meilleure analyse de l'architecture vasculaire rétinienne chez les schizophrènes pourrait nous permettre d'affiner notre compréhension de la physiopathologie de la schizophrénie.

L'objectif principal de notre étude était de rechercher la présence d'anomalies microvasculaires rétiniennes en imagerie rétinienne multimodale (optique adaptative, OCT et lumière infrarouge) chez les patients schizophrènes versus les sujets sains

Dans un second temps, nous avons essayé de corréler les résultats de nos examens ophtalmologiques à ceux obtenus en imagerie nucléaire, chez les malades.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective comparative cas témoins monocentrique, réalisée à l'hôpital de la Timone à Marseille sur une période allant de Novembre 2016 à Octobre 2017.

Techniques d'imagerie

Nous avons réalisé pour tous les sujets participants à l'étude des acquisitions en optique adaptative et par tomographie en cohérence optique (OCT) des vaisseaux émergents de la papille, dans leurs portions juxta-papillaires, en supérieure et inférieure, aux deux yeux chaque fois que cela était possible.

Optique adaptative

L'appareil d'optique adaptative utilisé était l'appareil RTX1® (Imagine-Eyes, Orsay, France). L'acquisition et l'analyse des images ont été réalisées par un unique opérateur. L'acquisition et l'analyse des vaisseaux étaient effectuées à une distance de moins de deux diamètres papillaires des bords de l'anneau neurorétinien dans les zones les mieux analysables du vaisseau. Les analyses étaient faites à l'aide du logiciel AO Detect Artery 2.0® (Imagine-Eyes, Orsay, France). L'étude des artères comprenait une mesure de la lumière du vaisseau, celle de ses parois (intima, media et adventice étant indiscernables avec la résolution offerte par l'appareil), ainsi que du rapport paroi/lumière (appelé WLR : Wall to Lumen Ratio) (Figure 6 et 7). L'analyse des veines comprenait la mesure de leur lumière et celles des parois lorsque, de rares fois, celles-ci sont visibles (Figure 8 et 9). Les analyses ont été faites au niveau des vaisseaux supérieurs et inférieurs des deux yeux chaque fois que cela était possible. Au moins deux mesures ont été effectuées au niveau de chaque vaisseau quand la portion du vaisseau analysable était suffisante. Les mesures ont été réalisées en minute d'arc puis converties en microns afin qu'elles ne soient pas impactées par la longueur axiale des yeux des patients.

Tomographie en cohérence optique (OCT)

L'appareil d'OCT utilisé était un OCT Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Les acquisitions OCT ont consisté en la réalisation d'acquisitions cubiques multicoupes (7 coupes horizontales) dont la ligne la plus inférieure ou supérieure était respectivement placée au bord supérieur ou inférieur de la papille (Figure 10) selon qu'on voulait étudier les vaisseaux du quadrant supérieur ou inférieur de l'œil (selon la méthode proposée par Goldenberg et Al (73)). L'analyse des vaisseaux était ensuite réalisée à l'aide du logiciel de visualisation et d'analyse d'image Heidelberg Engineering® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) (Figure 11). Afin d'assurer une meilleure reproductibilité dans l'analyse des diamètres vasculaires seul les troncs vasculaires issus d'au plus une bifurcation vasculaire depuis l'origine de l'hémi-vaisseau étaient mesurés. Sur le B-scan OCT une mesure du diamètre vertical était réalisée sur les artères et veines. Sur le cliché infrarouge du fond d'œil, accompagnant automatiquement toutes les acquisitions OCT, nous avons réalisé une mesure transversale du calibre vasculaire dans la même zone que la coupe OCT utilisée, en restant perpendiculaire à la paroi du vaisseau (Figure 10).

La résolution des images OCT (de l'ordre de 5 à 7 µm de résolution axiale (74–76)) et infrarouges (de l'ordre de 20µm de résolution latérale (71)) étant bien moindre que celles obtenues en optique adaptative (de l'ordre de 2µm de résolution latérale(77,78)), les différentes sous structures de la paroi artériolaire n'y sont pas visibles. Une simple mesure du diamètre artériolaire et veinulaire total a donc été réalisée avec ces deux techniques d'imagerie.

Toutes les mesures ont été réalisées en microns.

Sujets malades

Pour le groupe des malades, les participants à l'étude ont été sélectionnés parmi des patients suivis dans le service du Pr Lançon par le Dr Faget- Agius à l'hôpital de la Conception à Marseille. Le diagnostic de schizophrénie a été réalisé par les équipes de psychiatrie des hôpitaux de Marseille selon les critères du DSM-5.

Les patients inclus dans l'étude avaient un diagnostic de schizophrénie confirmée par la SCID (*Structured Diagnostic Interview for DSM-5*) passée par le médecin psychiatrie. Un diagnostic de schizophrénie affective avait été exclue.

Tous les malades ont également bénéficié d'un examen ophtalmologique clinique comportant une acuité visuelle, une prise de la pression intraoculaire, un examen en lampe à fente et un fond d'œil sans dilatation. La présence éventuelle des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète et dyslipidémie) a été relevée chez ces sujets par un interrogatoire. La prise de traitement psychotropes a été documentée : nom des molécules et leur posologie. La prise de toxique a été relevée et quantifiée (tabac alcool, drogue).

Les critères de non inclusion des patients schizophrènes étaient :

. une bouffée délirantes aiguë ;
. un doute diagnostique ;
. un refus des patients de participer à l'étude ;
. un patient mineur ;
.u ne femme enceinte.

Les critères d'exclusion des patients schizophrènes étaient :

. une pathologie rétinienne vasculaire ou non ;
. un manque de transparence des milieux oculaires pouvant empêcher la vision des éléments anatomiques de la rétine ;
. une patiente enceinte ;
. un non-équilibre de la pathologie sous traitement pouvant empêcher la réalisation des examens.

Sujets sains

Le groupe des témoins était constitué de volontaires sains appariés sur le sexe avec les sujets malades. Ces sujets n'avaient pas de maladies psychiatriques connues. Une évaluation psychiatrique spécialisée a été réalisée chez ces sujets afin d'éliminer une pathologie psychiatrique.

La présence éventuelle des facteurs de risque cardiovasculaires suivant a été relevée à l'interrogatoire: hypertension artérielle, diabète et dyslipidémie. La prise de traitement psychotropes a également été recherchée. La recherche de prise de toxique (tabac, alcool, drogue) a aussi été faite à l'interrogatoire.

Les critères de non inclusion des patients sains étaient :

. un doute sur la présence d'une maladie psychiatrique ;

. un refus des patients de participer à l'étude ;

. un patient mineur.

Les critères d'exclusion des patients sains étaient :

. une pathologie rétinienne vasculaire ou non ;

. un manque de transparence des milieux oculaires pouvant empêcher la vision des éléments anatomiques de la rétine ;

. une patiente enceinte.

Imagerie nucléaire

Dans le cadre de notre protocole, il a été proposé aux malades de réaliser une imagerie SPECT, dans le service de Médecine du Pr Guedj à la Timone, afin d'étudier le débit sanguin cérébral régional. Le protocole consistait en l'acquisition tridimensionnelle débutant 15 minutes après une injection intraveineuse de 20 mCi du radiotraceur HmPAO-99mTc (740 Méga Becquerels), au repos, en l'absence de stimulations sensorielles, par une gamma-caméra double tête E-CAM (Siemens) équipée d'un collimateur « Fan Beam » .Ce traceur permet d'évaluer une perfusion relative exprimée en pourcentage et calculée par le rapport de fixation du radiotraceur entre la région à étudier et celle du cervelet prise pour référence. L'acquisition comprend 64 projections de 40 secondes sur 360 ° ce qui correspond à un examen de moins de 25 minutes (matrice 128 x 128). Une correction d'atténuation a été réalisée par la méthode de Chang. Nous avons utilisé une reconstruction itérative de type OSEM avec un post filtrage de Butterworth. Les images ont toutes été interprétées par le Pr Guedj.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées dans le service de santé publique du Pr Auquier à la Faculté de Médecine de la Timone à Marseille.

Des analyses statistiques ont été réalisées sans puis en prenant compte les facteurs de confusion pouvant influer sur le diamètre vasculaire. Les calibres vasculaires des artères et veines ont été comparés entre les patients schizophrènes et les sujets sains.

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type.

Les quadrants analysés ont été pris en compte séparément et non moyennés pour chaque patient afin d'avoir un plus nombre de résultat et donc une plus grande puissance statistique.

Les analyses univariées ont été réalisées sur la base d'un modèle mixte avec la matrice « *Compound symmetry*» afin de prendre en compte la dépendance des résultats intra-individuelle.

Un test de Levene sur l'égalité des variances et t-test sur l'égalité des moyennes ont aussi été appliqués pour les analyses des populations respectant une loi normale.

Nous avons utilisé le test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées pour comparer les analyses réalisées en OCT et optique adaptative et le test non paramétrique de Mann-Whitney pour comparer les images en imagerie nucléaire aux analyses ophtalmologiques.

Nous avons utilisé le modèle linéaire mixte pour étudier l'effet des facteurs de confusion sur les diamètres vasculaires. Seul le facteur tabac a été pris en compte car aucun sujet n'avait d'hypertension artérielle, et un diabète étaient présents chez trop peu de patient pour être pris en compte étant donné le faible échantillon de patient.

Le recueil des données a été réalisé grâce au logiciel Excel Microsoft office 2007®, les analyses statistiques grâce au logiciel SPSS Statistics 20® (IBM, Armonk, USA). Pour tous les tests (bilatéraux), une valeur du degré de signification p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

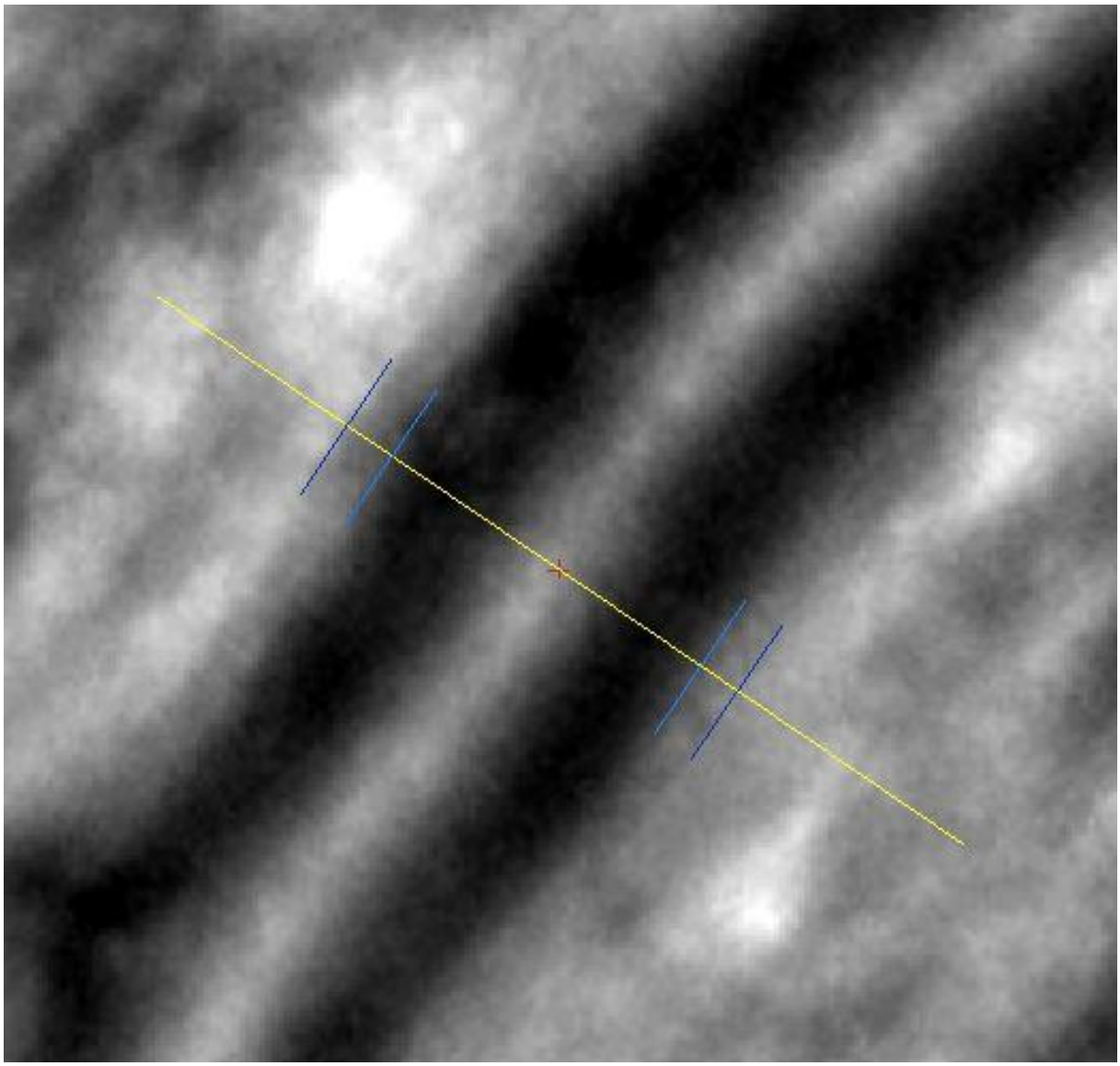


Figure 6 : Analyse, sur un cliché en optique adaptative, d'une artère et de ses parois à l'aide du logiciel AOdetectArtery®, on distingue de part et d'autre de la lumière la présence d'une paroi vasculaire bien visible (entre les segments bleus de part et d'autre du vaisseau).

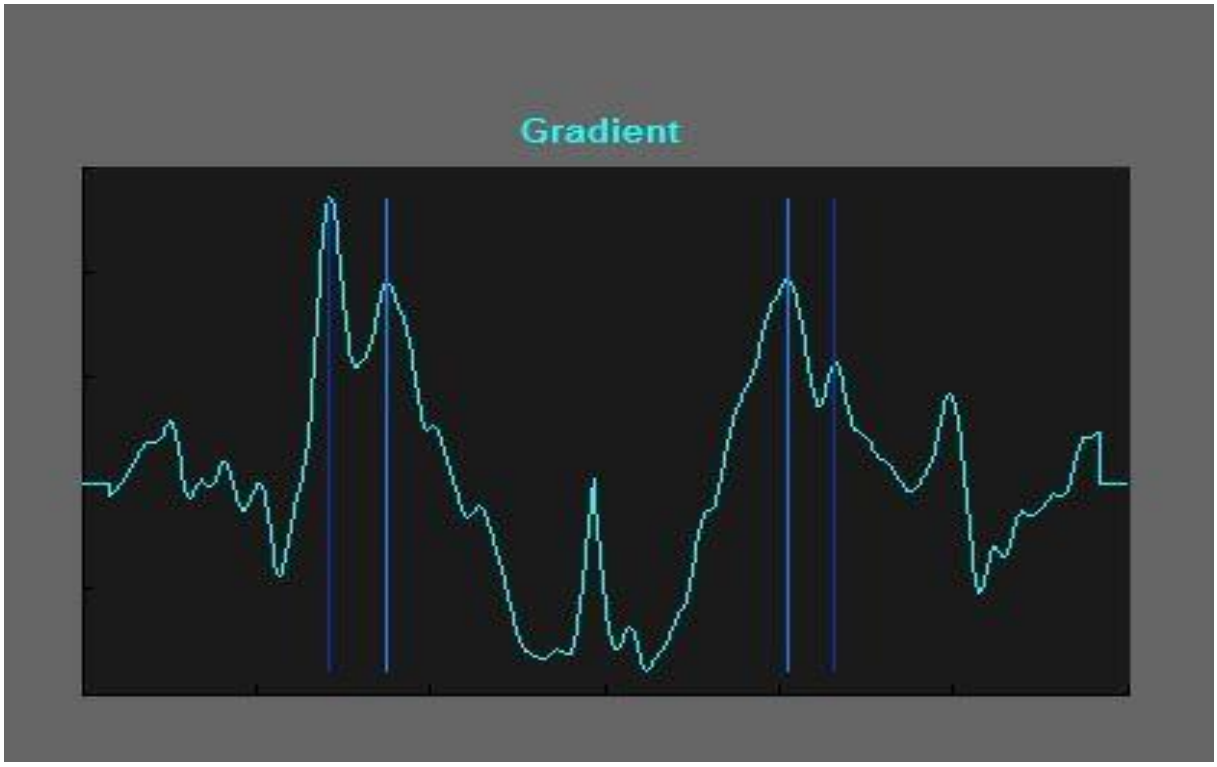


Figure 7 : Aide à l'identification des parois de l'artère, sur un cliché en optique adaptative, à l'aide des échelles de gradient de gris (logiciel AOdetectArtery®)

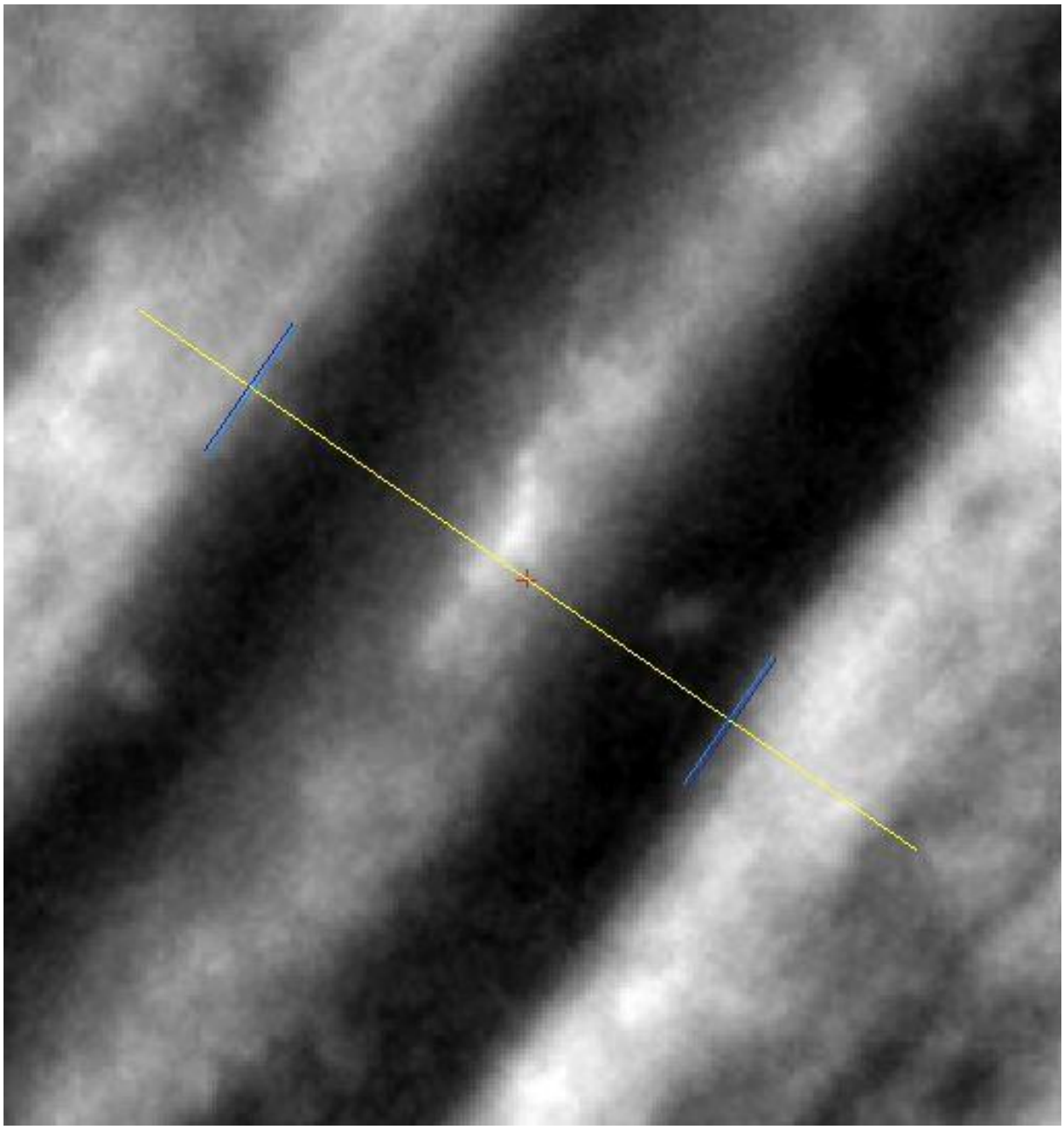


Figure 8 : Analyse, sur un cliché en optique adaptative, d'une veine et de ses parois à l'aide du logiciel AOdetectArtery®, on notera l'absence de paroi vasculaire discernable

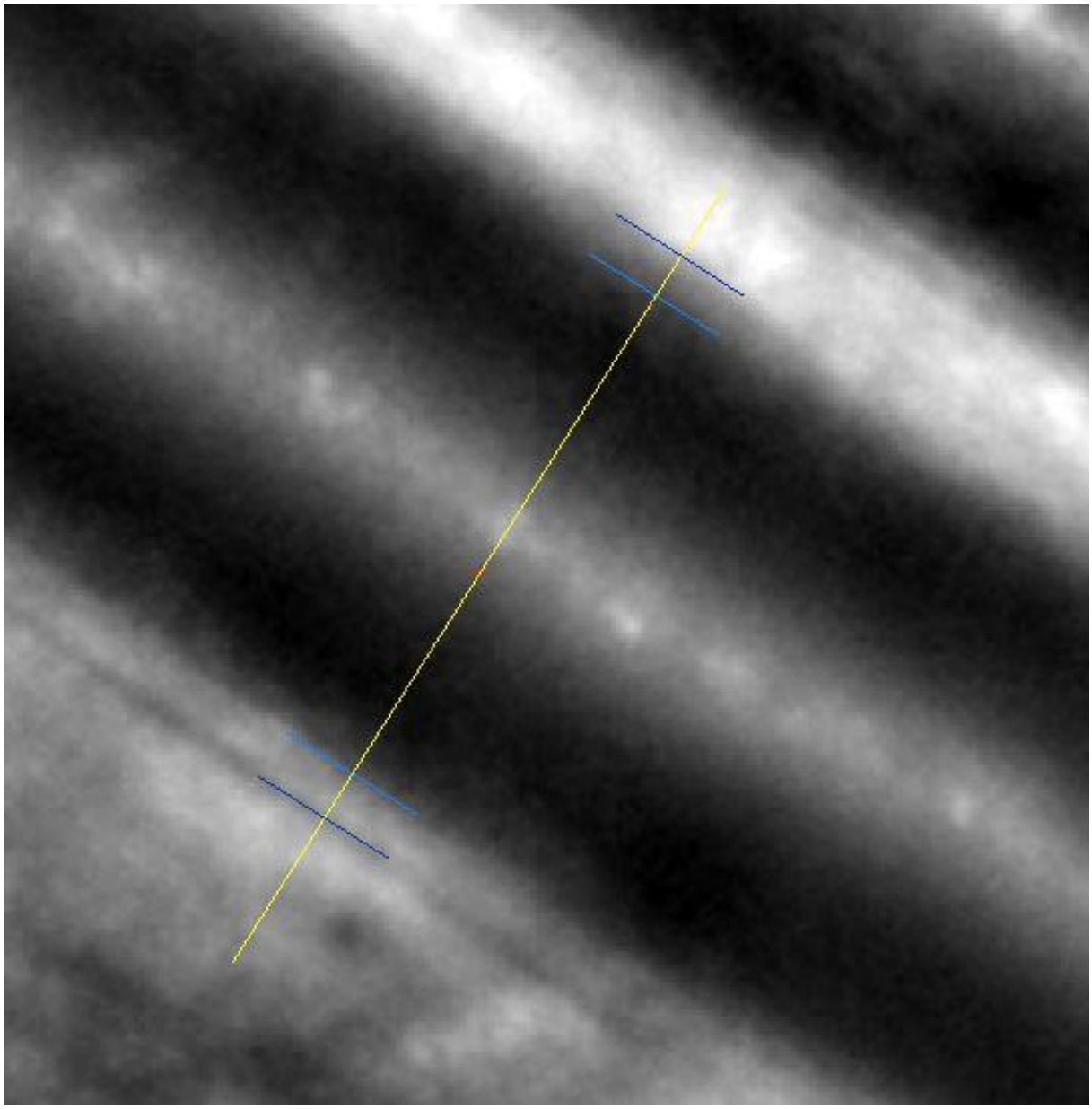


Figure 9 : Cliché d'optique adaptative montrant une veine avec la présence anecdotique de parois visibles (entre les segments bleus de part et d'autre du vaisseau). Mesures faites à l'aide du logiciel AOdetectArtery®

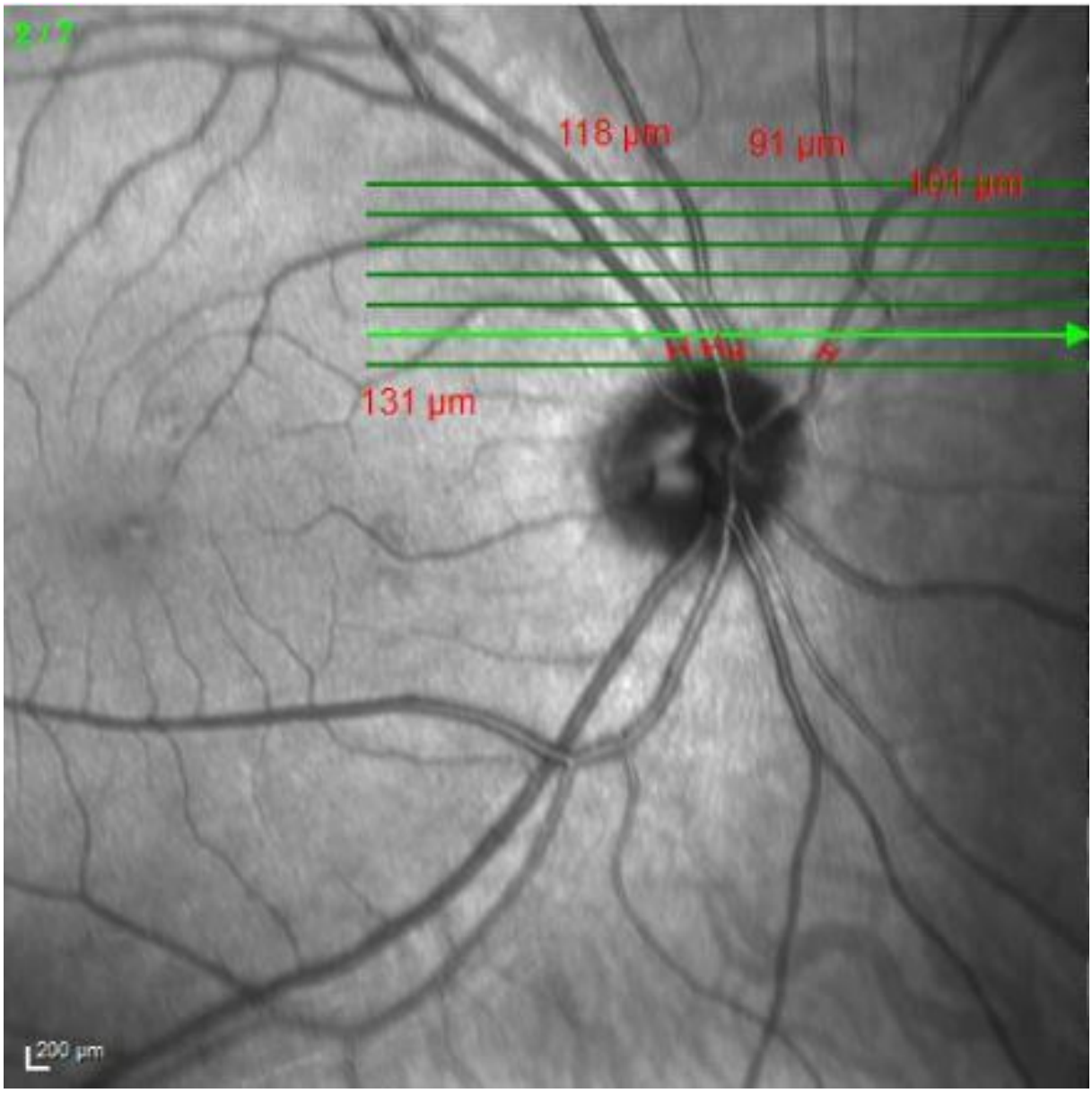


Figure 10 : Cliché infrarouge d'un fond d'œil droit avec mesures transversales des diamètres des vaisseaux péripapillaires

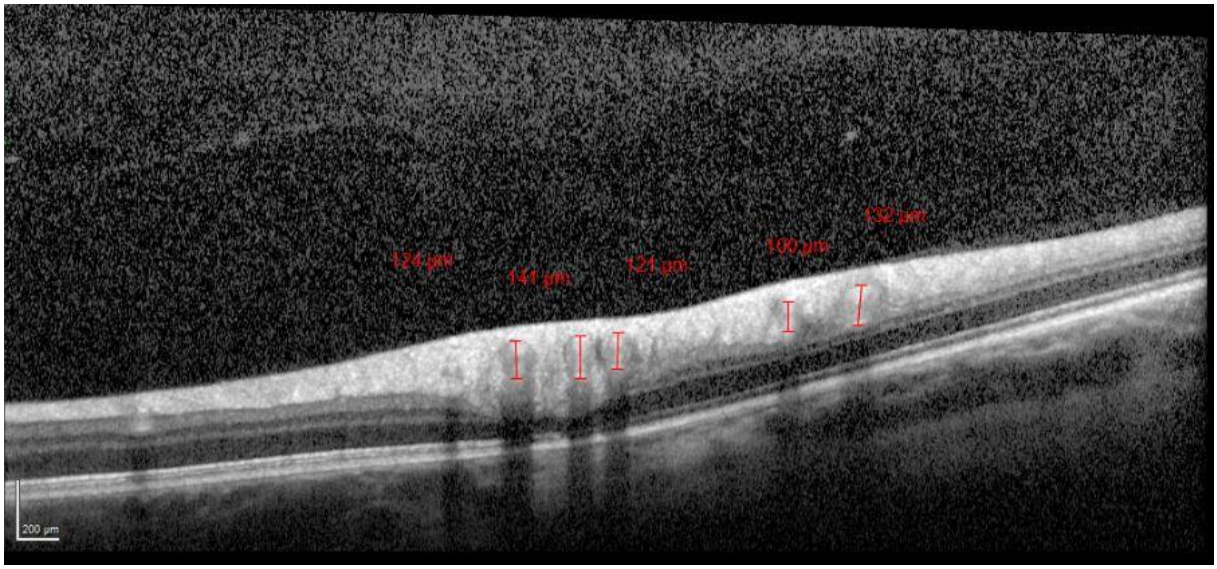


Figure 11 : B-scan OCT montrant les mesures verticales du diamètre des vaisseaux péripapillaires

RESULTATS

22 patients ont été inclus dans cette étude prospective. Les groupes étaient composés de 11 sujets dans le groupe malade et 11 sujets dans le groupe sain. 42 yeux ont pu être analysés. Deux yeux ont été exclus car deux sujets ont préféré arrêter l'examen après avoir passé celui du premier œil du fait de la pénibilité de l'examen. Les acquisitions avec l'appareil RTX1® nécessitent en effet au patient d'immobiliser son œil durant un temps prolongé, ce qui, au bout de plusieurs acquisitions, peut s'avérer être une véritable gageure, d'autant plus chez les patients schizophrènes qui ont des problèmes d'attention et d'anxiété.

Tous les sujets étaient de sexe masculin et l'âge moyen était de 34,55 ans dans le groupe des malades versus 36,09 ans dans le groupe sain. La différence d'âge entre les deux groupes n'était pas significative (p = 0.898). Les caractéristiques des patients sont reportées dans le tableau 1.

	Age moyen	Sexe	Fumeur	HTA	Diabète	Dyslipidémie
Malades (n = 11)	34,55 ans	Homme : 11	7	0	2	1
Sujets sains (n = 11)	36,09 ans	Homme : 11	3	0	1 douteux	0

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Résultats en Optique adaptative

Les différentes caractéristiques des mesures du WLR en optique adaptative pour les artérioles sont reportées dans le tableau 2. La comparaison en analyses univariées du rapport paroi/lumière (WLR) montre une différence significative entre les deux groupes (Malades : 0,261 ; Témoins : 0,29 p= 0,008), les malades présentant un WLR plus faible que chez les sujets sains. Le t-test sur l'égalité des moyennes montre une significativité (p = 0.023). La comparaison entre les lumières artériolaires et le diamètre artériolaires total ne ressort pas significatif entre les malades et les sujets sains.

Paramètre	Moyenne	Std Error	Intervalle de confiance à 95 %	
Malades	0.261	0.01	0.240	0.282
Sujets Sains	0.290	0.01	0.270	0.311
p			**0.008**	

Tableau 2 : Analyses univariées comparatives en modèle mixte du paramètre WLR mesuré par optique adaptative entre les deux groupes

Les différentes caractéristiques des mesures du diamètre veinulaires en optique adaptative sont reportées dans le tableau 3. La comparaison de la lumière veinulaire montre une différence significative entre les deux groupes dans le sens d'une lumière plus importante dans le groupe malade (Malades : 140,073 µm ; Témoins : 127,946 µm ; p < 0,001). Le t-test sur l'égalité des moyennes est significatif (p<0,001).

Paramètre	Moyenne [a]	Std. Error	Intervalle de confiance à 95 % [a]	
Malades	140.073	3.479	132.579	147.568
Sujets Sains	127.946	3.557	120.340	135.551
p			**<0.001**	

[a] : en micron

Tableau 3 : Analyses univariées comparatives en modèle mixte des diamètres des veines sur les mesures en optique adaptative entre les deux groupes

Après analyses multivariées indexée sur le facteur de confusion tabac, le WLR et la lumière veinulaire n'apparaissent plus significatifs entre les deux groupes.

Nous avons cependant réalisé des analyses dans le sous-groupe non-fumeur. Alors que le paramètre WLR ne diffère pas significativement entre les malades et les sujets sains, la lumière veinulaire diffère entre ces deux groupes (p= 0,048). (Tableau 4 et Figure 12 et 13)

Paramètre	**Moyenne [a]**	**Std. Error**	**Intervalle de confiance à 95 % [a]**	
Malades	133.335	4.569	123.707	142.964
Sujets Sains	124,931	3.573	116.795	133.067
p				**0.048**

[a] : en micron

Tableau 4 : Analyses comparatives du diamètre veinulaire mesuré en optique adaptative entre les deux groupes dans la catégorie non-fumeur.

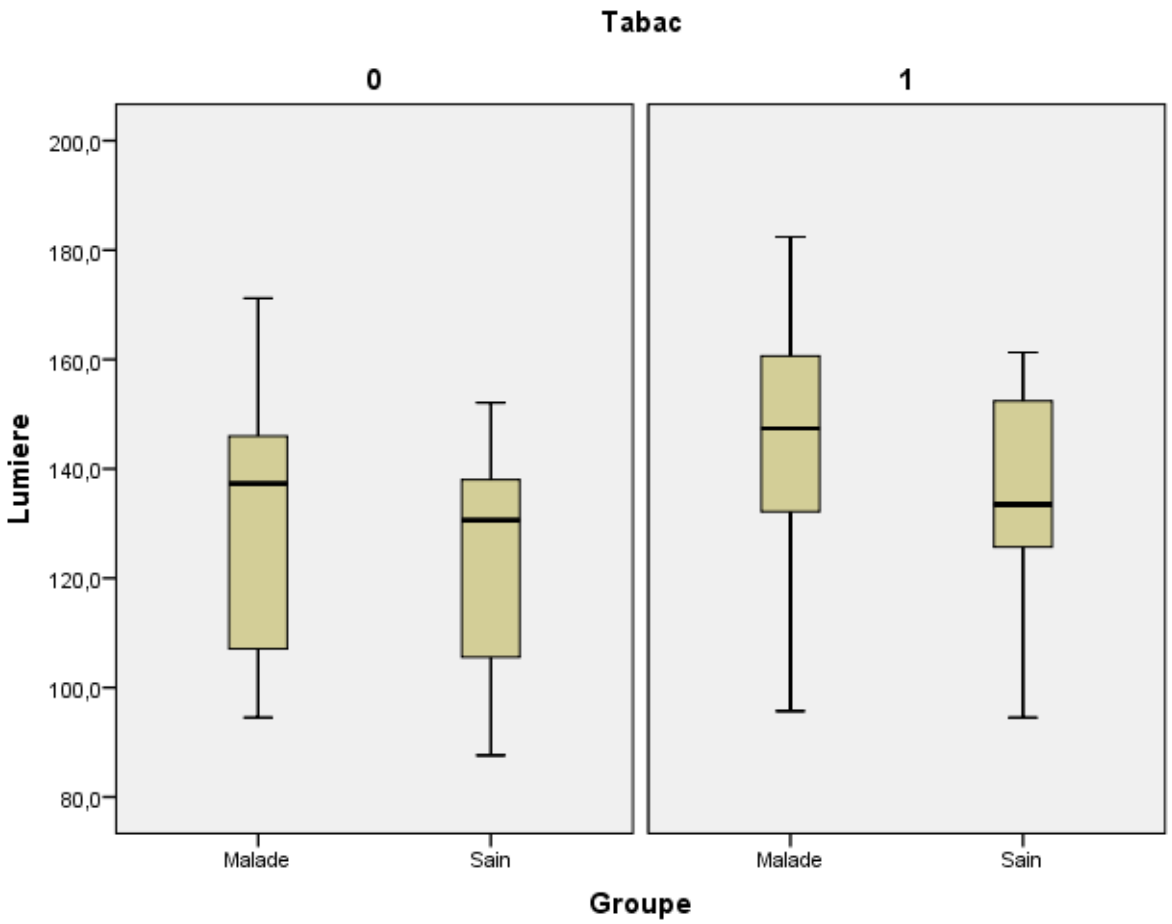


Figure 12 : Intervalles de confiance des moyennes de diamètre veineux entre groupes malades et sains selon qu'ils fument ou pas. Le groupe 0 est celui des non-fumeur et 1 celui des fumeurs. L'axe vertical correspond à la taille de la lumière veineuse en micromètres.

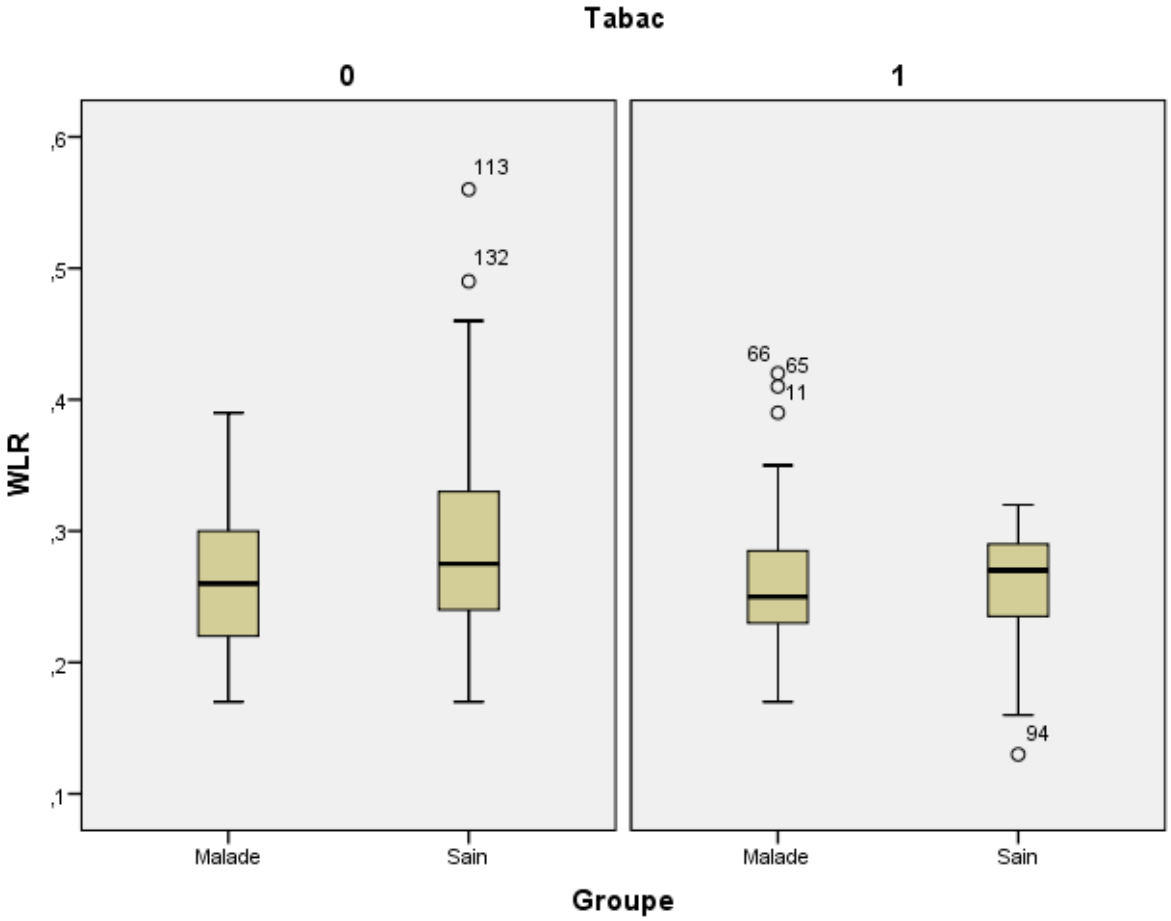


Figure 13 : Intervalles de confiance des moyennes de WLR entre groupes malades et sains selon qu'ils fument ou pas Le groupe 0 est celui des non-fumeur et 1 celui des fumeurs. L'axe vertical correspond à la mesure du ratio Wall To Lumen.

Résultats en OCT

Les analyses des diamètres transversaux et verticaux artériolaires, mesurés respectivement sur les clichés infrarouges et OCT ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau 5, 6).

Paramètre	Moyenne [a]	Std. Error	Intervalle de confiance à 95 % [a]	
Malades	120.111	3.685	112.375	127.847
Sujets Sains	109.569	4.114	100.954	118.185
p				**0.072**

[a] : en micron

Tableau 5 : Analyses univariées comparatives en modèle mixte du diamètre artériolaire transversal mesuré en OCT entre les deux groupes

Paramètre	Moyenne [a]	Std. Error	Intervalle de confiance à 95 % [a]	
Malades	122.616	3.685	114.360	130.871
Sujets Sains	121.251	4.114	112.008	130.494
p				**0.819**

[a] : en micron

Tableau 6 : Analyses univariées comparatives en modèle mixte du diamètre artériolaire vertical mesuré en OCT entre les deux groupes

Les analyses des diamètres transversal et vertical veinulaires, mesurés respectivement sur le clichés infrarouges et OCT montrent une différence significative entre les deux groupes (p = 0.013 et p = 0.025 respectivement) (Tableau 7, 8).

Paramètre	**Moyenne [a]**	**Std. Error**	**Intervalle de confiance à 95 % [a]**	
Malades	146.803	3.645	139.097	154.510
Sujets Sains	131.688	3.914	123.322	140.054
p				**0.013**

[a] : en micron

Tableau 7 : Analyses univariées comparatives en modèle mixte du diamètre veinulaire transversal mesuré en OCT entre les deux groupes

Paramètre	**Moyenne [a]**	**Std. Error**	**Intervalle de confiance à 95 % [a]**	
Malades	154.314	3.745	146.391	162.238
Sujets Sains	140.701	3.928	132.218	149.183
p				**0.025**

[a] : en micron

Tableau 8 : Analyses univariées comparatives en modèle mixte du diamètre veinulaire vertical mesuré en OCT entre les deux groupes

Analyses complémentaires

Nous avons réalisé un t-test afin de savoir si les mesures obtenues sur les diamètres verticaux et transversaux des artères et veines rétiniennes étaient semblables, autrement dit, si les artères et veines rétiniennes ont une forme arrondie ou oblongue. Le diamètre moyen serait plus important verticalement qu'horizontalement (148,07 µm versus 141,05 µm respectivement pour les veines, 115,69 µm versus 121,90µm pour les artères respectivement) (tableau 9).

Paramètre	**Moyennes veines [a]**	**Moyennes artères [a]**
Diamètre transversal	141.05	115,69
Diamètre vertical	148.07	121,90
t-test appareillé	**<0.001**	**<0.001**

[a] : en micron

Tableau 9 : t-test appareillé comparant les diamètres verticaux et horizontaux des veines et artères rétiniennes mesurés sur les acquisitions OCT et en lumière infrarouge respectivement

Nous avons également réalisé un test comparatif appareillé sur les mesures de diamètres veinulaires réalisés en OCT et optique adaptative afin de savoir si la précision de ces deux examens semble similaire. Il apparait que les résultats obtenus par les deux techniques sont comparables (tableau 10). Nous n'avons pas réalisé cet examen pour le diamètre artériolaire car les résultats sur ce paramètre étant négatifs

Paramètre	**Moyenne [a]**	**Std. Deviation**	**Std. Error**
OCT	141,077	14,33	3,21
Optique Adaptative	134,65	14,01	3,13
Test Wilcoxon appareillé	**p=0.123**		

[a] : en micron

Tableau 10 : Test de Wilcoxon appareillé comparant les diamètres des calibres veinulaires mesurés en OCT et optique adaptative.

ETUDE DE CAS EN IMAGERIE NUCLEAIRE

Comme nous l'avons vu plus haut, la schizophrénie est associée à des anomalies d'activité du cortex cérébrale retrouvées en imagerie fonctionnelle. Dans notre étude quatre de nos malades ont pu bénéficier d'une imagerie SPECT.

Deux de nos patients présentaient un hypométabolisme cortical fronto-operculaire gauche, cette atteinte étant souvent retrouvée chez les patients schizophrènes et corrélée aux symptômes négatifs (Figure 14). Pour ces deux patients, des analyses comparatives avec les sujets sains retrouvent chez l'un d'eux, une augmentation du diamètre veineux et une diminution du WLR significatives et pour l'autre seulement une augmentation significative du diamètre veinulaire.

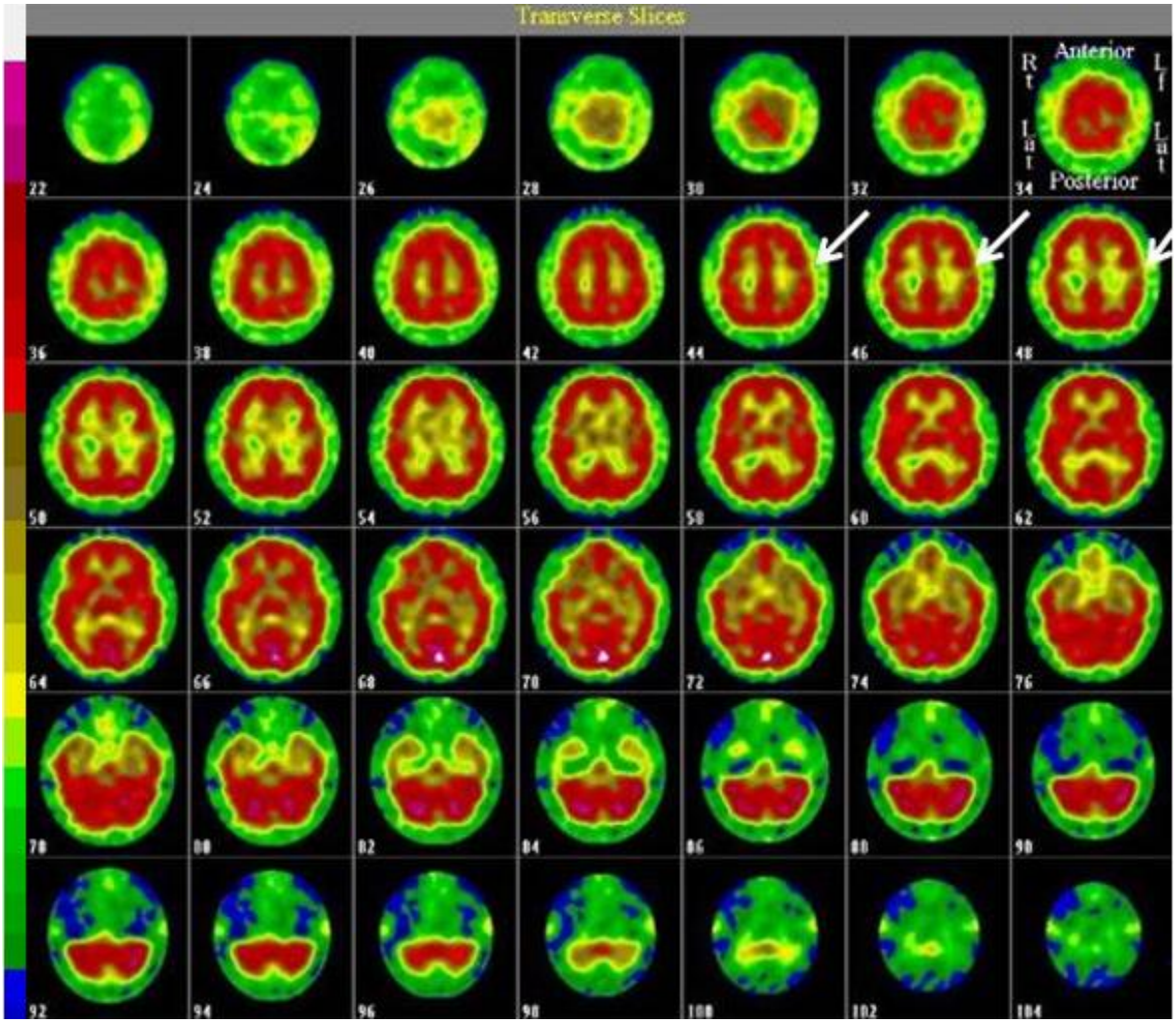


Figure 14 : Imagerie SPECT chez un de nos patients schizophrènes mettant en évidence une zone d'hypodébit marquée fronto-operculaire gauche (flèche blanche).

Les deux autres patients présentaient un hypermétabolisme cortical localisé, ces anomalies pouvant être associées aux symptômes positifs de la maladie selon les descriptions classiques (Figure 15). Aucun de ces deux patients ne présentait de différence de mesure significative avec le groupe des sujets sains (bien que la moyenne du calibre veinulaire était plus importante chez les deux malades et le WLR plus faible).

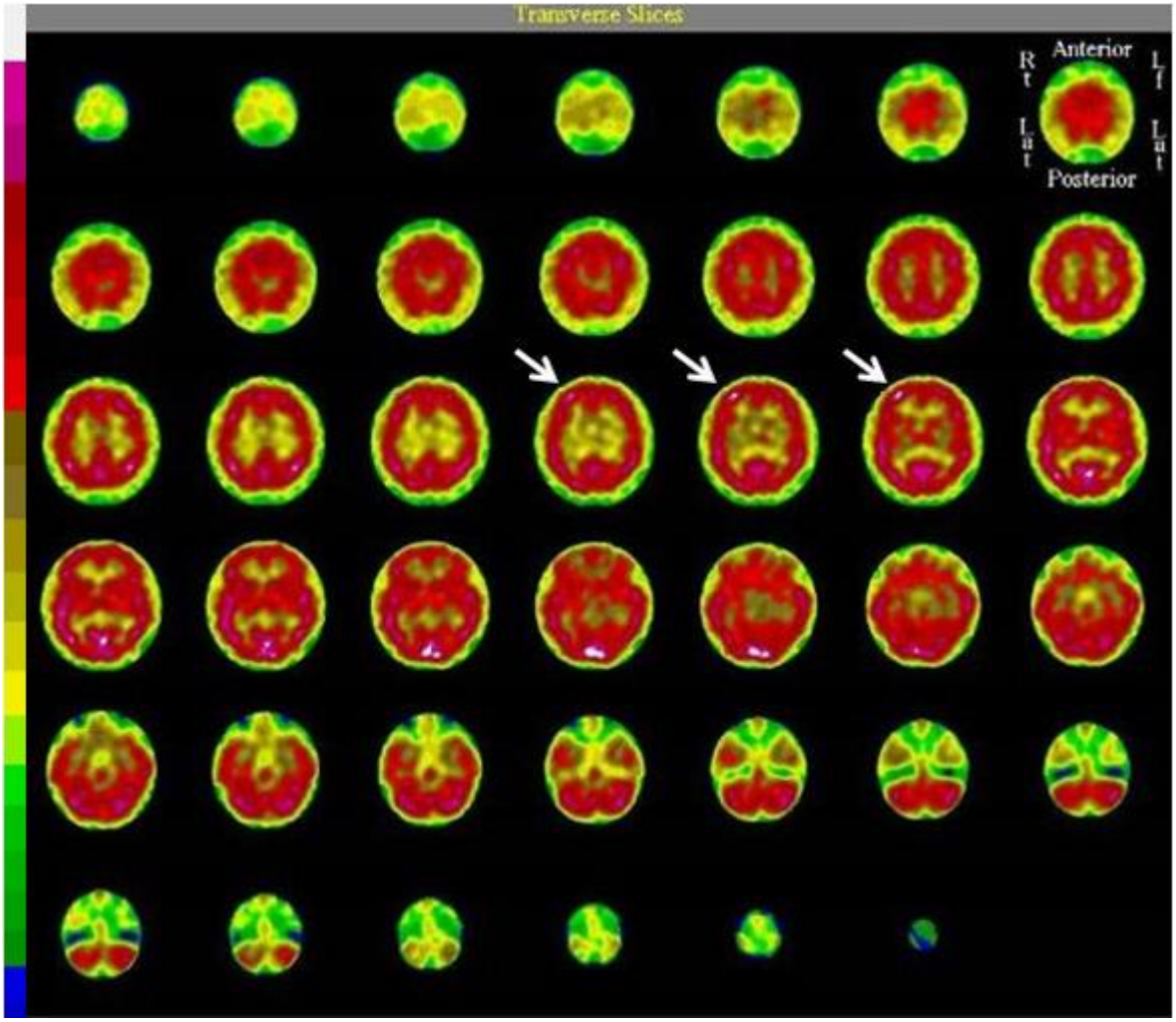


Figure 15 : Imagerie SPECT chez un de nos patients schizophrènes mettant en évidence une zone d'hyperactivité marquée frontale droite (flèche blanche).

DISCUSSION

Dans notre cohorte, les patients atteints de schizophrénie présentaient des anomalies microvasculaires consistant en une dilatation des veines rétiniennes retrouvée aux clichés en lumière infrarouge, en optique adaptative, et en OCT et une diminution du ratio WLR artériolaires en optique adaptative.

Après analyses multivariées indexées sur le facteur de confusion tabac, ces différences n'apparaissent plus statistiquement significatives, bien que le paramètre WLR approche fortement de la significativité.

Un précédent travail de thèse sur le même sujet avait seulement réalisé des mesures sur les clichés OCT et infrarouge du fond d'œil et n'avait pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux cohortes de patients (79).

L'impact du tabac sur le calibre vasculaire veineux est connu de longue date (80–82) et pourrait potentiellement expliquer la dilatation veineuse chez nos patients. Nos effectifs étaient cependant trop réduits avec une puissance statistique trop faible afin d'évaluer correctement l'impact du tabac. On retiendra néanmoins le fait que dans le groupe non-fumeur il existait une différence significative de diamètre veinulaire entre malade et sujets sains.

Les mécanismes physiopathologiques qui peuvent expliquer un calibre veineux rétinien plus large ne sont pas entièrement compris (83). Il a été démontré qu'une augmentation du calibre veinulaire peut être associé à une activité inflammatoire générale (80,84–86), à un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire (86,87), et à une hypoxie/ischémie chronique (88). Des facteurs génétiques influent également sur le calibre veineux rétinien (4,23).
Par ailleurs, la présence de veines rétiniennes plus larges pourraient être associée à des dommages structurels de la microvascularisation cérébrale et pourrait donc être un témoin de problèmes d'approvisionnement en oxygène au cerveau (83,88). L'inflammation, le dysfonctionnement endothélial vasculaire concernant la voie de signalisation de l'oxyde nitrique et l'hypoxie/ischémie, qui ont un impact connu sur les vaisseaux, sont tous observés dans la schizophrénie (4,23,30–33,89).

Beaucoup de publications ont démontré la présence d'anomalies du système cardio-vasculaire dans la schizophrénie. Tout d'abord, les personnes atteintes de schizophrénie courent un risque accru de développer une maladie cardiovasculaire, et des données récentes retrouvent des gènes

communs impliqués dans la schizophrénie et le risque de maladie cardiovasculaire (23,24). Par ailleurs, une grande proportion des gènes candidats impliqués dans la schizophrénie sont régulés par l'hypoxie (25,26).
Une altération du débit sanguin cérébral a été documentée en imagerie par résonnance magnétique (27) ainsi que par l'imagerie nucléaire chez les personnes atteintes de schizophrénie qui présentent souvent aussi des troubles vasomoteurs et des anomalies capillaires du lit de l'ongle (28–32).
L'examen anatomo-pathologique post-mortem des cerveaux de patients schizophrènes a révélé la présence d'anomalies fonctionnelles endothéliales (33).

Nous ne savons pas actuellement si les anomalies vasculaires retrouvées dans la schizophrénie peuvent avoir rôle étiopathogénique dans le développement de la maladie ou s'il représente seulement un épiphénomène associé.

L'hypothèse de l'existence d'une pathologie vasculaire dans la schizophrénie souligne le besoin d'une méthode innovante pour évaluer la microvascularisation chez les patients schizophrènes. Meier et Al ont trouvé dans leur étude (5) basée sur des rétinophotographies du fond d'œil une augmentation significative du calibre rétinien veineux et ceci indépendamment des facteurs de confusion. Cependant, les mesures de vaisseaux basées sur les photographies couleurs du fond d'œil sous-estiment légèrement les mesures du fait de la présence d'une colonne plasmatique périphérique transparente dans la lumière des vaisseaux (90) et d'une paroi vasculaire trop fine pour qu'elle soit visible sur les rétinophotographies (91). L'imagerie OCT et en optique adaptative de la vascularisation rétinienne permet donc une mesure plus fiable des vaisseaux (72). Notre étude retrouvait également une augmentation du diamètre veinulaire chez les malades quelle que soit la technique d'imagerie utilisée. On ne peut pas affirmer si la robustesse de la différence observée entre malades et sujets sains est plus importante en utilisant les examens que nous avons réalisés plutôt que des rétinophotographies.

Le facteur WLR est pour la première fois étudié dans ce contexte de schizophrénie étant donné qu'aucune technique d'imagerie n'avait permis auparavant l'étude de ce paramètre. La signification exacte de cette donnée et l'implication éventuelle qu'elle pourrait avoir dans la physiopathologie de la maladie avec ses éventuelles conséquences diagnostiques et pronostiques restent à préciser. Le WLR moyen augmenterait, de façon physiologique, inversement avec la taille du vaisseau, mais les variations du WLR n'interviendraient que pour des tailles d'artérioles inférieur à 50 µm (92). Travaillant sur des gros vaisseaux supérieurs à 60 µm, ces variations physiologiques n'ont pas, a priori, interféré avec nos résultats. Les études

précédentes avaient noté une augmentation du WLR qui pouvait être liée à l'âge, à une hypertension artérielle et à un Indice de masse corporelle élevé (93). L'augmentation du WLR serait aussi associée à la présence d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (91). Cependant, une diminution du WLR telle que nous l'avons retrouvée chez les schizophrènes, n'a pas été corrélée dans la littérature avec des anomalies particulières.

Nous avons retrouvé l'existence d'une différence entre le diamètre veinulaire horizontal et vertical sur la base des mesures obtenus en clichés infrarouge et OCT témoignant de la forme oblongue et non arrondie des veines. Arichika et al avait déjà montré une différence entre mesure verticale et horizontale mise en évidence par OCT et optique adaptative mais au sujet de la lumière des artérioles (72). Ceci pourrait être expliqué par le fait que les parois latérales et inférieure des vaisseaux se trouvent dans l'épaisseur de la rétine, tandis que leur paroi supérieure affleure en général à la surface de la rétine. Il en résulte que la pression exercée par la rétine sur les parois du vaisseau se dissipe plus facilement verticalement que latéralement, ce qui expliquerait la forme oblongue des vaisseaux dans l'axe vertical.

Nous avons retrouvé également que les mesures en OCT et optique adaptative étaient bien corrélées comme cela a déjà pu être mis en évidence (72).

Les résultats de notre étude doivent être interprétés avec prudence du fait de ses limites.

-Premièrement, notre constatation est fondée sur un nombre de malades et de sujets sains relativement réduit, recrutés sur un seul centre avec des résultats analysés par un seul opérateur. Des échantillons plus grands sont nécessaires pour déterminer la reproductibilité et la robustesse de nos résultats.

-Deuxièmement, nous avons évalué le calibre des vaisseaux rétiniens de façon ponctuelle dans le temps, une fois le diagnostic de schizophrénie posé. Nous ne pouvons donc pas savoir si des veinules plus larges ou un ratio WLR abaissé pourraient être détectables avant l'apparition de la schizophrénie et si ces paramètres peuvent varier au cours de la vie du malade.

-Troisièmement, les analyses du diamètre vasculaire ont été effectuées au mieux sur deux voire trois points différents d'une portion vasculaire lorsque cela était possible sur les clichés en optique adaptative et sur un point seulement sur les clichés infrarouges et OCT. En optique adaptative, une analyse automatisée de portions continues des vaisseaux, et des mesures étagées en OCT et clichés en lumière rouge, permettraient d'obtenir des mesures de calibre vasculaire plus fiables.

-Quatrièmement, il existe dans notre étude un fort risque de biais de mesure puisque pour chaque patient les mesures des artères et veines ont été réalisées sur quatre quadrants sans être moyennées entre elles pour l'analyse. Ainsi, pour un patient donné et pour un type de vaisseau donné (artère ou veine) correspondent quatre mesures différentes. Ceci nous a permis d'augmenter la fiabilité des mesures pour un patient donné et d'augmenter la puissance de nos résultats en augmentant le nombre de mesures mais a pour corolaire d'augmenter l'impact d'une anomalie lorsqu'elle existe chez un patient. Afin d'essayer de gommer l'effet de ce biais, nous avons utilisé une analyse en modèle mixte qui permet de diminuer la répercussion de la redondance des mesures.

-Enfin, l'impact de l'indice de masse corporelle qui semble influer également sur le calibre veineux n'a pas été étudié. Quant au tabagisme, il a été pris en compte dans notre étude de façon qualitative (patient fumeur ou non-fumeur) et non de façon quantitative, ce qui nous a empêché d'évaluer plus finement son réel impact au niveau vasculaire.

L'impact des traitements psychotropes sur le calibre vasculaire n'a pas été évalué dans notre étude car il est en général lié aux désordres métaboliques qu'il induit, tels que le diabète ou les dyslipidémies.

Nous avons peu de patients qui ont pu bénéficier d'une imagerie nucléaire dans le cadre de notre protocole, il est nous donc difficile de réaliser des corrélations statistiques entre ce que nous avons pu trouver au niveau rétinien et ce qu'ont mis en évidence les clichés SPECT. Cependant, il est intéressant de remarquer que les patients présentant des zones d'hypodébit cortical présentaient des variations de paramètres vasculaires (WLR et diamètre veineux) plus importantes que celles des patients présentant un hyperdébit cortical. Des anomalies d'hypoperfusion du cortex cérébral frontal et temporal gauche ont déjà été décrites en SPECT (50,94). On a pu mettre en évidence que les hypoperfusions corticales qui persistaient sous traitement étaient corrélées de manière plus stables à des symptômes négatifs (50).

Face un hyper ou un hypodébit cortical cérébral focal constaté en SPECT se pose la question de savoir si cette fluctuation est liée à un changement du métabolisme neurologique local induisant une variation de la perfusion focale ou si elle est liée à une anomalie primitive de la perfusion vasculaire. Le fait que les hypoperfusions corticales liées aux symptômes négatifs puissent être résistantes aux traitements neuroleptiques utilisés dans la schizophrénie augmente la probabilité d'un problème vasculaire sous-jacent car ces traitements ne sont pas censés avoir d'action vasomotrice. Le fait que nous ayons retrouvé chez des schizophrènes traités un hypodébit cortical au SPECT associé à des anomalies vasculaires rétiniennes plus prononcées appuie l'hypothèse physiopathologique d'une vasculopathie cérébrale sous-tendant certains symptômes de la schizophrénie. Bien évidemment, ceci reste à démontrer par des études appropriées étudiant, dans la schizophrénie, les corrélations entre altérations vasculaires rétiniennes, anomalies de perfusion cérébrale corticale au SPECT et symptômes cliniques constaté à l'examen psychiatrique.

CONCLUSION

Bien que le pouvoir statistique de notre étude apparaisse faible, une dilatation veineuse rétinienne a été constatée chez les sujets schizophrènes quelle que soit la technique d'imagerie utilisée. Le paramètre WLR, étudié pour la première fois dans cette pathologie, semble abaissé chez les sujets malades. La responsabilité éventuelle des facteurs de confusion dans ces anomalies reste à élucider par des études complémentaires de plus grande puissance. Néanmoins, les anomalies que nous avons mises en évidence semblent aller dans le sens des nombreuses études ayant étudié la présence d'une vasculopathie chez les schizophrènes. La validité et l'implication de nos résultats restent bien évidemment à préciser.

Les futures études devront préciser quels sont les mécanismes qui président aux anomalies vasculaires retrouvées, la responsabilité que ces dernières entretiennent dans la genèse de la maladie et si leur analyse pourrait avoir une utilité diagnostique ou pronostique ; auquel cas l’imagerie rétinienne multimodale pourrait trouver toute sa place.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rouillon F. [Epidemiology of psychiatric disorders]. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2008 Feb;166(1):63–70.

2. Ey H. [The clinical problems of schizophrenias]. In: Les problèmes cliniques des schizophrénies. 1958. (Évolution psychiatrique; vol. 23).

3. Schmieder RE. Hypertensive Retinopathy: A Window to Vascular Remodeling in Arterial Hypertension. Hypertension. 2008 Jan 1;51(1):43–4.

4. Hanson DR, Gottesman II. Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. BMC Med Genet. 2005 Feb 11;6:7.

5. Meier MH, Shalev I, Moffitt TE, Kapur S, Keefe RSE, Wong TY, et al. Microvascular abnormality in schizophrenia as shown by retinal imaging. Am J Psychiatry. 2013 Dec;170(12):1451–9.

6. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. New York: International Universities Press; 548 p.

7. Daléry J, Saoud M, D'Amato T. [Schizophrenic Pathologies] [Internet]. Cachan (14, rue de Provigny 94236): Lavoisier; 2012 [cited 2018 May 31]. Available from: http://www.cairn.info/pathologies-schizophreniques--9782257226105.htm

8. [cited 2018 Jun 1]. Available from: http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2003/BaudP/these_body.html

9. Franck N. [Clinic for Schizophrenia]. EMC - Psychiatr. 2013 Jan;10(1):1–16.

10. Guelfi J-D, Rouillon F. [Manual of Psychiatry (Third Edition)]. Elsevier Masson; 2017.

11. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med. 2004 Apr 28;2:13.

12. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005 May;2(5):e141.

13. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. Schizophr Res. 2009 May;110(1–3):1–23.

14. ECN-Pyschiatric referential.pdf [Internet]. [cited 2018 May 29]. Available from: http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf

15. Suvisaari JM, Haukka JK, Tanskanen AJ, Lönnqvist JK. Decline in the incidence of schizophrenia in Finnish cohorts born from 1954 to 1965. Arch Gen Psychiatry. 1999 Aug;56(8):733–40.

16. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry. 2007 Oct;64(10):1123–31.

17. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M. Mortality in schizophrenia. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 Dec;16(12):1308–12.

18. Loas G. [Mortality and excess mortality in schizoprenia]. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2009 Aug;167(6):446–9.

19. Franck N. [The Schizophrenia: Recognize and treat it.]. Paris: Jacob; 2006.

20. Barbalat G, Franck N. [Brain imaging and schizophrenia.]. EMC - Psychiatr. 2012 Jul;9(3):1–12.

21. Meynert T. [Clinic of diseases of the forebrain based on its structure, performance and nutrition.]. 1884;

22. Lewis N. Comments on the pathology of dementia precox. 1925. Journal of Nervous and Mental Disease. 1925;

23. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Am Heart J. 2005 Dec;150(6):1115–21.

24. Schmidt-Kastner R, van Os J, W M Steinbusch H, Schmitz C. Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. Schizophr Res. 2006 Jun;84(2–3):253–71.

25. Schmidt-Kastner R, van Os J, Esquivel G, Steinbusch HWM, Rutten BPF. An environmental analysis of genes associated with schizophrenia: hypoxia and vascular factors as interacting elements in the neurodevelopmental model. Mol Psychiatry. 2012 Dec;17(12):1194–205.

26. Bachneff SA. Regional cerebral blood flow in schizophrenia and the local circuit neurons hypothesis. Schizophr Bull. 1996;22(1):163–82.

27. Cohen BM, Yurgelun-Todd D, English CD, Renshaw PF. Abnormalities of regional distribution of cerebral vasculature in schizophrenia detected by dynamic susceptibility contrast MRI. Am J Psychiatry. 1995 Dec;152(12):1801–3.

28. Ward PE, Sutherland J, Glen EM, Glen AI. Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report. Schizophr Res. 1998 Feb 9;29(3):269–74.

29. Lien Y-J, Huang S-S, Liu C-M, Hwu H-G, Faraone SV, Tsuang MT, et al. A genome-wide quantitative linkage scan of niacin skin flush response in families with schizophrenia. Schizophr Bull. 2013 Jan;39(1):68–76.

30. Hudson CJ, Lin A, Cogan S, Cashman F, Warsh JJ. The niacin challenge test: clinical manifestation of altered transmembrane signal transduction in schizophrenia? Biol Psychiatry. 1997 Mar 1;41(5):507–13.

31. Senitz D, Winkelmann E. [Neuronal structure abnormality in the orbito-frontal cortex of schizophrenics]. J Hirnforsch. 1991;32(2):149–58.

32. Uranova NA, Zimina IS, Vikhreva OV, Krukov NO, Rachmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2010 Apr;11(3):567–78.

33. Harris LW, Wayland M, Lan M, Ryan M, Giger T, Lockstone H, et al. The cerebral microvasculature in schizophrenia: a laser capture microdissection study. PloS One. 2008;3(12):e3964.

34. Cotton J, Lewis N, Egenhofer A. Vascular bed of the retina in mental disease. Arch Neuro Psychiatr. 1940;

35. Hugdahl K, Løberg E-M, Nygård M. Left temporal lobe structural and functional abnormality underlying auditory hallucinations in schizophrenia. Front Neurosci. 2009 May;3(1):34–45.

36. Kaladjian A, Fakra E, Adida M, Belzeaux R, Cermolacce M, Azorin J-M. [Schizophrenia, cognition and neuroimaging]. L'Encephale. 2011 Dec;37 Suppl 2:S123-126.

37. Jablensky AV, Kalaydjieva LV. Genetic epidemiology of schizophrenia: phenotypes, risk factors, and reproductive behavior. Am J Psychiatry. 2003 Mar;160(3):425–9.

38. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Bustamante S, van der Heiden W, Riecher-Rössler A, et al. Onset and Early Course of Schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WF, editors. Search for the Causes of Schizophrenia [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1995 [cited 2018 May 29]. p. 43–66. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-79429-2_3

39. Grivois H, Grosso L. [Beginning schizophrenia]. Paris: John Libbey Eurotext; 2002.

40. Fuchs J, Steinert T. [Duration of untreated psychosis (DUP): an useful predictor of outcome in schizophrenia?]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2004 Feb;72(2):79–87.

41. Cabut S. [Psychiatrie : DSM-5, The manual that drives you crazy]. Le Monde.fr [Internet]. 2013 May 13 [cited 2018 Jun 1]; Available from: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/05/13/dsm-5-le-manuel-qui-rend-fou_3176452_1650684.html

42. American Psychiatric Association, GUILABERT C, GUELFI J-D, CROCQ M-A, Boyer P, PULL C-B, et al. [DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders] [Internet]. 2015 [cited 2018 Jun 1]. Available from: https://nls.ldls.org.uk/welcome.html?ark:/81055/vdc_100052769967.0x000001

43. Demily C, Franck N. [The Schizophrenia. Med Spec : 1]. S.L.: Elsevier Health Sciences France.;

44. Dennert JW, Andreasen NC. CT scanning and schizophrenia: a review. Psychiatr Dev. 1983;1(1):105–22.

45. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet Lond Engl. 1976 Oct 30;2(7992):924–6.

46. Weinberger DR, Wagner RL, Wyatt RJ. Neuropathological studies of schizophrenia: a selective review. Schizophr Bull. 1983;9(2):193–212.

47. Andreasen NC, American Psychiatric Association, editors. Can schizophrenia be localized in the brain? Washington, DC: American Psychiatric Press; 1986. 87 p. (The Progress in psychiatry series).

48. Baiano M, David A, Versace A, Churchill R, Balestrieri M, Brambilla P. Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies. Schizophr Res. 2007 Jul;93(1–3):1–12.

49. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Am J Psychiatry. 2005 Dec;162(12):2233–45.

50. Sabri O, Erkwoh R, Schreckenberger M, Cremerius U, Schulz G, Dickmann C, et al. Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1997 Feb;38(2):181–8.

51. Yildiz A, Eryilmaz M, Gungor F, Erkilic M, Karayalcin B. Regional cerebral blood flow in schizophrenia before and after neuroleptic medication. Nucl Med Commun. 2000 Dec;21(12):1113–8.

52. Petitjean F. [Beginning schizophrenias: diagnosis and therapeutic sodalites: consensus conference, 23, 24 January 2003, Paris, Sainte-Anne's Hospital]. Fédération française de psychiatrie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (France), Conférence de consensus en psychiatrie, editors. Montrouge; Paris: John Libbey Eurotext ; Fédération Française de Psychiatrie; 2003.

53. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. N Engl J Med. 2004 Nov 25;351(22):2310–7.

54. Offret H. [Embryology of the eye and its adnexa]. Httpwwwem-Premiumcomlamauniv-Amufrdatatraitesop21-02948 [Internet]. [cited 2018 May 29]; Available from: http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/article/7633

55. Coscas R, Latrémouille C. [Vascular embryology]. Httpwwwem-Premiumcomlamauniv-Amufrdatatraitesage19-40100 [Internet]. 2009 Sep 4 [cited 2018 May 29]; Available from: http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/article/208459

56. Creuzet S, Etchevers H, Qui Buoc E, Aziz Alessi A. Embryology of the eye. In: Ophtalmologie pédiatrique : Rapport SFO 2017 [Internet]. Elsevier-Masson; 2017. p. 739–56. Available from: https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01586398

57. Geoffray A. [Pediatric Imaging and Ophthalmology] [Internet]. [cited 2018 May 29]. Available from: http://www.sfip-radiopediatrie.org/SFIPoldpages/EPUTRO00/GEOTRO00.HTM

58. Saraux H. [Anatomy and histology of the eye]. Paris; New York; Barcelone: Masson; 1982.

59. [Ocular semiology.pdf] [Internet]. [cited 2018 May 30]. Available from: http://www.sfo.asso.fr/files/files//02_SEMIOLOGIE_OCULAIRE_15sept08%5B1%5D.pdf

60. [Histology of the organs] [Internet]. [cited 2018 May 29]. Available from: https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=desc&vue=4&itm=114&g=1

61. Cheung CY, Ikram MK, Sabanayagam C, Wong TY. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension. Hypertens Dallas Tex 1979. 2012 Nov;60(5):1094–103.

62. Goto I, Katsuki S, Ikui H, Kimoto K, Mimatsu T. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebrovascular diseases. Stroke. 1975 Jun;6(3):263–9.

63. Ikram MK, Ong YT, Cheung CY, Wong TY. Retinal vascular caliber measurements: clinical significance, current knowledge and future perspectives. Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd. 2013;229(3):125–36.

64. Wong TY, Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. Lancet Lond Engl. 2007 Feb 3;369(9559):425–35.

65. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BEK, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Am J Epidemiol. 2009 Dec 1;170(11):1323–32.

66. Ikram MK, de Jong FJ, Bos MJ, Vingerling JR, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study. Neurology. 2006 May 9;66(9):1339–43.

67. Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, Prins ND, Hofman A, Breteler MMB, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. Brain J Neurol. 2006 Jan;129(Pt 1):182–8.

68. de Jong FJ, Schrijvers EMC, Ikram MK, Koudstaal PJ, de Jong PTVM, Hofman A, et al. Retinal vascular caliber and risk of dementia: the Rotterdam study. Neurology. 2011 Mar 1;76(9):816–21.

69. Wong TY, Kamineni A, Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Siscovick DS, et al. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the cardiovascular health study. Arch Intern Med. 2006 Nov 27;166(21):2388–94.

70. Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, Klein R, Klein BEK, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke. 2010 Jul;41(7):1349–55.

71. Zhang B, Li N, Kang J, He Y, Chen X-M. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy in fundus imaging, a review and update. Int J Ophthalmol. 2017 Nov 18;10(11):1751–8.

72. Arichika S, Uji A, Ooto S, Muraoka Y, Yoshimura N. Comparison of retinal vessel measurements using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography. Jpn J Ophthalmol. 2016 May;60(3):166–71.

73. Goldenberg D, Shahar J, Loewenstein A, Goldstein M. Diameters of retinal blood vessels in a healthy cohort as measured by spectral domain optical coherence tomography. Retina Phila Pa. 2013 Oct;33(9):1888–94.

74. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy. Neoplasia N Y N. 2000 Jan;2(1–2):9–25.

75. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. Nat Med. 2001 Apr;7(4):502–7.

76. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A Comparison of Modern High-Resolution Retinal Imaging Systems. Am J Ophthalmol. 2010 Jan;149(1):18–31.e2.

77. Lombardo M, Serrao S, Devaney N, Parravano M, Lombardo G. Adaptive Optics Technology for High-Resolution Retinal Imaging. Sensors. 2012 Dec 27;13(1):334–66.

78. Hermann B, Fernández EJ, Unterhuber A, Sattmann H, Fercher AF, Drexler W, et al. Adaptive-optics ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Opt Lett. 2004 Sep 15;29(18):2142–4.

79. Gueunoune S. [Comparison of retinal vascular caliber and cross-section in schizophrenic and control patients.] [Thèse d'exercice]. Aix Marseille Université; 2014.

80. Wong TY, Islam FMA, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, Castro C, et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Jun;47(6):2341–50.

81. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. Surv Ophthalmol. 2009 Feb;54(1):74–95.

82. Dervaux A, Laqueille X. [Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features]. L'Encephale. 2008 Jun;34(3):299–305.

83. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Wong TY, Tsai MY. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 2006 Jan;124(1):87–94.

84. Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, Klein R, Klein BEK, Mitchell P, et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 2008 Oct;126(10):1404–10.

85. Nguyen TT, Islam FMA, Farouque HMO, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, et al. Retinal vascular caliber and brachial flow-mediated dilation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Stroke. 2010 Jul;41(7):1343–8.

86. de Jong FJ, Vernooij MW, Ikram MK, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, et al. Arteriolar oxygen saturation, cerebral blood flow, and retinal vessel diameters. The Rotterdam Study. Ophthalmology. 2008 May;115(5):887–92.

87. Xing C, Klein BEK, Klein R, Jun G, Lee KE, Iyengar SK. Genome-wide linkage study of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. Hypertens Dallas Tex 1979. 2006 Apr;47(4):797–802.

88. Fahy SJ, Sun C, Zhu G, Healey PR, Spector TD, Martin NG, et al. The relationship between retinal arteriolar and venular calibers is genetically mediated, and each is associated with risk of cardiovascular disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Feb;52(2):975–81.

89. Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK, Schork AJ, Kendler KS, O'Donovan MC, et al. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. Am J Hum Genet. 2013 Feb 7;92(2):197–209.

90. Kensey KR. The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. Curr Med Res Opin. 2003;19(7):587–96.

91. Baleanu D, Ritt M, Harazny J, Heckmann J, Schmieder RE, Michelson G. Wall-to-lumen ratio of retinal arterioles and arteriole-to-venule ratio of retinal vessels in patients with cerebrovascular damage. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Sep;50(9):4351–9.

92. Hillard JG, Gast TJ, Chui TYP, Sapir D, Burns SA. Retinal Arterioles in Hypo-, Normo-, and Hypertensive Subjects Measured Using Adaptive Optics. Transl Vis Sci Technol. 2016 Aug;5(4):16.

93. Meixner E, Michelson G. Measurement of retinal wall-to-lumen ratio by adaptive optics retinal camera: a clinical research. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 2015 Nov;253(11):1985–95.

94. Sachdev P, Brodaty H, Rose N, Haindl W. Regional cerebral blood flow in late-onset schizophrenia: a SPECT study using 99mTc-HMPAO. Schizophr Res. 1997 Oct 30;27(2–3):105–17.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

Résumé

Introduction : La schizophrénie est une maladie fréquente et grave dont la physiopathologie est encore mal comprise. Des travaux ont mis en évidence la présence d'anomalies vasculaires cérébrales chez les schizophrènes. Partant du fait que le cerveau et la rétine partagent une embryologie, une anatomie et une physiologie communes, notre objectif était de rechercher des anomalies vasculaires rétiniennes sur la base d'images obtenues par clichés infrarouges, tomographie en cohérence optique et optique adaptative chez les patients schizophrènes en les comparant à des sujets sains. Nous avons essayé aussi de corréler nos résultats à ceux de l'imagerie nucléaire réalisée chez quelques malades.

Patients et Méthodes : Une étude prospective comparative cas-témoins monocentrique a été réalisée à l'hôpital de la Timone à Marseille sur une période allant de Novembre 2016 à Octobre 2017. Les malades étaient des schizophrènes recrutés à l'hôpital de la Conception et les témoins des sujets indemnes de pathologies psychiatriques. Tous les sujets ont bénéficié d'acquisitions en clichés infrarouges, tomographie en cohérence optique et optique adaptative aux deux yeux dans leurs hémi-rétines supérieure et inférieure. Les paramètres suivant ont été évalués : Diamètres artériolaire et veinulaire totaux, lumière artériolaire, Wall to Lumen Ratio (WLR). Certains malades ont bénéficié d'une tomographie cérébrale par émission monophotonique (SPECT).

Résultats : 22 patients ont été inclus dans notre étude (11 malades et 11 sujets sains), tous de sexe masculin, l'âge moyen était de 34,55 ans dans le groupe des malades versus 36,09 ans dans le groupe sain. En optique adaptative, la comparaison en analyse univariée du WLR montre une différence significative entre les deux groupes (Malades : 0,261 ; Témoins : 0,29 ; p= 0,008), la comparaison du diamètre veinulaire montre une différence significative entre les deux groupes dans le sens d'un diamètre plus important dans le groupe malade (Malades : 140,073 µm ; Témoins : 127,946 µm ; $p < 0,001$). Les analyses des diamètres transversal et vertical veinulaires, mesurés respectivement sur le clichés infrarouges et OCT montrent une différence significative entre les deux groupes (en OCT, Malade : 146,8 µm ; Témoins : 131,7 µm ; p = 0.013 et en lumière infrarouge Malade : 154,3 µm ; Témoins : 140,7 µm ; p = 0.025). Des anomalies de perfusion corticale ont été retrouvées au SPECT chez les malades

Conclusion : Bien que le pouvoir statistique de notre étude apparaisse faible, une dilatation veineuse rétinienne a été constatée chez les sujets schizophrènes quelle que soit la technique d'imagerie utilisée. Le paramètre WLR, étudié pour la première fois dans cette pathologie, semble abaissé chez les sujets malades. La responsabilité éventuelle des facteurs de confusion dans ces anomalies reste à élucider par des études complémentaires de plus grande puissance. La concordance de présence d'anomalies vasculaires rétiniennes et de perfusion cérébrale chez les schizophrènes suggère la présence d'une vasculopathie dans la schizophrénie. Le rôle que celle-ci peut jouer dans la physiopathologie de la maladie est à éclaircir.

Mots Clés : Schizophrénie, Calibre vasculaire, Rétine, Optique adaptative, Tomographie en cohérence optique, Imagerie Nucléaire, Wall-to-lumen Ratio